

ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ПЛАТФОРМА «МЕДИЦИНА БУДУЩЕГО»
 НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ СОВЕТ
 «Медицинская биоинформатика»

КРАТКИЙ ПАСПОРТ

комплексного проекта полного цикла (КППЦ)

<i>Наименование проекта</i>	Разработка компьютерных моделей от "виртуальной клетки" до "виртуального пациента" и их практическое применение для поиска новых биомаркеров, биомаркеров и персонализированной медицины
<i>Период исполнения проекта</i>	2013-2020
<i>Цель и задачи проекта (с декомпозицией на ближне-, средне- и долгосрочную перспективу)</i>	<p>Стратегическая цель проекта - создать информационную инфраструктуру для эффективного практического использования новых и существующих данных высокопроизводительных технологий (</p> <ul style="list-style-type: none"> - секвенирование нового поколения (NGS) – геном, транскриптом, эпигеном; - масс-спектрометрия – протеом, метаболом, липидом, гликом; - микрочиповые технологии – GWA и другие;) <p>их интеграция в медицинские информационные системы (для:</p> <ul style="list-style-type: none"> - настройки параметров и валидации моделей; - персонализированной медицины;) <p>в целях медицины (</p> <ul style="list-style-type: none"> - поиск новых мишеней и биомаркеров в том числе для ранней диагностики заболеваний; - разработка и виртуальный скрининг новых лекарств; - персонализированная медицина – подбор оптимального лечения на основе персонального генома и персональных пост-геномных и других данных пациента). <p>Декомпозиция целей и задач.</p> <p>Ближнесрочные:</p> <ul style="list-style-type: none"> - разработка интегрированной информационной платформы на основе компьютерной платформы BioUML; - организация сообщества разработчиков программ и моделей, пользователей и экспертов на основе платформы; - доказательство концепции – работающие модели: <ul style="list-style-type: none"> - виртуальная клетка; - виртуальный человек; - виртуальный пациент; - компьютерные модули для платформы: <ul style="list-style-type: none"> - фармакокинетика/фармакодинамика; - интеграция с медицинскими информационными системами <p>Среднесрочные:</p> <ul style="list-style-type: none"> - пилотное использование для персонализированной медицины - поиск новых мишеней, биомаркеров, перепрофилирование существующих лекарств, новые потенциальные лекарства, полученные на основе анализа геномных и пост-геномных данных; - экспериментальная проверка предсказанных новых мишеней, биомаркеров и потенциальные лекарств.

	<p>Долгосрочные:</p> <ul style="list-style-type: none"> - интеграция системы "Виртуальный пациент" с единой федеральной медицинской базой данных по геномным и пост-геномным данным пациентов и результатов их обследований. - использование платформы в рутинной медицинской практике для персонализированной медицины;
<p><i>Финансирование проекта (млн.руб.)</i></p>	<p><i>Общее финансирование на весь период проекта - 1,2 млрд. руб, в том числе:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>на 2013 год – 125 млн. руб.</i> <i>на 2014 год – 125 млн. руб.</i> <i>на 2015 год - 125 млн. руб.</i>
<p><i>Основания для инициации проекта, актуальность проекта.</i></p> <p><i>(не более 1 стр)</i></p>	<p>Стремительное развитие современных высокопроизводительных технологий создают необходимый базис для построения полногеномной модели клетки:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) NGS технологии позволяют быстро и относительно дешево: прочесть геном человека, измерить уровень экспрессии генов (RNA-seq), определить регуляторные элементы (сайты связывания транскрипционных факторов, гистоновые модификации и другие - проект ENCODE (encodeproject.org)) при помощи технологии ChIP-seq, старты инициации транскрипции (CAGE - проект FANTOM (fantom.gsc.riken.jp)), инициации трансляции (ribo-seq - рибосомное профилирование); эпигенетические модификации. 2) современные протеомные технологии позволяют определить качественный и количественный состав всего протеома человека (10 000+ протеинов для отдельной клеточной линии), при этом диапазон измерений составляет 7 порядков - от десятков до 20 000 000 молекул белка на клетку (Beck M, etal. The quantitative proteome of a human cell line. MolSyst Biol. 2011, 7:549. doi: 10.1038/msb.2011.82). Проведенный анализ показывает, что при этом покрывается большинство белок кодирующих генов (Nagaraj N. etal., MolSystBiol. 2011;7:548. doi: 10.1038/msb.2011.81). 3) современные технологии масс-спектрометрии так же позволяют измерить многие компоненты метаболома клетки, включая липидом и гликом. 4) На примере фибробластов мыши были одновременно измерены транскриптом и протеом для 5000+ генов, время полураспада для всех мРНК и соответствующих белков и построена полногеномная модель для предсказания скорости синтеза мРНК и белков (Schwanhäusser B. et al., Globalquantificationofmammaliangeneexpressioncontrol. Nature, 2011, 473(7347):337-342). <p>Так же в мире активно идут работы по созданию виртуального человека и виртуального пациента. Основные успехи в этом направлении связаны со следующими проектами: HumMod (hummod.org) - наиболее полная математическая модель физиологии человека; www.vph-noe.eu/ - проект виртуальный физиологический человек (virtualphysiologicalhuman), поддержанный Евросоюзом в рамках FP7. Компания Entelos (www.entelos.com) разработала ряд математических моделей (включающих биохимию и физиологию) ориентированных на конкретные медицинские задачи - диабет 2-го типа, ревматоидный артрит, гипертония, сердечно-сосудистая система, старение кожи. Используя эти модели можно создать популяцию виртуальных пациентов (например, 10 000</p>

