ӘЛ-ФАРАБИ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ УНИВЕРСИТЕТІ
БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ БИОТЕХНОЛОГИЯ ФАКУЛЬТЕТІ
МОЛЕКУЛАЛЫҚ БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ ГЕНЕТИКА КАФЕДРАСЫ

Пән атауы: Геномика және молекулалық диагностика

Дәріс 6

Геномиканың медицинадағы негізгі бағыттары.
Оның адам ауруларын диагностикалауда, емдеуде және алдын алудағы негізгі бағыттарын түсіндіріңіз

Лектор: б.ғ.к., Алтыбаева Н.А.

Дәрістің мақсаты: заманауи медициналық геномиканың теориялық негіздері мен клиникалық қолданылуын толық түсіндіру; адам ауруларын диагностикалауда, дербестелген терапияда және профилактикада геномдық технологиялардың (NGS, WES, WGS, CRISPR, NIPT) атқаратын орнын жүйелеу.

Оқыту нәтижелері

Дәрісті меңгергеннен кейін магистрант:

1. Медициналық геномиканың негізгі бағыттары мен ғылыми міндеттерін сипаттай алады.
2. Моногендік және мультифакторлық аурулардың генетикалық негіздерін түсіндіре алады.
3. Геномдық технологиялардың адам ауруларын диагностикалаудағы қолданылуын талдай алады.
4. Генетикалық варианттардың аурудың даму қаупіне және клиникалық көрінісіне әсерін бағалайды.
5. Фармакогеномиканың дәрілік препараттарға жеке жауапты анықтаудағы маңызын түсіндіре алады.
6. Дербестендірілген медицина мен нысаналы терапияның молекулалық негіздерін сипаттай алады.
7. Генетикалық скрининг пен профилактикалық диагностиканың негізгі қағидаларын ажырата алады.
8. Медициналық геномикадағы биоэтикалық және генетикалық қауіпсіздік мәселелерін талдай алады.

Дәрістің жоспары

1. Медициналық геномиканың ғылыми негіздері және адам ауруларының генетикалық этиологиясы.
2. Геномдық технологиялардың ауруларды диагностикалау мен дербестендірілген емдеудегі қолданылуы.
3. Фармакогеномика, генетикалық скрининг және аурулардың алдын алудағы геномдық зерттеулердің маңызы.

Медициналық геномика - адам геномының құрылымын, функциясын, геномдық өзгерістердің өзара әрекеттесуін және олардың аурулар патогенезіндегі рөлін зерттейді. Классикалық генетика жекелеген гендерді немесе тұқым қуалайтын моногенді синдромдарды зерттесе, геномика бүкіл ДНҚ тізбегін (3 миллиард нуклеотид жұптарын), экзондық және интрондық аймақтарды, эпигенетикалық маркерлерді және олардың қоршаған орта факторларымен байланысын кешенді түрде қарастырады.

Аурулар патогенезін анықтайтын негізгі геномдық вариациялар:

- SNP (Single Nucleotide Polymorphism) - Бір нуклеотидті полиморфизмдер: ДНҚ тізбегіндегі жалғыз нуклеотидтің ауысуы. Ағзаның кең тараған мультифакторлы ауруларға (қант диабеті, гипертония, атеросклероз) бейімділігін білдіреді.

- CNV (Copy Number Variation) - Көшірме санының вариациялары: ДНҚ фрагменттерінің делециясы (жоғалуы) немесе дупликациясы (екі еселенуі). Жүйке жүйесінің аурулары мен туа біткен аномалияларда маңызды.

- Соматикалық мутациялар: Ағзаның өмір сүру процесінде тек белгілі бір тіндерде пайда болатын, тұқым қуаламайтын, бірақ онкологиялық қайта құрылулардың негізі болып табылатын өзгерістер.

Классикалық және геномдық медицинаның салыстырмалы сипаттамасы

Параметр	Классикалық генетика	Геномдық медицина
Зерттеу нысаны	Жекелеген гендер, хромосомалар	Бүкіл геном (3 миллиард н.ж.), эпигеном, транскриптом
Зерттеу әдістері	Мендельдік талдау, Кариотиптеу, Сэнгер секвенирлеуі, ПТР	Жоғары өнімді секвенирлеу (NGS), WES, WGS, микрочиптер
Нозология түрі	Сирек моногенді аурулар, хромосомалық аберрациялар	Мультифакториалды (полигенді), онкологиялық, сирек дерттер
Клиникалық парадигма	Аурудың симптоматикалық реактивті емі	Жекелендірілген, алдын ала болжамды (предиктивті) медицина

Диагностикадағы геномика. Моногенді және сирек (орфанды) аурулар диагностикасы

Заманауи геномдық диагностика дәстүрлі «фенотиптік» (симптомдарға қарап) диагноз қоюдан аурудың ***молекулалық-генетикалық себебін*** табуға көшті. Бұрын сирек кездесетін патологияны анықтау жылдарға созылатын. NGS (Next-Generation Sequencing - Жаңа буын секвенирлеу) бұл процесс уақытын шұғыл қысқартты:

- **WES (Whole Exome Sequencing - Толық экзомды секвенирлеу):** Ақуыз кодтайтын экзондарды (геномның 1–2%–ын) талдайды. Белгілі патогенді мутациялардың ~85%–ы осы аймақта орналасқан.





