

CZU: 577.1+575+614.2

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.2-70.08>

BIOLOGIA MOLECULARĂ ŞI GENOMICA – BAZA SĂNĂTĂŢII ŞI VIITORUL MEDICINEI DE PRECIZIE

Ion MEREUȚĂ, doctor în științe medicale, profesor universitar

Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”

e-mail: ion.mereuta@usmf.md

Rezumat.

Strategia contemporană a medicinei mondiale este nu numai medicina personalizată bazată pe dovezi, pe profilul bolnavului, dar pe genotip, fenotip, tipul de metabolism și a factorilor de mediu. Vom putea vorbi că medicina de precizie va fi medicina viitorului. Vom avea posibil și știința – nanogenomica medicală. Asta va fi reforma de tratament a medicinei umane.

Cuvinte cheie: medicina personalizată, medicina de precizie, genom, cromozom, ADN, medicina genomică, nanogenomica medicală, farmacogenomica.

Summary. Molecular biology and genomics - the basis of health and the future of precision medicine.

The contemporary strategy of world medicine is not only personalized medicine based on evidence, on the patient's profile, but genotype, phenotype, type of metabolism, and environmental factors. We can say that precision medicine will be the medicine of the future. We will also have science - medical nanogenomics. This will be the treatment reform of human medicine.

Key-words: personalized medicine, precision medicine, genome, chromosome, DNA, genomic medicine, medical nanogenomics, pharmacogenomics.

Резюме. Молекулярная и геномная биология – основа здоровья и будущее точной медицины.

Современная стратегия мировой медицины – это не только персонализированная медицина, основанная на доказательствах, на профиле пациента, но и на генотипе, фенотипе, типе метаболизма и факторах окружающей среды. Можно сказать, что точная медицина станет медициной будущего. Также будет наука – медицинская нано-геномика. Это будет лечебная реформа медицины человека.

Ключевые слова: персонализированная медицина, точная медицина, геном, хромосома, ДНК, геномная медицина, медицинская нано-геномика, фармакогеномика.

Introducere. Strategia contemporană de reformare a medicinei este implementarea biologiei moleculare în medicina genomică. Concepțiile și tehnologiile biologiei moleculare va schimba concepția actuală despre boală și argumentarea unor mecanisme noi la nivel de genom. Cunoașterea acestor mecanisme moleculare de către specialiștii în medicină va contribui la creșterea capacității lor de a trata cu precizie în baza genotipului și fenotipurilor moleculare ale pacienților. Medicina genomică va pune bazele medicinei personalizate, de precizie aceasta având pe primul plan: „individul bolnav” și nu „boala”. Astfel, medicina personalizată adaptează și optimizează furnizarea de servicii medicale la profil genetic al unui pacient și le ajustează la necesitățile sale individuale. Medicina genomică va permite în consecință medicului să decidă precis cea mai adecvată conduită de acțiune pentru un anumit pacient. Serviciul medical va implica, în consecință mai multe etape – detectarea precoce a bolii și diagnosticul ei specific; stabilirea mai precisă a progresiei și severității bolii, precum și prognosticul pacientului; alegerea terapiei optime

pentru bolnav, considerând predicția farmacogenomică și prevenirea unor reacții adverse și monitorizarea tratamentului.

Fiecare om, evident și bolnav are identitatea sa biologică. Identitatea și individualismul omului este determinat de genom, stocat pe 23 perechi de cromozomi, (22 perechi – autozomali și ultima sexuală), 3 miliarde de perechi de baze de ADN. Genomul uman conține 23000 de gene codificate.

