

Biomarkers in the Diagnosis of Rare Diseases. Innovative approaches by predictive and personalized medicine

Tatia Gakharia¹, Nino Besiashvili², Nodar Sulashvili³

The University of Georgia, School of Health Sciences and Public Health

¹ MD, Resident-Doctor, Invited Lecturer, ² MD, Public Health MPH, Resident- Doctor, Invited Lecturer, ³ Pharm. D, PhD (c)

Summary

Biomarkers are key tools and can provide crucial information on the complex cascade of events and molecular mechanisms underlying pathophysiology and the secondary pathologic cascades of rare diseases. Obtaining a profile of distinct classes of biomarkers reflecting core pathologic mechanisms could enable us to identify and characterize the initial injury. Thus, they represent a logical adjunct to improve diagnosis. Regular monitoring both for disease onset and progression but also demonstrating the benefit of potential treatment are of high value for the patients. Biomarkers bring rationality in the treatment of patients with rare diseases. We present review of the biomarkers, their role in rare diseases diagnostic process and implementation in currently available predictive and personalized medicine, while characterizing their potential role and applications in diagnosis, monitoring, drug discovery. In reviewing these concepts, we discuss epidemiological and interventional clinical studies as the important and powerful tool in biomarkers development. Based on several examples outline the advantages and limitations, perspectives and drawbacks, for their use at the clinic.

Keywords: Biomarkers, Rare diseases, Personalized Medicine, Diagnostic tests, Drug Innovation

Overview

The opportunity for world-changing breakthroughs and the limitless potential of the life sciences are both exciting and compelling to us. An interest in new therapeutic agents, arising from the underlying basic mechanisms of disease, the role of genetics, pathophysiology and pharmacotherapy in genetic disorders and metabolic diseases, which are exhausted with classic medical principles requires the translation of our scientific knowledge and emerging concepts of the personalized medicine into early screening, diagnosis, and individualized treatment of diseases. In this context, the discovery of biomarkers in Rare diseases will be of prime importance to enable timely prevention, early diagnosis and effective treatment.²

Biomarkers represent key features in both diagnostics and research on rare diseases and will encounter wide exploitation in translational and personalized medicine.⁹

It is therefore actual to focus on identifying determinants able to distinguish between specific disease stages, discriminate states and probabilities of response to treatments- the biomarkers-State of art.

The classic definition of a biomarker is “a characteristic that is objectively measured and evaluated as an indicator

ბიომარკერები იშვიათი დაავადებების დიაგნოსტიკაში. ზუსტი და პერსონალიზებული მედიცინის ინოვაციური მიდგომები

თათია გახარია¹, ნინო ბესიაშვილი², ნოდარ სულაშვილი³

საქართველოს უნივერსიტეტი, ჯანმრთელობის მეცნიერებების სკოლა

¹დიპლომირებული მედიკოსი, რეზიდენტი-ექიმი, მოწვეული ლექტორი; ² დიპლომირებული მედიკოსი, საზოგადოებრივი ჯანდაცვის მაგისტრი, რეზიდენტი-ექიმი, მოწვეული ლექტორი; ³ფარმაციის დოქტორი, ერევნის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის დოქტორანტი

რეზიუმე

ბიომარკერები წარმოადგენენ მნიშვნელოვან საშუალებებს, რომლებიც მოიცავენ ძირითად ინფორმაციას იშვიათი დაავადებების კომპლექსურ კასკადებს, მოლეკულურ პათოფიზიოლოგიურ მექანიზმებსა და მეორად პათოლოგიურ პროცესებზე. განსაზღვრული კლასის სხვადასხვა ბიომარკერის მოპოვება, რომელიც ასახავს პათოლოგიური მექანიზმების ბირთვს, საშუალებას მოგვცემს აღმოვაჩინოთ და დავახასიათოთ საწყისი დაიხანება. ამდენად, ისინი წარმოადგენენ დამხარე ლოგიკურ საშუალებებს დიაგნოზის დაზუსტებისათვის. დაავადების საწყისისა და მისი მიმდინარეობის რეგულარული მონიტორინგი, ასევე პოტენციური მკურნალობის არსებობა, ძალიან ღირებულია პაციენტებისათვის. ბიომარკერებით შესაძლებელია იშვიათი დაავადებების მქონე პაციენტების მკურნალობა გახდეს რაციონალური. ჩვენ წარმოვადგენთ მიმოხილვას ბიომარკერების შესახებ, მათ როლს იშვიათი დაავადებების დიაგნოსტიკის პროცესში და მათ რეალიზაციას პერსონალიზირებულ მედიცინაში, შევაჯერებთ რა, ბიომარკერების პოტენციურ დანიშნულებასა და გამოყენებას დიაგნოსტიკის, მონიტორინგისა და წამლის შექმნის პროცესებში. ამ საკითხების მიმოხილვისას, განვიხილავთ ეპიდემიოლოგიურ და ინტერვენციულ კლინიკურ კვლევებს, როგორც მნიშვნელოვან და მძლავრ საშუალებებს ბიომარკერების შექმნისათვის. მრავალ მაგალითზე დაყრდნობით ხაზს გავუსვამთ ბიომარკერების უპირატესობებსა და შეზღუდვებს, პერსპექტივებსა და ხარვეზებს მათი კლინიკაში გამოყენებისათვის.

of normal biological processes, pathogenic processes, or pharmacological responses to a therapeutic intervention”³ Biomarkers can be used to identify the primary cause or track the primary and secondary pathophysiologic changes at the genetic, RNA, protein, and metabolite levels.¹² Following the rules of regulatory authorities such as the European Medicines Agency (EMA), the features of an ‘ideal’ biomarker, namely⁸ :

- ◇ **Analytical validity.** Require for detection biomarker accurately, reproducibly, with their clearly defined technological limits. As the analytical accuracy depends on laboratory procedures for biomarker discovery and validation.
- ◇ **Clinical validity.** Not be influenced by circumstantial factors, always reflect a change in the disease. In other words, identify *specific* disease parameters and be *sensitive* to any change in them.
- ◇ **Non-invasiveness,** accessibility, enable an early, sensitive measurement, of disease severity etc. allow a disorder to be monitored at different time points, without recourse to invasive procedures via the simple collection of body fluids (urine/blood) or scanned images (e.g. MRI or PET, etc.)
- ◇ **Feasibility.** Practical to identify and measure, as well as invariable, irrespective of the type of sample for collection, in its detection.
- ◇ **Time and cost-effectiveness.** Quick and easy to use, not so expensive and time consuming to measure.

In other words ideal biomarker should be linked to clinical manifestation or outcome, realistically reflects the burden of the disease, reflects therapeutic measures, elucidates molecular pathogenesis of the disease, is easy to be quantified reliably, easily accessible clinical sample.¹⁷

Since 80 % of RDs are of genetic origin², identification causative genes, disease-causing mutations, polymorphisms, and phenotypic dynamic markers, i.e., RNA/miRNAs, proteins, and metabolites are all considered valuable biomarkers to identify/characterize the disease as well as the cellular pathophysiology.. A gene mutation causing a Mendelian disease has to be considered as biomarker for genetic diagnosis, according to the IRDiRC statement (<http://www.irdirc.eu>), and, thus, all the gene discovery methods considered as specific strategies for diagnostic biomarker identification the advent of high-throughput technologies such as genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics, and modern imaging.

