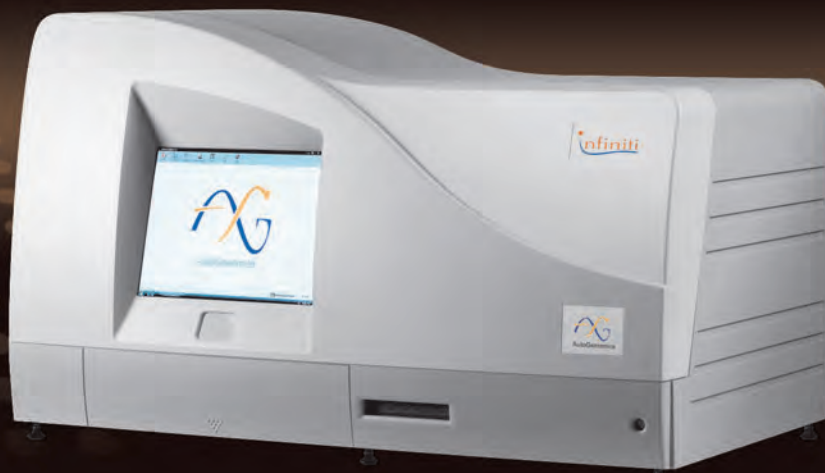


АВТОМАТИЗИРОВАННЫЙ МИКРОЧИПОВЫЙ АНАЛИЗАТОР В ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЕ



INFINITI®



The Automated Multiplexing MDx Solution

Фармакогенетика . Онкодиагностика Болезни с предрасположенностью

Объединение всех процедур анализа ДНК в одном приборе

Автоматическое функционирование, анализ и интерпретация результатов без вмешательства оператора (Load'n'Go)

Мультиплексный анализ до нескольких десятков генетических маркеров в одной пробе

Высокая чувствительность как следствие двойной амплификации – ДНК и сигнала

Минимизация рабочей площади

Широкий спектр анализов

Более 50 тестов для диагностики онкологических, инфекционных, наследственных заболеваний, болезней с предрасположенностью и определения индивидуального типа метаболизма фармпрепаратов

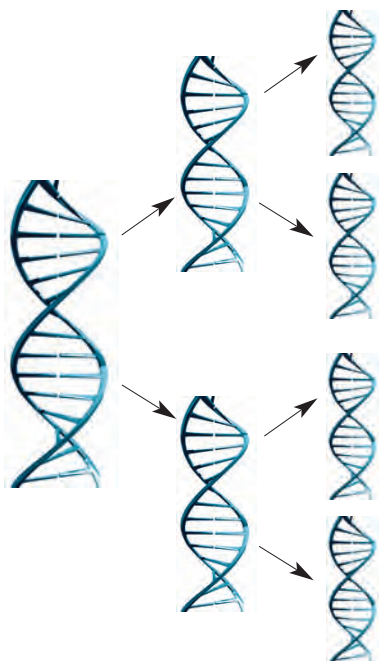
Официальный дистрибьютор AutoGenomics в России ЗАО «БиоХимМак»

Преаналитический этап

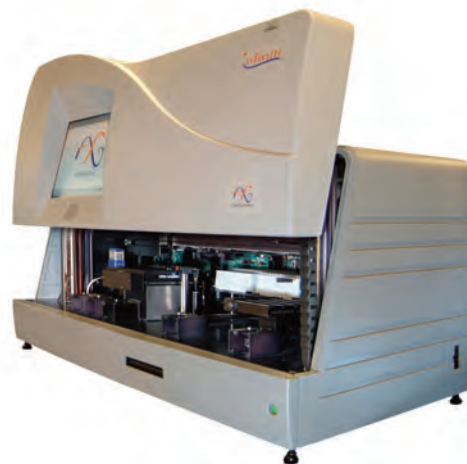
(выделение нуклеиновых кислот и амплификация):

Преаналитический этап: 1-й раунд амплификации (последовательности ДНК, содержащей анализируемую последовательность)

- Затраты времени оператора на работу руками: 5 мин (автоматизированная процедура пробоподготовки) + 5 мин (сборка реакционной смеси)
- Общее время: 130-170 мин



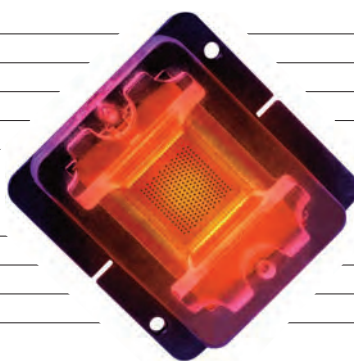
Аналитический этап



Автоматизированная процедура:

