



ООО ЭксДжен Сайбернетикс
www.xgen.ru

xGenCloud

- облачный сервис для автоматической интерпретации результатов генетических анализов и формирования заключения

Авторы и разработчики:

к.м.н. Угаров И.В.,

к.м.н. Литвинова М.М.

e-mail: iugarov@yandex.ru

mariya.litvinova@gmail.com

Thymine

Guanine

Cytosine

Nitrogenous base



xGenCloud

online - сервис

- предназначен для
- ✓ автоматического формирования списка генов для дальнейшего генетического анализа с учетом фенотипических признаков, семейного анамнеза, фармакологических препаратов, принимаемых пациентом, и факторов среды
- ✓ автоматического формирования заключения по результатам проведённого генетического тестирования

Thymine

Guanine

Cytosine

Nitrogenous base

Base pair

КОМУ ЭТО ДОЛЖНО БЫТЬ ИНТЕРЕСНО?

- ВРАЧИ-ГЕНЕТИКИ
- ЦЕНТРЫ и ЛАБОРАТОРИИ ДНК-ДИАГНОСТИКИ
- МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ КОНСУЛЬТАЦИИ
- ЧАСТНЫЕ КЛИНИКИ, ПРЕДЛАГАЮЩИЕ УСЛУГИ
ПО ПРОВЕДЕНИЮ ГЕНЕТИЧЕСКОГО
ОБСЛЕДОВАНИЯ
- ЦЕНТРЫ РЕПРОДУКЦИИ
- НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЕ ИНСТИТУТЫ

Система ориентирована на врачей различных специальностей, проводящих профилактику многофакторных заболеваний у наблюдаемых ими пациентов, позволяет правильно назначить генетическое тестирование и получить развёрнутое заключение по результатам проведённого обследования.

Для наполнения базы знаний экспертной системы «xGenCloud» использовались доступные публичные источники сети ИНТЕРНЕТ:

1. Статьи и обзоры в научных журналах по тематике предиктивной медицины.
2. Публичные базы данных по многофакторной патологии (база данных по генетическим ассоциациям, словари заболеваний, признаков фенотипа, генов с межгенными взаимодействиями).
3. Собственный опыт работы в области персонифицированной медицины и создания диагностических программ.

Для расчета рисков и реализации прогностической функции экспертной системы использовался комплекс математических методов:

1. Нейронные сети.

1. Чрезвычайно большой объем информации в данной области.
2. Отсутствие стандартов в области предиктивной (персонализированной) медицины.
3. Отсутствие стандартов разработки программного обеспечения в области медицинской генетики.
4. Сложность максимально подробного описания фенотипа пациента в формализованных терминах.
5. Неясность оценки риска многофакторного заболевания.
6. Этические проблемы.
7. Отсутствие централизованной системы ввода, хранения и обработки информации по генотипу пациента и его реализации в виде фенотипа.

Сценарий использования сервиса

Пациент обращается к врачу



Врач на основании осмотра пациента и семейного анамнеза с использованием сервиса xGenCloud формирует список генов (полиморфизмов) для проведения последующего генетического анализа



Лаборатория проводит генетический анализ по списку



Врач с помощью сервиса xGenCloud интерпретирует полученные результаты генетического анализа