- **WGS (Whole Genome Sequencing - Толық геномды секвенирлеу):** Барлық ДНҚ–ны, соның ішінде интрондар мен регуляторлық тізбектерді толық секвенирлейді.

Онкогеномика

Дәстүрлі патологияда қатерлі ісіктер мүшелер мен тіндердің зақымдануы бойынша (мысалы, өкпе ісігі, сүт безі ісігі) жіктелсе, заманауи онкогеномика ісікті онда жиналған соматикалық ***мутациялар мен генетикалық аберрациялардың*** профиліне қарай жіктейді. Онкогеномика дәстүрлі органоспецификалық (ісіктің қай органда орналасқанына негізделген) емдеуден дербестелген (персонализацияланған) медицинаға өтуге мүмкіндік береді. Ісік түріне емес, ондағы белгілі бір мутацияға қарсы мақсатты (таргетті) терапия тағайындалады. Қатерлі ісік дамуы үшін жасуша геномында белгілі бір мутациялардың жинақталуы қажет. Бұл мутациялар ***екі негізгі функционалды топқа*** бөлінеді:

Драйверлік мутациялар (Driver mutations):

- Жасушаның бақылаусыз бөлінуін, апоптоздан (бағдарламаланған жасуша өлімінен) қашуын, ангиогенезді (жаңа қантамырлардың өсуін) және метастазданудуы тікелей қоздыратын негізгі генетикалық ақаулар.
- Негізгі гендер: **Протоонкогендер** (активтенгенде онкогенге айналады: KRAS, BRAF, EGFR, PIK3CA, MYC) және **онкосупрессорлар** (инактивацияланғанда ісік басылмайды: TP53, BRCA1, BRCA2, PTEN, APC).

Пассажирлік мутациялар (Passenger mutations):

- ДНҚ репарациясы жүйесінің бұзылуынан немесе геномдық тұрақсыздықтан қатар пайда болатын жанама, ісіктің өсуіне тікелей әсер етпейтін мутациялар.

Негізгі биомаркерлер мен клиникалық мисалдар:

Ген / Биомаркер	Мутация немесе аберрация түрі	Ісік түрі	Таргетті терапия / Дәрілік зат
EGFR	Экзон 19 делециясы, L858R мутациясы	Өкпенің ұсақ жасушалы емес ісігі (NSCLC)	Гефитиниб, Эрлотиниб, Осимертиниб
BRAF	V600E мутациясы	Тері меланомасы, тоқ ішек ісігі	Вемурафениб, Дабрафениб
HER2/neu (ERBB2)	көшірме санының көбеюі	Сүт безі ісігі, асқазан ісігі	Трастузумаб (Герцептин), Пертузумаб
ALK / ROS1	Гендердің гибридті транслокациясы (fusions)	Өкпе аденокарциномасы	Кризотиниб, Алектиниб
BRCA1 / BRCA2	Тұқым қуалайтын немесе соматикалық мутациялар	Аналық без, сүт безі, ұйқы безі ісігі	PARP-ингибиторлары (Олапариб)
MSI-H / dMMR	Микросателлитті тұрақсыздық	Әртүрлі солидті ісіктер	Иммунотерапия (Пембролизумаб / PD-1 ингибиторлары)

Сұйық биопсия

Дәстүрлі ткандік (хирургиялық) биопсияның бірнеше үлкен кемшілігі бар: ол инвазивті (ауырсыну, асқыну қаупі), ісіктің тек бір бөлігін ғана қамтиды (ісікішілік гетерогенділікті толық көрсетпейді) және оны жиі қайталау мүмкін емес.

Сұйық биопсия (Liquid Biopsy) - бұл пациенттің биологиялық сұйықтықтарын (негізінен веноздық қанды, сондай-ақ зәрді, жұлын сұйықтығын немесе плевральды экссудатты) талдау арқылы ісік маркерлерін анықтаудың минималды инвазивті әдісі.