Strategic approaches for biomarker discovery currently being applied:

1. Candidate approach: meta-analysis of data - proteins, specific transcripts with proven functional relationship with the disease or some aspects of it. This approach is less demanding but not effective, at least until the human profilomics will be fully defined.

High-throughput strategy takes advantage of the novel

მიმოხილვა

სამყაროს შემცვლელი მიღწევების შესაძლებლობები და სიცოცხლის მეცნიერებათა ამოუწურავი პოტენციალი ამაღლებელი, სარწმუნო და თვალსაჩინოა ჩვენთვის. ახალი თერაპიული აგენტებისადმი ინტერესი, გენეტიკის როლი, პათოფიზიოლოგია და ფარმაკოთერაპია გენეტიკურ დარღვევებსა და მეტაბოლურ დაავადებებში, რომელიც ამოწურულია კლასიკური მედიცინის პრინციპებით, საჭიროებს ჩვენი მეცნიერული ცოდნის და პერსონალიზირებული მედიცინის განვითარებადი პრინციპების გამოყენებას დაავადების ადრეული სკრინინგის, დიაგნოსტიკისა და ინდივიდუალური მკურნალობისათვის. ამ კონტექსტის გათვალისწინებით, ბიომარკერების აღმოჩენა იშვიათი დაავადებებისათვის იქნება უმნიშვნელოვანესი ღირებულების, რათა შევძლოთ დროული პრევენცია, ადრეული დიაგნოზირება და ეფექტური მკურნალობა.²

ბიომარკერები წარმოადგენს მნიშვნელოვან საშუალებებს როგორც იშვიათი დაავადებების დიაგნოსტიკისა და კვლევისათვის, ასევე ისინი ფართო გამოყენებას მოიპოვებენ ტრანსლაციურ და პერსონალიზირებულ მედიცინაში.⁹

აქედან გამომდინარე, აქტუალურია, ვფოკუსირდეთ ისეთი დეტერმინანტების იდენტიფიკაციაზე, რომელიც საშუალებას მოგვცემს განვასხვავოთ დაავადებების სპეციფიკური სტადიები, განირჩეს სხვადასხვა ეტაპები და მკურნალობაზე პასუხის შესაძლებლობები- ბიომარკერები, როგორც ხელოვნება.

ბიომარკერები კლასიკურად განიშარტება, როგორც : „მახასიათებელი, რომელიც ობიექტურად იზომება და ფასდება, როგორც ინდიკატორი ნორმალური და პათოლოგიური ბიოლოგიური პროცესებისა ან ფარმაკოლოგიური პასუხისა თერაპიულ ინტერვენციაზე“¹³

ბიომარკერები შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას დაავადების გამომწვევი პირველადი მიზეზების, ან პირველადი და მეორადი პათოფიზიოლოგიური ცვლილებების საინდენტიფიკაციოდ, გენეტიკურ, რნმ-ის, ცილებისა და სხვა მეტაბოლიტური აგენტების დონეზე.¹²

techniques (e.g. parallel sequencing, mass spectrometry (MS), array expression profiling towards whole exome sequencing, and similar omic approaches) to pick up and identify a small cohort of biomarkers. This is a very cost-intensive approach with a high potential (EU BIO-NMD project).

- 3. High-throughput/candidate-combined approach: uses the high-throughput techniques using in silico methods (software) that prioritize the candidates to be further selected.
- 4. Parallel-omics: complex, parallel omic analysis (genomic, proteomic, metabolomics, etc.) often performed on the same individual/patient, at different times and/or disease stages. To create personal omic profiles, thereby lending themselves to the development of personalised medicine strategies, it can be widely used when omic techniques will become less expensive and better interpretable in terms of bioinformatics filters applied.

Biomarker determination disease genes detection method:

Next-generation sequencing (NGS) techniques are based on high-throughput genomic and transcriptomic sequencing-capturing of target regions -coding regions only (whole exome sequencing), a specifically targeted gene region (limited number of known genes), or whole-genome sequencing. The advantage of the WGS approach is covering, all exons and non-coding genomic sequences that can act as modifier can be informative for explanation of discordant spectrum of phenotypes that is frequently observed in rare diseases⁴.

In some cases, mutations in causative genes can be considered biomarkers of disease severity. in the case of fragile X syndrome , The CGG triple-repeat located within the 5' UTR of the FMR1 gene expansion variability defines four different phenotypes of a rare intellectual disability disorder and can therefore be used to distinguish between them ⁷ Cellular gene expression patterns are known to change in health and disease. Global transcriptome assays now can be done using the RNA-Seq technology that utilizes the next generation sequencing methodology or a gene expression microarray to perform transcriptome analysis qualitative and quantitative variations at the RNA level.

Discovery of RNA variations:

For example, circulating miRNAs are found to be elevated in serum of patients with Duchenne and Becker muscular dystrophies. ¹⁹ This supports the idea that genetic modifiers exist and can influence both the phenotype and the clinical severity of the disease and also response to therapy. The level of the identified miRNAs decreased after exon skipping therapy and restoration of dystrophin protein. Another rare disease where alterations in miRNAs expression have been observed is Rett syndrome in mice with disease-causing mutations in the Mecp2 protein ¹¹

ისეთი ავტორიტეტული მარეგულირებელი ორგანოს წესების მიხედვით, როგორცაა ევროპის მედიკამენტების სააგენტო (ემს), იდიალური ბიომარკერი უნდა ხასიათდებოდეს შემდეგი თვისებებით⁸ :

- ◇ ანალიტიკურად ვალიდური: საჭიროა ბიომარკერების ზუსტად აღმოჩენა, რეპროდუცირება, მათი თვალნათლივ განსაზღვრული ტექნოლოგიური ლიმიტირებით, რამეთუ ანალიტიკური სიზუსტე დამოკიდებულია ბიომარკერის აღმოჩენის და ვალიდაციის ლაბორატორიულ პროცედურებზე.
- ◇ კლინიკური ვალიდურობა.გარემო ფაქტორები არ უნდა ახდენდნენ გავლენას, ყოველთვის უნდა ასახავდეს დაავადების ცვლილებას. სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, აუცილებელია სპეციფიკურად განსაზღვრავდეს კონკრეტული დაავადების პარამეტრებს და უნდა იყოს მგრძობიარე მისი ნებისმიერი ცვლილების მიმართ.
- ◇ არაინვაზიურობა, ხელმისაწვდომობა, ადრეული განსაზღვრა, დაავადების მიმდინარეობის სიმძიმის და ა.შ დასაშვები იყოს დროის სხვადასხვა მონაკვეთში მონიტორინგი,ისეთი ინვაზიური პროცედურების ჩართვის გარეშე, როგორცაა ბიოლოგიური სითხეების გამოყენება (შარდი/სისხლი) ან სკანირებული გამოსახულებები (მაგ: მრტ ან პეტ, და ა.შ)
- ◇ ვარგისობა: პრაქტიკული, რათა გამოავლინოს და შეაფასოს შეუცვლელად, განურჩევლად ნიმუშის ტიპისა ბიომარკერის დეტექციისთვის.
- ◇ დროისა და ხარჯების ეფექტობა: სწრაფი და გამოსაყენებლად მარტივი, ნაკლებად ძვირადღირებული და შრომატევადი გაზომვებისთვის.

