

И.И. Дедов¹, А.Н. Тюльпаков¹, В.П. Чехонин², В.П. Баклаушев², А.И. Арчаков³, С.А. Мошковский³

¹ Эндокринологический научный центр МЗ РФ, Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Российская Федерация

³ Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАН, Москва, Российская Федерация

Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы

В обзоре описаны основные тенденции и направления персонализированной медицины. Они включают предсказание на основе геномных данных вероятности возникновения того или иного заболевания, диагностику заболевания и выбор тактики лечения с использованием геномных и постгеномных технологий, а также терапевтический лекарственный мониторинг и регенеративные клеточные технологии. Персонализированная медицина рассматривается в аспекте результатов проекта «Геном человека» и следующего за ним проекта «Протеом человека». Подчеркивается значимость развития персонализированного подхода в современной медицине.

Ключевые слова: персонализированная медицина, геномика, протеомика, метаболомика, терапевтический лекарственный мониторинг.

4

Введение

Идея персонализации, т.е. понимание необходимости индивидуального подхода к каждому пациенту, существовала с самого начала развития медицины. Еще Гиппократ говорил, что нужно «давать разные лекарства разным пациентам; то, что хорошо для одного, может не быть полезным для другого» [1]. Эта мысль в различных формах проходит через все развитие медицины, подчеркивая необходимость «лечить не болезнь, а больного», давать пациенту «правильное, то есть нужное именно ему лекарство в правильных дозах» [2]. Для этого врачи вплоть до последнего десятилетия ориентировались помимо основного диагноза на единственно доступные индивидуальные характеристики пациентов, такие как возраст, масса тела, сопутствующие заболевания, биохимические показатели, семейный анамнез, позволяющий оценить риск наследственной заболеваемости. В течение курса лечения прослеживали его эффективность для каждого пациента, т.е. осуществляли мониторинг на основании доступных клинических, а впоследствии и лабораторных критериев с возможной коррекцией путем эмпи-

рических попыток изменения схем лечения. Описанный подход — клинический мониторинг — широко распространен на практике и в настоящее время.

Определение персонализированной медицины

Персонализированную медицину определяют как «быстро развивающуюся область здравоохранения, основанную на интегрированном, координированном и индивидуальном для каждого пациента подходе к анализу возникновения и течения заболевания» [3] или как «интегральную медицину, которая включает разработку персонализированных средств лечения на основе геномики, тестирование на предрасположенность к болезням, профилактику, объединение диагностики с лечением и мониторинг лечения» [4]. В последних обзорах теми же авторами отмечается роль не только генетических, но и других индивидуальных факторов [5, 6]. Как отмечает Whitcomb, персонализированная медицина «интегрирует индивидуальную генетическую и другую информацию для предупреждения и лечения комплексных нарушений

I.I. Dedov¹, A.N. Tyul'pakov¹, V.P. Chekhonin², V.P. Baklaushev², A.I. Archakov³, S.A. Moshkovskii³

¹ Endocrinology State Research Center of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation

² State Budgetary Educational Institution of High Professional Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of Ministry of Health of Russian Federation

³ V.N. Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry of the Russian Academy of Medical Sciences

Personalized medicine: State-of-the-art and prospects

A review describes general trends and directions of personalized medicine. These include, but not limited to, prediction of disease based on genomic data, diagnostics and therapy monitoring using genomic and postgenomic technologies as well as therapeutic drug monitoring and regenerative cell technologies. The personalized medicine is considered in terms of results of the Human Genome Project and succeeding Human Proteome Project. An importance of personalized approach for modern medicine is emphasized.

Keywords: personalized medicine, genomics, proteomics, metabolomics, therapeutic drug monitoring.

на основе наблюдений «от науки к клинике» («from bench to bedside») [7].

Согласно определению Совета по развитию науки и техники при президенте США (2008), персонализированная медицина подразумевает «адаптацию терапевтического лечения к индивидуальным особенностям каждого пациента, чтобы выделить субпопуляции, отличающиеся по своей предрасположенности к определенному заболеванию или их ответу на конкретное лечение». Профилактическое или терапевтическое лечение можно затем использовать для тех, кому оно принесет пользу, экономя расходы и избавляя от побочных эффектов тех, кому это лечение не принесет пользы» [http://www.whitehouse.gov/files/documents/ostp/PCAST/pcast_report_v2.pdf].

Цель персонализированной медицины состоит в том, чтобы «найти подходящий лекарственный препарат для конкретного больного, и в некоторых случаях даже разработать схему лечения пациента в соответствии с его индивидуальными данными» [4]. Необходимость этого обусловлена тем, что традиционные, создаваемые для лечения конкретного заболевания лекарственные препараты, оказываются неэффективными для 30–60% пациентов наряду с высокой частотой возникновения побочных эффектов [1].

В основе персонализированной медицины лежит несколько подходов, развитых и используемых в различной степени. В принципе, это обычные терапевтические подходы, но примененные с учетом индивидуальных особенностей конкретного больного.

Основные подходы персонализированной медицины включают в себя следующие направления.

- Предсказание на основе геномных данных вероятности возникновения того или иного заболевания с последующей разработкой профилактической индивидуальной схемы [8].
- Переход от традиционной клинической к персонализированной диагностике заболевания с учетом индивидуальных показателей пациента, в т.ч. биомаркеров различной молекулярной природы [9], с последующим сохранением биоматериала в течение всей его жизни.
- Выбор тактики лечения с учетом индивидуальных показателей пациентов, в т.ч. мониторинг лечения посредством биомаркеров, т.н. тераностика [10].
- Фармакологические аспекты, включающие индивидуальный подбор лекарственных средств путем сочетания геномных предсказаний и терапевтического лекарственного мониторинга [11].

Геномика в персонализированной медицине

Решающим шагом в создании отрасли персонализированной медицины стала расшифровка генома человека. Появилась возможность получать научную информацию об индивидуальных особенностях конкретного пациента, что позволяет определять характер возникновения и течения заболевания, а также реакцию на определенные виды лечения [12–14]. Анализ полного генома отдельных людей на 2001 г. казался дорогостоящим (примерно 300 тыс. долларов США), и поэтому прикладные медицинские перспективы такой информации казались делом отдаленного будущего. Однако развитие технологий происходило скачкообразно, и сейчас стоимость расшифровки генома приближается к 1 тыс. долларов США [3, 15]. Широкие возможности

геномного секвенирования позволили американскому Национальному институту здоровья (NIH) объявить в 2011 г. о новом геномном проекте, который обеспечит ускорение внедрения достижений геномики в практическую медицину [15].

