

СОЗДАНИЕ МИКРОЧИПОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ И ИХ ОСЛОЖНЕНИЯМ

Руководитель темы Анисимов С. В.

Ответственный исполнитель Анисимов С. В.

Важнейшим преимуществом микрочиповой (микроматричной) технологии над традиционными методами молекулярной диагностики является возможность минимизации формата теста. При сведении объема реакций к микро- и нано-шкале, микрочиповые (микроматричные) платформы способны обеспечить одномоментное проведение реакций по многим сотням и тысячам индивидуальных молекулярных мишеней. В результате, затраты на проведение скрининга с использованием микрочиповой платформы могут быть на несколько порядков ниже затрат, требуемых для получения сравнимого объема диагностической информации при помощи традиционных низкопроизводительных технологий. Возможности современной биотехнологии определяют возможность создания микрочиповых платформ разных форматов, пригодных для применения в разных областях лабораторной медицины и фундаментальной биологии. Среди них платформы РНК-формата, ДНК-формата (на основе кДНК, олигонуклеотидов (коротких, длинных, сверхдлинных)), белковые, тканевые; по дизайну – двумерные (мембранные и твердофазные) и трехмерные (волнометрические); по принципу детекции сигнала – микроэлектронные, флуоресцентные и радиоизотопные. При этом каждый тип микрочиповой платформы имеет свои сильные и слабые стороны, и выбор конкретного формата/технического решения определяется требованиями конкретного практического приложения.

Генетическое разнообразие человека и, в значительной степени, предрасположенность к развитию заболеваний, определяется единичными

нуклеотидными полиморфизмами (ЕНП) – точечными вариациями в нуклеотидной последовательности генома. Для некоторых ЕНП установлена связь с риском развития определенных заболеваний, особенностями фармакодинамики, и пр. В то же время, масштабный скрининг ЕНП (а также точечных мутаций) при помощи классических генетических технологий (полимеразная цепная реакция, анализ длины фрагментов рестрикции) требует значительных затрат. Разработка и производство биомедицинских микрочипов в России позволяет многократно снизить стоимость чрезвычайно актуальных исследований в области генетической эпидемиологии, выводя её на качественно новый уровень.

Полученный при помощи ДНК-микрочиповой технологии (ЕНП-чипы) массив данных о генотипе отечественной популяции и её целевых группах (лицах страдающих определенными заболеваниями) способен лечь в основу критериев, необходимых для комплексного прогнозирования риска развития многих заболеваний: в первую очередь сердечно-сосудистых.

Целью проекта является не создание микрочиповой платформы «рекордной» в отношении числа точек нанесения, плотности печати, и т.д., а создание микрочиповой платформы максимально полно отвечающей текущим нуждам генетической эпидемиологии, и максимально сбалансированной с точки зрения стоимости производства и применения, удобства использования, надежности, и пр. Режим их производства может быть весьма гибким, что обеспечивает возможность применения широкой номенклатуры микрочипов целевого назначения.

Продукцией проекта будут являться микрочиповые (микроматричные) платформы ДНК-формата, основанные на применении специфических для молекулярных маркеров сердечно-сосудистых заболеваний - длинных олигонуклеотидов, фиксированных на твердой фазе. В дизайне микрочиповых платформ будет использоваться принцип «Чип чипов», подразумевающий одномоментное генотипирование многих (десятков-сотен) образцов в отношении многих (десятков-сотен) ЕНП/точечных мутаций.

Платформы будут содержать несколько копий точек нанесения генетического материала для каждого маркера, а также необходимые контроли. Специфика гибридизации микрочиповых платформ с зондами синтезированными на основе генетического материала субъектов исследования будет основана на принципе удлинения праймеров на ДНК-ярлыках (tag-array primer extension). Метод визуализации результатов гибридизации будет основан не на применении радиоактивных изотопов, а на использовании флуоресцентных меток, что определит возможность его широкого внедрения в практику.

Потребителями ЕНП-чипов могут являться университеты, НИИ, медицинские ВУЗы, проводящие научно-исследовательскую работу в области генетической эпидемиологии в целом (сотни лабораторий в России, тысячи во всём мире); потребителями специализированных ДНК-микрочипов предназначенных для диагностики факторов риска, мониторинга и прогностики заболеваний - специализированные клиники и медицинские центры широкого профиля; центры здоровья, в т.ч. детские, генетические консультации, медицинские учреждения осуществляющие диспансерное наблюдение.