вариантов исходной модели с различными значениями ключевых параметров) и провести виртуальные исследование клинической эффективности новых лекарств. Сравнение результатов виртуального исследования с реальными клиническими данными было произведено фармацевтическими компаниями Novartis и AstraZeneca и показало высокую эффективность и перспективность данного подхода. Доступность технологии полногеномногосеквенирования и создание генетических паспортов пациентов открывает новые возможности для персонализированной медицины.

Однако, существующие экспериментальные технологии, генерирующие огромные объемы экспериментальных данных ушли существенно вперед по сравнению с возможностями, обеспечиваемыми существующими компьютерными программами по анализу и практическому использованию этих данных. Компьютерная обработка данных существенно отстает от возможностей накопления огромной информации о геномной, протеомной, метаболомной и физиологической информации о человеке. Накопленные данные в большинстве случаев не могут быть полностью обработаны и использованы в силу недостаточного развития компьютерных систем для их анализа. Необходим новый этап в создании компьютерных программ и моделей системного уровня, позволяющих интегрировать всю эту информацию и моделировать процессы в клетках и во всем организме в целом. Понимание этого разрыва в технологиях привело к созданию долгосрочной программы «Системной Медицины», которая разрабатывается в рамках перспективной программы «Horizon-2020» (<http://ec.europa.eu/research/horizon2020/>) в Европейской Комиссии с бюджетом около 1 млрд. Евро и с целью разработки подходов по практическому применению методов системной биологии и моделирования в разработке новых лекарств и в медицинской практике. На основе этих подходов планируется вплотную подойти к решению задачи создания «P4» Медицины Будущего (P4 Medicine =Predictive, Preventive, Personalized, and Participatory Medicine (<https://www.systemsbiology.org/blog-topics/p4-medicine>)

Сложность задачи создания таких новых технологий анализа и эффективного использования существующих и вновь генерируемых экспериментальных данных состоит в исключительно высокой сложности исследуемых биологических систем (клеток человека и всего организма в норме и патологиях).

Решение этой задачи требует создание единой программной платформы, обеспечивающей совместную работу многих групп исследователей по построению, подгонке и верификации моделей в рамках общей стратегии, и интеграцию с медицинскими информационными системами как для накопления статистики для верификации моделей, так и для персонализированной медицины.

Необходимо отметить что участники данного проекта уже активно приступили к созданию такой платформы и применению ее на практике в нескольких медицинских проектах, таких как проекты поддержанные Европейской Комиссией: Net2Drug

- Fromgeneregulatorynetworkstodrugprediction, по созданию новых комбинаторных лекарств против **рака молочной железы** (<http://www.net2drug.info>); SysCol–SystemsBiologyofColorectalcancer, по выявлению ранних прогностических биомаркеров **рака прямой кишки** (<http://syscol-project.eu/>); SysmedIBD–