Ранее исследования отдельных генов и локусов также создали существенные предпосылки для персонализации. Выявлены мутации, сопряженные с теми или иными заболеваниями. Для оценки значимости обнаруживаемых индивидуальных единичных нуклеотидных полиморфизмов (SNP) в анализируемых генах проводят исследования сравнения частоты их встречаемости между здоровыми лицами и группами больных. Предсказательную информативность обнаруживаемых SNP оценивают по коэффициенту риска (odds ratio, OR), указывающему, во сколько раз чаще данный маркер встречается у больных, чем в популяции в целом. Установлено более 2400 SNP, статистически достоверно ассоциированных с заболеваниями с высокими OR [3, 16]. Так, например, найдено от 20 до 100 различных вариантов комбинаций SNP для каждого из таких заболеваний, как болезнь Крона, сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания [3]. Исследование пациентов с гепатитом С продемонстрировало особенности генотипа, оказывающие влияние на эффективность противовирусной терапии [17], а генная регуляция захвата печенью гиполлипидемических препаратов группы статинов оказалась статистически достоверно сопряженной с риском возникновения побочного действия этих лекарств — миопатии, причем с высоким коэффициентом риска [18]. Вместе с тем большая комплексность генома человека, невозможность функционально охарактеризовать ряд редких мутаций создают тенденцию к некоторому скепсису в научном сообществе касательно применимости на практике полногеномных данных [19].

Следует полагать, что большинство перспективных исследований в области персонализированной медицины будут основаны на данных постгеномных технологий — протеомики, транскриптомики, метаболомики. Отдельным направлением индивидуальных геномных исследований является эпигеномика, позволяющая исследовать метилирование ДНК по цитозину под действием ДНК-метилтрансферазы. Показано гипометилирование ДНК в онкогенах некоторых опухолей наряду с гиперметилированием генов-супрессоров [20]. Изменения метилирования ДНК наблюдали также при сахарном диабете 2-го типа, при сердечно-сосудистых и аутоиммунных заболеваниях [21, 22].

Наибольшее число работ по определению персонализированных геномных характеристик связано с онкологией. Отмечается, что геномный «молекулярный профиль» биоптата опухоли является уникальной характеристикой опухоли конкретного больного, поскольку он отражает помимо мутаций в генах, участвующих в трансформации клеток, например *p53*, *ras*, также и дополнительные случайные мутации в самых разных генах. Futreal и соавт. (2004), проведя по данным литературы инвентаризацию мутаций генов, вовлеченных в онкогенез (раковый геном), сообщают о наличии 291 таких генов, что составляет более 1% всех генов в геноме человека [23]. Специфичные для онкологических заболеваний мутации подробно охарактеризованы в геномном атласе рака (Cancer Genome Atlas), создававшемся в течение 10 лет и потребовавшем более 1 млрд долларов затрат [24]. Наиболее часто встречаются мутации раковых генов, кодирующих протеинкиназы или вовлеченных в связывание ДНК и регуляцию

транскрипции. Мутации могут быть связаны с включениями или делециями кодирующих последовательностей, их перегруппировками, снижением или увеличением числа участков-копий, что в конечном итоге приводит к нарушению транскрипции [23]. Одним из первых применений геномики в онкологии была работа по анализу единичных нуклеотидных полиморфизмов (SNP) для уточнения классификации отдельных видов лейкозов у больных, способствующая выбору индивидуальной терапии для больных с внешне близкими клиническими признаками болезни [25]. В настоящее время рядом компаний коммерциализованы тесты для выявления предрасположенности к ряду заболеваний, в особенности онкологических. К примеру, уже получил одобрение FDA разработанный Нидерландским институтом рака тест MammaPrint для определения риска рака молочной железы, а другой подобный тест Oncotype Dx проходит III фазу клинических испытаний. Указанные тесты показали более высокую диагностическую значимость по сравнению с традиционными гистологическими тестами [3]. В то же время предполагают, что гораздо больше раковых генов еще не идентифицировано, и возможности геномной диагностики для персонализированной медицины в дальнейшем будут расширяться [23].

6 Высокозначимым для персонализированного подхода к лечению оказалось применение геномных подходов для решения вопросов, связанных с пересадкой почек. Обнаружены специфические маркеры нарушения экспрессии генов в В-клетках, позволяющие оценить риск отторжения органа и, следовательно, характер требующейся иммуносупрессивной терапии [26]. Идентифицированы также особенности экспрессии генов в тромбоцитах периферической крови, которые статистически сопряжены с повышенным риском коронарной болезни сердца. По данным мультицентровых клинических испытаний, диагностический тест на основании этих данных повышает точность диагноза на 16–20%, что дает возможность своевременного проведения соответствующей терапии [27].

Другой фармакогенетический тест, связанный с воздействием на свертывающую систему крови, позволяет выявлять риск побочного эффекта антикоагулянта варфарина: показано, что индивидуальная реакция на этот препарат обусловлена полиморфизмом генов, кодирующих цитохром P450 CYP2C9, а также витамин-К-эпоксидредуктазу (VKORC1). Тест признан FDA США и дает возможность персонализированной коррекции дозы лекарства [28].

От традиционной клинической диагностики к персонализированной диагностике на основе постгеномных технологий

В современной медицине клиническая диагностика, в частности инструментальная, как, например, различные виды томографии, является существенно более персонализированной и направленной на контакт клинициста с каждым конкретным пациентом, чем лабораторные методы исследования. Обычно лабораторные тесты рассматривают одну или несколько групп, очень разнородных клинически, и вводят жесткие критерии «отсечения» для того или иного биомаркера. Примером может послужить тест на простат-специфический антиген (PSA) при раке предстательной железы. Этот белок часто достигает принятого для рака простаты критического уровня

при воспалительных и доброкачественных состояниях простаты, и из-за этого в ряде стран не так давно перестал быть рекомендованным для широкого скрининга [29]. Для перехода лабораторной диагностики заболеваний в русло персонализированной медицины перспективными инструментами могут стать постгеномные технологии, инвентаризирующие в организме человека результаты генной экспрессии на разной стадии: матричные и другие РНК (транскриптомика), белки (протеомика) и, наконец, метаболиты (метабомика).

Для диагностики и мониторинга лечения ряда заболеваний предложены подходы **транскриптомики**, т.е. инвентаризации РНК с помощью технологий микрочипов [3] и высокопроизводительного секвенирования нуклеиновых кислот [25, 30]. Это позволяет, например, дифференцировать отдельные виды рака и их подтипы, требующие разных схем терапии [25, 30]. Имеются сообщения о применении подходов транскриптомики к ряду других заболеваний: сердечно-сосудистых, ревматических, неврологических и др. [3]. Информативным, в частности, считают оценку микроРНК (миРНК), содержащей обычно 22 нуклеотида и способной ингибировать генную экспрессию через влияние на тРНК [31]. Так, некоторые различия миРНК клеток печени оказались сопряженными с влиянием на эффективность репликации вируса гепатита С [32].

