

Аннотация темы на выполнение научно-исследовательской работы
от ФГБУ «ФМИЦ им.В.А.Алмазова» Минздрава России
на 2015 и плановый период 2016-2017 гг.

Тема научного исследования:

Разработка новых молекулярно-генетических подходов для диагностики кардиомиопатий с целью подбора персонализированной терапии и прогнозирования

Актуальность исследования:

Кардиомиопатии (КМП) являются одними из наименее изученных и понимаемых заболеваний миокарда. Трудности в изучении этой патологии связаны с относительной редкостью, сложностью визуализации морфологических изменений миокарда и большой значимостью высокотехнологичных инструментальных методов исследования в диагностике. В настоящее время определение генетических дефектов, лежащих в основе развития кардиомиопатий внедряется в клиническую практику с целью генетического консультирования, пренатальной диагностики и ранней постановки диагноза бессимптомным носителям мутаций. Однако использование данных генетического анализа в клинической практике все еще является ограниченным и не позволяет широко внедрять подходы персонализированной терапии. В настоящее время в научную и клиническую практику внедряется секвенирование нового поколения, которое позволяет одновременно скринировать сотни генов и идентифицировать множество причинных мутаций. Это приводит к появлению новых данных о комплексном взаимодействии нескольких мутаций и суммации их эффекта в патогенезе повреждения миокарда. Данный исследовательский проект направлен на расширенную идентификацию генетических причин развития кардиомиопатий и разработку с учетом полученной информации принципов персонализированной диагностики, терапии.

Планируемые научные подразделения исполнители (с указанием руководителя исследования):

Руководитель исследования – директор Института молекулярной биологии и генетики ФМИЦ им. В. А. Алмазова к.м.н. Костарева А.А.

Научные подразделения исполнители исследования:

1. Институт МБиГ ФМИЦ им. В. А. Алмазова:
2. НИЛ молекулярной кардиологии
3. НИЛ инфильтративных заболеваний сердца
4. НИЛ клеточной биологии

5. Кафедра клинической и лабораторной диагностики ФМИЦ им. В. А. Алмазова
6. Институт МБиГ ФМИЦ им. В. А. Алмазова:
7. НИО некоронарогенных заболеваний сердца
8. НИО сердечнососудистой хирургии
9. НИЛ детской аритмологии
10. НИЛ высокотехнологичных методов лечения сердечной недостаточности

Цель:

Установить спектр генетических причин различных вариантов кардиомиопатий. Используя полученные данные обосновать оптимальную диагностическую и терапевтическую тактику и определить факторы риска при различных клинико-генетических вариантах кардиомиопатии.

Задачи:

1. С помощью современных технологий молекулярно-генетического анализа, в частности, технологии таргетного секвенирования нового поколения, охарактеризовать спектр генетических причин различных кардиомиопатий в детской и взрослой возрастных группах.
2. Разработать и внедрить алгоритмы генетической диагностики и семейного медико-генетического консультирования при различных вариантах кардиомиопатий.
3. Определить спектр генетических причин кардиомиопатий при сочетанной нейромышечной патологии, системных нарушениях метаболизма и болезнях накопления, а также разработать оптимальные алгоритмы инструментальной и генетической диагностики и лечения при кардиомиопатиях в структуре врожденных синдромов и системных нарушений метаболизма.
4. Определить комплексный вклад редких генетических вариантов в клиническое течение, возраст дебюта заболевания и особенности ремоделирования миокарда.
5. Оценить вклад воспалительного процесса в миокарде в характере течения различных структурно-морфологических вариантов генетически-обусловленных кардиомиопатий.
6. Охарактеризовать особенности клинического течения различных вариантов кардиомиопатий с дебютом в детском возрасте в зависимости от генетической природы заболевания и выработать оптимальные подходы к применению высокотехнологичных инновационных методов лечения кардиомиопатий и сердечной недостаточности (трансплантация

сердца, имплантируемые и эксплантируемые системы механической поддержки кровообращения) в детской возрастной группе.

7. Разработать новый комплексный метод оценки функции сердечнососудистой системы у пациентов с КМП на основе использования кардиопульмонального нагрузочного теста и функциональных способов оценки механики миокарда. Разработать и внедрить походы с использованием МРТ для оценки степени прогрессирования дистрофического процесса в миокарде у пациентов с кардиомиопатиями и миопатиями.
8. Определить оптимальные методы инвазивных вмешательств и хирургической коррекции при различных вариантах кардиомиопатий с целью снижения риска развития сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти.

Ожидаемые результаты:

В результате проекта будут получены новые фундаментальные знания о молекулярно-генетических причинах развития кардиомиопатий в различных возрастных группах. Практическими результатами проекта будут являться:

1. Протокол биоинформатической обработки данных, полученный в результате таргетного секвенирования нового поколения генов, ассоциированных с развитием заболеваний кардиомиопатий.
2. Разработанные лабораторные тест системы для верификации выявленных мутаций методом Сенгера.
3. Протокол клинической, функциональной и биохимической диагностики кардиомиопатий, ассоциированных с нейромышечной патологией и системными нарушениями обмена.
4. Протокол ведения пациентов детской возрастной группы с терминальной прогрессирующей сердечной недостаточностью с определением показаний к использованию высокотехнологичных методов лечения, в том числе имплантированных устройств механической поддержки кровообращения и трансплантации сердца.

Назначение и предполагаемое использование (внедрение) результатов:

Результаты исследования генетических причин развития КМП будут внедрены в практику при проведении медико-генетического консультирования.

Разработанные в результате проекта лабораторные тест системы для верификации выявленных мутаций методом Сенгера будут применяться в работе клинко-диагностических лабораторий на базе крупных медицинских и медико-генетических центров.

Разработанный в результате проекта алгоритм биоинформатической обработки данных, полученных в результате секвенирования нового поколения, может быть внедрен в работу крупных медико-генетических центров.

Протокол диагностики кардиомиопатий, ассоциированных с нейромышечной патологией и системными нарушениями обмена будут внедрены в работу кардиологических и неврологических отделений.

Разработанный в результате проекта протокол ведения пациентов детской возрастной группы с прогрессирующей хронической сердечной недостаточностью будет использоваться на базе центральных педиатрических стационаров и центров органной трансплантации.

Определенные в результате проекта параметры кардиопульмонального нагрузочного теста и механики миокарда в детской возрастной группе будут использованы для определения динамики развития заболевания и создания системы прогнозирования.