სხვა სიტყვებით, იდეალური ბიომარკერი დაკავშირებული უნდა იყოს დაავადების კლინიკურ მანიფესტაციასა და გამოსავალთან, რეალისტურად უნდა ასახავდეს დაავადების მსვლელობას, ზომავდეს თერაპიულ ეფექტურობას, ეფუძნებოდეს დაავადების მოლეკულურ პათოგენეზს, ადვილად გამოსახებოდეს რაოდენობრივად, ადვილად ხელმისაწვდომი იყოს კლინიკური ანალიზისთვის¹⁷.

რადგან იშვიათ დაავადებათა 80% გენეტიკური წარმოშობისაა², გამომწვევი გენების იდენტიფიცირება, დაავადების გამომწვევი მუტაციები, პოლიმორფიზმები და ფენოტიპური

Cellular pathways reflects the actual metabolic state of a cell, tissue or organ, translating the genotype and epigenetic factors into the phenotype.

An metabolomics approach

Detect alterations and deficiencies in the metabolic state that is a cellular marker for as a molecular signature . affected biochemical pathways can act as targets for drug discovery.

Metabolomics studies are condensed into two main categories :¹³ In *untargeted* metabolomics from global profile of the samples extract statistically different metabolites between control and test samples. Upon determining statistically significant metabolites, they are then subjected to validation- “hypothesis generating metabolomics”.

By *targeted* metabolomics Disease-specific analytes can be routinely screened-Organic acidemias, amino acid disorders, fatty acid oxidation defects, congenital disorders of glycosylation, and lysosomal storage , PKU-PHE, Homocystinuria- MET, Systemic carnitine deficiency.

More than 50 different monogenic Lysosomal storage diseases (LSD) have been reported with multisystemic effects involving the central nervous system, connective tissue, skin, heart or other organs. CENTOGENE has developed specific biomarkers for certain LSDs with therapeutic options. They can be analyzed from dried blood spots-One single sample for complete patient diagnostics via enzyme assay, biomarker analysis and genetic testing , appropriate classification of identified genetic variants in single database combining genotype and phenotype.

As an example, Morquio A syndrome, also named mucopolysaccharidosis IVA is recessive lysosomal storage disorder caused by a mutation in N-acetylgalactosamine-6-sulfatase gene (GALNS)^{1, 14}, which codes for keratan sulphate and chondroitin-6-sulphate. The mutation results in a wide spectrum of clinical features involving skeletal and dental abnormalities⁵, valvular heart disease, hearing and visual impairment, and the identification of biomarkers able to monitor the response to Enzyme replacement therapy (ERT). The diagnosis of MPS IVA is established with detection of enzymatic activity of the lysosomal enzyme N-acetylgalactosamine-sulfate sulfatase, *GALNS* gene sequencing and deletion/duplication testing of the *GALNS* gene²⁰.

Fabry disease is a lysosomal storage disorder which will typically lead to the accumulation of the sphingolipid globotriaosylceramide (Gb3) in numerous organs leads to progressive skin lesions, renal failure, cardiac and cerebrovascular involvement, and peripheral neuropathy. (Schiffmann R. Fabry disease. *Handb Clin Neurol.* 2015;132:231-48), The most efficient and reliable method for the diagnosis of Fabry disease in affected males is the demonstration of deficient α -galactosidase A (α -Gal A) enzyme activity in plasma, isolated leukocytes, and/or cultured cells. Males with classic Fabry disease have less than 1% α -Gal A enzyme

დინამიკური მარკერები, ასევე რნმ/მრნმ, ცილები და მეტაბოლიტები- ყველა ზემოხსენებული შეიძლება ჩაითვალოს პოტენციურ ბიომარკერად, რომელიც ახდენს დაავადების უჯრედული

პათოფიზიოლოგიის იდენტიფიცირებას და დახასიათებას. გენური მუტაცია, რომელსაც შეუძლია გამოიწვიოს მენდელის კანონებით დამემკვიდრებადი დაავადება, შეიძლება ჩაითვალოს გენეტიკური დიაგნოზის ბიომარკერად, იშვიათი დაავადებების კვლევის საერთაშორისო კონსორციუმის- IRDiRC თანახმად (<http://www.irdirc.eu>), და ამგვარად, გენის აღმოჩენი ყველა მეთოდი, შესაძლოა განიხილებოდეს, როგორც დიაგნოსტიკური ბიომარკერის იდენტიფიცირების სპეციფიკური სტრატეგია, მაღალი სამეცნიერო უნარების მქონე ტექნოლოგიების გამოყენებით, როგორცაა გენომიკა, ტრანსკრიპტომი, პროტეომიკა, მეტაბოლომიკა, და თანამედროვე იმიჯინგი.

ამჟამად გამოყენებადი სტრატეგიული მიდგომები ბიომარკერის აღმოსაჩენად არის:

1. **კანდიდატური მიდგომა:** ცილების, სპეციფიკური ტრანსკრიპტების მონაცემთა ბაზის მეტა-ანალიზი ფუნქციური კავშირის დასადასტურებად დაავადებას ან მის რომელიმე ასპექტთან მიმართებით. ეს მიდგომა ნაკლებსაეჭვოა, მაგრამ არაეფექტური, სანამ ადამიანის პროფილომიკა არ იქნება მთლიანად აღწერილი საბოლოოდ.
2. **მაღალი სამეცნიერო უნარების მქონე მეთოდების სტრატეგიას** აქვს უახლესი ტექნიკური აღჭურვის უპირატესობა, (პარალელური სექვენირება, მას-სპექტრომეტრია, არაი ექსპრესია მთელი ეგზომის პროფილირება და მსგავსი ომიკური მიდგომების გამოყენება) , რათა აღმოაჩინოს ბიომარკერთა მცირე კოჰორტა. არის ძალიან ძვირადღირებული მაღალი პოტენციალით. EU BIO-NMD პროექტი).
3. **მაღალი სამეცნიერო უნარების მქონე მეთოდების / კანდიდატ-კომბინირებული მიდგომა:** იყენებს მოწინავე ტექნოლოგიებს *in silico* (პროგრამულად) , რაც ახდენს კანდიდატი მოლეკულების შემდგომი ამონარჩევისთვის პრიორიტიზებას.
4. **პარალელური ომიკები-** კომპლექსური ომიკური ანალიზი (გენომური, პროტეომული, მეტაბოლომური) ხშირად ტარდება ერთსა და

For example, Glycosylsphingosine is highly sensitive and specific biomarker for primary diagnostic and follow-up monitoring in Gaucher disease¹⁶; Lyso-Gb1 reflects severity of the individual mutation and concentration is linked to clinical manifestation or outcome during ERT therapy.

An example of a diagnostic biomarker has been found in Alexander disease (ALXDRD, OMIM: 203450), a very rare neurodegenerative disorder (incidence of 1/2.7 million per year) characterised by varying degrees of macrocephaly, spasticity, ataxia, and seizures. Causative mutations have been identified in Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP), which result in toxic accumulation of the protein in astrocytes. Animal model studies have demonstrated that transactivation of the GFAP promoter is an early indicator of the disease process, and that GFAP level in the CSF could be a potential biomarker in human patients.

