

Srbija

Centar za
četvrtu industrijsku
revoluciju



Република Србија
МИНИСТАРСТВО НАУКЕ,
ТЕХНОЛОШКОГ РАЗВОЈА И
ИНОВАЦИЈА



РЕПУБЛИКА СРБИЈА
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА



Izveštaj, jun 2023

Genomski ekosistem Srbije

Pregled stanja u oblasti

SADRŽAJ

Predgovor	3
Sažetak	4
Lista termina	5
Lista skraćenica	5
Uvod	6
1 Elementi genomskog ekosistema u Srbiji	8
1.1 Akademski sektor	10
1.2 Sistem zdravstvene zaštite	10
1.3 Privreda	11
2 Kapaciteti za sekvenciranje u Srbiji	12
2.1 Platforme za sekvenciranje	12
2.2 Kapaciteti za skladištenje i obradu genomskih podataka	14
3 Perspektiva - zaključak	16
Autori i saradnici	17
Odricanje od odgovornosti	17

Ova publikacija izrađena je u okviru projekta „Srbija na dohvat ruke – digitalna transformacija za razvoj“, koji sprovodi Program Ujedinjenih nacija za razvoj (UNDP) u Srbiji. Sadržaj ove publikacije, kao i rezultati prikazani u njoj, su odgovornost Centra za četvrtu industrijsku revoluciju i ne odražavaju nužno stavove Programa Ujedinjenih nacija za razvoj (UNDP).

Predgovor

C4IR u Srbiji je osnovan kao platforma za saradnju različitih aktera u društvu sa ciljem unapređenja uslova za primenu tehnologija četvrte industrijske revolucije.



Jelena Bojović
Direktorka C4IR Srbije

Četvrta industrijska revolucija je globalna transformacija ekonomskih i društvenih odnosa pod uticajem novih tehnologija, koja obuhvata fizički, digitalni i živi svet. Savremenici smo transformacija koje dovode do suštinskih promena u načinu na koji živimo, radimo i odnosimo se jedni prema drugima. Ove promene otvaraju mogućnosti za značajno poboljšanje kvaliteta života, ubrzani ekonomski razvoj i hvatanje u koštac s velikim brojem globalnih izazova. Međutim, promene se dešavaju izuzetno brzo i imaju značajne razmere, što postojeće institucije, od kojih se očekuje da društvo zaštite od rizika i neravnoteža, stavlja pred velike izazove.

U tom kontekstu, Svetski ekonomski forum osnovao je u 2017. godini prvi Centar za četvrtu industrijsku revoluciju (C4IR) u San Francisku, s ciljem da podrži pametnu primenu novih tehnologija širom sveta. U februaru 2022, Srbija se priključila globalnoj mreži, koja u ovom trenutku ima 18 nacionalnih C4IR centara u zemljama širom sveta, pri čemu je ovo prvi Centar u regionu i treći u Evropi. Vlada Republike Srbije, zajedno sa Svetskim ekonomskim forumom, osnovala je C4IR u Srbiji kao platformu za interakciju i saradnju različitih društvenih aktera u cilju unapređenja ambijenta za primenu tehnologija četvrte industrijske revolucije.

C4IR u Srbiji je oformljen kao institucija kroz koju će Srbija sprovoditi aktivnosti koje će doprineti da se priključimo globalnim naporima za primenu novih tehnologija u razvoju društva zasnovanog na ekonomiji znanja, kroz saradnju državne

uprave, akademske zajednice, kompanija i civilnog društva. C4IR u Srbiji je počeo sa radom u martu 2022, pod okriljem Kancelarije za IT i eUpravu i u svom delovanju ima 2 centralna prioriteta: biotehnologiju i veštačku inteligenciju u zdravstvu. Centar koordinira nekoliko pilot projekata, od kojih je najistaknutiji Registar genetičkih i biomedicinskih podataka. Uloga Centra u ovom projektu obuhvata uspostavljanje informacionog sistema, kao i uvođenje standarda za čuvanje i razmenu genetičkih podataka, uključujući tehničke aspekte i aspekte zaštite podataka. Registar će biti na raspolaganju naučnim i zdravstvenim institucijama, a upotreba podataka usmerena na istraživanja i razvoj u oblasti biotehnologije, bioinformatike, bioekonomije, genetike i medicine. Ovaj nacionalni resurs od izuzetnog značaja biće smešten u bezbedno okruženje Državnog data centra.

U cilju sagledavanja postojećih kapaciteta i situacije u zajednici, C4IR u Srbiji je, zajedno sa svojim saradnicima, sproveo analizu stanja u genomskom ekosistemu u Srbiji u okviru koje je identifikovao glavne zainteresovane strane i mapirao dostupne sisteme za sekvenciranje. Ovaj nacionalni inventar nastao na početku rada na Registru genetičkih i biomedicinskih podataka omogućiće praćenje napretka u narednoj godini preko niza faktora: povećanje kapaciteta i primene sekvenciranja visokopropusnim tehnologijama, povećanje broja studija, unapređenje IT okruženja za genomiku i drugih.

Sažetak

Centar za četvrtu industrijsku revoluciju Srbije težište svojih aktivnosti u 2022. stavlja na uspostavljanje Registra genetičkih i biomedicinskih podataka. Prva faza ovog projekta obuhvatila je analizu stanja koja uključuje pregled kapaciteta za sekvenciranje metodama sledeće generacije i kapaciteta za skladištenje i obradu podataka. Pored toga, analizirane su potrebe, projekti i planovi tri fokus grupe za koje su genomski podaci od izuzetnog značaja: akademski sektor, zdravstveni sistem i privredni subjekti. S obzirom da će se u Registru povezivati zdravstveni i genetički podaci, ovaj presek je ograničen na čoveka i njegove patogene. Izveštaj je sačinjen na osnovu javno dostupnih informacija, upitnika i intervjua sa zainteresovanim stranama.

Rezultati ukratko:

- U Srbiji 13 organizacija poseduje opremu za sekvenciranje visokopropusnim tehnologijama
- Dostupan je 21 sistem za sekvenciranje druge, treće i četvrte generacije proizvođača Illumina, BGI, PacBio i Oxford Nanopore
- Procenjeni trenutni maksimalan kapacitet sekvenciranja je 4493 celih humanih genoma godišnje
- Ključni nedostajući element koji je identifikovan su IT resursi za skladištenje i obradu velike količine podataka



Lista termina



Genom - kompletan skup genetičkog materijala sadržanog u ćeliji. Ljudski genom se sastoji od 22 autozomna hromozoma i polnih hromozoma X/Y u ćelijskom nukleusu i mitohondrijske DNK.