	<p>Systemsmedicineofchronicinflammatoryboweldisease, по моделированию воспалительных процессов и поиску новых лекарств против воспалительных заболеваний кишечника (http://www.manchester.ac.uk/aboutus/news/display/?id=9647); RESOLVE – systemsbiologyapproachto RESOLVE themolecularpathologyoftwohallmarksofpatientswithmetabolicsyndromeanditsc o-morbidities, по моделированию метаболизма жирных кислот и поиску методов борьбы с осложнениями связанными с ожирением и метаболическим синдромом (http://www.resolve-diabetes.org/); а также проект поддержанныйФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007-2013» Лот № 7, 2011-1.9-519-032, «Разработка композиционного противоопухолевого препарата селективно индуцирующего апоптоз в p53wild опухолевых клетках».</p> <p>Таким образом, данный комплексный проект полного цикла по разработке компьютерных моделей от "виртуальной клетки"до "виртуального пациента" и их практическому применению для поиска новых биомаркеров, биомаркеров и персонализированной медицины является абсолютноактуальным и приоритетным проектом нашего времени.</p>
<p><i>Ожидаемый результат (не более 3 абзацев)</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. На основе компьютерной платформы BioUML (www.biouml.org) и портала/торговой площадки (www.bio-store.org) будет создана экосистема для интеграции компьютерных программ и баз данных в виде модулей платформы, а так же для обеспечения совместной работы многих групп исследователей по построению, подгонке и верификации моделей в рамках общей стратегии. 2. Будут разработаны полногеномные математические модели для разных типов клеток/клеточных линий человека. Они послужат для построения моделей органов, тканей и в конечном счете модели виртуального человека в целом. После соответствующей верификации на основе экспериментальных данных эти модели будут использоваться изучения механизмов возникновения различных патологий, идентификации наиболее перспективных фармакологических мишеней, поиска и оптимизации действующих на эти мишени химических соединений (для этого в платформу будут интегрированы существующие и разработаны новые программные модули). Так же будет разработан программный модуль для генерации популяции виртуальных пациентов с заданным распределением по определенным параметрам. Интеграция методов фармакокинетики и фармакодинамики позволит проводить виртуальные клинические исследования. 3. Разработанная компьютерная платформа будет интегрирована с медицинскими информационными системами как для накопления статистики (деперсонализированные данные) для верификации моделей, так и для персонализированной медицины (с учетом требований законодательства РФ по защите персональных данных).
<p><i>Организации-участники проекта и управление</i></p>	<p>Разработка платформы:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ООО «Биософт.Ру» (г. Новосибирск, резидент Сколково) - ООО «Институт системной биологии» (г. Новосибирск) - geneXplainGmbH (Германия)

<p><i>проектом</i></p>	<p>Научная часть:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Московский государственный университет им. Ломоносова, г. Москва - ФГБУ Научно-исследовательский институт биомедицинской химии РАМН, г. Москва; - ФГБУН Институт общей генетики РАН, г. Москва - ФГБУ Институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск; - ФГБУ Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск - ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», г. Новосибирск; - ФГБУ Конструкторско-технологический институт вычислительной техники СО РАН, г. Новосибирск - ФГБУ Институт математики СО РАН, г. Новосибирск; - ГБОУ ДПО Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Минздравсоцразвития, г. Новокузнецк; - ООО «Институт системной биологии СПб», г. Москва; - SoftberryInc. (США) - Санкт–Петербургский государственный политехнический университет, г. Санкт–Петербург. - Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лбачевского
<p><i>Наличие Соглашения о Консорциуме</i></p>	<p>Соглашение о Консорциуме предполагается заключить в течении 2013 года</p>
<p><i>Общий план реализации проекта, этапы проекта (не более 1,5 стр)</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Развитие платформу BioUML и портала/торговой площадки Biostore для обеспечения совместной работы многих групп исследований (2013). 2. Разработка общей стратегии построения моделей. Разработка методологии построения, отладки и верификации сложных биологических моделей на основе методологии XP (eXtremeprogramming), используемой для разработки программного обеспечения. Программная поддержка их в платформе BioUML - репозиторий и система контроля версий моделей, система автоматического блочного тестирования моделей (2013). 3. Интеграция существующих программных продуктов для моделирования и анализа биомедицинских данных в платформу BioUML (2013-2014), включая фармакокинетику/фармакодинамику, QSAR. 4. Построение полногеномной модели клетки, включая следующие подмодели: регуляция транскрипции, регуляция инициации трансляции, стабильность РНК и белков, система убиквитинирования, основные пути передачи сигнала в клетке, метаболические пути, включая липидом и гликоком. Верификация модели на основе экспериментальных данных (2013-2017). 5. Построение моделей органов, состоящих преимущественно из одного типа клеток: печень (гепатоциты), жировая ткань (адипоциты), мышцы (миоциты). Их интеграция в общую модель, с учетом взаимодействия между органами посредством метаболитов, циркулирующих в крови. (2015-2016). 6. Построение механистической модели сердечно-сосудистой системы. Интеграция в данную модель биохимических процессов и системы органов дыхания (2013-2015). 7. Построение модели водно-солевого баланса с учетом клеточных моделей (2014-2016). 8. Построение интегрированной модели физиологии и биохимии человека