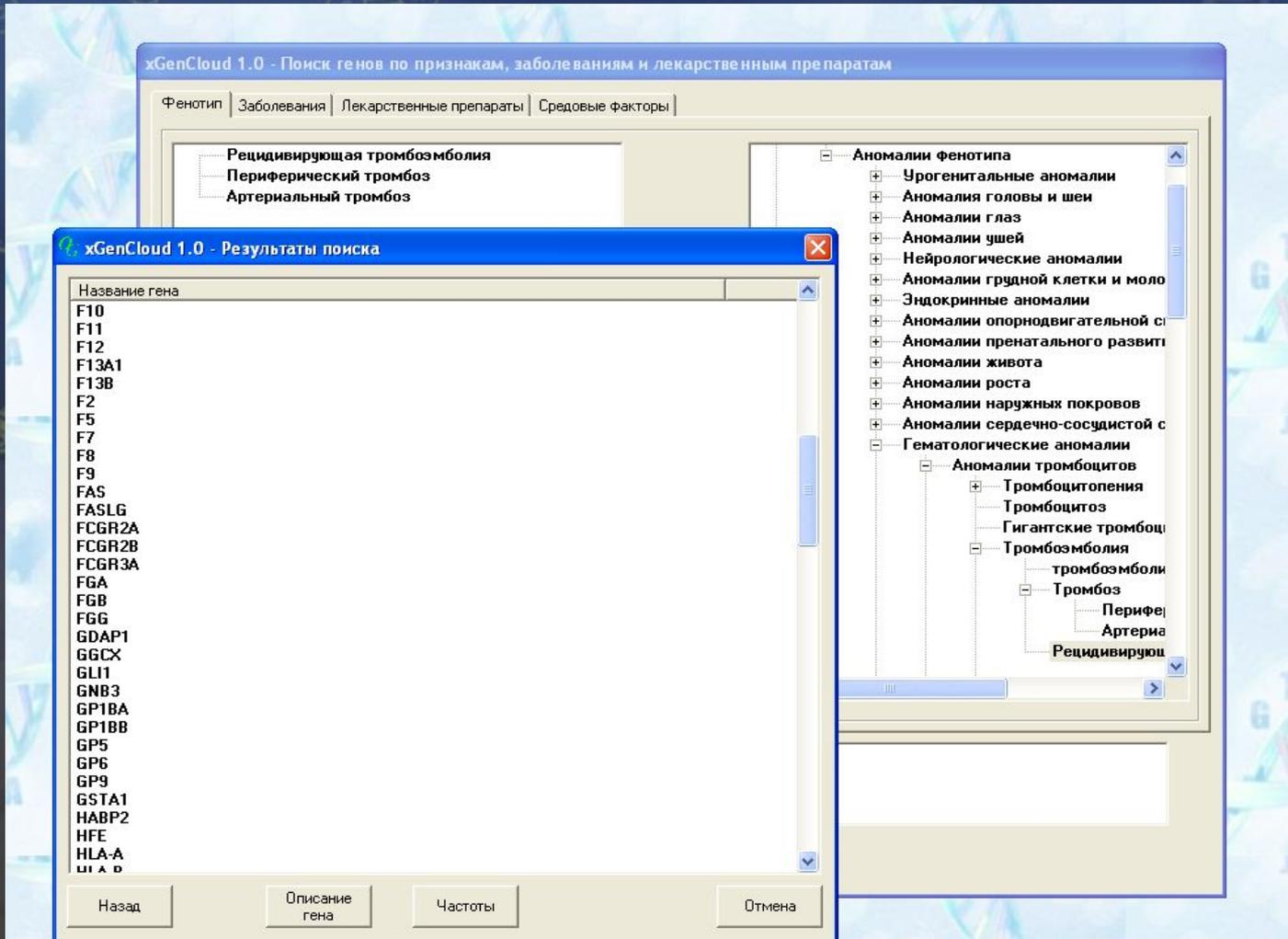


Пациент, имея на руках развёрнутое генетическое заключение с рекомендациями по наблюдению у тех или иных специалистов, необходимости проведения дополнительного лабораторного и инструментального обследования, продолжает наблюдение/обследование в клинике/лаборатории



- **Фенотипические признаки – более 10 000 терминов;**
- **Средовые факторы – 120 единиц;**
- **Болезни семейного анамнеза – около 3000 заболеваний;**
- **Каталог генных сетей – более 500 сетей;**
- **Каталог генетических ассоциаций – более 80 000 единиц;**
- **Каталог полиморфизмов – более 2 млн. единиц.**