Egzom - skup svih kodirajućih regiona (egzona) gena u organizmu. Egzom čini ~1-2% genoma.



Klinički egzom - ciljano sekvenciranje egzoma ograničeno na gene koji su povezani s bolestima čoveka.



Transkriptom - skup svih transkripata prisutnih u ćeliji. Transkripti nastaju prevođenjem sekvence DNK u RNK. Istraživanjem transkriptoma može se sagledati aktivnost gena u različitim tkivima.



Sekvenciranje - laboratorijska metoda određivanja primarne strukture biopolimera (nukleinskih kiselina i proteina).



Visokopropusno sekvenciranje - termin koji obuhvata tehnologije sekvenciranja druge, treće i četvrte generacije. Označava mogućnost masovnog paralelnog sekvenciranja.



Targetno (ciljano) sekvenciranje - označava sekvenciranje unapred odabranog skupa gena ili genomskih regiona.



DNK lokus - DNK sekvenca ili gen sa poznatom fizičkom lokacijom u okviru genoma.



Mutacija - promena sekvence DNK koja se trajno zadržava i prenosi u narednu generaciju ćelija.



Očitavanje - *engl. read*, sirova sekvenca koju proizvodi sekvenator i koja se može sastojati iz više fragmenata.



Dubina očitavanja - broj očitavanja koja uključuju dati nukleotid na istoj poziciji tokom sekvenciranja. Veća dubina očitavanja znači pouzdanije rezultate.



Referentni genom - digitalni set hromozoma, nelokalizovanih sekvenci i alternativnih lokusa koji predstavlja haploidni genom nekog organizma.

Lista skraćenica

CES - sekvenciranje kliničkog egzoma
(*engl. Clinical exome sequencing*)

NGS - sekvenciranje metodama sledeće generacije
(*engl. Next Generation Sequencing*)

TES - sekvenciranje targetnog egzoma
(*engl. Target exome sequencing*)

WGS - sekvenciranje celog genoma
(*engl. Whole genome sequencing*)

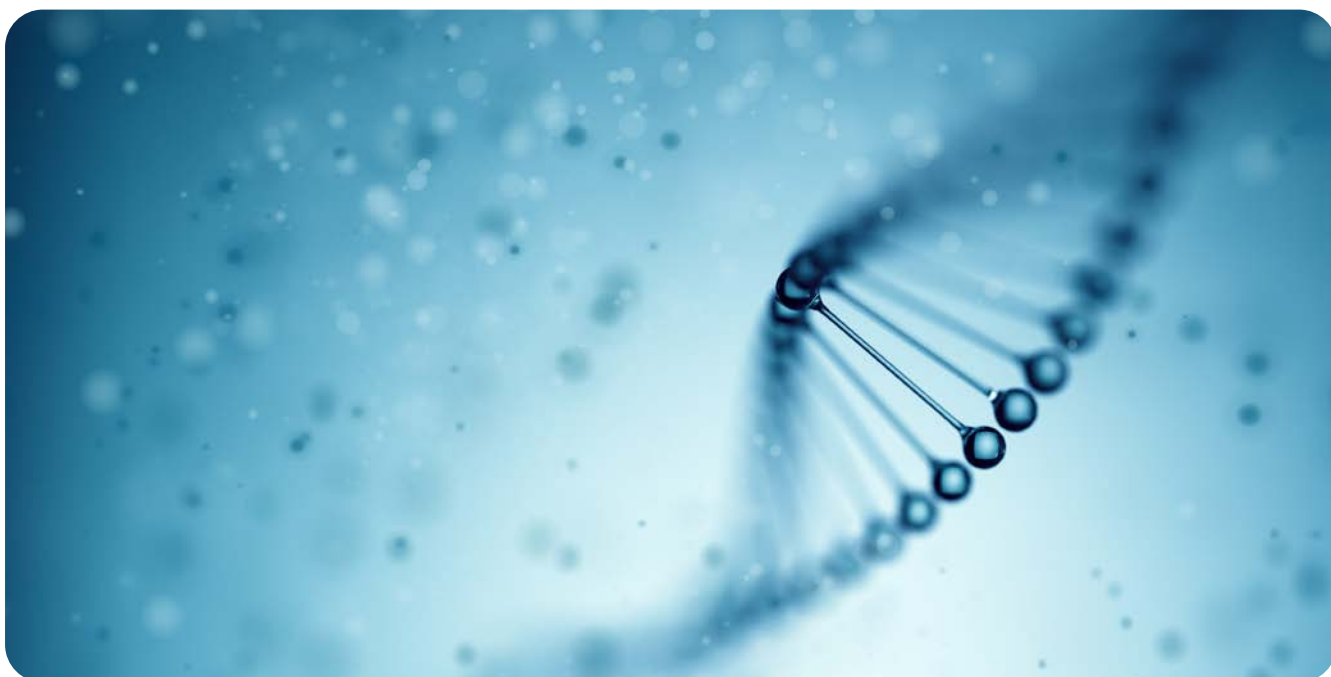
WES - sekvenciranje celog egzoma
(*engl. Whole exome sequencing*)

Uvod

Centar za četvrtu industrijsku revoluciju predvodi inicijative za pozicioniranje Srbije kao globalne sile u biotehnologiji.

Sekvenca genoma jedra i mitohondrija je nosilac informacije o naslednim i biohemijskim karakteristikama živih organizama. Postupak određivanja redosleda gradivnih blokova, nukleotida, u lancu DNK naziva se sekvenciranje DNK. Prvu tehniku sekvenciranja razvio je 1977. tim Frederika Sangera i ona se još rutinski koristi za određivanje sekvence fragmenata DNK. Sangerovim sekvenciranjem sprovedeno je određivanje sekvence kompletnih genoma različitih organizama i stvoren osnov za razvoj tehnologija druge, treće i četvrte generacije, poznatih pod zajedničkim nazivom sekvenciranje sledećih generacija (engl. Next Generation Sequencing, NGS). Ovaj metod prvobitno je nazvan „masivno paralelno sekvenciranje“, jer omogućava sekvenciranje više lanaca DNK u isto vreme, umesto jednog po jednog kao kod tradicionalnog Sengerovog sekvenciranja kapilarnom elektroforezom. Godine 2003, završen je projekat sekvenciranja ljudskog genoma, a 2005. predstavljena je prva komercijalna NGS platforma.