Интенсивно развивающимся подходом персонализированной медицины является использование **протеомики**. Для поиска критериев разграничения между состоянием здоровья и болезнью протеомика должна определить полный набор белков, ассоциированных с конкретным физиологическим или патологическим состоянием. Именно протеомику рассматривают как приоритетную область для выявления биомаркеров [3]. Применение протеомики для выяснения действия лекарственных средств, включая индивидуальные особенности пациентов, определяют термином «фармакопротеомика». Растущий интерес к протеомике объясняют тем, что информация о последовательности ДНК дает только статичный моментальный снимок различных путей, которые может использовать клетка, в то время как жизнь клетки представляет собой динамический процесс, в более полной степени отражаемый ее белковым набором [34].

Методы, используемые в протеомике, в т.ч. клинической, интенсивно развиваются [35]. Все подобные исследования находятся в соответствии с начатой в сентябре 2010 г. работой по проекту «Протеом человека» (Human Proteome Project, HPP) [34, 36], согласно которому планируется создание протеомной карты, включающей все белки, кодируемые геномом человека. Первоочередные задачи проекта: составление протеомных карт основных, или «мастерных», белков плазмы крови, печени, головного мозга. Для целей персонализированной медицины в этом плане возлагаются большие надежды на получение данных, связанных с протеомом крови, с учетом индивидуальных изменений в норме и при развитии патологии.

Наряду с выявлением белковых маркеров в плазме крови предполагается возможность осуществления персонализированной клинической диагностики на основании общего белкового профиля. Для этого предполагают проведение масс-спектрометрической характеристики образцов крови без идентификации индивидуальных белков («протеомный штрих-код») [37], что дало многообещающие предварительные результаты при ряде злокачественных опухолей [38].

Среди протеомных методов, перспективных для персонализированной медицины, следует отметить белковые биочипы, на которых иммобилизованы связывающие белки — антигены, антитела, ферменты [33], масс-спектрометрическую визуализацию тканей человека, или имиджинг [35, 39], и некоторые др. [40].

На сегодняшний день практическое использование протеомики для персонализированной медицины считают в большей степени делом будущего, возможно, ближайших нескольких лет [3, 33]. В то же время нельзя не отметить, что если в первом обзоре на эту тему от 2004 г. [33] речь шла преимущественно лишь о перспективах протеомики, то в последующие годы стали появляться сообщения о конкретных особенностях протеома при патологических состояниях. Так, например, продемонстрированы вариации протеома ткани опухоли больных с астроцитомой — белков клеточных филаментов и белков теплового шока [41]. Обнаружены некоторые изменения экспрессии белков при лечении диабета; получен белковый микрочип для количественного анализа активности фактора XIII свертывания крови в плазме человека; найден предполагаемый биомаркер для выявления синовиальной саркомы [36]. Отмечается перспективность протеомных подходов в педиатрии [42].

Вместо использования белковых биомаркеров, которые изменяют свою концентрацию в крови при патологии, но присутствуют в существенном количестве и в норме, современная протеомика предоставляет принцип «цифровой» диагностики, основанной на поиске биомаркеров по принципу присутствия (1) или отсутствия (0) в образцах больных или контрольных субъектов. Такой анализ, подобный применяемому в геномике при поиске клинически значимых мутаций, в т.ч. точечных [43], окажется более специфичным по сравнению с предшествующими методами. Белковые маркеры нового типа заведомо находятся в крови пациента в более низких концентрациях, чем традиционные, поэтому новый подход сопряжен с технологиями сверхчувствительного детектирования белков в биологических жидкостях в концентрациях до 10^{-18} моль/л [44, 45]. Кандидаты в цифровые биомаркеры представляют собой ключевые белки протеома, содержащие связанные с заболеваниями модификации: например, единичный аминокислотный полиморфизм (SAP), результаты альтернативного сплайсинга, природные посттрансляционные модификации (PTM) и транслируемые участки слияния вследствие хромосомных aberrаций [46]. Предпосылки для указанного подхода созданы в ряде исследований, демонстрирующих возможности протеомной идентификации и оценки связи некоторых модифицированных белков с заболеваниями. Так, посредством направленной масс-спектрометрии проводили количественный анализ пептидов с SAP, ассоциированными с развитием сахарного диабета и ожирения [47]. Кроме того, разработана стратегия поиска методами протеомики новых и известных вариантов сплайсинга белков, ассоциированных с возникновением рака поджелудочной и молочной железы [48]. Такие подходы могут адаптироваться для анализа плазмы крови, других опухолей и клеточных линий.

Определение низкомолекулярных продуктов различного происхождения определяют как отдельную область персонализированной медицины в диагностике — **метаболомику**. Метаболом человека содержит более 5000 низкомолекулярных метаболитов. Некоторые из них могут быть индикаторами патологических состояний. Их детектируют преимущественно с помощью масс-

спектрометрии и иногда путем ядерно-магнитного резонанса [49]. Метаболические маркеры значительно лучше, чем белки, подлежат оценке путем количественной масс-спектрометрии. Установлен ряд изменений метаболома при ишемии, диабете, нейродегенеративных болезнях [3], злокачественных опухолях, в частности при раке предстательной железы [50, 51].

В связи с переходом от больших групп пациентов к более раздробленным по различным критериям, а в идеале — к персонализированному подходу, большое значение приобретают **биобанки** (криобанки биологического материала) [52, 53]. Особый интерес представляют научные программы, где в биобанк депонируются образцы доступных биологических жидкостей от одного индивида в разные периоды его жизни [54]. В таком случае имеется уникальная возможность использовать для диагностики в качестве контроля собственный биологический материал, полученный ранее. Таким образом, будут сняты проблемы наблюдаемых у людей межиндивидуальных колебаний уровня биомаркеров и других белков плазмы крови или мочи [55]. В настоящее время создание биобанков в сочетании с регистрами пациентов рассматривается как основной путь к проведению трансляционных исследований по внедрению фундаментальных знаний в практическую медицину [53]. Технически более простые банки плазмы крови, препаратов ДНК [56], а также требующие более сложного оснащения и стандартных операционных процедур банки тканей [57] позволяют проводить исследования для поиска новых диагностических и прогностических маркеров заболеваний, разделения нозологических форм на молекулярные субтипы, молекулярно-эпидемиологические исследования, в т.ч. по ретроспективному принципу, учитывающему исход болезни [58]. Особое значение имеют криобанки стволовых клеток, которые используют для персонализированной клеточной терапии (см. далее).