Сұйық биопсияда зерттелетін негізгі молекулалық объектілер:

1. ***ctDNA (circulating tumor DNA - циркуляцияланатын ісік ДНҚ-сы):***
   - Қан плазмасындағы cfDNA-ның (бос ДНҚ) құрамындағы ісік жасушаларынан бөлінген ДНҚ фрагменттері (ұзындығы ~160-170 нуклеотид жуптары).
   - Қанға ісік жасушаларының апоптозы, некрозы немесе активті секрециясы арқылы түседі.
   - Жартылай ыдырау кезеңі өте қысқа (18 минуттан 2 сағатқа дейін), бұл ісіктің нақты уақыттағы (real-time) геномдық күйін көрсетеді.
2. ***CTC (Circulating Tumor Cells - циркуляцияланатын ісік жасушалары):***
   - Біріншілік ісіктен бөлініп, қан ағысына түскен және метастазданууға жауапты жиынтық жасушалар. Сандық жағынан өте аз (1 мл қанда 1-10 жасуша).
3. ***Экзосомалар және микровезикулалар:***
   - Ісік жасушалары бөлетін, құрамында РНҚ (микроРНҚ, мРНҚ) және ақуыздары бар мембраналық көпіршіктер.

Дәстүрлі биопсиямен салыстыру

Параметр	Тіндік (дәстүрлі) биопсия	Сұйық биопсия
Процедура	Инвазивті (хирургиялық, пункция)	Аз инвазивті (стандартты веноздық қан алу)
Қайталап алу	Күрделі, пациентке ауыр, қауіпті	Кез келген уақытта қайталап алуға болады
Ісік гетерогенділігі	Тек биопсия алынған нүктелік аймақты көрсетеді	Бастапқы ісік пен барлық метастаздардан түскен ДНҚ-ны қамтиды
Мониторинг	Динамикалық бақылау жасау қиын	Емнің тиімділігін нақты уақытта (real-time) бақылауға қолайлы
Аналитикалық сезімталдық	Жоғары (тін үлгісі жеткілікті)	Жоғары сезімталдық технологияларды (ddPCR, deep NGS) талап етеді

МЕДИЦИНАЛЫҚ ГЕНОМИКА БАҒЫТТАРЫНЫҢ САЛЫСТЫРМАЛЫ КЕСТЕСІ

Бағыт	Негізгі технологиялар	Клиникалық мақсаты мен нәтижесі
Диагностика	NGS, WES, WGS, NIPT, Liquid Biopsy	Аурудың дәл молекулалық диагнозын қою, хромосомалық және гендік ақауларды ерте анықтау.
Емдеу (Терапия)	Фармакогеномика, Таргеттік терапия, CRISPR/Cas9, CAR-T, AAV-векторлар	Препараттың жеке дозасын таңдау, ісікке нақты ем жасау, гендік деңгейде айықтыру.
Алдын алу (Профилактика)	PRS (Polygenic Risk Score), Carrier Screening, BRCA тестілеу	Аурудың даму қаупін алдын ала есептеу, өмір салтын өзгерту, тұқым қуалау қаупін алдын алу.

Емдеудегі геномика (Терапия): Фармакогеномика, таргетті терапия және геномды редакциялау

Геномика медицинада "барлығына бірдей ем" (one-size-fits-all) концепциясынан бас тартып, терапияны индивидуализациялауға мүмкіндік береді.

Фармакогеномика

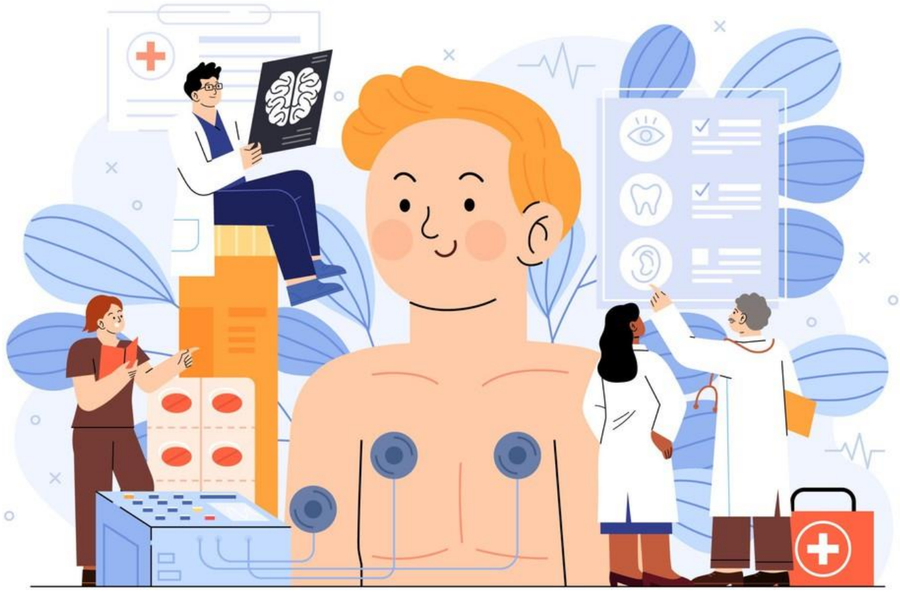
Фармакогеномика пациенттің генотипіне байланысты дәрілік заттардың фармакокинетикасы мен фармакодинамикасын зерттейді.