Odmah po ulasku u široku upotrebu 2000-ih, NGS je postao neprocenjivo oruđe za istraživače koji se bave otkrivanjem novih lekova, razvijaju preciznu dijagnostiku i personalizovane terapije. Kontinuirano smanjenje troškova sekvenciranja uz stalna tehnološka unapređenja i automatizaciju dovodi do sve šire primene NGS-a u kliničkoj praksi. Iako je rutinsko sekvenciranje DNK u zdravstvenim ustanovama još daleko, veći medicinski centri počeli su da koriste sekvenciranje za otkrivanje i lečenje nekih bolesti. Kod raka, na primer, lekari su sve više u mogućnosti da koriste podatke o sekvencama da postavljaju dijagnozu tj. identifikuju tip raka od koga pacijent boluje. To lekaru omogućava da napravi adekvatan izbor terapije i da prati odgovor pacijenta. NGS je dragoceno sredstvo i u metagenomskim studijama i koristi se za dijagnostiku, praćenje i upravljanje zaraznim bolestima. U 2020. godini NGS metode su bile ključne u karakterizaciji genoma SARS-CoV-2 i dan danas doprinose praćenju pandemije COVID-19. Osnovne karakteristike NGS



tehnologija su: (1) generisanje mnogo miliona kratkih nukleotidnih sekvenci paralelno, koja se nazivaju očitavanja (2) velika brzina postupka, (3) relativno niski troškovi i (4) računarski zahtevna obrada podataka.

Sekvenciranje celog genoma (engl. Whole Genome Sequencing, WGS) odnosi se na analizu celokupne nukleotidne sekvence genoma. S druge strane, sekvenciranje celog egzoma (engl. Whole Exome Sequencing, WES) je oblik ciljanog sekvenciranja koji se odnosi samo na delove genoma koji kodiraju proteine. Kod ljudi, egzom čini oko 2% genoma i shodno tome je WES isplativija opcija, i dalje pogodna za analize u ciljanim regionima koji traže veću dubinu sekvenciranja. Međutim, sekvenciranjem samo dela genoma, mogu se propustiti vitalne informacije, a mogućnost za nova otkrića je smanjena. Uprkos visokim, iako brzo opadajućim troškovima i povezanim izazovima analize podataka, WGS omogućava potpuniju sliku i moćnije analize. Pored proučavanja genetičkih faktora povezanih s bolestima čoveka i životinja, WGS se koristi za određivanje karakteristika mikrobnih i poljoprivrednih populacija. Trenutno se WGS koristi za nadzor antimikrobne rezistencije, jednog od najvećih globalnih zdravstvenih izazova. Kako se troškovi konstantno smanjuju, WGS se sve češće koristi za ponovno sekvenciranje čitavog ljudskog genoma u kliničkim uzorcima i uskoro bi mogao postati rutinski u kliničkoj praksi. Ciljano sekvenciranje, TES (engl. Target Exome Sequencing) i WES su više fokusirane analize i zato su atraktivne opcije za populacione i kliničke studije. Uprkos ograničenjima, TES i WES su u ovom momentu važni klinički alati u polju personalizovane medicine.

Pored mnogih primena koje NGS ima u

sekvenciranju DNK, može se koristiti i za analizu RNK. Ono, na primer, omogućava da se odrede genomi RNK virusa, kao što su SARS i grip. RNK sekvenciranje se često koristi u kvantitativnim studijama, olakšavajući ne samo identifikaciju transkribovanih gena u genomu, već i nivo transkripcije prema relativnoj količini RNK transkripata. Potencijalna preuređivanja DNK sekvenci takođe se mogu detektovati kroz identifikaciju novih transkripata.

Postoje dva glavna pristupa u NGS tehnologiji, sekvenciranje kratkih i dugih očitavanja, svaki sa svojim prednostima i ograničenjima. Svaka NGS tehnologija generiše značajnu količinu izlaznih podataka. Složenost tumačenja rezultata je razotkrila uska grla u upravljanju, analizi i čuvanju skupova podataka nastalih kao rezultat sekvenciranja. Jedan od glavnih izazova u svetu, a i kod nas su računarski resursi potrebni za sklapanje, označavanje i analizu NGS podataka. Velika je posvećenost cele zajednice razvoju strategija za povećanje efikasnosti, smanjenje grešaka i ostvarivanja maksimalne reproduktivnosti. Data centri širom sveta stalno pokušavaju da se izbore s rastućim zahtevima za kapacitetima za skladištenje i obradu podataka. Centar za četvrtu industrijsku revoluciju Srbije je u periodu od marta do juna 2022. sproveo analizu situacije u vezi s kapacitetima za sekvenciranje i obradom i primenom genetičkih podataka u našoj zemlji. Sproveden je niz anketa i intervjuova među akademskim i zdravstvenim radnicima i predstavnicima privrednih društava. U istraživanju je učestvovalo 37 sagovornika iz 16 organizacija, koji su na rukovodećim pozicijama i/ili neposredno odgovorni za sekvenciranje ili aktivnosti vezane za sekvenciranje, prodaju sekvenatora i podršku korisnicima. Rezultati ovih analiza predstavljaju nacionalni pregled zaključno s junom 2022. godine.



01

Elementi genomskog ekosistema u Srbiji

NGS podaci se koriste u dijagnostici, istraživanju i razvoju softvera u akademskim institucijama, zdravstvenim ustanovama i IT kompanijama u Srbiji.

Genomski ekosistem u Srbiji prepoznali smo kao kompleksno povezan skup: (1) akademskih i zdravstvenih ustanova koje sekvenciranje obavljaju tehnologijama sledeće generacije, (2) instituta koji analiziraju NGS podatke iako nemaju eksperimentalne jedinice, (3) kompanija koje razvijaju alate za obradu podataka, (4) donatorskih organizacija i (5) drugih nacionalnih institucija koje finansiraju, uređuju i podržavaju korišćenje NGS tehnologija.