Терапевтический мониторинг лекарств

Методы, используемые в метаболомике, технически близки применяемому в фармакологии терапевтическому лекарственному мониторингу. Понятие о терапевтическом лекарственном мониторинге возникло на основании наблюдений о разном ответе пациентов на одно и то же лечение с целью выбора правильной индивидуальной дозировки лекарства и снижения риска его побочных эффектов [11]. Фактически именно с терапевтического лекарственного мониторинга и началась практика персонализированной медицины, возникшей как самостоятельное направление в медицине [59–61]. В настоящее время рекомендовано проведение терапевтического лекарственного мониторинга для ряда препаратов, включая цитостатики, аминогликозидные антибиотики, противосудорожные средства и др. [32].

Основными показаниями для разработки метода терапевтического лекарственного мониторинга является наличие данных о связи концентрации лекарственного средства в плазме крови и фармакологического эффекта, а также узкое терапевтическое «окно» препарата, т.е. небольшой интервал между минимальной эффективной и минимальной токсической дозой и концентрацией лекарства в плазме [63].

Конкретные примеры тестов терапевтического лекарственного мониторинга, проводимых для оптимизации лекарственной терапии, исчисляются сотнями. Целесообразным считают проведение терапевтического

лекарственного мониторинга при лечении эпилепсии хорошо известными препаратами (карбамазепин, фенитоин, вальпроат) и препаратами нового поколения [64]. Мониторинг используется также в психиатрии: к примеру, в некоторых случаях для лечения шизофрении оланзапином [65], а также при использовании препаратов лития для контроля их токсичности [66]. При назначении аминокгликозидов в некоторых случаях, в частности у новорожденных, показан контроль их концентрации в плазме крови [67]. В последнее время методы терапевтического лекарственного мониторинга интенсивно внедряют в терапию туберкулеза [68], а также применяют для контроля концентрации и эффективности иммуносупрессоров — ингибиторов белка mTOR, например сиролимуса [69].

Выбор метода, при помощи которого контролируют содержание в крови препаратов при терапевтическом лекарственном мониторинге, зависит от физико-химических свойств препарата. На заре развития терапевтического мониторинга для анализа концентрации лекарственных средств в организме пациента использовали иммунологические тесты [70]. Однако сейчас преобладающей технологией анализа в этой области стала жидкостная хроматография с последующей масс-спектрометрией, иногда газовая хроматография с масс-спектрометрией, хроматографические методы с другими детекторами [62] или прямая масс-спектрометрия [71]. В целом, основанные на масс-спектрометрии тесты терапевтического лекарственного мониторинга обладают существенными преимуществами за счет их высокой производительности, дешевизны и превосходящих иммунологические методы аналитических характеристик.

Объединение индивидуальной диагностики с индивидуальной терапией — тераностика

Наиболее успешно с практической точки зрения персонализированная медицина развивается в области т.н. тераностики. Этот термин образован от сочетания слов «терапия» и «диагностика» и означает медицинский подход, когда перед назначением лекарственной терапии пациента оценивают на предмет того, будет ли такая терапия эффективной и безопасной [72].

Описанные выше генетические тесты, связанные с предсказанием метаболизма лекарственных средств, по сути, относятся к тераностике. Такие фармакогенетические исследования способствуют персонализированному подходу при назначении некоторых препаратов. Подобные тесты также широко введены в клиническую практику. В частности, оценку полиморфизмов генов цитохрома P450 2C9 и VKORC1 следует проводить при определении режима дозирования антиагрегантного препарата варфарина [73]. Прогнозирование развития побочных эффектов в виде миопатий при приеме гиполлипидемических средств — статинов — осуществляют посредством оценки полиморфизма гена *SLCO1B1* [74]. Известно еще более десятка примеров использования на практике фармакогенетических тестов.

Примерами средств, назначение которых требует персонализированного, «тераностического» подхода, также являются иммуносупрессоры. Так, при назначении азатиоприна в США рекомендуется проводить генетический тест на дефицит фермента тиопурин-S-метилтрансферазы [75]. Другие генетические тесты позволяют предсказать реакцию пациента на лечение, например, путем тестирования гена интерферона λ_3

при гепатите С перед назначением интерфероновой терапии [76]. Перед применением некоторых схем направленной противоопухолевой терапии осуществляют поиск мутаций в раковых тканях (например, гена *KRAS*) [77].

Постгеномные технологии и другие методы молекулярной биологии, не относящиеся к анализу генома, также применяют в тераностике для предсказания реакции пациента на дорогостоящую направленную терапию. В первую очередь это касается тяжелых заболеваний, например злокачественных опухолей или инвалидизирующих воспалительных болезней, таких как ревматоидный артрит. Одним из первых «приложений» тераностики в клинической практике является анализ ткани рака молочной железы на наличие мишени лекарственного средства — антитела Герцептина [78].

Персонализированный подход в регенеративной медицине

Особое значение персонализированный подход к терапии приобрел при внедрении в клиническую практику регенеративных клеточных технологий. Проблемы трансплантационных иммунных реакций на алло- и ксеногенные клеточные препараты побуждают исследователей искать новые источники аутологических стволовых и прогениторных клеток. Такими источниками являются, прежде всего, костный мозг и жировая ткань. Эти относительно легко восполнимые ресурсы стволовых клеток позволяют практически безболезненно для пациента получить плюрипотентные гемопоэтические (CD34+) и мезенхимальные (CD44+CD29+CD90+) клетки для последующей терапии [79].

Основная функция стволовых клеток костного мозга — поддержание постоянного числа эритроцитов и клеток иммунной системы организма. Однако, как было показано в последние годы, эти клетки активно участвуют и в регенерации других тканей. Стволовые клетки костного мозга могут дифференцироваться в кардиомиоциты, гладкомышечные и скелетные миобласты, эндотелиоциты, остеобласты, гепатоциты и даже, при наличии соответствующих дифференцировочных сигналов, в глиальные клетки и нейроны [80, 81]. Аналогичные результаты были получены при исследовании возможностей дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток, полученных из костного мозга и жировой ткани. Более того, эти клетки рассматриваются как аутологичный персонализированный клеточный препарат для доставки лекарств и генетических материалов в патологический очаг [82].

Самостоятельное место в регенеративной медицине занимает восстановление утраченных функций нервной системы. Для лечения таких тяжелых неврологических заболеваний, как цереброваскулярная болезнь, осложнения спинальной травмы и повреждения периферических нервов, найден уникальный источник аутологических нейральных прогениторных клеток. Таким источником является слизистая оболочка верхнего носового хода, содержащая стволовые и прогениторные клетки, с помощью которых происходит постоянная регенерация нейроэпителиальных клеток обонятельного анализатора [83]. Наряду с мультипотентными стволовыми клетками взрослого организма аутологичные нейральные прогениторные клетки рассматривают как весьма перспективный материал для создания и развития персонализированных регенеративных технологий [84].