Fiecare individ, bolnav are propriile sale variații unice ale genomului uman, datorită combinației de variații genetice, fenotipice și influenței mediului. Nu toate aceste variații ale genomului afectează starea lor de sănătate, dar s-ar putea manifesta prin diferite răspunsuri individuale la tratament și la medicamente. În ultimul timp au apărut discuții în ce privește medicina genomică și cea personalizată. În medicina genomică, informațiile despre genom și derivații acestora sunt utilizate pentru a ghida luarea deciziilor medicale. Medicina genomică este o componentă cheie a medicinei personalizate, care este un domeniu de asistență medicală care avansează, bazat pe informațiile clini-

ce, genetice, genomice și de mediu unice ale fiecărei persoane [10].

Genomul poate oferi informații bazate pe ADN pentru boala complexă, indicații moleculare pentru diagnosticul și prognosticul bolii, de exemplu cancerul, terapia ghidată de genom, selecția dozei și multe altele pentru tratament. Acest lucru se resimte în dezvoltarea tehnologică, care va determina luarea deciziilor [10]. Acum este posibil să fie examinat întregul genom al unei persoane pentru a evalua predicția individualizată a riscurilor și deciziile de tratament. Astfel, boala poate fi acum caracterizată prin schimbări moleculare pentru a dezvolta consecințe semnificative pentru pacienți dar și pentru a elucida mecanisme pe baza datelor la nivelul genomului [10].

Medicina personalizată este un domeniu care este bazat pe informațiile clinice, genetice, genomice și de mediu unice ale fiecărei persoane. Asistența medicală cu medicamente personale ar putea integra și coordona abordarea bazată pe dovezi pentru pacient în mod individual. Medicina personalizată are nevoie de echipe multidisciplinare pentru a-și atinge scopul de a promova prevenirea, diagnosticarea și tratamentul maladiilor. Prin medicina genomică, medicina personalizată ar putea înțelege căile moleculare ale bolii, prin urmare strategii optime de îngrijire a sănătății ar putea fi stabilite în cea mai timpurie etapă, iar asistența medicală optimă ar putea fi atinsă pentru rezultate mai bune pentru fiecare individ, incluzând tratamente, tipuri de medicamente și doze [10]. Medicina personalizată, denumită și medicină individualizată sau de precizie, este practica adaptării tratamentului medical la caracteristicile individuale ale fiecărui pacient [7, 26]. Atât medicii, cât și pacienții se așteaptă foarte mult ca acest enorm potențial medical personalizat să ofere rezultate clinice mai bune, îndepărtându-se de o abordare unică pentru toate strategiile de tratament, de care să beneficieze fiecare persoană [5].

Fiziologia umană este complexă. Există unele cazuri în care simptomele pacientului nu pot fi stabilite sau clinicienii nu pot aduna suficiente date pentru a decide, iar acestea au condus la o presupunere inerentă practicii, care reduce strategiile de tratament. Contribuitorul important la această complexitate este genetica. Deși prezintă un set similar de simptome, variante genetice distincte, determină și răspunsuri diferite la tratamente. Fără un mecanism, care să determine cauza genetică care stă la baza unor simptome, s-ar putea să nu fie posibil să se determine care tratament va fi cel mai eficient [19].

Scopul medicinei de precizie este de a permite medicilor să prezică rapid, eficient și cu precizie cel mai adecvat program de tratament pentru un pacient. Pentru a realiza acest lucru, clinicienilor li se va oferi

instrumente și tehnologii pentru tehnologia informației, care sunt compatibile cu fluxul lor de lucru clinic pentru a fi utilizate în mediul modern de tratament. Aceste mecanisme vor ajuta la simplificarea procesului de gestionare a complexității biologice extreme care stă la baza bolii umane [3].

Laboratoarele clinice cu sistemele lor de informații facilitează consolidarea interpretărilor în rapoarte și alerte, iar rezultatele aplicate cu ajutorul fișelor medicale electronice și a sistemelor asociate, atât atunci când sunt primite, cât și pe măsură ce starea pacientului și cunoașterea variantelor clinice evoluează. Infrastructura cu care se confruntă pacientul oferă persoanelor acces la datele lor genetice și, dacă este cazul, capacitatea de a decide modul în care ar trebui utilizate, inclusiv dacă vor participa la cercetare. În prezent, o mare parte din această infrastructură se află într-un stadiu incipient de dezvoltare. Totuși, infrastructura medicinei de precizie începe să apară în unele țări.