Iako u našoj zemlji visokopropusno sekvenciranje u široku primenu ulazi tek od relativno skoro, obuhvat do sada sprovedenih analiza je širok. NGS metodom određuje se genetički materijal virusa, bakterija, životinja i ljudi. U Tabeli 1 prikazan je obim do sada izvedenih analiza u zemlji i inostranstvu prema rezultatima ankete.

Analiza izvora finansiranja NGS projekata

identifikovala je sledeće institucije koje obezbeđuju sredstva za ove namene: Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja, Srpska akademija nauka i umetnosti, Fond za nauku, ali i privredna društva i mnoge druge. S druge strane, dijagnostika metodom NGS prepoznata je od strane Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje (RFZO), koji pokriva troškove nekoliko dijagnostičkih usluga i genetičkih panela, od kojih se u ovom trenutku najviše koristi dijagnostika retkih bolesti i kancera. Imajući u vidu značaj genomike i NGS analiza za savremena istraživanja ne čudi što su i pored povećanih ulaganja u ove oblasti ispitanici naveli da je potrebno povećati obim finansiranja i dostupnost opreme za sekvenciranje, a kao najbolnju tačku izdvojili su nedostatak IT resursa za skladištenje i obradu podataka. Pored toga, naveli su potrebu za većim i boljim investicijama u ljudski kapital, posebno u oblasti bioinformatike.

Tabela 1: Uzorci iz Srbije sekvencirani metodom NGS do juna 2022. U ovu tabelu su uključeni podaci o uzorcima koji su sekvencirani u Srbiji i inostranstvu, a koji su dostupni ustanovama za analizu i istraživanje (tj. ustanove imaju pristup sirovim podacima).

Ustanova	Tip uzoraka	Tip sekvenciranja	Završeni
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo, Univerzitet u Beogradu	humani	WGS	50
	humani	WES	34
	humani	CES	200
	biljke	transcript	9
	mikroorganizmi	WGS	6
	virusi	WGS	>900
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije	humani	target	>1000
Biološki fakultet, Univerzitet u Beogradu	humani	WGS	40
	humani	WES	120
Nacionalna referentna laboratorija, Ministarstvo poljoprivrede, šumarstva i vodoprivrede	mikroorganizmi	WGS	8
Veterinarski specijalistički institut - Kraljevo	mikroorganizmi, virusi	WGS, target	>300
Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu	virusi	WGS, target	>500
Klinika za neurologiju, Univerzitetski Klinički Centar Srbije*	humani	CES	60
	humani	target	200
Institut za biološka istraživanja „Siniša Stanković“, Institut od nacionalnog značaja za Republiku Srbiju, Univerzitet u Beogradu	životinje	WGS, target, 16s rRNA, transcript, miRNA	40
	biljke	transcript, target	30
	mikroorganizmi		100
Institut za nuklearne nauke „Vinča“, Univerzitet u Beogradu	humani	target	20
Vincula BioTech	humani	WGS	50
	humani	target	više stotina

* Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu - vlasništvo aparata (kapitalna oprema Ministarstva nauke)

1.1

Akademski sektor

U većini zemalja u kojima je genomika na naprednom nivou razvoj je podržan značajnim investicijama države u nauku i istraživanje. Kada se pogleda uporedna analiza ukupnog ulaganja u nauku i istraživanje koja je objavljena u dokumentu Strategija naučnog i tehnološkog razvoja Republike Srbije za period od 2021. do 2025. „Moć znanja“, pokazano je da je ulaganje države u istraživanje realizovano u naučno-istraživačke organizacije u 2018. godini bilo za 46% veće u EU nego u Republici Srbiji. Kada se uzme u obzir razlika u apsolutnom iznosu visina BDP-a u EU i Republici Srbiji, razlika je 7,33 puta veća. Isti izvor navodi i sledeće: „Ambiciozne države konstantno povećavaju svoja ulaganja u nauku (Južna Koreja 4,3%, Japan 3,4%, Finska 3,2%, Švajcarska 3,2%, Austrija 3,1%, Nemačka 2,9%, SAD 2,7%, Slovenija 2,4%, Francuska 2,3%). Imajući u vidu razumevanje ovih procesa, ali i inherentne uslove u Republici Srbiji, u navedenom strateškom periodu očekuje se rast izdvajanja za nauku i tehnološki razvoj s dosadašnjih 0,92% na 1,4% u 2025. godini.“ Ovaj zaostatak u ulaganjima odrazio se na oblast genomike u Srbiji.

Međutim, situacija se polako unapređuje. U 2021. godini, Vlada Republike Srbije podržala je osnivanje Centra za sekvenciranje genoma i bioinformatiku u Institutu za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo (IMGGI), u saradnji s

BGI (Pekinški institut za genomiku). U Centru je uspostavljen pogon za sekvenciranje koji se prostire na oko 450m² laboratorijskog prostora, u kom se nalaze sistemi za sekvenciranje druge i četvrte generacije različitih proizvođača. Centar je osnovan s ciljem implementacije 4P medicine (prediktivna, preventivna, personalizovana i participativna), kao i daljeg razvoja biomedicine i biotehnologije. Prostor za sigurno skladištenje podataka, kao i korišćenje superkomputera Nacionalne platforme za veštačku inteligenciju za obradu i analizu velikih podataka, obezbeđen je saradnjom između IMGGI-ja i Kancelarije za IT i eUpravu (KITEU) Vlade Republike Srbije.

1.2

Sistem zdravstvene zaštite

U oblasti zdravstvene zaštite, RFZO na spisku usluga za 2022. ima identifikaciju genetičkih mutacija metodom NGS za različite panele: klinički egzom, nasledne bolesti, kardiološke bolesti, za hematološke malignitete mijeloidne loze, panel za solidne tumore, zatim preimplantacionu analizu genoma i genomsko profilisanje solidnih tumora. Troškove ovih analiza može da snosi i privatno lice.

Za sada se metodom sekvenciranja targetnog egzoma dijagnostika retkih bolesti sprovodi u IMGGI u koji se dostavljaju uzorci iz centara za retke bolesti.

5 tipova sistema za sekvenciranje se koriste u Srbiji, od proizvođača:


ILLUMINA

BGI

Oxford Nanopore Technologies

ThermoFisher Scientific

PacBio

 U Tabeli 1 su prikazani brojevi uzoraka iz Srbije sekvenciranih NGS metodama: WGS, WES, CES i targetnim sekvenciranjem

3 sektora društva u Srbiji su uključena u genomski ekosistem: akademski sektor, sistem zdravstvene zaštite i privreda

10 institucija iz ovih sektora društva su prikupile podatke sa sekvenciranja do juna 2022.