Клеточные технологии на основе аутологичных мультипотентных и прогениторных клеток интенсивно проходят различные фазы клинических испытаний в терапии таких социально значимых заболеваний, как ишемический инсульт и его неврологические последствия [85], инфаркт миокарда и тяжелые кардиомиопатии [86], ишемические заболевания верхних и нижних конечностей (облитерирующий эндартериит, болезнь Рейно, системная склеродермия, диабетическая ангиопатия), нейродегенеративные заболевания, в т.ч. сопровождающиеся ранними когнитивными нарушениями [87]. Клинические перспективы этого направления персонализированной клеточной регенеративной медицины очевидны.

Важным моментом персонализации аутологичных клеточных препаратов является анализ изменений костного мозга и других источников стволовых клеток, обусловленных возрастом. Известно, что в процессе старения человека число стволовых клеток заметно снижается, и изменяется их регенераторный потенциал [88]. В связи с этим крайне интересным представляется направление по созданию персонализированных клеточных банков. Каждый человек может стать донором собственного костного мозга. Стволовые клетки можно выделить, размножить и хранить в криобанке до возникновения необходимости в их трансплантации.

Персонализированный подход к клеточным технологиям не ограничивается лишь применением аутологичных стволовых клеток, но также включает в себя индивидуальный подбор качественного и количественного состава клеточного препарата, исходя из данных геномных, протеомных, биохимических и иммунологических исследований. Наибольший интерес для персонализации клеточной терапии представляет недавно созданная технология получения индуцированных плюрипотентных клеток (induced pluripotent stem cells, iPSC) путем трансдукции прогениторных и даже дифференцированных клеток взрослого организма [89]. Этот подход в настоящее время не применяется в клинической практике, поскольку iPSC получают с применением ретровирусных векторов, не исключающих инсерционный мутагенез, однако уже сейчас ведутся исследования по созданию безопасных iPSC, которые в ближайшем будущем могут быть внедрены в практическую деятельность [90].

В направлении персонализированной медицины проводят экспериментальные исследования по терапии наследственных заболеваний при помощи iPSC. В целом стратегия заключается в следующем: с помощью набора транскрипционных факторов фибробласты (или другие клетки), несущие некий генетический дефект, трансдуцируются в плюрипотентные стволовые клетки. В этих клетках методами геномной инженерии заменяют дефектный ген на здоровый и запускают их дифференцировку для восстановления функционального пула специализированных клеток. Применение этого же подхода позволяет создавать персонализированные клеточные модели тех или иных заболеваний. Так, создание iPSC из клеток, содержащих аутосомно-доминантный мутантный аллель *LDLR* и дальнейшая дифференцировка их в гепатоциты, позволяют создать индивидуальную клеточную модель семейной гиперхолестеринемии. При этом модельные клетки печени содержат как дефектный ген с соответствующей мутацией, так и весь индивидуальный геном пациента с данным заболеванием [90]. В настоящее время этим способом уже были созданы клеточные модели таких наследственно обусловленных

заболеваний, как синдром Дауна, синдром Криглера–Найяра (злокачественная гипербилирубинемия), спинальная мышечная атрофия и др. Данные клеточные модели являются незаменимым инструментом для поиска и апробации персонализированных способов терапии каждого конкретного больного.

Возможности персонализации клеточных препаратов, открывающиеся с развитием технологии iPSC и благодаря современным достижениям геномики и эпигеномных исследований, поистине уникальны. Профилируя клеточный препарат с помощью различных генетических и эпигенетических подходов (замена мутантных аллелей и регуляция экспрессии генов, запуск механизмов альтернативного сплайсинга тех или иных ферментов, модуляция профиля мРНК, включение и выключение цитокиновых каскадов и др.), можно на базе одних и тех же аутологичных стволовых/индуцированных клеток создать персонализированное средство терапии для различных заболеваний и даже для различных стадий одной и той же болезни (к примеру, для обострения и ремиссии рассеянного склероза) [90].

Заключение

Персонализированная медицина требует проведения дополнительных высокотехнологичных тестов, что, казалось бы, приводит к удорожанию медицинских услуг. Однако в конечном счете ее использование ведет к существенной экономии расходов на медицинскую помощь: при правильно поставленном диагнозе и тактике лечения соответствующие затраты резко сокращаются [61]. Более того, применение персонализированных методов существенно сократит смертность не только непосредственно от заболеваний, но и от неверно назначенных лекарственных средств. Большинство авторов подчеркивают перспективность этого направления, отмечая конкретные аспекты его применения по отношению к онкологическим, сердечно-сосудистым, неврологическим и другим распространенным заболеваниям [42, 91, 92].

В настоящее время персонализированная медицина стоит на пороге значительного расширения возможностей. Геномные и постгеномные технологии должны войти в повседневную практику в самое ближайшее время за счет действия специально ориентированных на это программ, таких как указанный выше новый геномный проект NIH [15]. Основным препятствием в развитии персонализированной медицины наряду с пока еще высокой стоимостью необходимых исследований считают недостаточную подготовленность специалистов, большой разрыв между предоставляемыми ею новыми ценными диагностическими и терапевтическими возможностями и способностью практических врачей оценить их и применить на практике [3, 36]. Перечисленные факторы указывают на необходимость развития этой перспективной области в виде научных исследований по социально значимым и орфанным заболеваниям.

В современных условиях интенсивного развития биомедицинских технологий специалистам важно понимать, в чем состоят принципиальные особенности персонализированной медицины по сравнению с подходами недавнего прошлого. В действительности, медицина с самого начала стремилась к персонализации, но до расшифровки генома человека это было в большей степени мечтой, чем реальностью [93]. Дальнейшая персонализация современной медицины, как представля-

ется, будет развиваться по следующим основным направлениям.

- Разделение традиционных нозологических форм на молекулярные подгруппы для дифференциального подхода к лечению. Например, показано, что различные гистотипы рака яичника по-разному реагируют на лучевую терапию [94]. Крупное исследование генома, транскриптома и протеома рака молочной железы привело к разделению этого заболевания на 4 молекулярных субтипа, каждый из которых требует отдельного терапевтического подхода [95].
- Основанный на геномике предсказательный подход, позволяющий предупредить развитие заболевания вместо диагностики уже развернутой патологии. Геномный подход может быть совмещен с мониторингом начала заболевания посредством анализа протеома и метаболома. Подход был проиллюстрирован мониторингом этих показателей у одного из исследователей в течение нескольких месяцев, что позволило вкупе с информацией о его геноме обнаружить у него предиабет и скорректировать его развитие изменением образа жизни [54].
- Контроль эффективности лечения заболеваний и снижения степени выраженности побочных эффектов

этого лечения посредством терапевтического лекарственного мониторинга [63, 64, 73].