- Цитохром P450 (CYP450) полиморфизмі: CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 гендеріндегі SNP варианттары емделушілерді Poor, Intermediate, Extensive, Ultrafast metabolizers топтарына бөледі.
- Клиникалық мысалдар:
  - VKORC1 және CYP2C9 генотипіне байланысты Варфарин дозасын есептеу.
  - HLA-B*5701 аллелі бар пациенттерде Абакавирге (АИТВ терапиясы) ауыр гиперсезімталдық реакциясының алдын алу.
  - TPMT және NUDT15 гендерін бағалау арқылы тиопуриндердің токсикалық әсерін азайту.

Емдеудегі геномика (Терапия): Фармакогеномика, таргетті терапия және геномды редакциялау

Таргетті және геномдық терапия

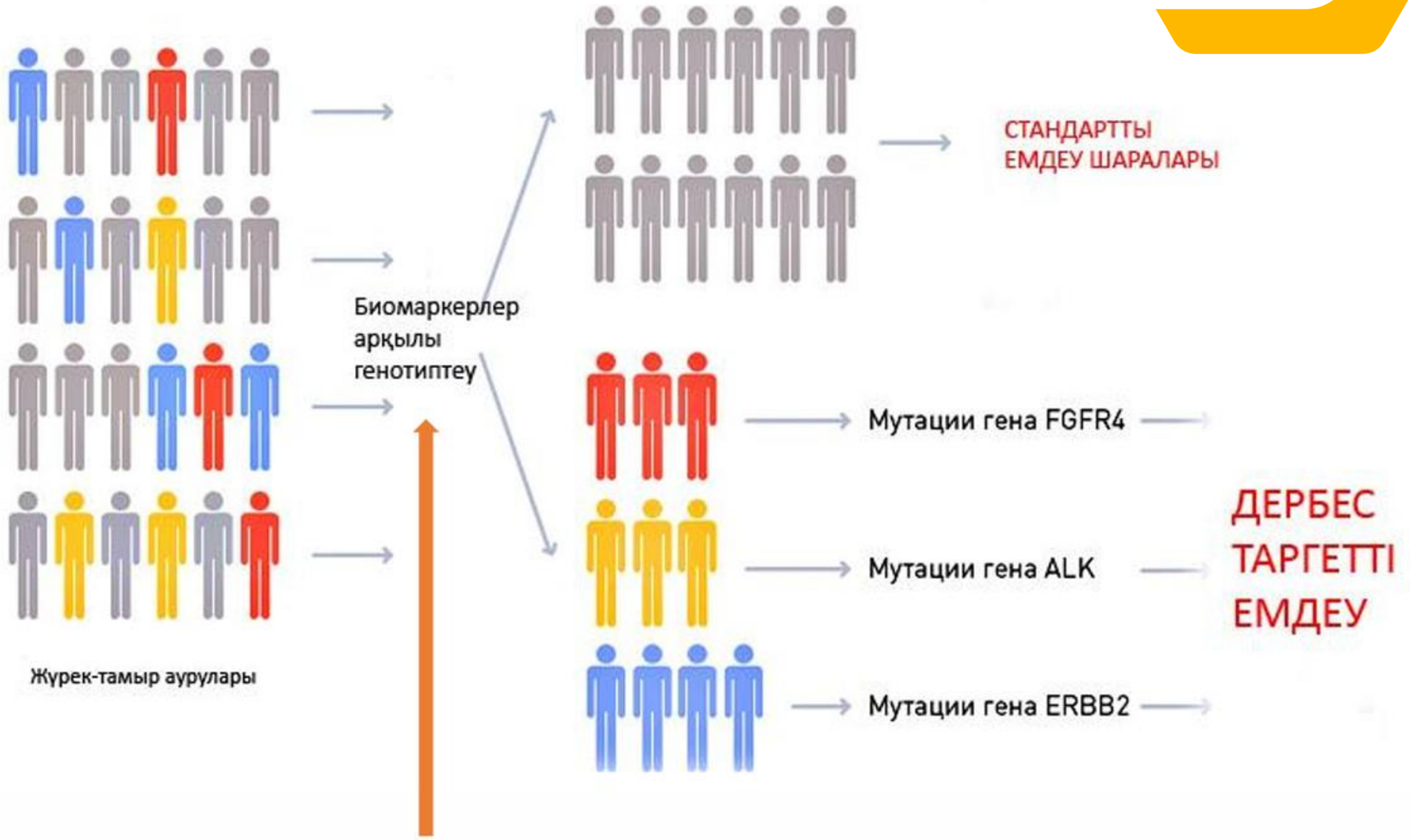
- Ісіктегі немесе зақымдалған тіндегі белгілі бір мутантты нәруызға селективті әсер ету (мысалы, HER2 оң сүт безі ісігінде Трастузумаб, BRAF V600E мутациясында Вемурафениб).
- ***РНҚ-терапия:*** Антисенстік олигонуклеотидтер (ASO, мысалы, Жұлын бұлшықет атрофиясындағы Нусинерсен) және шағын интерферирлеуші РНҚ (siRNA, мысалы, Инклисиран).