13 institucija iz Srbije poseduju 21 sistem za sekvenciranje



Nedavno je ovaj institut akreditovan za izvođenje neinvazivnog prenatalnog skrining testiranja, zasnovanog na NGS metodi. Za dijagnostiku karcinoma, ali i praćenje progresije bolesti i odgovora na terapiju, duboko sekvenciranje visokopropusnim tehnologijama primenjuje se u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije (IORS). Iako u ovom momentu u Srbiji nije ustanovljena obavezna akreditacija laboratorija koje izvode sekvenciranje kao zdravstvenu uslugu, Odsek genetičkog savetovališta za nasledni kancer ovog instituta sertifikovao se za genotipizaciju i tumačenje genskih varijanti povezanih sa sindromom naslednog karcinoma dojke i jajnika (engl. Hereditary breast and ovarian cancer, HBOC), kao i sindromom naslednog nepolipoznog kolorektalnog karcinoma (Linčov sindrom), i postao jedini sertifikovani centar u Srbiji za izvođenje genetičkog laboratorijskog testa i puno kliničko tumačenje dobijenih rezultata za nasledne karcinome dojke, jajnika i debelog creva. Ovaj sertifikat dodeljuje Evropska mreža za kontrolu kvaliteta u molekularnoj genetici – (engl. European Molecular Genetics Quality Network, EMQN) koja ustanovljuje najbolje prakse i pruža akreditovanu (ISO 17043) spoljnu procenu kvaliteta (engl. External quality assessment, EQA) laboratorijama širom sveta. Odsek genetičkog savetovališta za nasledni kancer kontinuirano na godišnjem nivou izvodi validaciju protkola NGS metoda koje koristi u svojoj praksi. Pored navedenih analiza, u Laboratoriji za genetiku IORS-a izvodi se i testiranje somatskih mutacija u BRCA1/2 genima, u svrhu odabira adekvatne terapije za pacijentkinje obolele od karcinoma jajnika.

Opseg analiza koje se mogu uraditi u okviru državnog sistema zdravstvene zaštite proširen je ponudom u privatnim laboratorijama koja obuhvata NGS panele za karcinom dojke i jajnika, karcinom prostate, Fankonijevu anemiju i dr. Pored toga, nude se prenatalni testovi, sekvenciranje egzoma i genoma.

Vredno je pomenuti i inicijativu Međunarodne atomske agencije pod nazivom Zoonotic Disease Integrated Action (ZODIAC) čiji je cilj da države članice pripremi za sledeće pandemije. Referentne

veterinarske i ustanove javnog zdravlja za istraživačke i razvojne aktivnosti mogu koristiti zajednički razvijena stručna uputstva, kao i tehničku, naučnu i laboratorijsku podršku Agencije i njenih partnera. U okviru ZODIAC-a planirano je da se državama članicama, pa tako i Srbiji, omogući sekvenciranje uzoraka bez finansijskih obaveza. Predstavnik naše zemlje u ovom projektu je Veterinarski specijalistički institut – Kraljevo (VSIK).

1.3 Privreda

Srbija poslednjih godina beleži ekspanziju u IT sektoru, ali broj kompanija koje razvijaju rešenja za genomiku i rad s biološkim podacima u Srbiji i dalje nije veliki. Prema istraživanjima Centra za četvrtu industrijsku revoluciju Srbije u zajednici se izdvaja kompanija Seven Bridges, koja u našoj zemlji postoji od 2011. i 2021. je imala oko 200 zaposlenih. Njihov najznačajniji softverski proizvod je platforma za obradu i analizu genomskih podataka. Glavno sedište kompanije je u Bostonu, SAD, a u Srbiji postoje timovi u Beogradu i Novom Sadu.

Centogene je kompanija za retke bolesti sa sedištem u Nemačkoj koja razvija genetičke dijagnostičke analize. Centogene u Srbiji ima razvojnu jedinicu koja je 2021. imala 10 zaposlenih, uglavnom programera.

Apis Assay Technologies je kompanija iz Velike Britanije koja ima 3 osnovne grane poslovanja: razvoj biomarkera, usluge razvoja novih dijagnostičkih testova i bioinformatičku obradu i analizu. Apis Assay Technologies je u Srbiji osnivač društva za izradu specijalizovanih softverskih rešenja Persida koje je, 2021, prema Agenciji za privredne registre, u Srbiji imalo u proseku 10 zaposlenih.

Veoma značajni elementi genomske ekosisteme su distributeri opreme za sekvenciranje Elta90, zastupnik Illumina, EastDiagnostics koji zastupa PacBio i Vivogen koji distribuira opremu ThermoFisher Scientific.

02

Kapaciteti za sekvenciranje u Srbiji

U Srbiji su dostupne NGS platforme svih vodećih svetskih kompanija. IT kapaciteti za skladištenje i obradu genomskih podataka prepoznati su kao glavni deficitarni resurs.

2.1 Platforme za sekvenciranje

U Srbiji su dostupni sekvenatori svih generacija, a najrasprostranjeniji su sekvenatori druge generacije. Analize NGS metodama izvode se za istraživanja, ali i za potrebe dijagnostike, pre svega retkih bolesti, određivanja terapije i praćenje progresije bolesti, kao i za dijagnostiku i lečenje karcinoma. Spisak organizacija i platformi za sekvenciranje kojima raspolažu dat je u Tabeli 2. Ukupno 13 institucija, fakulteti, instituti i zdravstvene ustanove, poseduje 21 sistem za sekvenciranje.

Kapacitete za sekvenciranje u Srbiji procenili

smo u odnosu na maksimalan broj humanih genoma koji se mogu sekvencirati u roku od jedne godine. Metodologija proračuna preuzeta je iz Narayanasamy, et al. Front Genet. 2020, a kapacitet sekvenciranja iskazan je kao teorijski maksimum sekvenciranja u gigabajtima (Tabela 3). Dakle, sada dostupnim kapacitetima u Srbiji maksimalno se godišnje može sekvencirati 4493 humanih genoma. Da bi se napravila realna procena potrebno je maksimalan kapacitet umanjiti za 20-30% zbog toga što sistemi retko ili nikad ne funkcionišu punim kapacitetom, zbog organizacije rada, procesa nabavki, održavanja sistema i drugih razloga.

