

НАЗВАНИЕ ПРОЕКТА: Молекулярно-генетическая диагностика первичных иммунодефицитов (ПИД)

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ПРОЕКТА:
5 лет

ДАТА НАЧАЛА:
июль 2019

ДАТА ЗАВЕРШЕНИЯ:
июль 2024

1. АННОТАЦИЯ ПРОЕКТА

Первичные иммунодефициты (ПИД) – жизнеугрожающие заболевания, вызванные генетическими дефектами звеньев иммунитета, которые в основном проявляются у детей самого раннего возраста. ПИД лежат в основе многих случаев частых инфекций, плохо отвечающих на лечение опухолей и аутоиммунных заболеваний. При своевременной постановке диагноза излечение (с помощью трансплантации стволовых клеток- ТГСК) или достижение нормального качества жизни (при лечении препаратами иммуноглобулинов) возможно у 90% пациентов. Однако в РФ отмечается как выраженная гиподиагностика ПИД (выявляемость в 10 раз ниже, чем в Европе), так и значительное запаздывание диагноза, которое в среднем составляет 4,5 года, а в некоторых случаях достигает 15 лет. При этом зафиксированная смертность среди пациентов ПИД в среднем 16%, однако при некоторых группах ПИД достигает 65%. По данным Российского регистра ПИД, 30% этих смертей приходится на первый год жизни, и 50% – на первые 4 года. Методы молекулярно-генетической диагностики (МГД) в сочетании с подтверждающими функциональными методами исследования – это точные и быстрые способы постановки диагноза ПИД. Данные методы диагностики ПИД являются высокотехнологичными и не доступны в медицинских учреждениях большинства субъектов России. Возможность их применения у всех пациентов РФ с подозрением на ПИД позволит уменьшить смертность детей с ПИД и улучшить помощь этим больным в целом. Учитывая преимущественную смертность пациентов с ПИД в первые годы жизни, а также отсутствие достаточной лабораторной оснащенности в регионах России, ранняя диагностика ПИД в центральной лаборатории НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с применением самых современных методов молекулярной генетики и проточной цитометрии позволит уменьшить время отсрочки диагноза ПИД, ускорить применение патогенетической терапии и улучшить выживаемость и качество жизни детей с ПИД.

2. ЦЕЛЬ и ЗАДАЧИ ПРОЕКТА

2.1. Цель

Улучшить раннюю диагностику и, как следствие, выживаемость и качество жизни пациентов с ПИД в РФ за счет обеспечения точной и своевременной диагностики с применением современных молекулярно-генетических методов.

2.2. Задачи проекта

1. Увеличить частоту выявляемости ПИД в РФ
2. Сократить время до постановки диагноза ПИД и верификации его вида
3. Снизить смертность у детей с ПИД первых 5 лет жизни (за счет более ранней диагностики ПИД)
4. Описать новые генетические дефекты, приводящие к ПИД в Российской популяции

3. ЗНАЧИМОСТЬ ПРОЕКТА ДЛЯ МЕДИЦИНЫ И ОБЩЕСТВА

Генетически обусловленные дефекты иммунной системы нередко являются причиной развития тяжелых аутоиммунных, гематологических заболеваний, а также онкологических заболеваний с нестандартным течением, плохо поддающихся терапии. Только зная истинный генетический дефект возможно правильное патогенетическое лечение возникших

осложнений, а также адекватное семейное консультирование. Понимание этой проблемы возникло лишь в последние годы, когда с помощью методов секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS) стали обнаруживаться генетические дефекты иммунитета при заболеваниях, ранее относившихся к разделам гематологии и/или онкологии. Таким образом, предлагаемый проект позволит улучшить помощь большому спектру пациентов с гематологическими, онкологическими, иммунными заболеваниями, а также улучшить наши знания о патогенезе этих состояний, возможности применения иммуномодулирующей и клеточной терапии для лечения этих больных.

3.1. Ожидаемые результаты

Данный проект позволит улучшить как помощь пациентам с ПИД, так и положительно повлиять на показатели заболеваемости и младенческой и детской смертности в РФ в целом. Кроме того, проект должен заложить основу для внедрения генной терапии как метода лечения некоторых видов ПИД.

В мире доступны технологии коррекции генетических дефектов, в том числе и приводящих к ПИД. Однако внедрение генной терапии в России непосредственно зависит от возможности выявления генетического дефекта, а также ранней постановки диагноза ПИД, когда проведение любого вида клеточной терапии возможно только при стабильном состоянии пациентов, до развития у них тяжелых органных поражений.

4. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ В ПРОЕКТЕ

4.1. Описание методов, используемых в проекте

- Поиск мутаций будет осуществляться методом NGS на приборах MiSeq, NextSeq с использованием кастомной панели генов, связанных с развитием ПИД и другими заболеваниями из группы дифференциального диагноза (более 400 генов).
- При необходимости выявленные варианты будут исследоваться у родителей пациента для выявления их цис\транс положения методом прямого бидирекционного секвенирования по Сэнгер.
- При обнаружении ранее не описанного варианта его патогенность будет оценена по программам предсказания патогенности. Также для подтверждения патогенетической значимости будут проводиться функциональные исследования (развернутое иммунофенотипирование лимфоцитов, активационные методы, экспрессия белков, тест дегрануляции НК клеток, фосфорилирование различных белков).
- Анализ полученных данных, включая возраст постановки диагноза, смертность и другие характеристики будут оцениваться с помощью созданного ранее регистра ПИД РФ.

4.2. Подразделения и учреждения, на базе которых будут проводиться работы по проекту в соединении с этапами проекта (до 100 слов)

Работа планируется на базе следующих подразделений НМИЦ ДГОИ:

- отдел эпидемиологии первичных иммунодефицитов
- лаборатория молекулярной биологии
- лаборатория трансплантационной иммунологии и иммунотерапии гемабластозов

4.3. Группа реализации проекта

ФИО сотрудника	Роль в проекте	Зона ответственности
М. А. Масчан	Главный исследователь	Разработка научной концепции проекта.
Щербина А.Ю	Главный исследователь	Разработка научной концепции проекта. Своевременное

		выполнение всех этапов проекта.	
Кузьменко Н.Б	Зав. отделом эпидемиологии и мониторинга иммунодефицитов	Ответственна за базу данных МГД	
Мухина А.А.	Научный сотрудник отдела эпидемиологии и мониторинга иммунодефицитов	Ответственна за регистр ПИД	
Райкина Е.В.	Зав лабораторией молекулярной биологии	Своевременное выполнение генетических исследований	
Алексенко М. Ю	Врач клинической лабораторной диагностики	Непосредственный исполнитель МГД	
Курникова М.А.	Медицинский генетик	Непосредственный исполнитель МГД	
Мерсиянова И.В	Ст научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии	Непосредственный исполнитель МГД	
Абасов Р.Х.	Инженер программист	Анализ полученных МГД	
Першин Д. Е	Зав лабораторией иммунофенотипирования	Проведение функциональных иммунологических исследований	
Ведмедская В.А	Младший научный сотрудник	Исполнитель функциональных иммунологических исследований	

4.4. График реализации проекта

Год	Название этапа
2019-2024	Проведение МГД (300 в год)
2019-2024	Проведение подтверждающих исследований по Сэнгер (150 в год)
2019-2024	Проведение подтверждающих функциональных исследований (150 в год)
2022-2024	Анализ полученных данных
2020, 2022, 2024	Доклад на международной конференции о результатах проведенных исследований (1-2)
2020, 2022	Написание статьи в международные журналы о результатах проведенных исследований (1-2)

ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведение ранней диагностики ПИД позволит ускорить постановку диагноза, начать раннюю патогенетическую терапию в зависимости от вида ПИД, что позволит улучшить выживаемость и качество жизни детей с ПИД. Кроме того, участие региональных специалистов в проекте увеличит настороженность в отношении ПИД в регионах, повысит диагностическую активность специалистов на местах.

БЮДЖЕТ ПРОЕКТА - 25 млн рублей в год

РУКОВОДИТЕЛИ ПРОЕКТА

СО-РУКОВОДИТЕЛЬ

ФИО: Щербина Анна Юрьевна

Должность: заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Научные звания: д.м.н., профессор

Структурное подразделение по месту работы: Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Организация: НМИЦ ДГОИ имени Д. Рогачева

E-mail: shcher26@hotmail.com

ФИО: Масчан Михаил Александрович

Научные звания: д.м.н., профессор

Место работы: директор Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева,

Структурное подразделение по месту работы: НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, Институт гематологии, иммунологии и клеточных технологий

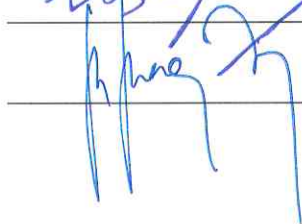
Должность: заместитель генерального директора НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Организация: НМИЦ ДГОИ имени Д. Рогачева

E-mail: mmaschan@yandex.ru



(А. Ю. Щербина)



(М. А. Масчан)