Biomarkers are useful not only for diagnosis of rare diseases. The current research focus to identification of biomarkers, which is hoped will furnish as prognostic, predicative and pharmacological sources. That makes baseline categorization of patients by the degree of risk for disease occurrence/progression, classifies characteristics of patients by likelihood for response or evaluates dynamic biological response after a pharmaceutical intervention.

An example of prognostic biomarker for Marfan syndrome (MFS, OMIM: 154700), by a wide spectrum of systemic manifestations, is TGF- β . patients affected by MFS suffer from an increased risk of cardiovascular complications that lead to premature death, and a correlation has been demonstrated between the larger aortic root diameters, coupled to a faster aortic root growth, and high serum levels of transforming growth factor- β (TGF- β). Increasing levels of TGF- β predict cardiovascular events and thereby possesses significant prognostic value.

The matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) is as both a diagnostic and prognostic biomarker . in DMD, Indeed, DMD patients showed a higher serum level of MMP-9 protein and tissue inhibitors of metalloproteinase-1 (TIMP-1) proteins with respect to controls.

A single disease can defined and monitored through different types of biomarkers. For instance, in the case of cystic fibrosis (CF), the G551D mutation and forced expiratory volume in 1 second (FEV1) G551D is the third most common CF mutation and is a predicative biomarker because knowing the specific CF mutation allows a clinician to predict whether a drug like Ivacaftor would be effective for that individual patient.⁵ Ivacaftor is a potentiator that assists in the folding of the CFTR protein to increase protein functionality. FEV1 was used as a pharmacologic biomarker to measure improvement in lung function, It is caused by mutations in the cystic fibrosis conductance regulator gene (CFTR), and it appears that miR-494 and miR-145 are significantly over-expressed in CF tissues with respect to

those of healthy individuals, suggesting their role as disease biomarkers.

იმავე პაციენტზე/ინდივიდუალურად სხვადასხვა დროს და/ან დაავადების სხვადასხვა სტადიაზე. მოახდენს პერსონალური ომიკური პროფილების შექმნას, პერსონალიზებული მედიცინის სტრატეგიების დაყრდნობით შესაძლოა ფართოდ გამოყენებული იქნეს ომიკური ტექნოლოგიები და გახდეს ნაკლებად ძვირადღირებული და უკეთესად ინტერპრეტირებადი, რისთვისაც ბიოინფორმატიკული ფილტრები გამოიყენება.

ბიომარკერის დეტერმინაცია დაავადების გენის დეტექციის მეთოდით:

სექვენირების მომავალი-თაობის ტექნიკა ეფუძნება მოწინავე, მაღალ-განვითარებულ გენომურ და ტრანსკრიპტომულ სექვენირებას- სამიზნე რეგიონების ამოჭრა- მაკოდირებელი რეგიონების მხოლოდ (მთელი ეგზომის სექვენირება) , სპეციფიური სამიზნე გენის რეგიონის (ლიმიტრებული რაოდენობის ცნობილი გენების) ან მთელი გენომის სექვენირება მთელი გენომის სექვენირების მეთოდის უპირატესობაა, რომ მოიცავს ყველა ეგზონისა და არამაკოდირებელი გენომური თანმიმდევრობებს, რომელთაც შეუძლიათ მოქმედებდეს , როგორც მოდიფიკატორი და შესაძლოა იყვნენ ინფორმატიული დაავადების ფენოტიპის დისკორდანტული სპექტრის სასახნელად, რაც ხშირად გვხვდება იშვიათი დაავადებების შემთხვევაში.⁴

ზოგიერთ შემთხვევაში, მუტაციები განმაპირობებელ გენებში შეიძლება ჩაითვალოს დაავადების სიმპომის ბიომარკერად. მსხვრევადი X ქრომოსომის მაგალითზე, FMR1 გენის 5' UTR დაბოლოებაზე CGG განმეორებადი ტრიპლეტის გავრცელების ვარიანტურობა აზუსტებს იშვიათი ინტელექტუალური უნარშეზრუდულობის ოთხ განსხვავებულ ფენოტიპს და ამრიგად შესაძლებელია გამოყენებული იქნეს მათი განსამიჯნად⁷.

ცნობილია, რომ გენის უჯრედული ექსპრესიის პატერნები იცვლება ჯანმრთელობისა და ავადობის დროს. გლობალური ტრანსკრიპტომების მიდგომა შესაძლებელია ჩატარებულ იქნეს რნმ-სექვენირების ტექნოლოგიით, რომელიც ახდენს სექვენირების მომავალი თაობის მეთოდის უტილიზაციას ან ასევე მიკროარაი ექსპრესიით ტრანსკრიპტომის ანალიზის ჩატარება რაოდენობრივი და ხარისხობრივი

activity. (Lukas L. et al. Enzyme enhancers for the treatment of Fabry and Pompe disease. *Mol Ther.* 2015 Mar;23(3):456-64.

Proteomics

Due to the low invasiveness of the methods involved, proteomic biomarkers are also very appealing in clinical trials and/or screening (e.g. neonatal testing). New methods, like mass-spectrometry characterizes metabolic alterations in plasma. It allow diagnosing in the future the disease with new valid biochemical markers earlier, with a higher sensitivity and specificity. Established tandem mass spectrometry (MRM-MS) based biomarker tests for Gaucher, Niemann-Pick type C, Fabry and Farber disease.

Biomarkers can offer an objective measurement of small changes over a short period which is directly related to an aspect of the condition even before the patient or the clinician have noted a worsening in symptoms They suggest a disease's likely course, progression or activity and make predictions about the benefits of a therapy or any effects.

The novel idea of RNA-Targeted splice-correction therapy for Neuromuscular Diseases - Werdnig-Hoffmann disease (SMA1). Which is a perfect example of benefit of multiple-omics approaches. In recent 'BforSMA'¹⁰ cross-sectional study aimed at identifying novel biomarkers in spinal muscular atrophy (SMA, OMIM: 253300 The SMN protein plays a crucial role in RNA biosynthesis in all tissues, forming a large, multiprotein complex that drives the assembly of small nuclear ribonucleoproteins (snRNPs) of the spliceosomes]. Preliminary results based on proteomics, metabolomics, and transcriptomics discovery platforms correlated with motor performance, as assessed by the Modified Hammersmith Functional Motor Scale (MHFMS), and secondary measures, such as SMN2 copy number, body mass, walking time scores, nutritional status, and respiratory function, Candidate biomarkers were identified that significantly differentiated between disease and control groups and that correlated with SMA disease severity. The top 35 hits from the proteomics analysis were used to produce a multiplex immunoassay [SMA-MAP panel](#), Although the majority of SMA cases (>95%) are caused by homozygous deletions of exon 7 and/or exon 8 in the *SMN1* gene¹⁸ other genes have also been associated with SMA¹⁵. Confirmation of a clinical diagnosis through genetic testing of SMN-negative spinal muscular atrophy can allow for genetic counseling and may direct medical management, expedite the discovery of new diagnostic tools and treatments-the greatest chance of bringing science to society from Bench to Bedside and Back (BBB).