Anketa korisnika i dobavljača opreme pokazala je da postoje ozbiljni planovi za proširenje kapaciteta sistemima svih generacija.

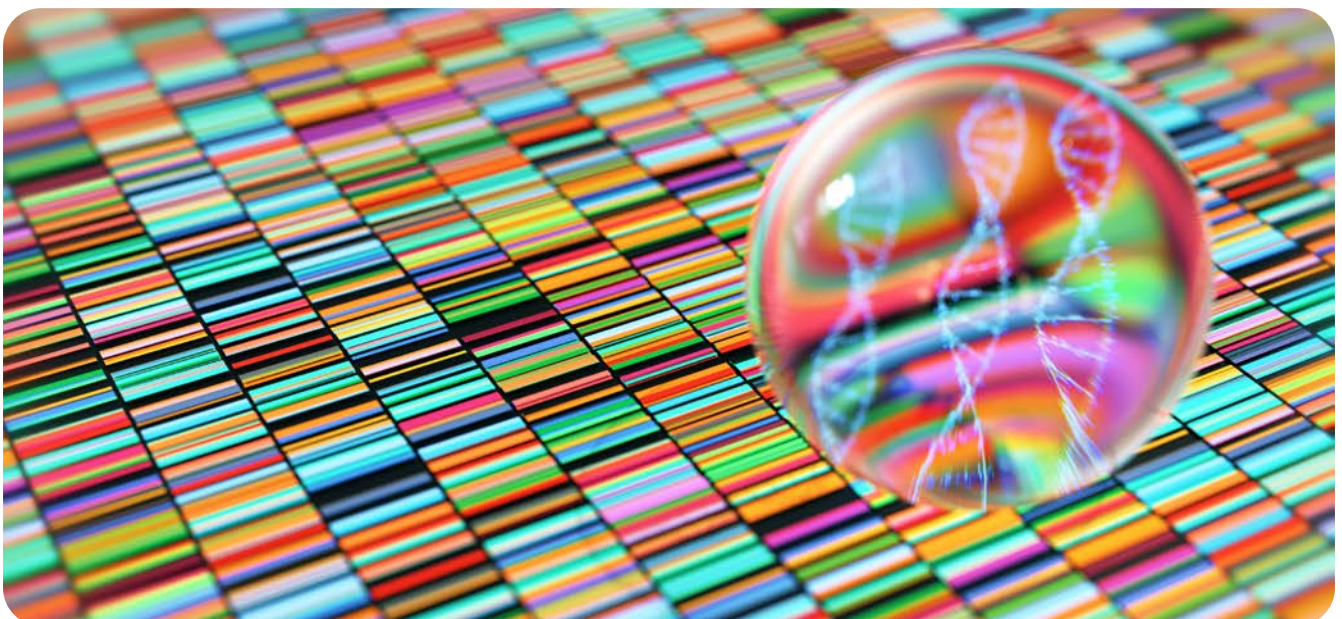


Tabela 2: Pregled sistema za sekvenciranje u Srbiji (prema podacima dostupnim do jula 2022.)

Red. br.	Organizacija	Proizvođač	Tip uređaja	Broj uređaja
1	Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo, Univerzitet u Beogradu	ILLUMINA	MiSeq	1
			NextSeq 550 Dx	1
		BGI	DNBSEQ-G400	3
		Oxford Nanopore Technologies	MinION	1
2	Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu	Oxford Nanopore Technologies	MinION	1
3	Institut za patologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu	ILLUMINA	NextSeq 550	1
4	Klinika za neurologiju, Univerzitetski Klinički Centar Srbije*	ILLUMINA	MiSeq	1
5	Institut za onkologiju i radiologiju Srbije	ILLUMINA	MiSeq	1
			NextSeq 550 Dx	1
6	Veterinarski specijalistički institut - Kraljevo	Oxford Nanopore Technologies	MinION	2
		ILLUMINA	ISEQ100	1
7	Biološki fakultet, Univerzitet u Beogradu	ThermoFisher Scientific	Ion S5	1
8	Ginekološko-akušerska klinika „Narodni front”, Beograd	ILLUMINA	MiSeq	1
9	Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine	ILLUMINA	MiSeq	1
10	Institut za nuklearne nauke „Vinča”, Univerzitet u Beogradu	ILLUMINA	ISEQ100	1
11	Naučni institut za veterinarstvo Novi Sad	ILLUMINA	MiniSeq	1
12	Institut za javno zdravlje Vojvodine	ILLUMINA	MiniSeq	1
13	Nacionalna referentna laboratorija	PacBio	PacBio Sequel	1

* Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu - vlasništvo aparata (kapitalna oprema Ministarstva nauke)

Tabela 3: Teoretski maksimalan kapacitet sekvenciranja u Srbiji (izračunato prema *Narayanasamy S, et al. Front Genet. 2020*)

Platforma	specifikacija platforme		teoretski maksimalni godišnji kapacitet			Srbija
	Maks. Gb po run-u	vreme run-a (sati)	broj run-ova	Maks. kapacitet (Gb)	humani genom	teoretski maksimalni godišnji kapacitet (humani genomi)
Illumina NextSeq 500/550	120	29	302	36248	377	1131
Illumina MiSeq	15	56	156	2346	N/A	N/A
Illumina iSeq 100	1,2	19	461	553	N/A	N/A
BGI DQBSEQ G400	720	107	82	58946	614	1842
PacBio Sequel system	500	30	292	146000	1520	1520
TFS Ion S5	8	4	2190	17520	N/A	N/A
Oxford Nanopore MinION	50	72	122	6083	N/A	N/A
Ukupno	1414,2	317	3605	267697	2511	4493
Pretpostavke:						
<ul style="list-style-type: none"> – Humani genom sekvenciran na dubini od 30X sadrži 96 gigabaza (Gb) – Sekvenatori rade bez prestanka (24/7/365 odnosno 8760 sati godišnje) – Maksimalni kapaciteti zasnovani su na režimu rada sekvenatora koji prinosi najveći mogući rezultat (Gb) – Maksimalni kapaciteti zasnovani su na režimu rada sekvenatora s najdužim mogućim produkovanim očitavanjima sekvence – Teoretski maksimalni kapaciteti izračunati su na osnovu specifikacija sekvenatora – Stvarni kapacitet zavisiće od institucije koja obavlja sekvenciranje 						