Rolul pacienților în susținerea medicinei de precizie este de asemenea important. Medicamentul de precizie poate fi adaptat la alcătuirea genetică unică a fiecărui pacient, prin colectarea a cât mai multă informație posibilă de la fiecare pacient individual [3]. Clinicienii joacă de obicei un rol în tratamentul pacienților, astfel de teste pentru aceștia [19]. Pacienții obțin un număr mare de rezultate genetice pe parcursul tratamentului lor [3].

Clinicienii au acces la informațiile genetice ale pacienților prin teste. Testele au două componente: o componentă tehnică, care se concentrează pe identificarea variantelor prezente la pacient, și o componentă interpretativă în care sunt evaluate implicațiile variantelor identificate. În majoritatea scenariilor, testarea genetică este efectuată pentru a determina fie cauza unei indicații specifice, fie cel mai adecvat tratament [11]. Secvențele genomului și exomului pot fi obținute și stocate, reutilizate pentru evaluări multiple efectuate în timp chiar înainte de boală, deci pot fi interpretate și reinterpretate pe măsură ce apare necesitatea.

Tehnologiile informației genetice vor servi drept poarta de acces a medicului către toate informațiile pacientului, inclusiv date genetice. Informațiile trebuie organizate și afișate într-un mod care să se integreze cu cele ale medicului, ce vor facilita concluziile de diagnostic și tratament. La fel și sistemele conexe vor oferi clinicienilor asistență electronică pentru decizii clinice [3].

Laboratoarele clinice ca nucleu al procesului interpretativ furnizează fie dovezi pentru variante individuale, cât și raportul la nivel de caz cu toate variantele potențial relevante în contextul prezentă-

rii pacientului. Noi variante adesea găsite în timpul efectuării secvențierii genomului, care trebuie apoi evaluate. Multe variante stabilite trebuie evaluate ca o nouă creștere a cunoștințelor. Laboratoarele și clinicienii împărtășesc evaluarea la nivel de variantă și genă pentru a crește calitatea și eficiența procesului de evaluare a variantei genomice.

Una dintre marile provocări pentru medicina secolului XXI este de a oferi terapii eficiente, adaptate la biologia exactă sau starea biologică a unui bolnav, pentru a permite soluții personalizate de asistență medicală. În mod ideal, înainte de începerea terapiei, aceasta ar implica un pacient care să evalueze sistemul și să ofere clinicienilor medicamentul și doza corectă a individului sau intervenția. Acest concept de evaluare abordat pe stratificarea pacienților, în mod obișnuit în funcție de unele trăsături genetice, trebuie să fie sub-clasificat la caracteristicile biologice modelate în raport cu rezultatul. Această stratificare va fi aplicată pentru terapia personală cu un model de siguranță și eficacitate a medicamentelor, precum și pentru asistența medicală generală care implică o nutriție optimizată și un management al stilului de viață.

Variantele genetice prezise pentru a perturba genele care codifică proteinele, cunoscute colectiv ca variante de pierdere a funcției, prezintă un interes științific și clinic considerabil [13]. Proteinele formează țesătura structurală a celulelor și stau la baza tuturor proceselor metabolice și mecanismelor de reglare. Proprietățile proteinelor, incluzând nivelurile de abundență, interacțiunile proteine-proteine, modificările post-tranlaționale, modelele de localizare subcelulară și ratele de sinteză și degradare a proteinelor, sunt toate foarte dinamice și se pot schimba rapid pe parcursul proceselor biologice, cum ar fi proliferarea celulară, migrația celulară, endocitoza și dezvoltare. Prin urmare, înțelegerea relațiilor structură-funcție a proteinelor în biologia celulară nu necesită doar identificarea proteinelor, ci și analiza detaliată a proprietăților proteinelor care constituie dimensiunile proteomului [17].