Conclusions

Indeed, the creation of an exhaustive catalogue of approved biomarkers may be the single most important innovation in healthcare, bringing considerable clinical and economic benefits. Although current science is heavily focused on the development of drugs and companion diagnostic tests, in the future, biomarker discovery and development will be

რნმ ვარიაციების აღმოჩენა

მაგალითისთვის, მოცირკულირე მესენჯერული რნმის დონის მომატება შრატში შეინიშნება დიუშენისა და ბეკერის კუნთოვანი დისტროფიების დროს⁹. ეს ამყარებს იდეას, რომ გენეტიკური მოდიფიკატორები არსებობს და მათ შესაძლოა გავლენა ჰქონდეთ, დაავადების როგორც ფენოტიპსა და კლინიკურ სიმძიმეზე, ასევე თერაპიულ გამოსავალზე. იდენტიფიცირებული მესენჯერული რნმების დონე დაქვეითებულია ეგზონის სქიფინგ თერაპიის შემდგომ და ცილა დისტროფინის დაგროვების შედეგად. სხვა იშვიათი დაავადება, რომელშიც ასევე შეინიშნება მესენჯერული რნმების ალტერაციული ექსპრესია, არის რეტის სინდრომი დაავადების გამომწვევი *Mecp2* ცილის მუტაციის მქონე თაგვებში.¹¹

უჯრედული სასიგნალო გზები ასახავს უჯრედის, ქსოვილის ან ორგანოს მიმდინარე მეტაბოლურ მდგომარეობას, რომელიც არის გენოტიპისა და ეპიგენეტიკური ფაქტორების ტრანსლირება ფენოტიპად.

მეტაბოლომური მიდგომა

დეფექტური ალტერაციების და დეფიციტების აღმოჩენა მეტაბოლურ მდგომარეობებში არის უჯრედული მარკერი მოლეკულური დამოწმებისა. დარღვეული ბიოქიმიური რეაქციები შესაძლოა გამოყენებულ იქნას, როგორც სამიზნე წამლის აღმოჩენა-შექმნისათვის.

მეტაბოლომური კვლევები იყოფა ორ ძირითად კატეგორიად:¹³ არასამიზნე მეტაბოლომიკა-გლობალური პროფილების ნიმუშებიდან ხდება სტატისტიკურად განსხვავებული მეტაბოლიტების გამოყოფა კონტროლისა და კვლევის ნიმუშებში. სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი მეტაბოლიტების პოვნის შემდგომ, ისინი სუბიექტირდებიან ვალიდაციისთვის- ჰიპოტეზის ჩამომყალიბებელი მეტაბოლომიკა“.


სამიზნე მეტაბოლომიკის მიხედვით, დაავადების სპეციფიკური მეტაბოლიტები შესაძლებელია რუტინულად დასკრინინგდეს- მაგ.: ორგანული აციდეშიები, ამინომჟავების დარღვევები, ცხიმოვანი მჟავების ოქსიდაციის დეფექტები, გლიკოზირების თანდაყოლილი დარღვევები, ლიზოსომური დაგროვების დაავადებები, ფენილკეტონურია, ჰომოცისტინურია, კარნიტინის სისტემური დეფიციტი.

vital for tailoring medical care to individual patients⁶.

Personalized medicine has a high potential in translating research results to clinical practice. In order to counter small consumer base orphan drug are priorities, Given the fact that undiagnosed diseases still constitute the largest portion of the rare diseases cohorts, advances in the high-throughput omics technologies will enable to universally and objectively diagnose, measure disease progression, unravel biochemical pathways that are potential drug targets.

Personalized medicine will be at the forefront of clinical applications, and customizing the individualized treatment will be guided by the individual's specific biomarker panels. and will have a high impact on increasing the quality of medical care of rare disease patients, better align with patient-centric approaches, biomarker discovery represents a giant leap towards the ultimate goal of truly personalized medicine.

References:

1. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. Regier et al. Mucopolysaccharidosis Type IVA. GeneReviews®.
2. Basri Gülbakan, Rıza Köksal Özgül, Ayşe Yüzbaşıoğlu, Matthias Kohl, Hans-Peter Deigner, and Meral Özgüç Discovery of biomarkers in rare diseases: innovative approaches by predictive and personalized medicine, EPMA J. 2016; 7(1): 24.
3. Biomarkers Definitions Working Group. Review Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther. 2001 Mar; 69(3):89-95.
4. Bodian DL, Klein E, Iyer RK, Wong WS, Kothiyal P, Stauffer D, et al. Utility of whole-genome sequencing for detection of newborn screening disorders in a population cohort of 1,696 neonates. Genet Med. 2016;18:221–30. doi: 10.1038/gim.2015.111.
5. Cheema et al. Mucopolysaccharidoses - Clinical Spectrum and Frequency of Different Types. J Coll Physicians Surg Pak. 2017 Feb;27(2):80-83.
6. Chiara Scotton and Alessandra Ferlini , Biomarkers in Rare Genetic Diseases Published: August 17th 2016, DOI: 10.5772/63354
7. Claudia Ciaccio,¹ Laura Fontana,² Donatella Milani,¹ Silvia Tabano,² Monica Miozzo,² and Susanna Esposito ³, Fragile X syndrome: a review of clinical and molecular diagnoses, Ital J Pediatr. 2017; 43: 39
8. EMA. (2011) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Reflection paper on methodological issues associated with pharmacogenomic biomarkers in relation to clinical development and patient selection. (Draft) EMA/446337/2011. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/07/WC500108672.pdf
9. Ferlini A¹, Scotton C, Novelli G. ,Biomarkers in rare diseases. Public Health Genomics. 2013;16(6):313-21.

აღწერილია 50-ზე მეტი სხვადასხვა, მონოგენური ლიზოსომური დაგროვების დაავადება მულტისისტემური ეფექტებით, რომელიც აზიანებს ცენტრალურ ნერვულ სისტემას, შემაერთებელ ქსოვილს, კანს, გულსა და სხვა ორგანოებს.

„ცენტოჯინმა“ შეიმუშავა სპეციფიკური ბიომარკერები რამდენიმე ლიზოსომური დაავადებისთვის თერაპიული თვალსაზრისით. ამ ბიომარკერების ანალიზი შესაძლებელია მოხდეს მშრალი სისხლის წვეტის -ერთი მარტივი ნიმუშის აღებით პაციენტის სრული ფერმენტული და ბიომარკერული ანალიზისთვის და ასევე გენეტიკური ტესტირებისთვის. მიღებული იდენტიფიცირებული გენეტიკური ვარიაციების შესაბამისი კლასიფიკაციისთვის ერთიან , კომბინირებული გენოტიპისა და ფენოტიპის ბაზებში.