- Прибор оценивает наличие расходных материалов (чипов, реагентов для гибридизации (Intellipac), пластиковых накопителей)
- 2-й раунд амплификации (сигнала)
- Гибридизация/отмывка/считывание сигнала
- Интерпретация результатов (без участия оператора) – составление отчета (Наличие/Отсутствие, Гомо-/Гетерозигота)
- Подготовка к следующему анализу (промыть шлангов, сброс отработанных расходных материалов)
- Затраты времени оператора на работу руками: 5 мин (перенос ПЦР-планшета из амплификатора в анализатор, выбор программы, при необходимости размещение расходных материалов)
- Общее время: 210 – 330 мин (до 48 образцов в одной аналитической последовательности)

KRAS-BRAF
KRAS
BRAF
BRAF XP
5-FU
UGT1A1
NAT-2
CHEK-2
EGFR
ApoE
BCP-AJ (BRCA1,2)



Warfarin Assay
CYP450 2C9-VKORC1
CYP2C19
CYP450 2C19+
CYP450 2D6I
CYP450 2D6T
TAMX3
CYP450 3A4
CYP450 3A5
MDR1
Factor II Plus-V & MTHFR

ФАРМАКОГЕНЕТИКА

- Применение лекарств приводит к ожидаемому результату в 20-80% случаев
- Фармпрепараты не всегда эффективны, взаимодействуют друг с другом, вызывают побочные осложнения вплоть до летального исхода
- Лекарственное воздействие опосредовано ферментами метаболизма ксенобиотиков (биотрансформации) и свойствами мишени, против которой направлено действие препарата
- Активность ферментов I и II фазы лекарственного метаболизма и свойства белка-мишени определяются полиморфизмами (точечными заменами нуклеотидов) последовательности ДНК, кодирующей эти белки
- Выявление клинически значимых полиморфизмов предписано перед назначением некоторых жизненно важных или широко используемых препаратов: тамоксифен, иринотекан, варфарин, клопидогрель (плавикс), эрбитукс, зелбораф и др.
- По результатам тестирования полиморфизмов устанавливают индивидуальный тип метаболизма: экстенсивные (норма), медленные и быстрые метаболизаторы, и восприимчивость белка-мишени, на основании чего делают заключение о предполагаемой эффективности/возможной токсичности лекарства.

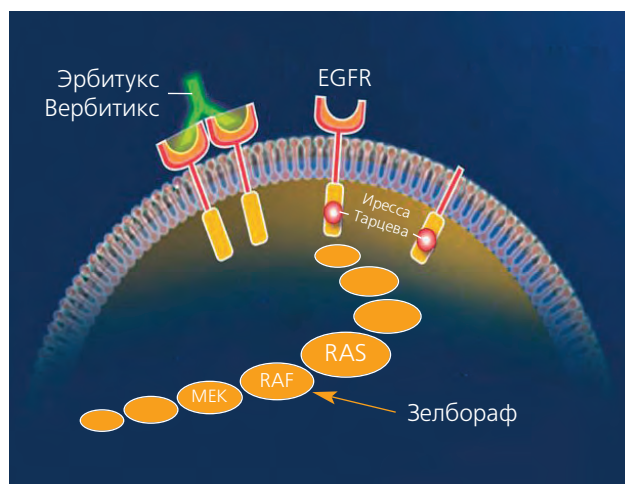


Лекарство	Тестирование полиморфизмов в гене	Используется в терапии
Эрбитукс (цетуксимаб)	KRAS	Колоректальный рак
Вектибикс	KRAS	Колоректальный рак
Зелбораф	BRAF	Меланома
Гефитиниб (иресса)	EGFR	Немелкоклеточный рак легкого
Эрлотиниб (тарцева)	EGFR	Немелкоклеточный рак легкого
5-фторурацил	DPYD/TYMS/MTNFR	Опухоли желудочно-кишечного тракта, кожи, молочной железы и т.д.
Депакин, карбамазепин, клоназепам и др.	MDR1	Эпилепсия
Циклоспорин	MDR1	Отторжение трансплантата, аутоиммунные заболевания (иммунодепрессант)
Прокаинамид	NAT2	Сердечно-сосудистые заболевания
Изониазид	NAT2	Туберкулез
Депакин	CYP2C19	Эпилепсия
Тамоксифен	CYP2D6	Рак молочной железы
Иринотекан	UGT1A1/CYP3A4	Рак яичников, мелкоклеточный рак легкого, рак толстой кишки, колоректальный рак
Варфарин	CYP2C9/VKORC1	Тромбофилия
Клопидогрель	CYP2C19	Профилактика тромбообразования
Омепразол	CYP2C19	Язвенная болезнь
Циклоспорин	CYP3A4	Отторжение трансплантата, аутоиммунные заболевания (иммунодепрессант)
Рифампицин	CYP3A5	Туберкулез, пневмония, бронхит, гонорея
Ритонавир	CYP3A5/CYP3A4	СПИД

С использованием анализатора Инфинити возможна автоматизированная мультиплексная детекция полиморфизмов: до 6 - в гене CYP2C9, до 7 - в гене VKORC1, до 9 - в гене CYP2C19, до 15 - в гене CYP2D6, до 5 - в гене CYP3A4, до 8 - в гене CYP3A5, до 6 - в гене MDR1, до 9 - в гене CYP2C19, до 5 - в гене DPYD, до 4 - в гене UGT1A1, а также в генах SULT1A1, TYMS, MTNFR.