Mai multe studii în procesele celulare au implicat analiza multidimensională a proprietăților proteinelor pentru a înțelege mai bine biologia celulară și a țesuturilor. Multe dintre acestea au fost ajutate de evoluțiile analizei bazate pe spectrometrie de masă, permițând o sensibilitate mai mare și un interval dinamic mai mare de cuantificare [2, 4, 21, 27]. În plus, în ultimul deceniu, fracționarea biochimică și biologică a celulelor, cum ar fi cromatografia sau separările bazate pe centrifugare au crescut în eficiență și rezoluție. Astfel, separările multiple pot fi acum mai ușor combinate pentru analiza secvențială proteomică multidimensională [17].

Proteomica bazată pe spectrometria de masă a fost dezvoltată acum pentru a permite măsurarea multiplelor proprietăți ale a mii de proteine, inclusiv abundența lor, expresia izoformei, rata de rotație, localizarea subcelulară, modificările și interacțiunile post-tradiționale și se va completa cu noi analize de date, instrumente de integrare și vizualizare, precum și resurse de partajare a datelor. Împreună, aceste progrese în analiza multidimensională a proteomei transformă înțelegerea noastră asupra diferitelor procese celulare și fiziologice [12]. Acest lucru nu va fi important doar pentru a amplifica înțelegerea noastră asupra fiziologiei și reglării celulare de bază, ci și pentru progresele viitoare în medicină și medicamente.

Asistența medicală personalizată și epidemiologia moleculară sunt, astfel, efectiv două fețe ale aceleiași monede de biologie a sistemelor, diferențele esențiale sunt în ceea ce privește tipul de puncte medicale sau rezultatele care urmează să fie modelate. Metabolomica oferă o abordare practică pentru măsurarea metaboliților care se leagă direct de activitatea întregului sistem, iar profilurile metabolice sunt determinate atât de factorii genetici gazdă, cât și de factorii de mediu. Deoarece metabolomica permite profilarea unui număr mult mai mare de metaboliți decât sunt acoperiți în prezent în tehnicile clinice standard de laborator și acoperirea cuprinzătoare a proceselor biologice și a căilor metabolice va servi ca obiectiv esențial pentru medicina de precizie [6]. Metabolomica se prezintă ca o combinație de rezultate din diferite metode analitice, evoluează rapid, urmărește o măsurare ideală a tuturor metaboliților endogeni dintr-o celulă sau fluid corporal și oferă o citire funcțională a stării fiziologice a corpului uman [9, 17]. Hemostaza lipidelor cheie, a carbohidraților sau a aminoacizilor se poate modifica datorită variantelor genetice. Implicarea lor direct în modificarea conversiei metabolice nu este de așteptat doar să afișeze dimensiuni de efect mult mai mari, dar se așteaptă să ofere acces la contextul biochimic al acestor variații, în special atunci când sunt în cauză genele care codifică enzimele [9]. Acum, metabolomica este pe nivel de rafinament tehnologic și încă stabilim ceea ce constituie de fapt metabolomul uman, în timp ce așteptarea identificării de molecule mici în corpul uman depășește 19 000 [30]. Acest număr include nu numai metaboliții legați direct de activitățile enzimatice endogene codate de genomul uman, dar și cele derivate din alimente, medicamente, microbiota care locuiește în corp și din mediu. Dependența noastră de dietă ca sursă pentru nouă din cei 20 de aminoacizi pentru care există codoni în genomul uman, dar nu există o cale biosintetică endogenă ce este important să se țină cont de metaboliții exogeni asupra metabolismului [6].