- Организация криобанков биоматериала, связанного с социально-значимыми заболеваниями. Биобанки необходимы при разработке и валидации персонализированных подходов к диагностике заболевания [52, 53]. Депонирование образцов от пациента в течение всей его жизни обеспечивает персонализацию мониторинга его индивидуальных показателей; в качестве контроля используется биоматериал от этого же пациента, взятый ранее [54].
- «Цифровая» диагностика социально-значимых заболеваний, основанная на поиске белковых биомаркеров по принципу их присутствия (1) или отсутствия (0) в образцах больных или контрольных субъектов. Задача решается за счет обнаружения в доступном биоматериале от пациентов появления или исчезновения модифицированных ключевых белков протеома [47, 96] и за счет усиления чувствительности аналитических методов в протеомике [44].
- Персонализация клеточных технологий, в т.ч. применение собственных плюрипотентных и перепрограммированных клеток для регенеративной медицины [90].

REFERENCES

1. DeGoma E.M., Rivera G., Lilly S.M., et al. Personalized vascular medicine: individualizing drug therapy. *Vascular Med* 2011; 16(5):391-404.
2. Hamburg M.A., Collins F.S. The path to personalized medicine. *N Engl J Med* 2010; 363(4): 301-304.
3. Chan I.S., Ginsburg G.S. Personalized medicine: progress and promise. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2011; 12:217-44.
4. Jain K.K. From molecular diagnostics to personalized medicine. *Exp Rev Mol Diagn* 2002; 2(4):299-301.
5. Jain K.K. Nanobiotechnology and personalized medicine. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2011; 104:325-54.
6. de Miranda D.M., Mamede M., de Souza B.R., et al. Molecular medicine: a path towards a personalized medicine. *Rev Bras Psiquiatr* 2012; 34(1): 82-91.
7. Whitcomb D.C. Going MAD: development of a «matrix academic division» to facilitate translating research to personalized medicine. *Acad Med* 2011; 86(11):1353-1359.
8. Scudellari M. Genomics contest underscores challenges of personalized medicine. *Nat Med* 2012; 18(3):326.
9. Hoggatt J. Personalized medicine trends in molecular diagnostics: exponential growth expected in the next ten years. *Mol Diagn Ther* 2011; 15(1):53-5.
10. Hodgson D.R., Wellings R., Harbron C. Practical perspectives of personalized healthcare in oncology. *N Biotechnol* 2012; Mar 15. (Epub ahead of print).
11. Thomson A. Why do therapeutic drug monitoring. *The Pharm. Journal* 2004; 273:153-155.
12. Baltimore D. Our genome unveiled. *Nature* 2001; 409(6822): 814–816.
13. Lander E.S., Linton L.M., Birren B., et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409(6822):860–921.
14. Peltonen L., McKusick V.A. Dissecting human disease in the post-genomic era. *Science* 2001; 291(5507):1224–29.
15. Kaiser J. The Genome Project: What Will It Do as a Teenager? *Science* 2011; 331(6018):660.
16. Johnson A.D., O'Donnell C.J. An open access database of genome-wide association results. *BMC Med Genet* 2009; 10:6.
17. Thompson A.J., Muir A.J., Sulkowski M.S., et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2010; 139(1):120–29.
18. Link E., Parish S., Armitage J., et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy: a genomewide study. *N. Engl. J. Med* 2008; 359(8):789–99.
19. Nebert D.W., Zhang G. Personalize medicine: temper expectations. *Science* 2012, 337(6097):910.
20. Arcey W.B., McEachern K.A., Robson M., et al. Increased CpG methylation of the estrogen receptor gene in BRCA1-linked estrogen receptor-negative breast cancers. *Oncogene* 2002; 21(46): 7034–7041.
21. Devaskar S.U., Thamocharan M. Metabolic programming in the pathogenesis of insulin resistance. *Rev Endocr Metab Disord* 2007; 8(2):105–113.
22. Corwin E.J. The concept of epigenetics and its role in the development of cardiovascular disease: commentary on «New and emerging theories of cardiovascular disease». *Biol Res Nurs* 2004; 6(1):11–16, 21–23.
23. Futreal P.A., Coin L., Marshall M., et al. A census of human cancer genes. *Nat Rev Cancer* 2004; 4(3):177–183.
24. Garber K. Human Cancer Genome Project moving forward despite some doubts in community. *J Nat Cancer Inst* 2005; 97(18): 1322–24.
25. Golub T.R., Slonim D.K., Tamayo P., et al. Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *Science* 1999; 286(5439):531–37.
26. Newell K.A., Asare A., Kirk A.D., et al. Identification of a B cell signature associated with renal transplant tolerance in humans. *J Clin Invest* 2010; 120(6):1836–47.
27. Rosenberg S., Elashoff M.R., Beineke P., et al. Multicenter validation of the diagnostic accuracy of a blood-based gene expression test for assessing obstructive coronary artery disease in nondiabetic patients. *Ann Intern Med* 2010; 153(7):425–34.
28. Klein T.E., Altman R.B., Eriksson N., et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med* 2009; 360(8):753–64.
29. Moyer V.A., U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012; 157(2):120-134.