Геномды редакциялау

- ***CRISPR/Cas9, Base Editing, Prime Editing:*** ДНҚ тізбегіндегі патогенді мутацияларды белгілі локуста дәл түзету технологиялары.
- Орақ жасушалы анемия мен бета-талассемияны емдеуге арналған ***ex vivo CRISPR-терапиясы*** (Casgevy/exagamglogene autotemcel), сондай-ақ онкогематологиядағы ***CAR-T жасушалық терапиясы.***

Геномдық медицина дәстүрлі "барлық пациентке стандартты ем" парадигмасынан бас тартып, терапияны индивидуализациялауға және молекулалық-генетикалық нысаналарға тікелей әсер етуге бағытталған.



ПТР әдісі, Секвенирлеу әдісі, ДНҚ-биочип арқылы диагностикалау әдісі, Блот-гибридизация әдісі және т.б.

АЛДЫН АЛУДАҒЫ ГЕНОМИКА (ПРОФИЛАКТИКА)

Геномдық профилактика - бұл клиникалық симптомдар пайда болғанға дейін адамның жеке молекулалық-генетикалық бейімділігін бағалап, аурудың алдын алуға немесе оның манифестациясын (көрініс табуын) барынша бөгеуге бағытталған заманауи ***предиктивті медицинаның басты концепциясы.***

Предиктивті медицина адам геномындағы ДНҚ тестілеу әдістерін қолдану арқылы патофизиологиялық өзгерістерге және моногендік немесе мультифакториалды ауруларға тұқым қуалайтын бейімділікті талдауға негізделген.

Геномдағы белгілі бір гендердегі патогенді мутациялар аурудың даму қаупін күрт арттырады. Мысалы, ***BRCA1 және BRCA2*** гендеріндегі мутациялар әйелдерде сүт безі қатерлі ісігінің (70-80%-ға дейін) және аналық без ісігінің (40-50%-ға дейін) даму қаупін едәуір жоғарылатады. Бұл мутацияларды ерте анықтау мРТ/маммографиялық скринингті ерте жастан бастауға, сондай-ақ профилактикалық хирургиялық редукциялық стратегияларды (мастэктомия, сальпинго-оофорэктомия) жоспарлауға мүмкіндік береді. Сонымен қатар, ДНҚ-ның репарация гендеріндегі ***(MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)*** патогенді вариациялармен байланысты ***Линч синдромы колоректалды ісік пен эндометрий ісігінің*** жоғары қаупін тудырады. Бұл жағдайда колоноскопиялық скринингтік тексерулер стандартты жастан әлдеқайда ерте (20–25 жастан бастап) әрі жиі аралықта жүргізіледі.

ПОЛИГЕНДІК ТӘУЕКЕЛ ШКАЛАЛАРЫ (POLYGENIC RISK SCORES - PRS)

Созылмалы мультифакториалды патологиялардың басым бөлігі (жүректің ишемиялық ауруы, 2-типті қант диабеті, Альцгеймер ауруы, эссенциалды артериялық гипертензия, атеросклероз) моногенді сипатқа ие емес. Олар бүкіл геном бойында орналасқан мыңдаған төмен пенетрантты нуклеотидтік вариациялардың (SNP - Single Nucleotide Polymorphisms) жиынтық эффектісінен қалыптасады.

- GWAS (Genome-Wide Association Studies) толық геномдық ассоциативті зерттеулерінің үлкен дерекқорлары негізінде биоинформатикалық алгоритмдер мен математикалық модельдер жасалады. Пациенттің ДНҚ-сындағы әрбір жекелеген SNP-тің ауру қаупіне қосқан салмақтық коэффициенті жинақталып, бірыңғай сандық ***PRS (Polyoftenic Risk Score)*** көрсеткіші есептеледі.
- Популяциялық бөлініс бойынша PRS нәтижесі жоғарғы перцентильге (мысалы, қауіп-қатері ең жоғары топтағы 5% индивидтер) кіретін пациенттерді өмірдің ерте кезеңінде топтарға жіктеуге болады. Осындай жоғары тәуекел тобындағы тұлғаларға арнайы превентивті интервенциялар тағайындалады: өмір салтын қарқынды модификациялау, ерте фармакопрофилактика (мысалы, липидті төмендететін статиндерді ерте тағайындау) және мақсатты органдарды жекелендірілген жиілікпен мониторингтеу.