Descoperirea unor markeri specifici pentru boli și farmacodinamică a medicamentelor, precum și a profilurilor de metaboliți, în raport cu mediul extern și riscul de boală ar putea spori potențialul medicinei de precizie. Tehnologiile metabolomice actuale pot permite descoperirea și validarea mai rapidă a indicatorilor metabolici ai bolii. Tehnicile utilizate în metabolomică, cum ar fi cromatografia lichidă – spectrometria de masă, pot măsura în mod obișnuit zeci până la sute de metaboliți cu o precizie excelentă și sunt potrivite pentru studii de descoperire în cohorte umane. Încrederea vine din experiența cu aplicații recente pentru a găsi indicatori metabolici precoci ai bolii în cohorte longitudinale cu ani înainte ca simptomele să fie clinice evidente: cancer pancreatic [15], diabet de tip 2 [20, 28, 29], tulburarea de memorie [14] și multe alte afecțiuni. Multe studii metabolice oferă o viziune nouă despre relația dintre dietă și boli, provoacă o muncă aplicată, cum ar fi observarea asocierii dintre aminoacizii cu lanț ramificat crescut și obezitatea la rezistența la insulină [16] etc.

În literatura de specialitate se vorbește despre fenotiparea umană. O anomalie fenotipică este definită în mediile medicale ca o abatere de la morfologia, fiziologia sau comportamentul normal, iar fenotiparea bună este o piatră de temelie a muncii zilnice a medicului, și metabolomica determină o schimbare de paradigmă în cercetarea traducerii și îngrijirea clinică. Medicii și pacienții vor permite în viitor accesul la date la scară largă pentru a-i ajuta să stratifice și să îmbunătățească tratamentele medicale. Furnizarea de informații corecte și actualizate cu o descriere fenotipică suficient de detaliată și exactă va sprijini cea mai bună selecție a tratamentului [8, 23].

Termenul „fenotip” utilizat în context medical se referă la o anumită abatere de la morfologia, fiziologia sau comportamentul normal. Această analiză a fenotipului are un rol cheie atât în practica clinică și medicală, cât și în cercetare, dar aceste descrieri din notele clinice sau publicațiile medicale au fost adesea imprecise. Fenotiparea profundă poate fi definită ca o analiză precisă și cuprinzătoare a anomaliilor fenotipice în cazul în care se efectuează o evaluare individuală pentru componentele detaliate ale observării și descrierii fenotipului [24].

International Standards for Cytogenomic Arrays Consortium a promovat standarde pentru analiza și fenotipuri de microarrays cromozomiale și a colectat în prezent date cu privire la peste 28 500 de investigații cu matrice citogenomică [22] și este astfel unul dintre primele exemple ale unui proiect privind fenomenul uman care acoperă un domeniu specific de medicină genetică. Proiectul genomului personal a avut ca scop implicarea a 100 000 de participanți

publici, semnați de consimțământul informat, pentru a împărtăși secvența lor de genom și câteva informații personale și fenotipice. Aici, este prezentat un proiect prototip care implică fenotiparea metabolomică cuplat cu analiza țintită a unui set de gene despre care se știe că sunt implicate în tulburări metabolice [25].

Fenotiparea profundă este realizată în general în așa fel încât să fie accesibilă din punct de vedere computerizat. Folosind stratificarea bazei biologice comune, medicina de precizie intenționează să reconcilieze cele mai bune îngrijiri disponibile în subclasele bolii. Aceste descoperiri cuprinzătoare și transpunerea lor în îngrijirea clinică au nevoie în mod critic de resurse de calcul pentru a captura, stoca și schimba date fenotipice profunde. Va fi necesar un algoritm sofisticat pentru a integra aceste date profunde ale fenotipului cu variația genomică și informații clinice suplimentare [24].