30. Van't Veer L.J., Dai H., van de Vijver M.J., et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415(6871):530–36.
31. Bartel D.P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116(2):281–297.
32. Jopling C.L., Yi M., Lancaster A.M., et al. Modulation of hepatitis C virus RNA abundance by a liver-specific microRNA. *Science* 2005; 309(5740):1577–81.
33. Jain K.K. Role of pharmacoproteomics in the development of personalized medicine. *Pharmacogenomics* 2004; 5(3):331–6.
34. Archakov A., Aseev A., Bykov V., et al. Gene-centric view on the human proteome project: the example of the Russian roadmap for chromosome 18. *Proteomics* 2011; 11(10):1853–1856.
35. Rauser S., Deininger S.O., Suckau D., et al. Approaching MALDI molecular imaging for clinical proteomic research: current state and fields of application. *Expert Review of Proteomics* 2010; 7(6): 927–941.
36. Reddy P.J., Jain R., Paik Y.K., et al. Personalized Medicine in the Age of Pharmacoproteomics: A Close up on India and Need for Social Science Engagement for Responsible Innovation in Post-Proteomic Biology. *Curr Pharmacogenomics Person Med* 2011; 9(1):67–75.
37. Karpova M.A., Moshkovskii S.A., Toropygin I.Y., Archakov A.I. Cancer-specific MALDI-TOF profiles of blood serum and plasma: biological meaning and perspectives. *J Proteomics* 2010; 73(3): 537–551.
38. Hyung S.W., Lee M.Y., Yu J.H., et al. A serum protein profile predictive of the resistance to neoadjuvant chemotherapy in advanced breast cancers. *Mol Cell Proteomics* 2011; 10(10): M111.011023.
39. Sakamoto J.H., van de Ven A.L., Godin B., et al. Enabling individualized therapy through nanotechnology. *Pharmacol Res* 2010; 62(2):57–89.
40. Leth-Larsen R., Lund R.R., Ditzel H.J. Plasma membrane proteomics and its application in clinical cancer biomarker discovery. *Mol Cell Proteomics* 2010; 9(7):1369–1382.
41. Chumbalkar V.C., Subhashini C., Dhople V.M., et al. Differential protein expression in human gliomas and molecular insights. *Proteomics* 2005; 5(4):1167–1177.
42. Young J., Stone W.L. Pediatric proteomics: an introduction. *Front Biosci* 2012; 4:1078–1087.
43. Rajaraman P., Melin B.S., Wang Z., et al. Genome-wide association study of glioma and meta-analysis. *Hum Genet.* 2012 [Epub ahead of print]
44. Archakov A.I., Ivanov Y.D., Lisitsa A. V., Zgoda V.G. AFM fishing nanotechnology is the way to reverse the Avogadro number in proteomics. *Proteomics.* 2007. 7(1):4–9.
45. Zgoda V.G., Kopylov A.T., Lisitsa A.V. Combined use of irreversible binding and multiple reaction monitoring technology for low- and ultra-low copy-number protein detection and quantitation. *J Proteomics.* In press.
46. Lapuk A.V., Wu C., Wyatt A.W., et al. From sequence to molecular pathology, and a mechanism driving the neuroendocrine phenotype in prostate cancer. *J Pathol.* 2012; 227(3):286–297.
47. Su Z.D., Sun L., Yu D.X., et al. Quantitative detection of single amino acid polymorphisms by targeted proteomics. *J Mol Cell Biol* 2011; 3(5):309–115.
48. Omenn G.S., Yocum A.K., Menon R. Alternative splice variants, a new class of protein cancer biomarker candidates: findings in pancreatic cancer and breast cancer with systems biology implications. *Dis Markers.* 2010; 28(4):241–251.
49. Serkova N.J., Brown M.S. Quantitative analysis in magnetic resonance spectroscopy: from metabolic profiling to in vivo biomarkers. *Bioanalysis* 2012; 4(3):321–341.
50. Sreekumar A., Poisson L.M., Rajendiran T.M., et al. Metabolomic profiles delineate potential role for sarcosine in prostate cancer progression. *Nature.* 2009. 457(7231):910–914.
51. Lokhov P.G., Dashtiev M.I., Moshkovskii S.A., Archakov A.I. Metabolite profiling of blood plasma of patients with prostate cancer. *Metabolomics* 2009; 6(1):156–163.
52. Marko-Varga G. BioBanking – The Holy Grail of novel drug and diagnostic developments? *J Clin Bioinforma.* 2011; 1(1):14.
53. Botti G., Franco R., Cantile M., et al. Tumor biobanks in translational medicine. *J Transl Med.* 2012; 10(1): 204.
54. Chen R., Mias G.I., Li-Pook-Than J., et al. Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes. *Cell* 2012; 148(6):1293–1307.
55. Pakharukova N. A., Pastushkova L. Kh., Trifonova O. P., i dr. Variabel'nost' nizkomolekulyarnogo subproteoma syvorotki krovi zdorovogo cheloveka v obychnykh usloviyakh zhiznedejatel'nosti. *Fiziologiya cheloveka.* 2011. 37(2): 77–85.
56. Samot J., Moon S., Shao L., et al. Blood banking in living droplets. *PLoS One.* 2011; 6(3): e17530.
57. Patel A. Tissue banking for research--bench to bedside and back--myth, reality or fast fading reality at the dawn of a personalised healthcare era. *Cell Tissue Bank.* 2011; 12(1): 19–21.
58. Dillner J., Andersson K. Biobanks collected for routine healthcare purposes: build-up and use for epidemiologic research. *Methods Mol Biol.* 2011; 675:113–25.
59. Gibson W.M. Can Personalized Medicine Survive? *Can Fam Physician* 1971; 17(8):29–88.
60. Arnold R.M., Farrow L. Rewarding medicine: good doctors and good behavior. *Ann Intern Med* 1990; 113(10):794–798.
61. Jain K.K. Personalized medicine. Waltham: *Decision Resources Inc.*, 1998.
62. Marshall W.J., Bangert S.K. Clinical Chemistry, 6th Edition. Edinburgh, London: *Mosby Elsevier*, 2008.
63. Miroschnichenko I.I. Ratsional'noe dozirovanie i monitoring lekarstvennykh sredstv. *M. Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo*, 2011.
64. Patsalos P.N., Berry D.J., Bourgeois B.F., et al. Antiepileptic drugs - best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008; 49(7):1239–1276.
65. Schwenger E., Dumontet J., Ensom M.H. Does olanzapine warrant clinical pharmacokinetic monitoring in schizophrenia? *Clin Pharmacokinet* 2011; 50(7):415–428.
66. D'Souza R., Rajji T.K., Mulsant B.H., Pollock B.G. Use of lithium in the treatment of bipolar disorder in late-life. *Curr Psychiatry Rep* 2011; 13(6):488–492.
67. Touw D.J., Westerman E.M., Spruij A.J. Therapeutic drug monitoring of aminoglycosides in neonates. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48(2):71–88.
68. Dartois V., Barry C.E. Clinical pharmacology and lesion penetrating properties of second- and third-line antituberculous agents used in the management of multidrug-resistant (MDR) and extensively-drug resistant (XDR) tuberculosis. *Curr Clin Pharmacol* 2010; 5(2):96–114.
69. Pieri M., Miraglia N., Polichetti G., et al. Analytical and pharmacological aspects of therapeutic drug monitoring of mTOR inhibitors. *Curr Drug Metab* 2011; 12(3):253–267.
70. Walenga J.M., Hoppensteadt D.A. Monitoring the new antithrombotic drugs. *Semin Thromb Hemost* 2004; 30(6):683–695.
71. Wiseman J.M., Evans C.A., Bowen C.L., Kennedy J.H. Direct analysis of dried blood spots utilizing desorption electrospray ionization (DESI) mass spectrometry. *Analyst* 2010; 135(4):720–725.
72. Pene F., Courtine E., Cariou A., Mira J.P. Toward theranostics. *Crit Care Med.* 2009. 37:S50–S58.
73. Sychev D.A., Mikheeva Yu.A., Kropacheva E.S., i dr. Vliyaniye polimorfizma gena CYP2C9 na farmakokinetiku i farmakodinamiku varfarina u bol'nykh s postoyannoi formoi fibrillyatsii predserdii. *Klinicheskaya meditsina* 2007; 1:57–60.