	<p>на основе клеточных моделей (2016-2018).</p> <p>9. Построение моделей различных патологий, включая артериальную гипертонию, диабет 2-го типа, хронические неспецифические болезни легких, аутоиммунные болезни, нейродегенеративные болезни (2015-2020).</p> <p>10. Построение модели внутриклеточного транспорта для оптимизации доставки лекарственных препаратов в составе вирусов и плазмид (2013-2020)</p> <p>11. Разработка компьютерного модуля для реализации функций виртуального пациента и проведения виртуальных клинических исследований (2013-2015).</p> <p>12. Интеграция программ, разработка новых методов и собственно поиск и выявление геномных вариаций с предрасположенностью и течением различных заболеваний с учетом омикс-данных и результатов моделирования (2013-2020).</p> <p>13. Интеграция программ, разработка новых методов для идентификации наиболее перспективных фармакологических мишеней, поиска и оптимизации действующих на эти мишени химических соединений с учетом омикс-данных и результатов моделирования (2013-2020).</p> <p>14. Интеграция и разработка методов в платформу BioUML для персонализированной медицины, включая предсказание предрасположенности к различным заболеваниям, прогноз и течение болезней, оптимальную дозу и схему лекарственной терапии (2013-2020).</p> <p>15. Интеграция с медицинскими информационными системами для накопления статистики для верификации моделей и для персонализированной медицины с учетом требований законодательства РФ по защите персональных данных (2013-2020).</p> <p>16. Участие в работе международных консорциумов по разработке и развитию стандартов для системной биологии, накоплению и анализу омикс-данных, построению моделей (2013-2020).</p> <p>17. Разработка образовательных программ, участие в образовательном процессе (2013-2020).</p>
<p><i>Базовые инновации проекта - описание конкретных продуктов, которые будут получены в результате реализации КППЦ (не более 0,5 стр)</i></p>	<p>Основные инновации проекта:</p> <ul style="list-style-type: none"> - единая информационная компьютерная платформа; - методология построения сложных биологических моделей на основе лучших практик разработки программного обеспечения; - инновационные методы козального анализа анализаомикс-данных, построения сетевых моделей, поиском потенциальных новых мишеней, биомаркеров на основе моделирования. <p>Конкретные продукты:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) единая информационная компьютерная платформа; 2) модели виртуальной клетки, виртуального человека и виртуального пациента; 3) математические модели различных патологий, включая артериальную гипертонию, диабет 2-го типа, хронические неспецифические болезни легких, аутоиммунные болезни, нейродегенеративные болезни; 4) найденные геномные вариации, ассоциированные с предрасположенностью и течением различных заболеваний с учетом омикс-данных и результатов моделирования; 5) новые перспективные фармакологические мишеней, и химические соединения, действующие на эти мишени.