Exploatarea progreselor științifice continue în genomică, biologia moleculară și tehnologiile medicale pentru a detecta și clasifica bolile mai obiectiv se află în centrul medicinei stratificate. Multe rapoarte aplică termenul de „stratificare” pentru a descrie această subclasificare moleculară a bolii și a susceptibilității bolii pe baza atât a biomarkerilor, cât și a descrierilor fenotipice. A fost crucial să reținem că această stratificare nu se limitează la tehnologiile moleculare. Progresele actuale și viitoare în aceste domenii conduc la o creștere a eficienței și preciziei consumului de droguri, selectarea dozelor și descoperirea și dezvoltarea diagnosticului [1].

După decenii de explorare, au fost identificate aproximativ 20 de gene ale variațiilor moștenite care implică aproximativ 80 de medicamente și care pot fi acționate în clinică. Unele variante genetice dobândite somatic direcționează alegerea medicamentelor anticanceroase „țintite” pentru pacienții individuali. Accentul eforturilor actuale pentru o abordare adecvată se deplasează de la descoperire la implementarea unei strategii bazate pe dovezi pentru a îmbunătăți utilizarea medicamentelor, oferind astfel o piatră de temelie pentru medicina de precizie [18]. Farmacogenomica se concentrează pe identificarea variantelor genetice care influențează efectele medicamentelor, de obicei prin modificări ale farmacocineticii, adică modul în care medicamentul este absorbit, distribuit, metabolizat sau eliminat sau farmacodinamică, prin modificarea țintei sale sau prin perturbarea căilor biologice care modelează sensibilitatea pacientului la efectele sale farmacologice. Cele mai multe variații genetice fie moștenite de la părinți, fie modificate de novo identificate în ADN-ul germinal și modifică funcția produselor genetice. În mod diferit, în cazul canceru-

lui, răspunsul pacientului la tratament a fost afectat atât de variantele moştenite, cât şi de cele dobândite somatic. În bolile infecţioase, variaţia genetică poate afecta sensibilitatea unui agent patogen la medicamentele antimicrobiene. Tehnologia de interogare a genomului pentru abordări analitice a avansat, ducând la evoluţia unui model de descoperire de la studiile genetice candidate la o nouă constatare a analizelor agnostice la nivelul genomului în populaţia de pacienţi cu fenotipuri specifice de răspuns la medicamente, de exemplu, toxicitatea sau efectele farmacologice dorite. De fapt, tehnologiile de interogare a genomului sunt în prezent suficient de robuste, ceea ce face mai dificilă definirea fenotipului de răspuns la medicament în cercetarea farmacogenomică. Odată ce o relaţie farmacogenomică a fost descoperită şi validată, există multe obstacole în calea transpunerii acesteia în practică clinică. O astfel de traducere necesită o terapie alternativă eficientă, disponibilă pentru cei cu genotipuri „cu risc ridicat”, precum şi îmbunătăţiri ale sistemelor de îngrijire a sănătăţii, abordări structurate pentru a ghida prescrierea şi implementarea sistemelor electronice de la punctul de îngrijire susţinerea deciziilor clinice, pentru a face posibilă utilizarea genetică în mod adecvat pentru a ghida prescrierea medicamentelor [18].

Concluzii

Actualmente, în condiţiile pandemiei COVID-19, a tehnologiilor informaţionale, a nanotehnologiilor medicale, Omenirea şi Societatea conştientizează că Sănătatea este Valoarea supremă a Omului. Totodată, Ştiinţa medicală caută noi oportunităţi pentru majorarea eficacităţii şi eficienţei tratamentului maladiilor şi reîntoarcerea bolnavilor în starea de Sănătate. Tratamentele bolnavilor sunt concepute pentru o maladie la fel, cu o abordare unică, prin Protocoale clinice, ce nu include individualismul bolnavului, şi neavând eficacitate în mare parte din ele.

Bibliografie

1. ABPI. The stratification of disease for personalized medicines: Research driven recommendations to strengthen a unified UK strategy through a stakeholder alliance. London: The Association of the British Pharmaceutical Industry; 2014.
2. Ahrens C.H., Brunner E., Qeli E., Basler K., Aebersold R. *Generating and navigating proteome maps using mass spectrometry*. Nature Rev Mol Cell Biol. 2010; 11: 789-801.
3. Aronson S.J., Rehm H.L. *Building the foundation for genomics in precision medicine*. Nature. 2015; 526: 336-42.