2.2 Kapaciteti za skladištenje i obradu genomskih podataka

U intervjuima i kroz upitnike ispitanici su identifikovali resurse za skladištenje i obradu podataka kao ključne nedostajuće elemente za istraživanje genomskih

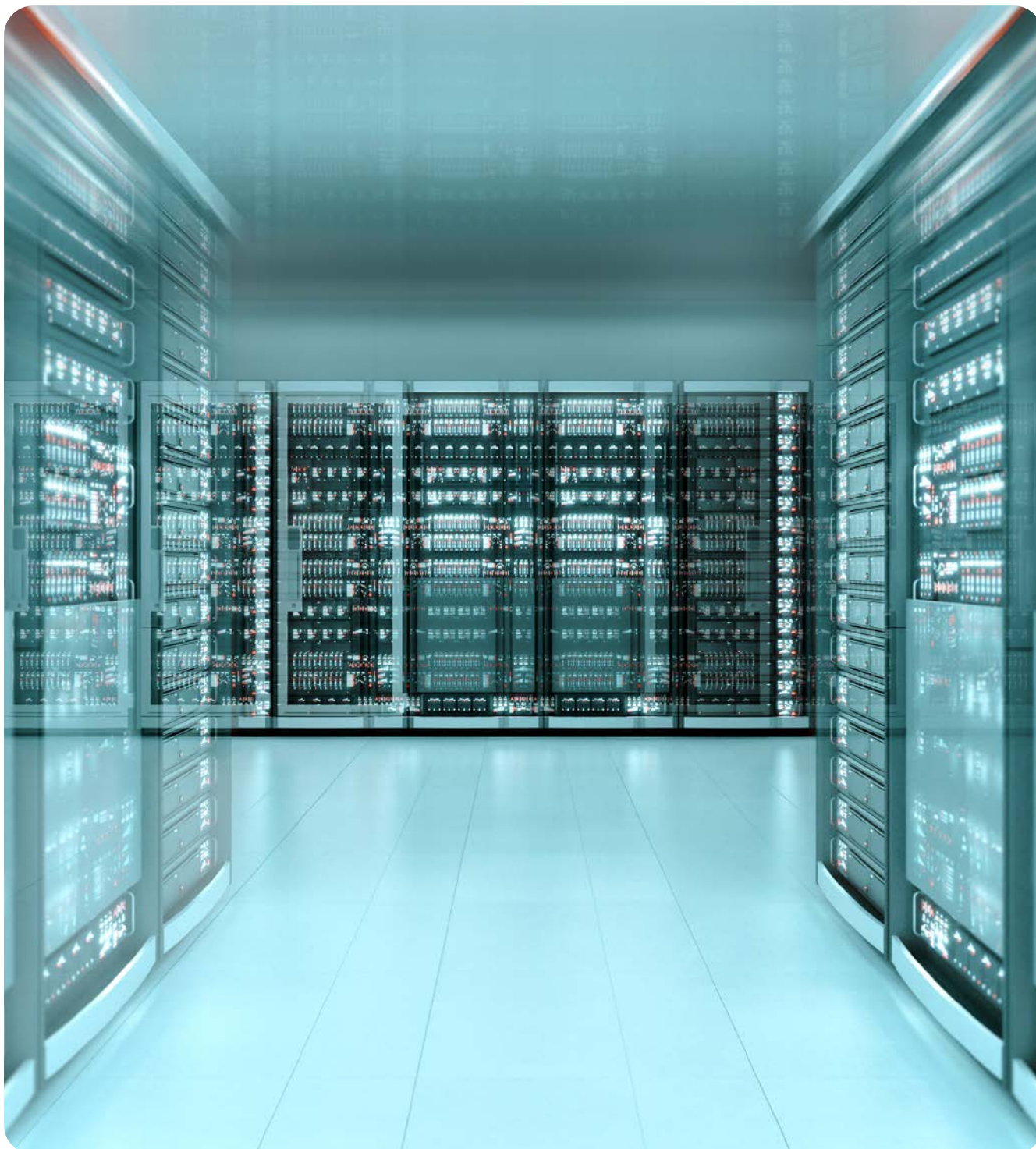
podataka. U ovom trenutku, najveći državni resurs za skladištenje genomskih podataka je Državni data centar, kojim rukovodi KITEU.

Nacionalna platforma za razvoj veštačke inteligencije je resurs za razvoj naprednih rešenja zasnovanih na genomskim podacima i ima potencijal za korišćenje u obradi ovih podataka, kao i za bioinformatičke analize. Platforma se sastoji od četiri DGX-A100 nVIDIA servera sa ukupno 32 GPU za obradu DL i HPC simulacija s više čvorova. Reč je o univerzalnom sistemu za računarske zadatke

u oblasti veštačke inteligencije, od analitike preko obuke, pa do zaključivanja.

Korišćenje oba državna resursa od strane akademske zajednice omogućeno je potpisivanjem Sporazuma o saradnji akademske institucije i KITEU. Ovo je, do sada, realizovano sa IMGGI-em, u maju 2022, i Biološkim fakultetom Univerziteta u Beogradu, u septembru 2022. Planirana je slična saradnja s drugim relevantnim institucijama koje obavljaju sekvenciranje i bioinformatičku

obradu podataka. Sporazumima je omogućeno korišćenje Državnog data centra za skladištenje genomskih podataka, pri čemu je za ove dve institucije dodeljeno 55 TB, kao i pristup i korišćenje Platforme za obradu podataka. Pored ovoga, dodatno je rađeno na podizanju infrastrukturnih kapaciteta IMGGI-ja, kroz nadogradnju konekcije Instituta na Akademska mrežu Republike Srbije (AMRES) i uspostavljanje IPsec kriptotunela za transport podataka.