ОНКОДИАГНОСТИКА И БОЛЕЗНИ С ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ

- В структуре смертности от злокачественных новообразований в России (данные 2011 г.) наибольший удельный вес составляют опухоли трахеи, бронхов, легкого (17,4%, у мужчин -27%), молочной железы (8,1%, у женщин - 17,3%), прямой кишки (5,7%).
 - Немелкоклеточный рак (НМРЛ) составляет до 85% всех легочных раков и лишь частично поддается химиотерапии.
 - Избыточная экспрессия рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) - часто встречающийся признак НМРЛ и колоректального рака. Связывание фактора роста с рецептором последовательно активирует EGFR, KRAS, BRAF и приводит к росту и делению клеток.
 - Таким образом, инактивация EGFR, «выключающая» последующий сигнальный каскад, является основой анти-EGFR терапии. С этой целью используются модифицированные антитела, блокирующие внешний домен рецептора: цетуксимаб (эрбитукс) и панитумумаб (вектибикс) (рак прямой кишки), - или внутренний тирозинкиназный домен: гефитиниб (иресса) и эрлотиниб (тарцева) (немелкоклеточный рак легких).
 - Мутации в 18-21 экзонах EGFR приводят к потере связывающей способности гефитиниба и эрлотиниба и снижению эффективности лечения.
 - При наличии определенных мутаций в генах KRAS и BRAF соответствующие белки непрерывно активированы даже при заблокированном EGFR, что делает анти-EGFR терапию неэффективной. По этой причине перед назначением цетуксимаба и панитумумаба необходимо оценить мутационный статус KRAS и BRAF.
 - В 30-45% случаев клетки меланомы характеризуются наличием мутации BRAF V600E, поддерживающей сигнальный каскад опухолевой пролиферации в непрерывно активированном состоянии. Препарат зелбораф (вемурафениб), имея повышенное сродство к этой форме белка, ингибирует его и используется для лечения агрессивных метастазирующих форм опухоли.
- Анализатор Инфинити используется для автоматизированной мультиплексной детекции полиморфизмов: до 50 - в 18-21 экзонах EGFR, до 17 - в гене BRAF (кодон 600, 601, 597, 464, 466, 469), до 19 - в гене KRAS (кодоны 12, 13, 61).



- В некоторых возрастных группах статистика смертности онкологических заболеваний может существенно отличаться от средних показателей, например, в активном возрасте (30-39 лет) женщины чаще всего умирают от рака шейки матки (21,7%) и рака молочной железы (17,2%) (данные 2011 г.)
- По прогнозу ВОЗ смертность от рака шейки матки (РШМ) может возрасти на 80% к 2030 г., а использование всех доступных способов ранней диагностики РШМ могло бы уменьшить смертность на 40%
- >90% случаев РШМ вызывается папилломавирусной инфекцией, при этом 75% сексуально активных женщин инфицируются вирусом папилломы человека (ВПЧ, HPV) на протяжении жизни



- В результате международных исследований выявлены 14 типов HPV высокого канцерогенного риска (ВКР): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, обязательно вызывающих злокачественное перерождение, если вирус не выведен из организма. Таким образом, в мониторинге развития заболевания ключевыми задачами являются ДНК-определение типа HPV и обнаружение персистенции
- В странах с разработанными программами скрининга использование анализа вирусной ДНК в сочетании с цитологическими тестами дает возможность сократить количество визитов к врачу (1 раз в 5 лет, а не в три года), что имеет очевидный экономический эффект.

Использование анализатора Инфинити позволяет с высокой чувствительностью (от 5 копий ВПЧ) в ходе одноэтапного исследования определить до 26 типов HPV, в т.ч. 14 типов ВКР, при:

- сомнительных результатах цитологического анализа (плоскоклеточной атипии неопределенной значимости/плоскоклеточном интраэпителиальном поражении низкой степени интенсивности (ASCUS/LSIL));
- неоплазии слабой степени (CIN1),
- после лечения на стадиях CIN2, CIN3.