<p><i>Конкурентные преимущества результатов проекта (не более 0,5 стр)</i></p>	<p>Данный проект является инфраструктурным:</p> <ul style="list-style-type: none"> -задает общую информационную платформу, которая может быть использована в многих проектах ТП «Медицина будущего»; -задает новую парадигму для работы с данными, их анализу, поиску новых мишеней, биомаркеров; -создает основу для персонализированной медицины; -позволяет интегрировать усилия множества специалистов в общем информационном пространстве; -рекомендуется для использования в образовательных учреждениях. <p>Основным преимуществом данного проекта по сравнению со многими предыдущими, в частности, европейскими проектами, поддержанными в рамках FP7, является единый идеологический и методологический подход и использование единой компьютерной платформы всеми группами исследователей, вовлеченными в проект, что позволит получить большой синергетический эффект и оптимизировать использование ресурсов.</p>
<p><i>Формирование образа будущего (не более 0,5 стр)</i></p>	<p>Платформа BioUML стала де-факто стандартом для анализа биомедицинских данных. Данные с экспериментального оборудования автоматически загружаются на сервера, где автоматически обрабатываются по уже отлаженным стандартным сценариям. В сложных случаях групп экспериментаторов привлекают экспертов. Для этого они могут выставить на торговой площадке Biostore лот на анализ данных. Выигравший эксперт или группа тут же получают доступ к данным для анализа. Процесс анализа данных журналируется, так что экспериментаторы могут это понять и затем воспроизвести.</p> <p>Построенные базисные модели клетки, физиологии и биохимии человека так же стали стандартом де-факто. Время от времени выходят их обновленные версии. Научное сообщество считает эти модели так же необходимыми как MS Word и Excel. Пользовательский интерфейс для работы с моделями и проверки гипотез стал очень прост. Разработанные модели широко используются в образовательном процессе. Например, студентам-медикам дается задание, на основе базисных моделей человека создать конкретную модель пациента, для которого по доступным данным геномных и лабораторных исследований студент должен назначить оптимальное лечение. Далее студент может проверить на модели, насколько это лечение сработает и является ли оно действительно оптимальным.</p> <p>Для всех граждан РФ при рождении составляется геномный паспорт (путем полно секвенирования генома гражданина). Эти данные заносятся на центральный сервер, где установлена разработанная платформа BioUML (при соблюдении всех необходимых условий конфиденциальности и защиты данных). В течении всей жизни пациента все анализы, анамнез, лечение заносятся в эту базу данных. С одной стороны это позволяет накопить необходимый объем статистических данных для валидации моделей, с другой стороны - используется для персонализированной медицины - система советует врачу во время приема пациента оптимальную схему лечения. За счет компьютерного моделирования и реалистичных математических моделей существенно ускорен и удешевлен цикл разработки новых лекарств.</p>

<p><i>Потенциальный рынок результатов проекта (не более 0,5 стр)</i></p>	<p>В силу фундаментального и инфраструктурного характера проекта, он имеет очень большой рынок:</p> <ul style="list-style-type: none"> - научные организации, занимающиеся биомедицинскими исследованиями; - фармацевтические фирмы; - образовательные учреждения, готовящие специалистов биомедицинского профиля; - организации здравоохранения.
<p><i>Оценка социально-экономических эффектов, которые будут получены в результате реализации КППЦ. (не более 0,5 стр)</i></p>	<p>В силу фундаментального и инфраструктурного характера проекта он будет иметь множество социально-экономических эффектов, основными из которых являются следующие:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) оптимизация работы научно-исследовательских коллективов в сфере биомедицинских исследований, в том числе <ul style="list-style-type: none"> - повышения качества и сокращение расходов на анализ данных; - повышение степени сотрудничества между различными научными коллективами; - переиспользование и интеграция эффективных методов и программ для анализа биомедицинских данных; - формализации научного знания в виде моделей; - проверки и валидации гипотез на реалистичных математических моделях. 2) оптимизация поиска новых биомаркеров, мишеней и действующих на эти мишени химических соединений; 3) ускорение и удешевление цикла разработки новых лекарств; 4) оптимизация лечения больных граждан за счет персонализированного подбора схемы лечения.
<p><i>Меры регулирования, которые должны быть реализованы для внедрения разработки (продуктов) (законодательное, техническое, госзаказ, подготовка кадров, другие) (не более 0,5 стр)</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Создать единую федеральную медицинскую базу данных по РФ для интеграции данных пациентов и результатов их обследований из функционирующих на данный момент баз с целью использования для построения и верификации системы "Виртуальный пациент". 2. Создать единую федеральную биологическую базу данных, в которой были бы интегрированы количественные и качественные данные, полученные научными коллективами РФ, с целью использования для построения и верификации системы "Виртуальный пациент". 3. Ввести обучение пользованию платформой BioUML и созданными моделями в программы обучения вузов биомедицинского профиля. 4. Увеличить выпуск специалистов (ввести новые специальности) в области биологических и медицинских наук со знаниями системной биологии, современных высокопроизводительных технологий (для геномного, транскриптомного, протеомного, метаболомного анализа) и информатики (компьютерное моделирование, базы данных, суперкомпьютерные кластеры и т.п.). 5. По результатам данного проекта, создать федеральные пилотные центры персонализированной медицины в Москве, Санкт-Петербурге, Новосибирске, Екатеринбурге, предоставляющие услуги с использованием экспертных данных системы "Виртуальный пациент".

<i>Организация, должность, ФИО, тел., эл. адрес контактного лица</i>	ООО “БИОСОФТ.РУ”, г. Новосибирск, резидент Сколково. Директор, Колпаков Федор Анатольевич, к.б.н., fkolpakov@gmail.com Генеральный директор, Кель Александр Эдуардович, к.б.н., alexander.kel@biosoft.ru
--	--