მაგალითად, შესაძლოა განვიხილოთ , მორკიო A სინდრომი, რომელიც ასევე იწოდება მუკოპოლისაქარიდოზი IVA ტიპად, წარმოადგენს რა, აუტოსომურ რეცესიული ლიზოსომური დაგროვების დაავადებას გამოწვეული N-აცეტილგალაქტოზამინ-6-სულფატაზას გენის (GALNS) მუტაციით^{1, 14}, რომელიც აკოდირებს კერატინ სულფატსა და ქონდროიტინ-6 სულფატს. მუტაცია იწვევს ფართო სპექტრის კლინიკური დარღვევების გამოვლინებებს, რომლებიც მოიცავს ჩონჩხისა და დენტალურ ანომალიებს⁵, გულის სარქველოვან დაავადებებს, სმენისა და მხედველობის დარღვევებს, ხოლო ბიომარკერის იდენტიფიცირება საშუალებას გვაძლევს მოხდეს ჩანაცვლებითი ფერმენტულ თერაპიაზე პასუხის მონიტორინგი. მუკოპოლისაქარიდოზი IVA დიაგნოზი ეფუძნება ისეთი ფერმენტული აქტივობის დეტექციას, როგორცაა ლიზოსომური ენზიმი N-აცეტილგალაქტოზამინ-6-სულფატაზა, GALNS გენის სექვენირებას და დელეცია/დუბლიკაციის ტესტირებას GALNS გენში²⁰ ფაბრის დაავადება არის ლიზოსომური დაგროვების დაავადება, რომელიც ,ტიპურად , გამოწვეულია სფინგოლიპიდ გლობოტრიანოსილცერამიდი (Gb3) კუმულირებით რამდენიმე ორგანოში, რასაც მივყავართ კანის პროგრესირებად დაზიანებასთან, თირკმლის უკმარისობასთან, გულისა და კარდიოვასკულური სისტემის პროცესში ჩართვასთან, პერიფერიულ ნეიროპათიებთან (Schiffmann R. Fabry disease. Handb Clin Neurol. 2015;132:231-48), ყველაზე ეფექტური და სათანადო

10. Finkel RS¹, Crawford TO, Swoboda KJ, Kaufmann P, Juhasz P, Li X, Guo Y, Li RH, Trachtenberg E, Forrest SJ, Kobayashi DT, Chen KS, Joyce CL, Plasterer T; Pilot Study of Biomarkers for Spinal Muscular Atrophy Trial Group. Candidate proteins, metabolites and transcripts in the Biomarkers for Spinal Muscular Atrophy (BforSMA) clinical study. PLoS One. 2012;7(4):e35462.
11. Friederike Ehrhart, ^{1,2} Susan L. M. Coort, ² Elisa Cirillo, ² Eric Smeets, ¹ Chris T. Evelo, ^{1,2} and Leopold M. G. Curfs, Rett syndrome – biological pathways leading from MECP2 to disorder phenotypes, Orphanet J Rare Dis. 2016; 11: 158.
12. Kakkis ED, O'Donovan M, Cox G, et al. Recommendations for the development of rare disease drugs using the accelerated approval pathway and for qualifying biomarkers as primary endpoints. Orphanet J Rare Dis. 2015;10(1):16. doi:10.1186/s13023-014-0195-4.
13. Lee D. Roberts, ¹ Amanda L. Souza, ² Robert E. Gerszten, and Clary B. Clish ², Targeted Metabolomics, Curr Protoc Mol Biol. 2012 Apr; CHAPTER: Unit30.2
14. Molecular Testing of 163 Patients with Morquio A (Mucopolysaccharidosis IVA) Identifies 39 Novel GALNS Mutations Mol Genet Metab. 2014 Jun; 112 (2): 160–170.
15. Prior et al. Spinal Muscular Atrophy. GeneReviews®. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018
16. Prof. Arndt Rolfs, MD ^{1,2} Anne Katrin Giese, MD ^{2,3} Susanne Zielke ² Claudia Cozma, MD Glucosyl-sphingosine (lyso-Gb1) plays a central role in the diagnosis and proper assessment of disease severity in Gaucher patients PLoS One. 2015; 10(7): e0131228
17. Timothy M. Cox biomarkers in lysosomal storage diseases, First published: 02 January 2007
18. Witherick J, Brady S. Update on muscle disease. J Neurol. 2018 Jul;265(7):1717
19. www. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02994030 Biomarker for Duchenne Disease (BIODUCHENNE), Centogene AG Rostock,
20. Waciotti, A., Tonin, R., Rigoldi, M., Ferri, L., Catarzi, S., Cavicchi, C., Procopio, E., Donati, M. A., Ficcadenenti, A., Fiumara, A., Barone, R., Garavelli, L., and 16 others. Optimizing the molecular diagnosis of GALNS: novel methods to define and characterize Morquio--A syndrome-associated mutations. Hum. Mutat. 36: 357-368, 2015.
21. Northrup et al. Tuberous Sclerosis Complex. Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017.

მეთოდი ფაბრის დაავადების დიაგნოსტიკისთვის დაავადებულ მამაკაცებში არის ალფა-გალაქტოზიდაზას (α-Gal A) ენზიმური აქტივობის შეფასება პლაზმაში, იზოლირებულ ლეიკოციტებსა და/ან კულტივირებულ უჯრედებში. მამაკაცებს კლასიკური ფაბრის დაავადებით აღენიშნებათ 1% ნაკლები ალფა-გალაქტოზიდაზას (α-Gal A) აქტივობა (Lukas L. et al. Enzyme enhancers for the treatment of Fabry and Pompe disease. Mol Ther. 2015 Mar; 23(3):456-64).

პროტეომიკა

გამოყენებული მეთოდების ნაკლებინვაზიურობის გამო პროტეომული ბიომარკერები ფართოდ გამოიყენება კლინიკურ კვლევებში და / ან სკრინინგისთვის (მაგ. ნეონატალური სკრინინგი). ახალი მეთოდები, როგორცაა მას-სპექტროსკოპია ახასიათებს მეტაბოლურ დარღვევებს პლაზმაში. ის საშუალებას გვამძლევს, მოხდეს მომავალში მოსალოდნელი დაავადების ბიომარკერის განსაზღვრა ადრეულად, მაღალი მგრძობელობითა და სპეციფიკურობით. ტანდემური მას-სპექტროსკოპია გამოყენებადია გომეს, ნიმან პივი C-ს, ფაბრის და ფარბერის დაავადებებისთვის. ბიომარკერებს შეუძლიათ შემოგვთავაზონ ობიექტური საზომი მცირე ცვლილებებისა, დროის მოკლე მონაკვეთში, რომელიც კორელირებს მდგომარეობასთან, ვიდრე პაციენტი ან ექიმი მოახდენს სიმპტომთა გაუარესების დაფისქსირებას. მაგალითად, გლიკოზილსფინგოზინი არის მაღალსენსიტიური და სპეციფიკური ბიომარკერი გომეს დაავადების პირველადი დიაგნოსტიკისა და შემდგომი მონიტორინგისთვის ¹⁶; Lyso-Gb1 ასახავს ინდივიდუალური მუტაციის სიმძიმეს და მისი კონცენტრაცია დაკავშირებულია კლინიკურ მანიფესტაციასთან ან ენზიმ-ჩანაცვლებითი თერაპიის გამოსავალთან.