подсистема назначения генетических тестов

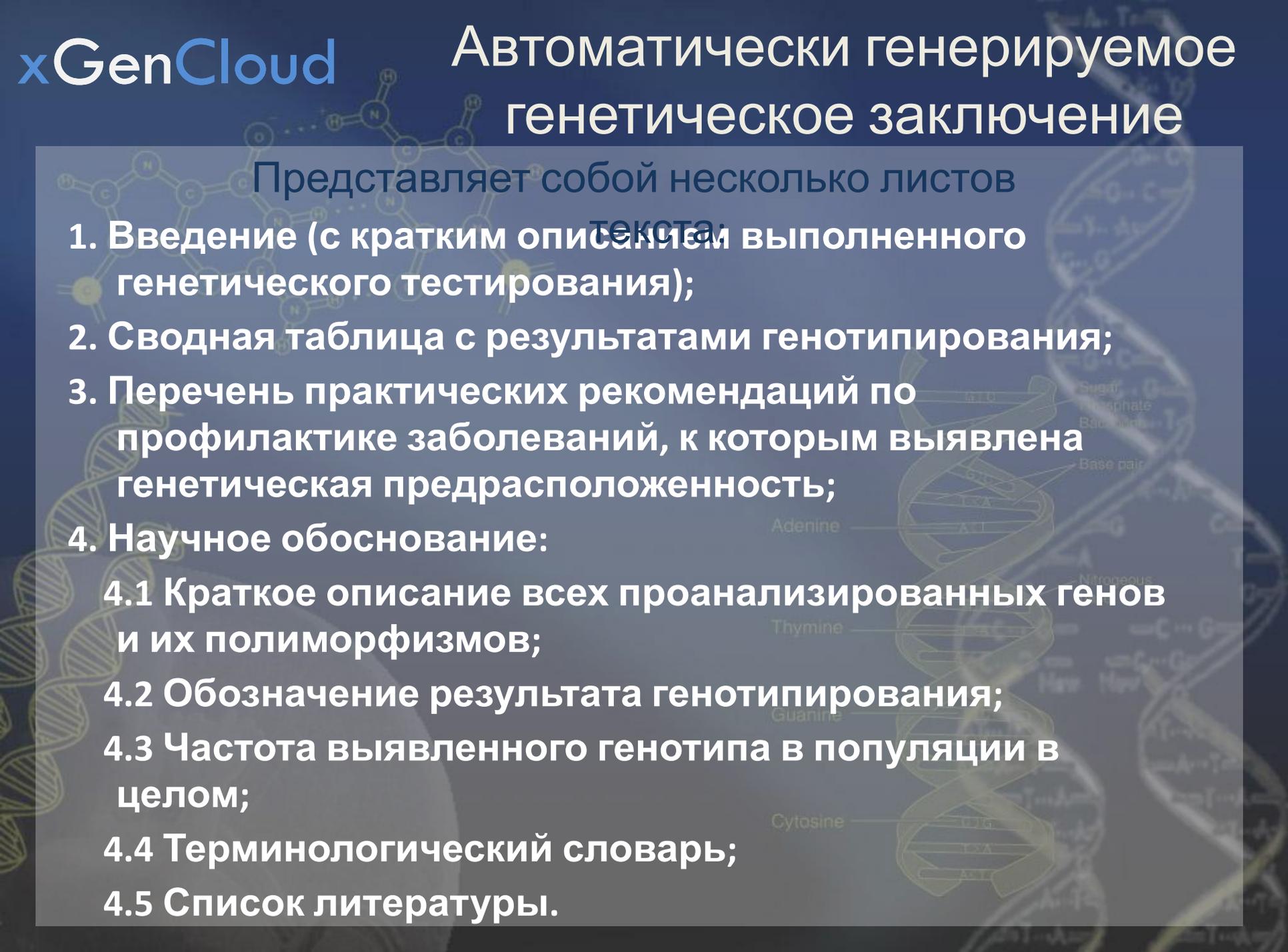




Автоматически генерируемое генетическое заключение

Представляет собой несколько листов

текста:

1. Введение (с кратким описанием выполненного генетического тестирования);
 2. Сводная таблица с результатами генотипирования;
 3. Перечень практических рекомендаций по профилактике заболеваний, к которым выявлена генетическая предрасположенность;
 4. Научное обоснование:
 - 4.1 Краткое описание всех проанализированных генов и их полиморфизмов;
 - 4.2 Обозначение результата генотипирования;
 - 4.3 Частота выявленного генотипа в популяции в целом;
 - 4.4 Терминологический словарь;
 - 4.5 Список литературы.
- 
- The background features a dark blue gradient with several scientific illustrations. On the left, there is a glowing DNA double helix. In the center, a chemical structure of a nucleotide is shown with atoms labeled 'N', 'C', 'O', and 'H'. On the right, another DNA double helix is visible, with labels for 'Adenine', 'Thymine', 'Guanine', and 'Cytosine' pointing to specific base pairs. Other faint labels include 'Nitrogenous', 'Sugar', 'Phosphate', 'Backbone', and 'Base pair'.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ
ГЕНЕТИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ**



ООО "ЭксДжен Сайбернетикс"
www.xgen.ru

Москва
2012

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ
ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ**

ФИО пациента: Иванов И.И.

Дата: 02.04.2012г.

Краткая информация о проведенном исследовании

В ходе анализа проведено молекулярно-генетическое тестирование на наличие полиморфизма в генах, ответственных за функционирование различных систем организма.