Бағыт	Негізгі технологиялар	Клиникалық мақсаты мен нәтижесі
Диагностика	NGS, WES, WGS, NIPT, Liquid Biopsy	Аурудың дәл молекулалық диагнозын қою, хромосомалық және гендік ақауларды ерте анықтау.
Емдеу (Терапия)	Фармакогеномика, Таргеттік терапия, CRISPR/Cas9, CAR-T, AAV-векторлар	Препараттың жеке дозасын таңдау, ісікке нүктелі соққы беру, гендік деңгейде айықтыру.
Алдын алу (Профилактика)	PRS (Polygenic Risk Score), Carrier Screening, BRCA тестілеу	Аурудың даму қаупін алдын ала есептеу, өмір салтын өзгерту, тұқым қуалау қаупін алдын алу.

4П КОНЦЕПЦИЯСЫНА БАҒЫТТАЛҒАН МЕДИЦИНА:

Заманауи геномика медицинаны дәстүрлі «симптомдарды емдеуден» ***4P-медицинасы*** концепциясына көшірді:

- Предиктивті (немесе болжамды)
- Превентивті (немесе профилактикалық)
- Персональды (дербес)
- Партисипативті (пациенттің өзі белсенді қатысатын)



4П КОНЦЕПЦИЯСЫНА БАҒЫТТАЛҒАН МЕДИЦИНА:

4Р-медицина ұғымын алғаш рет жүйелеп, ғылыми-клиникалық айналымға енгізген - АҚШ-тағы Системді биология институтының негізін қалаушы, профессор ***Лирой Худ (Leroy Hood).*** ***Концепцияның түпкі мақсаты*** - органдар мен тіндердің органикалық зақымдануын күтпей, ауруды молекулалық-генетикалық деңгейде болжау, алдын алу және әрбір адамның жеке биологиялық ерекшелігіне сай емдеу болып табылады.

4Р-медицина концепциясы - заманауи биомедицинаны сипаттайтын, реактивті емдеуден превентивті және молекулалық-бағытталған модельге көшіретін стратегиялық бағыт. Бұл концепцияны клиникалық практикаға нәтижелі енгізу тек молекулалық-генетикалық және цифрлық инфрақұрылымның дамуына ғылыми баға беруді емес, сонымен бірге қоғамдағы биоэтикалық нормаларды, пациент құқықтарын, геномдық деректерді қорғау тетіктері мен құқықтық заңнамаларды қатар жетілдіруді талап етеді.



1. PREDICTIVE (ПРЕДИКТИВТІ / БОЛЖАМДЫ)

Предиктивті медицина - пациентте аурудың патофизиологиялық белгілері пайда болғанға дейін оның жеке ДНҚ профилі мен биомаркерлерін талдау арқылы патологиялардың даму қаупін алдын ала есептеу.

- ***Моногендік патологиялар болжамы:*** Геномдағы жоғары пенетрантты мутацияларды анықтау. Маңызды мысалдардың бірі - BRCA1 және BRCA2 гендеріндегі патогенді вариациялар. Бұл мутациялардың болуы әйелдерде сүт безі (70-80%-ға дейін) және аналық без рагының (40-50%-ға дейін) даму тәуекелін күрт арттырады. Сонымен қатар, ДНҚ репарациясы гендеріндегі (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) мутациялармен байланысты Линч синдромы колоректалды онкологияның ерте дамуын дәл болжауға мүмкіндік береді.
- ***Мультифакториалды аурулар және Полигендік тәуекел шкалалары (PRS):*** Созылмалы полигендік патологиялар (жүректің ишемиялық ауруы, 2-типті қант диабеті, Альцгеймер ауруы, эссенциалды артериялық гипертензия) геном бойында орналасқан мыңдаған төмен пенетрантты нуклеотидтік вариациялардың (SNP - Single Nucleotide Polymorphisms) жиынтық эффектісінен қалыптасады. GWAS (Genome-Wide Association Studies) дерекқорлары негізінде есептелетін PRS (Polygenic Risk Scores) көрсеткіші пациенттің бейімділігін сандық перцентиль бойынша бағалауға және популяциялық бөліністе жоғары қауіп тобын анықтауға жол ашады.

2. PREVENTIVE (ПРОФИЛАКТИКАЛЫҚ / АЛДЫН АЛУ)

Предиктивті талдау нәтижесінде анықталған генетикалық бейімділіктер негізінде аурудың манифестациясын (көрініс табуын) бұғаттауға немесе оның дамуын барынша баяулатуға бағытталған мақсатты шаралар кешені.

