



„NON SIBI, SED OMNIBUS”



ЕВРОПЕЙСКИ СЪЮЗ
ЕВРОПЕЙСКИ СТРУКТУРНИ И
ИНВЕСТИЦИОННИ ФОНДОВЕ



ОПЕРАТИВНА ПРОГРАМА
НАУКА И ОБРАЗОВАНИЕ ЗА
ИНТЕЛИГЕНТЕН РАСТЕЖ

Проект BG05M2OP001-1.002-0010-C01 „Център за компетентност по персонализирана медицина, 3D и телемедицина, роботизирана и минималноинвазивна хирургия“

РП 1: Персонализирана медицина

- *Онкогенетика*
- *Наследствени заболявания и генетични предразположения*

Ръководител: проф. д-р Катя Ковачева, дМ



„NON SIBI, SED OMNIBUS”

РП – 1 Департамент

Персонализирана медицина

Научна идея:

Изграждане на модерна научно-изследователска структура за осъществяване на проучвания за:

- патоморфологията и молекулярната патология при социалнозначими за страната и Европа злокачествени тумори (карцином на гърда, дебело черво, бял дроб и др.)
- изследване на **генетична предразположеност** и молекулярно-генетичен **профил на тумора** (рак на гърда и яйчник)
- откриване на **носителство на генетични дефекти при двойки предрепродуктивно**, с оглед профилактика и осигуряване на пренатална/преимплантационна генетична диагностика, на техни рискови бременности
- изграждане на мрежа с възможности за интраоперативна телемедицина, телепатология и виртуална микроскопия.



А. Изграждане на научно-изследователска лаборатория за прецизна онкология и геномна медицина

1. Научно направление патоморфология и молекулярна патология на солидни тумори

- Рак на млечната жлеза
- Колоректален карцином
- Карцином на бял дроб

2. План за изграждане на нова или значително модернизирание на съществуващата, научно-изследователска инфраструктура на генетична лаборатория

- **Научно направление Онкогенетика**
- **Научно направление Наследствени заболявания и генетични предразположения**

В. Изграждане на лаборатория за прецизна патология с приложение на методи на телепатология и телемедицината



Научно направление “Онкогенетика”

- **Основна цел на направлението:**

Изграждане на персонализиран подход в геномната диагностика със секвенатор от ново поколение (NGS), по отношение на онкологични заболявания и предразположения, който да подобри възможностите за лечение и профилактика на тази патология



Научно направление “Онкогенетика”

Научен проект: “Сравнителен анализ на носителството на генни дефекти за предразположение и генетичния профил на тумора при рак на гърда и яйчници”

- **Цел на проекта:**

Да се определят **генетичния профил за предразположение** и **молекулярния профил на тумора**, при фамилни случаи на рак на гърда и яйчници и да се потърси корелация между тях, като събраната информация да бъде използвана при лечението и профилактиката на тази патология.



Научен проект: *“Сравнителен анализ на носителството на генни дефекти за предразположение и генетичния профил на тумора при рак на гърда и яйчник”*

• **Научни задачи:**

- Да се определи типа и честота на герминативните изменения в гените за предразположеност при фамилни случаи на РГ и РЯ.
- Да се определи типа и честота на соматичните измененията в гените за туморна прогресия при фамилни случаи на РГ и РЯ.
- Да се направи корелация между намерените герминативни изменения в преразполагащите гени и соматичните мутации в гените за туморна прогресия при фамилни случаи на РГ и РЯ.
- Провеждане на медико-генетична консултация на жените с фамилен РГ/РЯ и техните родственици от първа степен, въз основа на резултатите от изследванията на гените за предразположеност



Научен проект: *“Сравнителен анализ на носителството на генни дефекти за предразположение и генетичния профил на тумора при рак на гърда и яйчници”*

- **Обект на проучването:** унаследени (герминативни) дефекти в гените за предразположение и нововъзникнали (соматични) дефекти в туморна тъкан
- **Таргентна група:** жени (общо 200-250) с хистологично доказана диагноза рак на гърда или рак на яйчник
- **Използвани методи /подходи:**
 - Анкетен метод
 - Клинико-генеалогичен метод
 - Хистологичен метод
 - Имунохистохимичен метод
 - Геномно изследване (NGS)
 - Медико-генетично консултиране



Основни етапи и видове дейности:

1. Набиране на пациенти- жени с РГ и РЯ и на здрави жени – контроли.