Вся информация о строении нашего тела и его функционировании содержится в ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоте). В свою очередь ДНК организована определенным образом в структуру наследственности, называемые генами. Несмотря на то, что все люди обладают одинаковым набором генов, все мы отличаемся друг от друга. Тоже относится и к предрасположенности различных людей к тем или иным заболеваниям. Ученые выяснили, что отличие людей друг от друга заключается в некоторых вариациях нашей наследственной информации. Эти вариации получили название полиморфизмов.

Полиморфизм – это изменение последовательности ДНК, влияющее тем или иным образом на функционирование гена, в котором он содержится, и встречающееся в популяции с частотой более 1%.

Одни полиморфизмы приводят к увеличению активности белка-продукта гена, другие – наоборот. Все это может отразиться на функционировании систем органов и всего организма в целом, predisposing его к конкретному заболеванию.



Сводная таблица результатов генетического обследования

Ген	Полное название гена	Полиморфизм	Референс значение (n) NCBI dbSNP	Результат
ACE	Ангиотензинпревращающий фермент	I/D	rs1799732	I/D
ADP	Ангиотензиноподобный пептид	L232T/C	rs1052371	T/C (140/140)
ACE2	Эндотелиальная нитрическая оксидаза	R274A	rs1799732	T/C (140/140)
ACE3	Эндотелиальная нитрическая оксидаза (NC) 3-го типа	G284T	rs1799732 (G282843P)	C/T (14/14)
ADP1	Рецептор 1-го типа для ангиотензина	A1666C	rs1156	A/C
ACE2	Туннель-связывающий белок 2-3	C232T	rs1156	C/T
ADP2	В-2-адренорецептор	Arg163Gly	rs1042713	Arg/Gly (K/D)



Сердечнососудистая система:

ACE

Ген ACE расположен на длинном плече 17-ой хромосомы (локализация 17q23.3) и кодирует выработку ангиотензин превращающего фермента (АПФ). АПФ, в свою очередь, участвует в реакции преобразования ангиотензина I в ангиотензин II. Последний представляет собой важный регулятор артериального давления и электролитного баланса организма. Последствием своего взаимодействия с ангиотензиновым рецептором I (то типа (AGTR1) ангиотензин II проявляет свои свойства в качестве вазоконстриктора (увеличивает тонус гладкомышечного слоя сосудистой стенки) и стимулятора выработки альдостерона (главного регулятора водно-солевого обмена у человека). При этом как ангиотензин II, так и альдостерон входят в состав ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), являющей ключевое значение в регуляции гемодинамики и, как следствие, уровня артериального давления. АПФ также способен ингибировать (блокировать) действие брадикинина, потенциального вазодилататора (вещество, уменьшающее тонус гладкомышечных клеток стенки сосуда). Известно, что повышение тонуса сосудистой стенки и увеличение объема циркулирующей крови сопровождается повышением системного артериального давления. В настоящее время известно более 20 различных полиморфных вариантов гена ACE, при этом наибольшее функциональное значение имеет наличие или отсутствие Ala лоцотора, состоящего из 287 пар оснований (In/Del). Наличие полиморфизма In/Del в гене ACE ассоциировано с повышенным уровнем АПФ в крови, показана связь с риском возникновения инфаркта миокарда, инсульта, а также предрасположенности к формированию ангиопатии на фоне диабета.

Результат: Обнаружен полиморфизм In/Del в гетерозиготной форме (генотип In/Del).
Частота встречаемости аллеля Del в Российской популяции составляет ~48%.
Частота встречаемости аллеля In в Российской популяции составляет ~52%.

Для носителей аллеля Del характерно увеличение уровня АПФ в крови, последнее опосредовано ведет к спонгиозности кровеносных сосудов к сужению и нарушению водно-электролитного обмена. Однако связь носительства полиморфизма In/Del с артериальной гипертензией (АГ) показана только для мужчин носителей полиморфного варианта аллеля. Так, по данным масштабных научных исследований у мужчин гетерозиготных по полиморфизму In/Del относительный риск развития артериальной

В исследовании Dallongeville и соавт. (2003г) была выявлена связь наличия аллеля 16Arg с риском развития метаболического синдрома. Так, относительный риск развития этого состояния у мужчин, гетерозиготных носителей упомянутого аллеля (генотип Arg/Gly), был выше в 1.83 раза по сравнению с лицами с генотипом Gly/Gly. Для женщин подобная ассоциативная связь была отвергнута. Как было указано выше, генотип по полиморфному локусу Arg16Gly может оказывать влияние на эффективность терапии бронхиальной астмы β2-адренокоммитетиками (β2-адреноагонистами). Так, показано, что постоянное использование альбутерола (β2-адренокоммитетик) даёт положительный эффект при генотипе Gly/Gly. И, наоборот, для лиц, обладающих генотипом Arg/Arg подобная терапия альбутеролом малоэффективна, в исследовании установлено, что для таких людей в большей степени эффективен иpratропия бромид (блокатор инколинергических рецепторов).