- ***Жекелендірілген профилактикалық стратегиялар:*** Дәстүрлі жалпылама кеңестердің орнына пациенттің генетикалық метаболизміне негізделген интервенциялар жасалады. Сүт безі рагына BRCA1/2 бойынша жоғары қаупі бар әйелдерге маммографиялық немесе мРТ-скринингті ерте жастан бастау, ал Линч синдромы бар пациенттерге колоноскопиялық бақылауды 20-25 жастан жиілікпен жүргізу
- тағайындалады.

  Нутригеномика және ерте фармакопрофилактика: Пациенттің нутригеномикалық картасына сәйкес диетаны модификациялау және PRS бойынша атеросклероз немесе коронарлық патологиялар тәуекелі жоғары топтарға липидті төмендететін медикаментозды терапияны (мысалы, статиндерді) ерте жастан енгізу.

3. PERSONALIZED (ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯЛАНҒАН / ДЕРБЕСТЕНДІРІЛГЕН)

Медицинадағы «барлығына бірдей ем» (one-size-fits-all) стандартынан бас тартып, диагностика мен терапияны пациенттің бірегей молекулалық-генетикалық, фенотиптік және метаболикалық профиліне сәйкес бейімдеу.

- ***Фармакогеномика:*** Дәрілік заттардың фармакодинамикасы мен фармакокинетикасы геномдық вариацияларға байланысты. Мысалы, бауырдағы басты метаболизмдік ферменттерді кодтайтын цитохром P450 гендер жүйесінің (CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9) полиморфизмдеріне байланысты пациенттер «баяу», «аралық» немесе «ультражылдам» метаболизаторлар болып бөлінеді. Бұл препараттардың тиімді дозасын дәл есептеуге және уытты жанама әсерлердің алдын алуға мүмкіндік береді.
- ***Таргетті және геномдық терапия:*** Онкологияда ісіктің молекулалық генотипін анықтау арқылы белгілі бір соматикалық мутацияларға (EGFR, BRAF V600E, HER2/neu, ALK) қарсы бағытталған моноклоналды антиденелер мен тирозинкиназа ингибиторларын тағайындау. Сондай-ақ моногендік патологияларды CRISPR/Cas9 негізді геномды редакциялау немесе векторлы гендік терапия арқылы емдеу.

4. PARTICIPATORY (ПАРТИСИПАТИВТІ / ҚАТЫСУШЫЛЫҚ)

Пациенттің өз денсаулығын басқаруда пассивті бақылаушы емес, ақпараттандырылған, белсенді әрі жауапты қатысушыға айналуы. Дәрігер мен пациент арасындағы қарым-қатынас серіктестік модельге ауысады.

- ***Цифрлық медицина және өзін-өзі бақылау:*** Пациенттердің жеке геномдық тестілеу нәтижелерімен (Direct-to-Consumer ДНҚ-тесттер), киетін смарт-гаджеттер (smart watch, CGMS - глюкозаны үздіксіз мониторингтеу жүйелері) беретін биометрикалық деректермен жұмыс істеуі.
- ***Денсаулық сауаттылығы (Health Literacy):*** Пациент өзінің молекулалық тәуекелдерін түсініп, дәрігермен бірлесе отырып өмір салтын өзгерту немесе терапия схемасын таңдау бойынша саналы шешім қабылдайды.

4P-МЕДИЦИНАНЫҢ БИОЭТИКАЛЫҚ, ЗАҢНАМАЛЫҚ ЖӘНЕ ӘЛЕУМЕТТІК АСПЕКТІЛЕРІ

4P-медицинасы мен геномдық технологиялардың клиникаға кеңінен енуі фундаменталды моральдық-этикалық, құқықтық және әлеуметтік қайшылықтарды тудырады. Бұл мәселелер халықаралық биоэтикада ELSI (Ethical, Legal, and Social Implications) концепциясы шеңберінде қарастырылады.

1. Геномдық деректердің құпиялылығы мен биоқауіпсіздік

Адам геномы - жеке тұлғаны толық деанонимизациялауға мүмкіндік беретін, өмір бойы өзгермейтін, бірегей биометрикалық және отбасылық ақпарат.

Геномдық секвенирлеу деректерін, биобанктерді (biobanks) және электронды денсаулық сақтау карталарын цифрландыру кибершабуылдар мен биоинформатикалық деректердің ағып кету (data breach) тәуекелін тудырады. ДНҚ ақпараты тек тұлғаның өзіне емес, оның биологиялық туыстарына да қатысты болғандықтан, құпиялылықты бұзу бірнеше ұрпақтың генетикалық статусын ашып қоюы мүмкін.

2. ГЕНЕТИКАЛЫҚ ДИСКРИМИНАЦИЯ ҚАУПІ

Пациенттің фенотиптік белгілері әлі білінбеген, бірақ геномында ауыр патологияларға немесе мультифакториалды ауруларға тәуекел жоғары болған жағдайда, бұл ақпараттың үшінші тараптарға қолжетімді болу қаупі бар.