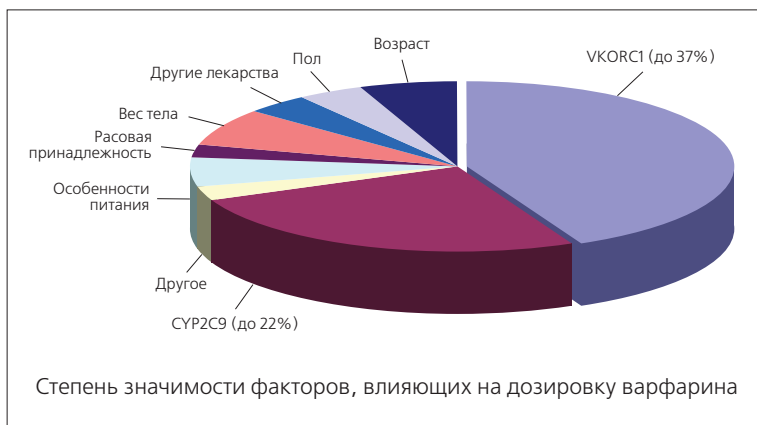
- Появление клинических признаков рака молочной железы и яичников (РМЖ) в молодом возрасте обычно свидетельствует о наследственной его природе
- Мутации в генах CHEK2 и BRCA1, 2 встречаются у 5-10% больных РМЖ с клиническими признаками наследственного рака. Их наличие повышает риск возникновения РМЖ в 1,5-5 или 5-20 раз, соответственно (мутации в BRCA1 ассоциирован также с раком яичников)

Анализатор Инфинити детектирует 3 мутации в генах BRCA1, 2 и 2 – в гене CHEK2.

- Наличие мутаций в гене арилами-*N*-ацетилтрансферазы 2 типа (NAT2) снижает активность этого фермента II стадии лекарственного метаболизма, участвующего в выведении из организма потенциальных канцерогенов, содержащихся в табачном дыме, пригоревшем мясе и т.п.
- У медленных ацетиляторов существует предрасположенность к развитию опухолей гортани, легких, молочной железы, у женщин наблюдаются различные акушерско-гинекологические патологии

При помощи анализатора Инфинити возможно мультиплексное детектирование 7 мутаций в гене NAT2.

- Мутации в генах фактора V (Лейден) (G1691A), протромбина (G20210A) и 5,10-метилентетрагидрофолат редуктазы (МТГФР) (C677T) являются наиболее частой причиной венозных тромбозов (ВТ)
- Риск тромбообразования возрастает у гетерозигот по мутациям в гене фактора V в 2-8, протромбина – в 2-6, у сочетанных гетерозигот – в 20 раз
- Часто встречающаяся в гене 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы мутация C677T является причиной умеренной формы гипергомоцистеинемии, которая при наличии лейденского аллеля увеличивает риск ВТ в 22 раза
- Наследуемая тромбофилия приводит к тяжёлым последствиям у беременных: встречается у 50-65% женщин с привычной невынашиваемостью, у 53% с преэклампсией, у 42% с мертворождением



- Недиагностированный тромбоз является причиной смертности у беременных в 20% случаев; своевременное обнаружение и терапия позволяют сократить это значение до 1%
- Индивидуальная дозировка варфарина, наиболее часто прописываемого орального антикоагулянта, сильно варьирует в зависимости от полиморфизма в генах CYP2C9 и VKORC1, участвующих в его метаболизме
- Стандартная доза может вызвать геморрагию у медленных метаболизаторов и тромбообразование – у быстрых
- Определение индивидуального типа метаболизма позволяет снизить риск осложнений, быстрее подобрать оптимальную дозу и достичь терапевтического эффекта

Анализатор Инфинити мультиплексно детектирует полиморфизмы в генах фактора V (Лейден) (G1691A), фактора II (C20209T и G20210A), МТГФР (C677T и A1298C), CYP2C9 (до 6) и VKORC1 (до 7).

- Белок Аполипопротеин Е (апоЕ) играет важную роль в транспорте и обмене липидов
- Полиморфизмы в гене апоЕ оказывают опосредованное влияние на уровень холестерина в крови, ключевой фактор развития атеросклероза (одна из изоформ белка ассоциирована также с предрасположенностью к болезни Альцгеймера)
- Детекция аллеля apoE*2 может служить подтверждением гиперлипидотеинемии III типа, apoE*4 – предрасположенности к болезни Альцгеймера

Используя анализатор Инфинити, можно провести генотипирование апоЕ по 3 аллелям (детекция мутаций 388Т>С и 526С>Т).



Официальный дистрибьютор в России **ЗАО «БиоХимМак»**

119991, Москва, Ленинские горы, МГУ им. М.В. Ломоносова.

Тел.: (495) 647-2740, 939-2421, факс (495) 939-0997. E-mail: pcr@biochemmack.ru

www.biochemmack.ru, [biochemmack.рф](mailto:biochemmack@yandex.ru)



AutoGenomics