- Ретроспективно набиране на пациентки от диспансерния регистър на Онкологичния център към „УМБАЛ – д-р Г. Странски” гр. Плевен, чрез предварително подготвяне и изпращане на писма-покани за участие в проучването. *Извършва се от специалисти по мед. генетика към МУ-Плевен. Срок – първите 3 години от проекта.*
- Проспективно - новооткрити пациенти с РГ и РЯ. Клинично диагностициране, отстраняване на тумора, хистологично и имунохистохимично верифициране на тумора (на млечна жлеза и яйчник) съгласно утвърдени онкологични и патологоанатомични стандарти. *Извършва се от специалисти онколози и патоанатоми от МУ-Плевен, участници в проекта. Срок – първите 3 години от проекта.*
- Набиране на контроли (жени преминали през Кабинета за генетично консултиране, по друг не свързан с темата на проекта повод). *Извършва се от специалисти по мед. генетика към МУ-Плевен. Срок – първите 3 години от проекта.*



Научен проект: *“Сравнителен анализ на носителството на генни дефекти за предразположение и генетичния профил на тумора при рак на гърда и яйчници”*

Основни етапи и видове дейности:

2. Дефиниране на основните групи за изследване – пациенти с фамилен РГ/РЯ, със спорадичен РГ/РЯ и контролна група. Извършва се от специалисти по мед. генетика към МУ-Плевен. Срок – първите 3 години от проекта.

- Изготвяне на анкетни карти, в които се съдържат включващи и изключващи критерии за дефиниране на групи – пациенти и контроли
- Попълване на анкетните карти
- Изграждане на родословно дърво и генеалогичен анализ на жените с РГ и РЯ и на здравите жени – контроли



Научен проект: *“Сравнителен анализ на носителството на генни дефекти за предразположение и генетичния профил на тумора при рак на гърда и яйчници”*

Основни етапи и видове дейности:

3. Вземане на биологичен материал от пациентите и контролите и създаване на ДНК биобанка.

- Информирание за целите на проекта и подписване на информирано съгласие за участие. Извършва се от специалисти по мед. генетика към МУ-Плевен. *Срок – първите 3 години от проекта.*
- Вземане на венозна кръв от пациентките с РГ и РЯ и от жените в контролната група. Изолиране на ДНК от взетата кръв. *Извършва се от специалисти по мед. генетика към МУ-Плевен. Срок – първите 3 години от проекта.*
- Вземане на материал от парафинови блокчета, съдържащи туморна тъкан и изолиране на ДНК от тях (от всички пациентки с РГ и РЯ). *Извършва се от специалисти онколози и патолози към МУ- Плевен, участници в проекта. Срок – първите 3 години от проекта.*



Научен проект: *“Сравнителен анализ на носителството на генни дефекти за предразположение и генетичния профил на тумора при рак на гърда и яйчници”*

Основни етапи и видове дейности:

4. Геномно изследване с NGS и обработка на получената информация

- Определяне на генетичния профил за предразположение: тип и честота на измененията в гените за предразположеност. Ще се изследва ДНК, изолирана от венозната кръв на всички пациентки и здрави жени (контролна група), използвайки панел от гени за предразположение към онкологични заболявания *Извършва се от специалисти по мед. генетика към МУ-Плевен. Срок – от 2-4 година от проекта.*
- Определяне молекулния профил на тумора. Ще се изследва туморна ДНК, изолирана от пациентите от изследваната група с РГ и РЯ с панел, включващ гени за туморна прогресия. *Извършва се от специалисти по патоанатомия към МУ-Плевен. Срок – от 2-4 година от проекта.*



Основни етапи и видове дейности:

5. Етап на използване на натрупаната информация от геномните изследвания, внедряването ѝ в клиничната практика, за целите на профилактика

- Сравняване на генетичния профил за предразположение с молекулярния профил на тумора и формиране на морфологично-генетични корелации. Извършва се от специалисти по мед. генетика и патоанатомия към МУ-Плевен, участници в проекта. Срок – 4-5 година от проекта.
- Изграждане на персонализиран подход в диагностиката, терапията и профилактиката при РГ и РЯ, основан на откритите корелации. Извършва се от специалисти по мед. генетика и патоанатомия към МУ-Плевен, участници в проекта. Срок – 4-5 година от проекта.
- Медико-генетична консултация на пациентките, при които са намерени мутации в предразпологащите гени за РГ и РЯ, с оглед осигуряване на компетентна информация, касаеща рисковете и възможностите за ранна диагностика и профилактика. Извършва се от специалисти по мед. генетика към МУ-Плевен, участници в проекта. Срок – постоянен.
- Медико-генетична консултация на родствениците от първа степен, с оглед осигуряване на компетентна информация, касаеща рисковете и възможностите за геномен скрининг при тях и профилактика. Извършва се от специалисти по мед. генетика към МУ-Плевен, участници в проекта. Срок – постоянен.



Очаквани резултати:

- Определяне на специфичния генетичен профил на РГ и РЯ в българската популация - тип и честота на мутациите в гените за предразположеност при жени с фамилен/спорадичен РГ и РЯ;
- Изграждане на специфичен за българската популация геномен панел, включващ най-честите дефекти в гените за предразположеност към РГ и РЯ, който панел да се използва за целите на геномния скрининг;
- Установяване на специфичния молекулен профил на тумора при български пациенти с РГ и РЯ;
- Изграждане на морфологично-генетични корелации, информацията от които да бъде използвана при лечението и профилактиката на тази патология.