- Сақтандыру компаниялары генетикалық тәуекелі жоғары адамдарға сақтандыру полисінің бағасын көтеруі немесе сақтандырудан бас тартуы мүмкін. Ал жұмыс берушілер созылмалы дерттерге бейім қызметкерлерді жұмысқа алудан бас тартуы мүмкін.
- Бұл мәселені шешу үшін заңнамалық шектеулер енгізілуде. АҚШ-та қабылданған GINA (Genetic Information Nondiscrimination Act) заңы сақтандыру компаниялары мен жұмыс берушілерге адамның генетикалық ақпараты негізінде дискриминация жасауға қатаң тыйым салады. Ұқсас нормалар халықаралық деңгейде Адам геномы және адам құқықтары туралы жалпыға бірдей декларацияда (ЮНЕСКО) бекітілген.

3.СОМАТИКАЛЫҚ ЖӘНЕ ҰРЫҚ ЖАСУШАЛАРЫН (GERMLINE) РЕДАКЦИЯЛАУ

CRISPR/Cas9, TALEN, Base Editing сияқты геномды редакциялау технологияларының пайда болуы биоэтикада жаңа пікірталас тудырды:

- ***Соматикалық редакциялау:*** Тек пациенттің белгілі бір мүшесіндегі (мысалы, сүйек кемігінің діңгекті жасушаларындағы) гендік ақауды түзету. Өзгерістер болашақ ұрпаққа берілмейді, созбалы немесе өмірге қауіпті ауруларды емдеуде терапевтикалық тұрғыдан этикалық оң бағаланады.
- ***Герминативті (ұрық жасушалық) редакциялау:*** Эмбрион, зигота немесе гаметалар деңгейінде ДНҚ-ны өзгерту. Бұл өзгерістер пациенттің барлық кейінгі ұрпағына беріледі. Бұл бағыт «дизайнерлік нәрестелер» (designer babies) концепциясына, терапевтикалық шектен өтіп, физикалық/интеллектуалды белгілерді жасанды жақсартуға (genetic enhancement) және эвгеникалық тенденцияларға жол ашуы мүмкін. Сол себепті герминативті редакциялауға қазіргі уақытта халықаралық биоэтикалық мораторийлер қойылған.

4.ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ АЯСЫНДАҒЫ ТЕҢСІЗДІК (HEALTH EQUITY)

4P-медицинасының жоғары өнімді технологиялары, WGS/WES секвенирлеу, таргетті онкопрепараттар және жекелендірілген гендік терапия (құны жүздеген мыңнан миллиондаған долларға дейін жететін) өте қымбат медициналық ресурстар болып табылады. Бұл технологиялардың қымбаттығы дамыған және дамушы елдер арасында, сондай-ақ қоғам ішіндегі әлеуметтік таптар арасындағы медициналық көмектің сапасы мен өмір сүру ұзақтығының алшақтығын одан әрі тереңдетіп, ***әлеуметтік қайшылық*** тудыруы мүмкін.

ҚОРЫТЫНДЫ

Медициналық геномика фундаменталды ғылыми ізденістерден клиникалық практиканың күнделікті ажырамас құралына айналды. Ол дәрігерге ауру салдарымен ғана күреспей, патологияның біріншілік себебін молекулалық деңгейде басқаруға, жеке емдеу хаттамаларын құруға және ауру дамымай тұрып оның алдын алуға мүмкіндік береді. Геномдық медицинаның болашағы омикстік технологияларды, үлкен деректерді (Big Data) және биоинформатиканы денсаулық сақтаудың заңнамалық әрі биоэтикалық нормаларымен тығыз интеграциялау арқылы адам өмірінің сапасы мен белсенді ұзақтығын арттыруда жатыр.

ӨЗІН-ӨЗІ ТЕКСЕРУГЕ АРНАЛҒАН СҰРАҚТАР

1. Медициналық геномиканың негізгі міндеттері қандай?
2. Моногендік және мультифакторлық аурулардың айырмашылығы неде?
3. Геномдық технологиялар тұқым қуалайтын ауруларды анықтауда қалай қолданылады?
4. Генетикалық варианттардың патогендік маңызы қалай бағаланады?
5. Дербестендірілген медицина дегеніміз не?
6. Фармакогеномиканың клиникалық маңызы қандай?
7. Генетикалық скринингтің аурулардың алдын алудағы рөлі қандай?
8. Медициналық геномикада қандай биоэтикалық мәселелер туындайды?

ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. Берсімбаев Р. І. Молекулалық биология. – Алматы: Қазақ университеті, 2016.
2. Муминов Т. А., Куандыко Е. У. Основы молекулярной биологии: курс лекций. – Алматы: ССК, 2017.
3. Льюин Б. Гены. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2012.