დიაგნოსტიკური ბიომარკერის ნიმუში წარმოდგენილია ალექსანდრეს დაავადებისთვის (ALXDRD, OMIM: 203450), რომელიც წარმოადგენს იშვიათ ნეიროდეგენერაციულ დაავადებას (დაავადების სიხშირეა 1/2.70000000 წლის განმავლობაში), ხასიათდება გასნახვავებული ხარისხის მაკროცეფალიით, სპასტიკურობით, ატაქსიითა და გულყრებით. გამომწვევი მუტაციები შესაძლოა აღმოჩენილ იქნეს გლიური ფიბრილარულ ცილაში Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP), რაც განაპირობებს ამ ცილის აბნორმალურ დაგროვებას ასტროციტებში. ცხოველური

მოდელში, აღმოჩნდა რომ, GFAP პრომოტორის ტრანსაქტივაცია არის ადრეული ინდკატორი დაავადების პროცესისა, GFAP დონე ლიქვორში შესაძლოა იყოს პოტენციური ბიომარკერი დაავადებულ ადამიანებში.

ბიომარკერები გამოიყენება არამხოლოდ დაავადების დიაგნოსტიკაში. ამჟამინდელი კვლევები ფოკუსირდება ბიომარკერის აღმოჩენაზე, რომელიც საიმედოა, რომ იქნება პროგნოზული, წინასწარი და ფარმაკოლოგიური რესურსი. რაც მოახდენს პაციენტთა საბაზისო კატეგორიზაციას დაავადების ქონის რისკის /პროგრესიის მიხედვით, მოხდება პაციენტთა კლასიფიცირება შესაძლო გამოსავლის მიხედვით ან მოახდენს დინამიური ბიოლოგიური პასუხის შეფასებას ფარმაკოლოგიური ინტერვენციის შემდგომ.

პროგნოზული ბიომარკერის მაგალითად მოყვანილია TGF-β -მარფანის სინდრომისთვის, ეს უკანასკნელი ხასიათდება ფართო სპექტრის კლინიკური მანიფესტაციებით. მარფანის სინდრომით დაავადებული პაციენტებს აღენიშნებათ კარდიოვასკულური გართულებების გაზრდილი რისკი, რაც იწვევს უმეტესად ფატალურ გამოსავალს. მოხდა კორელაცია აორტის ფესვის დიამეტრს, შეუღლებული აორტის ფესვის სწრაფ ზრდასთან და TGF-β შრატის მაღალი შემცველობასთან. TGF-β მომატებული დონე მაწინასწარმეტყველებია კარდიოვასკულური დარღვევების და, ამრიგად, აქვს მნიშვნელოვანი პროგნოზული ღირებულება.

მატრიქსის მეტალოპროტეინაზა 9 (MMP-9) არის პროგნოზული და დიაგნოსტიკური ბიომარკერიც. დიუშენის კუნთივანი დისტროფიისთვის, დიუშენის კუნთოვანი დისტროფიის მქონე პაციენტებს გამოუვლინდათ, რომ აღენიშნებოდათ შრატის MMP-9 და მეტალოპროტეინაზა-1ის (TIMP-1) ქსოვილოვანი ინჰიბიტორი ცილების მაღალი შემცველობა კონტროლის ჯგუფთან შედარებით. ასევე, ერთი დაავადება შესაძლოა განვიხილოთ და ამ დაავადებაზე მეთვალყურეობა შესაძლებელია მოხდეს სხვადასხვა ტიპის ბიომარკერების მეშვეობით. მაგალითად, ცისტური ფიბროზში, G551D მუტაცია და ფორსირებული ამოსუნთქვის მოცულობა 1 წმში. G551D არის რიგით მესამე სიხშირის მუტაცია ცისტური ფიბროზის პათოგენეზში და ასევე წინასწარგანმსაზღველო მარკერი, რადგან ექიმის კონრეტული სპეციფიკური მუტაციის ცოდნა საშუალებას აძლევს განჭვრიტოს

წამლის, როგორცაა ივაცაფტორი, ეფექტურობა ინდივიდუალურად პაციენტზე. ივაცაფტორი არის CFTR ცილის ფოლდინგის პოტენციატორი, რათა გაზარდოს ცილის ფუნქციური აქტივობა.

ამოსუნთქვის ფორსირებული მოცულობა გამოყენება როგორც ფარმაკოლოგიური ბიომარკერი ფილტვის ფუნქციის გაუმჯობესების შესაფასებლად. თუკი დაავადება გამოწვეულია მუტაციებით გენის რეგულატორში (CFTR), შეინიშნა რომ miR-494 და miR-145 მნიშვნელოვნად ექსპრესირებს ცისტური ფიბროზის ქსოვილებში, შედარებით ნორმალურ ინდივიდებთან, რაც მიუთითებს ამ მოლეკულების როლზე, როგორც დაავადების ბიომარკერზე. რნა-ტარგეტული სპლაისინგის მაკორეგირებელი უახლესი თერაპია ნერვ-კუნთოვანი დაავადებისთვის ვერდინგ-ჰოფმანის დაავადება, (სპინალური ამიოტროფია ტიპი 1). არის მულტიომური მიდგომების შესანიშნავი მაგალითი. წინარე ჯვარედინ-სექციურ კვლევაში 'BforSMA' ¹⁰ რომელიც მიზნად ისახავდა ახალი ბიომარკერების აღმოჩენას სპინალური ამიოტროფიისთვის (SMA, OMIM: 253300 SMN ცილა თამამობს გადამწყვეტ როლს რნმ ბიოსინთეზისთვის ყველა ქსოვილში, ქმნის რა დიდ მულტიპროტეინულ კომპლექსს, რომელიც წარმართავს მცირე ზომის რიბონუკლეოპროტეინულ კომპლექსს-სპლაისოსომებს). ადრეული შედეგით პროტეომიკის, მეტაბოლომიკის და ტრანსკრიპტომული პლატფორმების გამოყენებით, ასევე ჰამერსმიტის ფუნქციური მოტორული შკალის შეფასებათა მონაცემებით და მონაცემთა მეორეული გაზომვებით, -SMN 2 ასლების რაოდენობა, სხეულის მასა, ნუტრიციული სტატუსი, რესპირატორული ფუნქცია, შეჯერდნენ კანდიდატ ბიომარკერებზე, რომლებიც მნიშვნელოვნად დიფერენცირდებოდნენ დაავადებულ და საკონტოლო ჯგუფებში და კორელირებდა ამიოტროფიის სიმიმესთან. პირველი 35 მოლეკულა პროტეომული ანალიზიდან გამოყენებულ იქნა, რათა შექმნილიყო მულტიპლექსური იმუნასსაი [SMA-MAP პანელი](#) ამავედროულად, სპინალური ამიოტროფიის შემთხვევათა უმეტესობა (>95%) გამოწვეულია SMN1 გენის ეგზონ 7 და ან.8 ჰომოზიგოტური დელეციით¹⁸, თუმცა სხვა გენებიც ასოცირდებიან სპინალურ ამიოტროფიასთან ¹⁵. სპინალური ამიოტროფიის კლინიკური დიაგნოზის დადასტურება გენეტიკური ტესტირებით SMN-ნეგატიური პანელის გამოყენებით გვაძლევს

საშუალებას წარმართოთ სამედიცინო მენეჯმენტი ახალი დიაგნოსტიკური ხერხებისა და მკურნალობის აღმოჩენისკენ- რაც წარმოადგენს უდიდეს შანსსა და გამოწვევას, მეცნიერება მიტანილ იქნეს საზოგადოებასთან და პაციენტის საწოლთან.