74. Search Collaborative Group, Link E., Parish S., et al. SLC01B1 variants and statin-induced myopathy – a genomewide study. *N Engl J Med* 2008; 359(8):789–799.
75. Ford L.T., Berg J.D. Thiopurine S-methyltransferase (TPMT) assessment prior to starting thiopurine drug treatment; a pharmacogenomic test whose time has come. *J Clin Pathol.* 2010; 63(4):288–95.
76. Rauch A, Rohrbach J, Bochud PY. The recent breakthroughs in the understanding of host genomics in hepatitis C. *Eur J Clin Invest.* 2010; 40(10):950–9.
77. Bibeau F, Louvet C., Afchain P., et al. Observational study on conditions for access to the analysis of KRAS mutation in patients with metastatic colorectal cancer receiving panitumumab treatment. *Bull Cancer.* 2012 [Epub ahead of print].
78. Jennings B., Hadfield J.E., Worsley S.D., et al. A differential PCR assay for the detection of c-erbB 2 amplification used in a prospective study of breast cancer. *Molecular Pathology.* 1997. 50(5): 254–256.
79. Li H.W., Sykes M. Emerging concepts in haematopoietic cell transplantation. *Nat Rev Immunol* 2012; 12(6):403–416.
80. Herbert K.E., Levesque J.P., Mills A.K., et al. How we mobilize haemopoietic stem cells. *Intern Med J* 2011; 41(8):588–594.
81. Wlodarski K.H. Haematopoietic and osteogenic bone marrow stem cells. *Ortop Traumatol Rehabil* 2011; 13(5):439–447.
82. Greco S.J., Rameshwar P. Mesenchymal stem cells in drug/gene delivery: implications for cell therapy. *Ther Deliv* 2012; 3(8):997–1004.
83. Ming G.L., Song H. Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions. *Neuron* 2011; 70(4):687–702.
84. Roh J.K., Jung K.H., Chu K. Adult stem cell transplantation in stroke: its limitations and prospects. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2008; 3(3):185–196.
85. Prasad K., Mohanty S., Bhatia R., et al. Autologous intravenous bone marrow mononuclear cell therapy for patients with subacute ischaemic stroke: A pilot study. *Indian J Med Res* 2012; 136(2):221–228.
86. Pal S.N., Kofidis T. New cell therapies in cardiology. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012; 10(8):1023–1037.
87. Sng J., Lufkin T. Emerging Stem Cell Therapies: Treatment, Safety, and Biology. *Stem Cells International*; 2012 (Epub).
88. Fulle S., Centurione L., Mancinelli R., et al. Stem cell ageing and apoptosis. *Curr Pharm* 2012; 18(13):1694–1717.
89. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126(4):663–676.
90. Robinton D.A., Daley G.Q. The promise of induced pluripotent stem cells in research and therapy. *Nature* 2012; 481(7381): 295–305.
91. Zineh I., Huang S.M. Biomarkers in drug development and regulation: a paradigm for clinical implementation of personalized medicine. *Biomark Med* 2011; 5(6):705–713.
92. Nishiyama M. Personalized medicine and molecular targets of drugs. *Nihon Rinsho* 2010; 68(10):1917–1922.
93. Mirnezami R., Nicholson J., Darzi A. Preparing for precision medicine. *N Engl J Med* 2012; 366(6):489–491.
94. Swenerton K.D., Santos J.L., Gilks C.B., et al. Histotype predicts the curative potential of radiotherapy: the example of ovarian cancers. *Ann Oncol* 2011; 22(2):341–347.
95. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012; doi:10.1038/nature11412. Epub ahead of print.
96. Menon R., Omenn G.S. Proteomic characterization of novel alternative splice variant proteins in human epidermal growth factor receptor 2/neu-induced breast cancers. *Cancer Res.* 2010; 70(9):3440–3449.

FOR CORRESPONDENCE

Dedov Ivan Ivanovich, PhD, Professor, Academician, Russian Academy of Medical Sciences, President of Russian Academy of Medical Sciences, Director, FSBI «Endocrinological Scientific Center», Ministry of Health, Russian Federation.

Address: 117036, Moscow, Dmitriy Ulyanov str. 11; **Tel.:** (499) 124-43-00

E-mail: post@endocrincentr.ru

Tyulpakov Anatoliy Nikolayevich, PhD, Head of Inherited Endocrinopathies, FSBI «Endocrinological Scientific Center», Ministry of Health, Russian Federation.

Address: 117036, Moscow, Dmitriy Ulyanov str. 11; **Tel.:** (499) 612-77-40

E-mail: ant@endocrincentr.ru

Chekhnin Vladimir Pavlovich, PhD, Professor, Academician, Russian Academy of Medical Sciences, Academician-Secretary, Department of Medical And Biological Sciences, Head of Chair of Medical Nano Biotechnologies, SBEI HPE «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov», Ministry of Health, Russian Federation.

Address: 117997, Moscow, Ostrovityanova str. 1. **Tel.:** (495) 434-04-56

E-mail: chekhninnew@yandex.ru

Baklaushev Vladimir Pavlovich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Chair of Medical Nano Biotechnologies, SBEI HPE «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov», Ministry of Health, Russian Federation.

Address: 117997, Moscow, Ostrovityanova str. 1. **Tel.:** (495) 434-13-01;

E-mail: serpoff@gmail.com

Archakov Aleksandr Ivanovich, PhD, Professor, Academician, Russian Academy of Medical Sciences, Vice-President of Russian Academy of Medical Sciences, Director, FSBI «Scientific Research Institute of Biomedical Chemistry named after V.N. Orekhovich», Russian Academy of Medical Sciences.

Address: 119121, Russia, Moscow, Pogodinskaya str. 10. **Tel.:** (499) 246-69-80;

E-mail: inst@ibmc.msk.ru

Moshkovskiy Sergey Aleksandrovich, PhD, Head of Proteom Studies Department, FSBI «Scientific Research Institute of Biomedical Chemistry named after V.N. Orekhovich», Russian Academy of Medical Sciences.

Address: 119121, Russia, Moscow, Pogodinskaya str. 10. **Tel./Fax:** (499) 245-08-57.

E-mail: smosh@mail.ru