În condiţiile medicinei de precizie, tratamentul se va transpune de la tratamentul bolii la tratamentul bolnavului, individualizat, specificului genomului şi fenotipului, stilului de viaţă al lui, de la profilul bolii la profilul bolnavului, de la stabilirea diagnosticului clinico-instrumental la diagnosticul clinico-instrumental, imagistic şi molecular-genetic de precizie.

Medicina Viitorului – medicina genomică, de precizie, care va pune accentul pe cunoaşterea bolnavului, care va folosi soluţii tehnice şi medico-genetice, bazate pe profil individualizat. Medicina de precizie va avea un model medical, la baza căruia va fi caracteristicile individuale – profil genetic, molecular, instrumental, imagistic şi concomitent a genomului, fenotipului şi modului de viaţă a bolnavului.

Asistenţa medicală şi tratamentul vor fi centrate pe pacient, personificat, genomic şi farmacogenomic. Tratamentul va fi bazat pe evaluarea metabolismului, a identităţii biologice, genomice şi fenotipice. Concepţia tratamentului genomic-funcţional, fenotipic şi de mediu, va fi necesar de mediatizat, de informat populaţia Țării şi în special cadrele medicale.

Asigurarea medicinei genomice, de precizie, individuală, după trecerea în istorie a medicinei paternaliste, a celei bazate pe Protocoale clinice, a celei bazate pe dovezi, va fi implementată prin biologia moleculară şi genetică, vor fi implementate în viitor genomica funcţională, farmacogenetica, nanotehnogenomica, ingineria genetică şi altele. Dar pînă atunci trebuie să învăţăm, să realizăm, să implementăm şi să pregătim atât opinia publică, populaţia, cât şi pe noi înşine, lucrătorii medicali. Sunt necesare argumentări atât ştiinţifice cât şi de asigurare economico-socială, financiară, adaptarea şi implementarea unui Caiet de Sarcini cu planurile şi responsabilităţile de realizare la nivel naţional şi regional, la nivel de ramură, dar şi la cel personal, individual, genetic şi fenotipic.

E posibil apariţia unei noi ştiinţe „nanogenomica medicală” în tratamentul maladiilor.

4. Bensimon A., Heck A.J., Aebersold R. *Mass spectrometry-based proteomics and network biology*. Annu Rev Biochem. 2012; 81: 379-405.
5. Blaus A., Madabushi R., Pacanoski M., Rose M., Schuck R.N., Stockbridge N. et al. *Personalized cardiovascular medicine today: a Food and Administration/Center for Drug evaluation and research perspective*. Circulation. 2015; 132: 1425-32.
6. Clish C.B. *Metabolism: an emerging but powerful tool for precision medicine*. Cold Spring Harb Mol Case Stud. 2015; 1: a000588. doi: 10.1101/mcs.a000588.