დასკვნები

ამრიგად, აპრობირებული ბიომარკერების ფართო კატალოგის შექმნა იქნება უპირველესთაგანი და უმნიშვნელესი ინოვაცია ჯანდაცვაში, რომელიც მოიტანს კლინიკურ და ეკომონიკურ სარგებელს. ამჟამინდელი მედიცინა მტკიცედაა ფოკუსირებული წამლისა და თანხმლები დიაგნოსტიკური ტესტების შექმნაზე, ბიომარკერების აღმოჩენა და შექმნა იქნება ვიტალურად დამაკავშირებელი სამეცნიერო მენეჯმენტის ინდივიდუალურ პაციენტთან პერსონალიზებულ მედიცინას აქვს მაღალი პოტენციალი დანერგოს სამეცნიერო კვლევის შედეგები კლინიკურ პრაქტიკაში . პაციენტთა მცირერიცხოვანი კონტიგენტის გამო ე.წ. ობოლი წამლები არის პრიორიტეტული, ხოლო ფაქტი, რომ არადიაგნოზირებული დაავადებები კვლავაც წარმოადგენს იშვიათი დაავადებები კოპორტის უდიდეს ნაწილს, მოწინავე ომიკური ტექნოლოგიები უნივერსალურად და ობიექტურად მოახდენენ დიაგნოსტიკურებას, დაავადების პროგრესის შეფასებას, გამოავლენენ ბიოქიმიურ პათომექნიზმებს, როგორც პოტენციურ სამიზნეს წამლის ინოვაციისთვის.

პერსონალიზებული მედიცინა იქნება მოწინავე კლინიკურ აპლიკაციებში, გვთავაზობს რა ინდივიდუალიზირებულ მკურნალობას სპეციფიკური ბიომარკერული პანელების გზამკვლევებით, მას ექნება დიდი ზეგავლენა სამედიცინო მოვლის ხარისხის გაზრდაში იშვიათი დაავადებების მქონე პაციენტებთა შემთხვევებში, უკეთ წარმართავს პაციონტოცენტრულ მიდგომას; ბიომარკერების აღმოჩენა წარმოადგენს გიგანტურ ნაბიჯს ჭეშმარიტად პერსონალიზირებული მედიცინის ულიტმატური მიზნებისთვის.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. Regier et al. Mucopolysaccharidosis Type IVA. GeneReviews®.
2. [Basri Gülbakan](#), [Rıza Köksal Özgül](#), [Ayşe Yüzbasoğlu](#), [Matthias Kohl](#), [Hans-Peter Deigner](#), and [Meral Özgüç](#). Discovery of biomarkers in rare diseases: innovative approaches by predictive and personalized medicine. [EPMA J](#). 2016; 7(1): 24.
3. *Biomarkers Definitions Working Group*. Review Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual frame-

- work. *Clin Pharmacol Ther*. 2001 Mar; 69(3):89-95.
4. Bodian DL, Klein E, Iyer RK, Wong WS, Kothiyal P, Stauffer D, et al. Utility of whole-genome sequencing for detection of newborn screening disorders in a population cohort of 1,696 neonates. *Genet Med*. 2016;18:221–30. doi: 10.1038/gim.2015.111.
5. Cheema et al. Mucopolysaccharidoses - Clinical Spectrum and Frequency of Different Types. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2017 Feb;27(2):80-83.
6. Chiara Scotton and Alessandra Ferlini , Biomarkers in Rare Genetic Diseases Published: August 17th 2016, DOI: 10.5772/63354
7. [Claudia Ciaccio](#),¹ [Laura Fontana](#),² [Donatella Milani](#),¹ [Silvia Tabano](#),² [Monica Miozzo](#),² and [Susanna Esposito](#) ³, Fragile X syndrome: a review of clinical and molecular diagnoses, [Ital J Pediatr](#). 2017; 43: 39
8. EMA. (2011) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Reflection paper on methodological issues associated with pharmacogenomic biomarkers in relation to clinical development and patient selection. (Draft) EMA/446337/2011. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/07/WC500108672.pdf
9. [Ferlini A](#)¹, [Scotton C](#), [Novelli G](#) .Biomarkers in rare diseases. [Public Health Genomics](#). 2013;16(6):313-21.
10. [Finkel RS](#)¹, [Crawford TO](#), [Swoboda KJ](#), [Kaufmann P](#), [Juhász P](#), [Li X](#), [Guo Y](#), [Li RH](#), [Trachtenberg F](#), [Forrest SJ](#), [Kobayashi DT](#), [Chen KS](#), [Joyce CL](#), [Plasterer T](#); [Pilot Study of Biomarkers for Spinal Muscular Atrophy Trial Group](#). Candidate proteins, metabolites and transcripts in the Biomarkers for Spinal Muscular Atrophy (BforSMA) clinical study. [PLoS One](#). 2012;7(4):e35462.
11. [Friederike Ehrhart](#), ^{1,2} [Susan L. M. Coort](#),² [Elisa Cirillo](#),² [Eric Smeets](#),¹ [Chris T.Evelo](#),^{1,2} and [Leopold M. G. Curfs](#), Rett syndrome – biological pathways leading from MECP2 to disorder phenotypes, [Orphanet J Rare Dis](#). 2016; 11: 158.
12. Kakkis ED, O'Donovan M, Cox G, et al. Recommendations for the development of rare disease drugs using the accelerated approval pathway and for qualifying biomarkers as primary endpoints. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10(1):16. doi:10.1186/s13023-014-0195-4.
13. [Lee D. Roberts](#),¹ [Amanda L. Souza](#),² [Robert E. Gerszten](#), and [Clary B. Clish](#)², Targeted Metabolomics, *Curr Protoc Mol Biol*. 2012 Apr; CHAPTER: Unit30.2
14. Molecular Testing of 163 Patients with Morquio A (Mucopolysaccharidosis IVA) Identifies 39 Novel *GALNS* Mutations *Mol Genet Metab*. 2014 Jun; 112(2): 160–170.
15. Prior et al. Spinal Muscular Atrophy. *GeneReviews®*. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018
16. Prof. Arndt Rolfs, MD ^{1, 2} Anne Katrin Giese, MD ^{2, 3} Susanne Zielke ² Claudia Cozma, MD Glucosylsphingosine (lyso-Gb1) plays a central role in the diagnosis and proper assessment of disease severity in Gaucher patients [PLoS One](#). 2015; 10(7): e0131228
17. Timothy M.Cox biomarkers in lysosomal storage diseases ,First published: 02 January 2007
18. Witherick J, Brady S. Update on muscle disease. *J Neurol*. 2018 Jul;265(7):1717
19. www. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02994030 Biomarker for Duchenne Disease (BIODUCHENNE) , Centogene AG Rostock,
20. Waciotti, A., Tonin, R., Rigoldi, M., Ferri, L., Catarzi, S., Cavicchi, C., Procopio, E., Donati, M. A., Ficcadenti, A., Fiumara, A., Barone, R., Garavelli, L., and 16 others. Optimizing the molecular diagnosis of GALNS: novel methods to define and characterize Morquio--A syndrome-associated mutations. *Hum. Mutat*. 36: 357-368, 2015.
21. Northrup et al. Tuberous Sclerosis Complex. Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017.