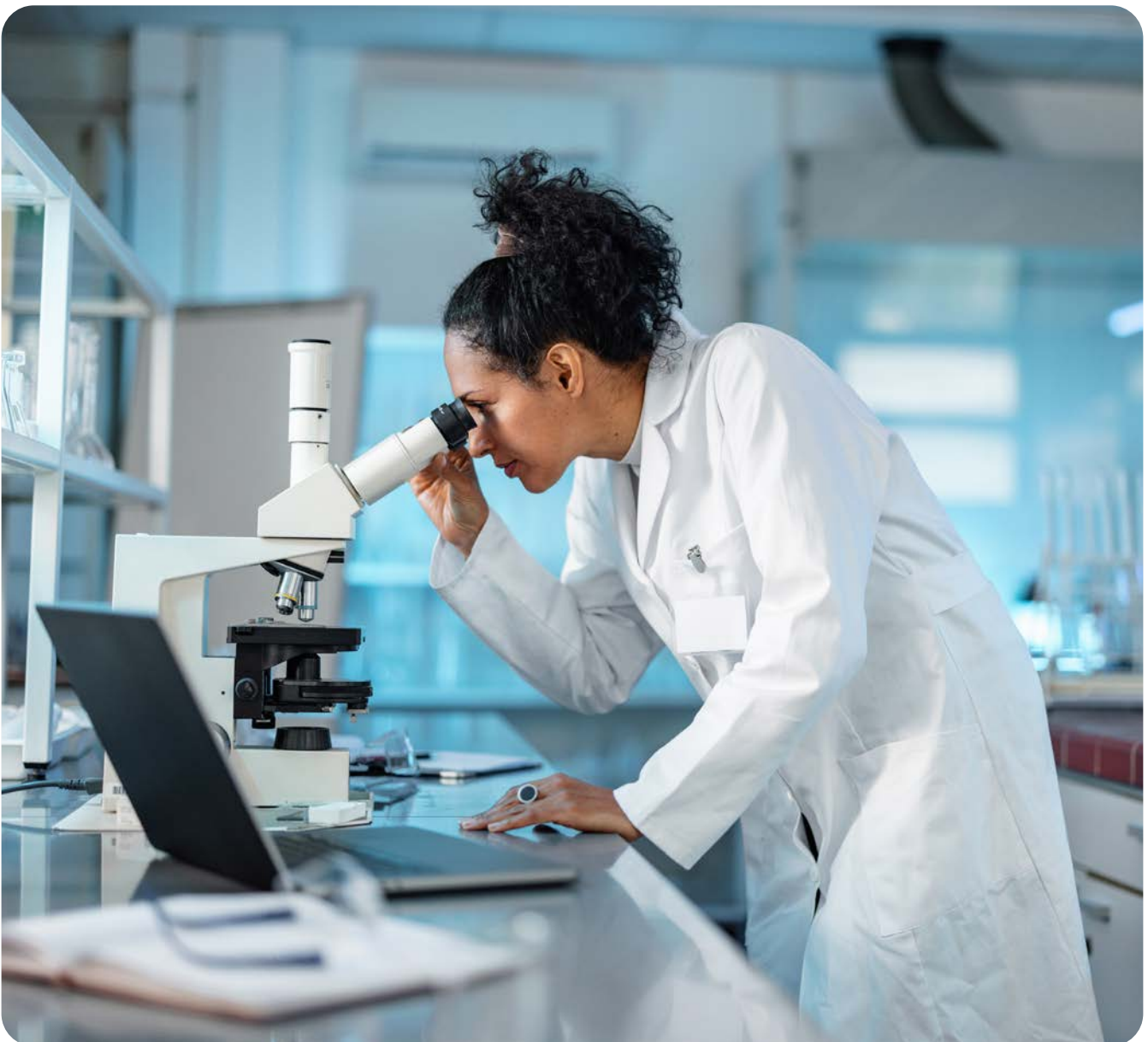


03

Perspektiva – zaključak

Brz tempo napretka nauke i tehnologije u četvrtoj industrijskoj revoluciji ima važne implikacije po zdravlje i medicinu. Napredak u oblastima kao što su genetika, genetičko inženjerstvo, precizna medicina, nauka o podacima i mnogim drugim, stvaraju novu dijagnostiku i terapijske modalitete, koji nude mogućnost izlječenja, smanjenja patnje, produženja života i još mnogo toga.

Centar za četvrtu industrijsku revoluciju Srbije pripremio je ovaj izveštaj i učinio ga dostupnim javnosti kako bi stvorio osnovu za praćenje napretka i unapredio mogućnosti za saradnju na polju genomskih istraživanja i razvoja inovativnih biotehnoških proizvoda.



Autori i saradnici

Dr Branislava Gemović

Projektni menadžer C4IR Srbije

Dr Nevena Veljković

Stručni konsultant C4IR Srbije

Biološki fakultet Univerziteta u Beogradu

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu (Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Institut za patologiju)

Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo Univerziteta u Beogradu

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Veterinarski Specijalistički Institut "Kraljevo"

Ministarstvo poljoprivrede, šumarstva i vodoprivrede, Direkcija za nacionalne referentne laboratorije

Rektorat Univerziteta u Kragujevcu

Institut za biološka istraživanja "Siniša Stanković" Univerziteta u Beogradu

Institut za nuklearne nauke „Vinča” Univerziteta u Beogradu

Klinika za neurologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije

Bolnica BioCell

Seven Bridges

ELTA90

East Diagnostics

ROCHE

TAKEDA

Dizajn i priprema

Laurence Denmark

Kreativni direktor, Studio Miko

Mark Schulman

Urednik, Svetski ekonomski forum

Ollie Turner

Dizajner, Studio Miko

Zoran Zarković

Prelom i priprema za štampu, ZZK

Odricanje od odgovornosti

Ovaj izveštaj sačinjen je u skladu s podacima dobijenim od učesnika u anketama i intervjuima i javnim podacima i ima za cilj da zainteresovanim licima pruži informacije o stanju u ekosistemu. Neke od institucija imaju projekte sa inostranim laboratorijama, u kojima je vršeno sekvenciranje određenog broja uzoraka iz Srbije. U tim slučajevima, u izveštaj su uključeni podaci o uzorcima koji su dostupni ustanovama za analizu i istraživanje (tj. ustanove imaju pristup sirovim podacima). Autori ne snose odgovornost za apsolutnu tačnost ovog izveštaja. U slučaju sumnje u tačnost nekog podatka ili očigledne greške, zainteresovani može direktno kontaktirati Centar za četvrtu industrijsku revoluciju Srbije radi pružanja odgovarajućih dokaza i/ili ispravke ovog izveštaja.

Srbija
Centar za
četvrtu industrijsku
revoluciju

 Katićeva 14, Beograd

 +381 11 73 58 412

 office@c4ir.rs

 <https://c4ir.rs/>