Научно направление “Наследствени заболявания и генетични предразположения”

- **Основна цел на направлението:**

Изграждане на персонализиран подход в геномната диагностика със секвенатор от ново поколение (NGS), по отношение на наследствени заболявания и генетични предразположения, който да подобри възможностите за пресимптоматична диагноза, по-ефективна терапия и генетична профилактика на тази патология.



Научно направление “Наследствени заболявания и генетични предразположения”

Научен проект: *“Изграждане и валидиране на геномен панел за най-чести моногенни дефекти в Българската популация, който да се използва за целите на генетичния скрининг и профилактика на двойки, предрепродуктивно”*

- **Цел на проекта:**

Използвайки възможностите на NGS, да се изработи и валидира геномен панел, за най-чести моногенни дефекти в Българската популация, който да бъде използван в клиничната практика, като скриниращ при двойки с предстояща репродукция, с оглед осигуряване генетична профилактика на техни рискови бременности.



Научен проект: *“Изграждане и валидиране на геномен панел за най-чести моногенни дефекти в Българската популация.....”*

Научни задачи:

- Изработване на геномен панел за NGS, включващ най-честите за българската популация моногенни заболявания.
- Определяне на специфичен за Българската популация генен профил, по отношение изследваните моногенни дефекти: тип и честота на най-честите мутации в изследваните гени, включени в панела (на базата на информацията получена при изследване на партньорите от двойки).
- Валидиране на геномен панел, специфичен за Българската популация, който да се използва при генетичен скрининг за носителство сред двойки предрепродуктивно.
- Прилагане на информацията от скрининга в клиничната практика, за целите на генетичната профилактика: осигуряване на генетично консултиране и пренатална/предимплантационна диагностика на рискови бременности в двойките с открито носителство.



Научен проект: *“Изграждане и валидиране на геномен панел за най-чести моногенни дефекти в Българската популация.....”*

- **Обект на проучването:** Изследване на генетични дефекти в гени за автозомно-рецесивни заболявания, с висока за България, честота на хетерозиготно носителство, като: Муковисцидоза, Бета-таласемия, Спинална мускулна атрофия, Дистрофия Дюшен/Бекер, Хемофилия и други.
- **Таргентна група:** Изследването ще се проведе сред здрави партньори от 250-300 двойки (с или без история за репродуктивни проблеми), с предстояща репродукция (по естествен път или след прилагане на техники за асистирана репродукция) (предрепродуктивно/ преконцепционно)
- **Използвани методи/ подходи:**
 - Клинико-генеалогичен метод,
 - Геномно изследване (NGS),
 - Медико-генетично консултиране



Научен проект: *“Изграждане и валидиране на геномен панел за най-чести дефекти.....”*

Основни етапи и видове дейности:

1. Предварителен етап на селектиране на моногенните заболявания, които ще бъдат включени в геномен панел за изследвания с NGS.

- Справка по литературни данни и предварителна селекция на моногенните заболявания, които са най-чести за българската популация. *Изпълнител – генетици, участници в проекта. Срок 6 месеца.*
- Изработване на геномен панел за NGS, включващ гените за тези селектирани заболявания. *Изпълнител - генетици, участници в проекта, заедно с представители на търговската фирма, изготвяща дизайна на панел за изследване. Срок 6 месеца.*



Основни етапи и видове дейности:

2. Етап на набиране на двойките, които ще се включат в проекта.

- Подбор на 250-300 двойки с предстояща репродукция, които ще бъдат подбрани сред пациентите на Сектор Медицинска генетика, К-ра Акушерство и гинекология, звена за асистирана репродукция. *Изпълнител – специалисти по мед. генетика и акушерство и гинекология, участници в проекта. Срок първите 4 год.*
- Предварителна генетична консултация на двойката и събиране на фамилни данни (в родословно дърво на всяка двойка). *Изпълнител – специалисти по мед. генетика, участници в проекта. Срок първите 4 год.*
- Информирание за целите на проекта и подписване на информирано съгласие за участие. *Изпълнител – специалисти по мед. генетика участници в проекта. Срок първите 4 г.*
- Вземане на биологичен материал (венозна кръв) на партньорите от подбраните двойки. *Ще се извършва в Сектор Медицинска генетика от специалисти по мед. генетика участници в проекта. Срок първите 4 год.*



Научен проект: *“Изграждане и валидиране на геномен панел за най-чести дефекти.....”*

Основни етапи и видове дейности:

3. Етап на създаване и съхранение на колекции от геномни ДНК проби на партньорите от изследваните двойки.