7. FDA. Paving the Way for Personalized Medicine: FDA's Role in a New Era of Medical Product Development. Maryland: U.S. Food and Drug Administration; 2013.
8. Fernald G.H., Capriotti E., Daneshjou R., Karczewski K.J., Altman R.B. *Bioinformatics challenges for personalized medicine*. Bioinformatics. 2011; 27: 1741-8.
9. Gieger C., Geistlinger L., Altmaier E., de Angelis M.H., Kronenberg F., Meitinger T. et al. *Genetics meets metabolomics: a genome-wide association study of metabolite profiles in human serum*. Plos Gen. 2008; 4: e1000282. doi: 10.1371/journal.pgen.1000282.
10. Ginsburg G.S., Willard H.F. *Genomic and personalized medicine: foundations and applications*. Transl Res. 2009; 154: 277-87.
11. Korf B.R., Rehm H.L. *New approaches to molecular diagnosis*. J Am Med Assoc. 2013; 309: 1511-21.
12. Larance M., Lamond A.I. *Multidimensional proteomics for cell biology*. Nat Rev Mol Cell Biol. 2015; 16: 269-80.
13. MacArthur D.G., Balasubramanian S., Frankish A., Huang N., Morris J., Walter K. et al. *A Systematic survey of loss-of-function variants in human protein-coding genes*. Science. 2012; 335: 823-8.
14. Mapstone M., Cheema A.K., Fiandaca M.S., Zhong X., Mhyre T.R., MacArthur L.H. et al. *Plasma phospholipids identify antecedent memory impairment in older adults*. Nat Med. 2014; 20: 415-8.
15. Mayers J.R., Wu C., Clish C.B., Kraft P. *Torrence ME, Fiske BP, et al. Elevation of circulating branched-chain amino acids is an early event in human pancreatic adenocarcinoma development*. Nat Med. 2014; 20: 1193-8.
16. Newgard C.B., An J., Bain J.R., Muehlbauer M.J., Stevens R.D., Lien L.F. et al. *A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance*. Cell Metab. 2009; 9: 311-26.
17. Nicholson J.K. *Global systems biology, personalized medicine and molecular epidemiology*. Mol Sys Biol. 2006; 2: 52.
18. Relling M.V., Evans W.E. *Pharmacogenomic in the clinic*. Nature. 2015; 526: 343-50.
19. Relling M.V., Gardner E.E., Sandborn W.J., Schmiegelow K., Pui C.H., Yee S.W. et al. *Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing: 2013 update*. Clin Pharmacol Ther. 2013; 93: 324-5.
20. Rhee E.P., Cheng S., Larson M.G., Walford G.A., Lewis G.D., McCabe E. et al. *Lipid profiling identifies a triacylglycerol signature of insulin resistance and improves diabetes prediction in humans*. J Clin. Invest. 2011; 121: 1402-11.
21. Richards AL, Merrill A.E., Coon J.J. *Proteome sequencing goes deep*. Curr Opin Chem Biol. 2015; 24: 11-7.
22. Riggs E.R., Jackson L., Miller D.T., Van Vooren S. *Phenotypic information in genomic variant databases enhances clinical care and research: the International Standards for Cytogenomic Arrays Consortium experience*. Hum Mutat. 2012; 33: 787-96.
23. Robinson P.N., Mungall C.J., Haendel M. *Capturing phenotypes for precision medicine*. Cold Spring Harb Mol Case Stud. 2015; 1: a000372. doi: 10.1101/mcs.a000372.
24. Robinson P.N. *Deep phenotyping for precision medicine*. Hum Mutat. 2012; 33: 777-80.
25. Thakuria J.V., Zaranek A.W., Church G.M., Berry G.T. *Back to the future: from genome to metabolome*. Hum Mutat. 2012; 33: 809-12.
26. Topol E.J. *Individualized medicine from womb to tomb*. Cell. 2014; 157: 241-53.
27. Walther T.C., Mann M. *Mass spectrometry-based proteomics in cell biology*. J Cell Biol. 2010; 190: 491-500.
28. Wang T.J., Larson M.G., Vasani R.S., Cheng S., Rhee E.P., McCabe E. et al. *Metabolite profiles and the risk of developing diabetes*. Nat Med. 2011; 17: 448-53.
29. Wang T.J., Ngo D., Psychogios N., Dejam A., Larson M.G., Vasani R.S. et al. *2-aminoadipic acid is a biomarker for diabetes risk*. J Clin Invest. 2013; 123: 4309-17.
30. Wishart D.S., Jewison T., Guo A.C., Wilson M., Knox C., Liu Y. et al. *HMDB 3.0 - the human metabolome database in 2013*. Nucleic Acids Res. 2013; 41: D801-7.