Таким образом, выявлен полиморфный аллель, по некоторым данным ассоциированный с повышенным риском развития метаболического синдрома, артериальной гипертензии, ночной астмы, а также более тяжёлым течением бронхиальной астмы, в гетерозиготной форме.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ (СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА):

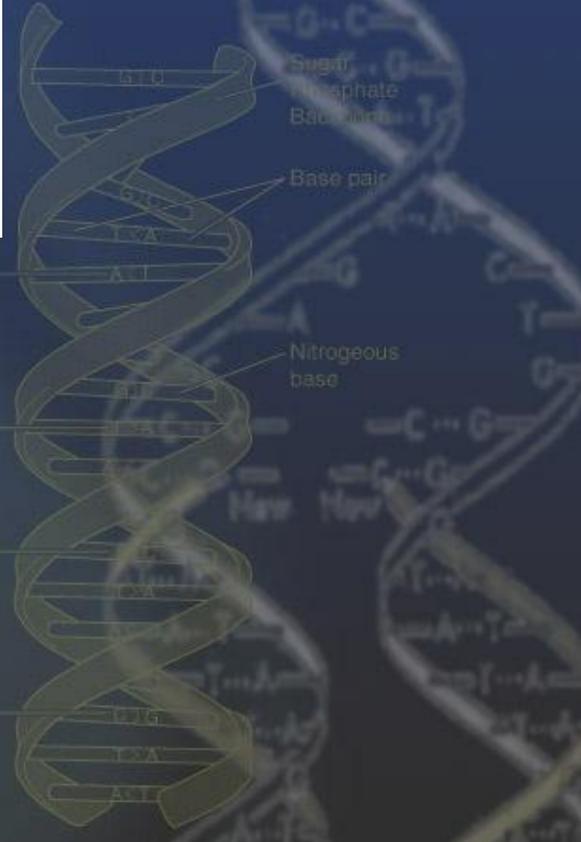
По результатам проведенного генетического обследования, в том числе учитывая отдельные признаки фенотипа и анамнеза пациента, для профилактики сердечно-сосудистых и некоторых других заболеваний, в которых выявлена генетическая предрасположенность, рекомендуется:

1. Наблюдение у терапевта.
2. Наблюдение у кардиолога.
3. Регулярный мониторинг уровня артериального давления – при необходимости проведение подбора лекарственной терапии.
4. Профилактический мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы с периодическим проведением ЭКГ и Эхокардиографии.
5. Оптимизация уровня физической активности.
6. Уменьшение избыточной массы тела (если есть).
7. Ограничение употребления соли в пищу (до 5 грамм в день). При этом следует учитывать, что многие продукты сами по себе изначально содержат большое количество соли (например, сыры, колбасности и соленья, колбасные изделия, консервы, майонез, чипсы).
8. Ограничение употребления алкоголя.



xGenCloud

ПРИМЕР ЗАКЛЮЧЕНИЯ (ФРАГМЕНТ)



1. Сформирована база знаний экспертной системы, включающая наборы фенотипических признаков, клинико-генетические ассоциации, словари многофакторных заболеваний и генов, генетических ассоциаций и межгенных взаимодействий.
2. Разработан алгоритм прогнозирования предрасположенности к многофакторным заболеваниям.
3. Разработана экспертная система в виде облачного сервиса, оптимизирующая процесс назначения генетических тестов и интерпретации результатов генетического тестирования.
4. Подготовлена основа для ведения базы данных «генетический паспорт».

ООО ЭксДжен Сайбернетикс
www.xgen.ru

The logo for xgen cybernetics features the word "xgen" in a large, bold, sans-serif font. The "x" is blue, while the "gen" is white. Below "xgen" is the word "cybernetics" in a smaller, white, lowercase sans-serif font. The background is dark blue with faint, light-colored molecular structures and DNA double helixes.

Сервис **xGenCloud**

Авторы и разработчики: к.м.н. Игорь Угаров,
к.м.н. Мария Литвинова

e-mail: iugarov@yandex.ru

mariya.litvinova@gmail.com