- Изолиране на геномна ДНК – в научно-изследователската лаборатория по геномна медицина, МУ-Плевен. *Срок – първите 4 год.*

- Съхраняване на изолираната геномна ДНК в биобанка - в научно-изследователската лаборатория по геномна медицина. *Срок - текущо*



Основни етапи и видове дейности:

4. Етап на геномно изследване с NGS, обработка на събраната информация и валидиране на геномния панел, специфичен за Българската популация.

- Изследване на геномна ДНК на партньорите от подбраните двойки, по изградения геномен панел за NGS - в научно-изследователската лаборатория по геномна медицина, МУ-Плевен. *Срок – 2 год.*
- Обработка на информацията от проведените изследвания по панела: тип и честота на намерените генни дефекти, при изследваните индивиди. Изпълнител – биоинформатици и специалисти по мед. генетика участниците в проекта. *Срок 2 год.*
- Валидиране на геномния панел, специфичен за Българската популация, който ще се използва при генетичен скрининг на двойки предрепродуктивно.



Основни етапи и видове дейности:

5. Етап на използване на натрупаната информация от скрининга и внедряването и в клиничната практика, за целите на генетичната профилактика:

- При двойките с открито в партньорите носителство, свързано с възможност за рискови бременности:
 - Провеждане на генетична консултация - Ще се извършва от специалисти по мед. генетика, участници в проекта. Срок – текущо за периода на проекта.
 - Предлагане на генетична профилактика (пренатална или предимплантационна диагностика) при бъдещи бременности на двойката. - Ще се извършва от специалисти по мед. генетика, участници в проекта. Срок – текущо за периода на проекта.
- Популяризиране на валидирания геномен панел и предлагане за използване в клиничната практика на центровете по асистирана репродукция и други звена и специалисти, в областта на репродуктивното здраве.



Очаквани резултати:

1. Изработване и валидиране на геномен панел за най-честите моногенни дефекти в българската популация, който да бъде използван за целите на генетичния скрининг и профилактика при двойки предрепродуктивно. Валидираният панел ще бъде популяризиран и предложен за приложение в центровете по асистирана репродукция и други звена и специалисти, ангажирани в сферата на майчиното и детско здравеопазване.
2. Допълване на данните за популационна честота на носителство за най-чести моногенни дефекти в българската популация.
3. Допълване на популационните данни за типа и честота на молекулни дефекти в изследваните моногенни заболявания.
4. Подобряване възможностите за превенция на наследствените заболявания, основана на персонализиран подход при геномни изследвания на двойки предрепродуктивно, в направленията:
 - *Предрепродуктивен скрининг за генетично носителство* – изследване на партньорите, преди репродукцията им, за най-чести моногенни дефекти.
 - *Пренатална или предимплантационна диагностика* - на двойките, с открито генно носителство и при двамата, осигуряване на генетична консултация и пренатална или предимплантационна диагностика на техни рискови бременности.
5. Създаденият от нас подход и алгоритъм за изграждане и валидиране на специфичен за Българската популация геномен панел по отношение най-честите моногенни дефекти може да се предложи за използване при аналогични проучвания в други популации



„NON SIBI, SED OMNIBUS”

Научно направление **“Онкогенетика”**

Научно направление **“Наследствени заболявания и генетични**

предразположения”

• Апаратура

Апарат за новогенерационно секвениране от следващо поколение с възможност за секвениране на човешки геном, екзом и транскриптом

Възможностите на този секвенатор позволяват откриването на генетични дефекти не само в екзоните (каквито са понастоящем провежданите в страната геномни изследвания), но и в останалите участъци на човешкия геном (интрони, регулаторни и др. участъци), което позволява откриването на по-редки мутации (с ниска алелна честота), като по-този начин разширява възможностите за разкриване на генетичните изменения, участващи в етиологията на различни патологични състояния при човека. Друго предимство на този вид секвенатори е разширения капацитет по отношение на изследваните проби, което увеличава ефективността и намалява себестойността на самото изследване.

Персонален диагностичен новогенерационен секвенатор

Секвенатор от ново поколение с FDA одобрение за in vitro диагностична употреба



Научно направление **“Онкогенетика”**

Научно направление **“Наследствени заболявания и генетични предразположения”**

- **Работен екип – 4 човека**
 - Ръководител - 1 бр.
 - Изследователи - 3 бр. /1 понаст. + 2 нови изследователи/
- **Показатели за изпълнение (за 6 г. период)**
 - **Докторантури**, заложиени за разработка– 2-3 бр.
 - Привлечени **млади изследователи**/студенти – 2 бр.
 - Привлечени, **водещи национ. изследователи**/експерти- 1 бр.
 - **Публикации**, в списания по Човешка генетика- 2 бр. /4,5-та г./
 - Организирани **обучения** за трансфер на знания- 3 бр./3,4,5та г/