

Genetika pro farmaceuty

Lidský genom, genomika a farmacie

Nemoc

Reakce organismu na patogenní noxu

Ovlivněná charakterem noxy, prostředím a aktuálním stavem organismu a jeho genetickým založením



Proč genetika v biomedicině?

1. Úloha genomu ve vzniku nemocí: 0.6% VCHA, 8% Mendel DO, 90% Multifakt, 1.4% jiný než genetický problém
2. Využití poznatků genetiky v diagnostice, terapii, prevenci a profylaxi nemocí

Co se zde nebude učit:

Mendel, hrachy, buňky, nukleotidy – biologie, biochemie, patologická fyziologie atd.

Co se zde bude učit:

Aplikace v praxi

Aplikacím porozumím jen při znalosti alespoň základní teorie

Pro farmacii

„Molecular biology is teaching us that many, if not all diseases have a genetic basis. To understand the pathways and the genetic programs that cause disease or that dispose an individual for disease must be central to drug research“.

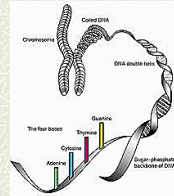
Jürgen Drews: Strategic trends in the drug industry, Drug Discovery Today 8, 2003: 411-420.

Genom člověka vs. genom patogenů

Eukaryotní vs. prokaryotní genom

- ✓ Rozdíly ve velikosti: 10^9 vs. 10^3 bp
- ✓ Rozdíly ve struktuře na buněčné úrovni: *chromozomy vs. nukleoid*
- ✓ Rozdíly ve struktuře na molekulární úrovni: *repetitivní sekvence, struktura genů a regulace jejich exprese*
- ✓ Rozdíly v mutační rychlosti: *DNA vs. RNA*

LIDSKÝ GENOM



- > 1m DNA
- 24 chromosomů, mtDNA
- > 3,100,000,000 bp
- 20,000–25,000 protein kódujících genů (< 2% genomu)
- > 5 MG SNPs
- „Junk“ DNA: RNA, repetic, ??

Historie vědy a genetiky

☒ Období redukcionismu



☒ Období holistické



„Celek je víc než souhrn jeho částí.“

Aristoteles, *Metafyzika*

Jan Smuts, *Holism and Evolution*, 1926

Zmatení pojmů

- *Genetika*
- *Genomika*

Genomika a holistický přístup: Genom je víc než souhrn genů

```

1atgtgcccgc cgogggocct cctccttgig gccatcctgg tctctctaaa ccacctggac
61 caccctagtt tggccaggaa cctcccacaa gcccacaccg gccccaggaat
gttccagtcg 121 ctaaacact ccaaaaact gctgaggacc gtcagaaca
gccttcagaa ggccaggcaa 181 acctagaat tclactctg cactctgaa
gagatgac atgaggatc cacaagaac 241 aagagcagca cgttggcggc
ctgcctccc ctggaactg cccogaacga gattgacctg 301 gcttcagag
agatctctt cataactat gggagtgcc tgaccccg aaaggcctc 361
tclatgata cgtgtgct tagcagc ac tlgaggact tgaagatja ccaggtgag
421 tcaaggcca tgaalgccaa gclgtgata galcctcaga ggcagatctt
tclggatgag 481 aacatgctga cagccatiga caagctgat caggccctga
actcaacag tgagactgtg 541 ccacaaaagc cctccctga aggactggat
ttttataaaa ctaaagtcaa gctctgac 601 ctctctatg ccttcagaat
ccgcgcagtg accatacaaa ggatgatggg ctatctgaat 661 gctctcaa
  
```



Anotace genomů

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Genomes/>

- Období, kdy jsou známy kompletní sekvenční genomů významných organismů (lidský genom 2001)
- Strukturní a funkční anotace genomu

Genom jako funkční celek

- ✓ Genové dráhy
- ✓ Interakce genů a genových drah
- ✓ Regulace genové exprese
- ✓ Genom jako jednotka evoluce
- ✓ Význam: genetika komplexních znaků

Nejen genom: mikrobiom

- The Human Microbiome project – HMP (2007)
- 10^{14} mikrobů vs. 10^{13} buněk
- 10^6 genů vs. 22.000 genů
- Individuálně specifický

Nejen genom: mikrobiom

Schematic of Causal Host-Microbiome Interactions

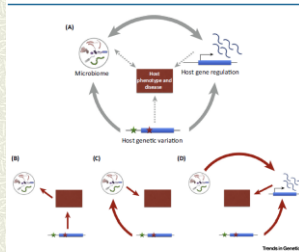
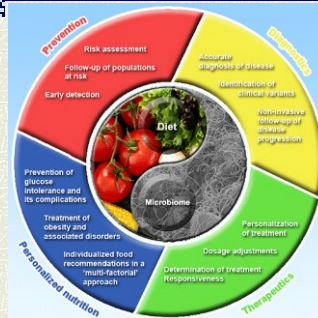


Figure 1. (A) A diagram of a possible causal interaction between the microbiome, host genetic variation, and host gene expression impacting host phenotype. (B) Host genetics controls phenotype, which shapes an ecosystem in the microbiome. (C) Host genetics controls the microbiome, which in turn affects host phenotype. (D) Host genetic variation and the microbiome interact to control host gene regulation, which in turn affects host phenotype.

Research in Genomics
 Research: Functional Genomics of Host-Microbiome Interactions in Humans
 Proceedings of the National Academy of Sciences
 2015

Mikrobiom a precision medicine



Research in Genomics
 Research: Personalized Utilization of the Human Microbiome in Health and Disease
 Proceedings of the National Academy of Sciences
 2015

Lidský genom na buněčné úrovni

- ✓ Lidské chromozomy
- ✓ Identifikace lidských chromozomů
- ✓ Chromozomální změny jako příčiny nemocí
- ✓ Cytogenetická diagnostika v praxi

Lidský genom na molekulární úrovni

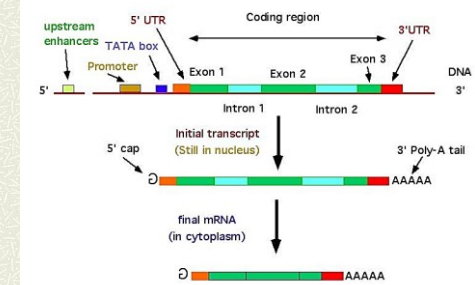
- ✓ Typy genů a jejich funkce
- ✓ Polymorfismus lidského genomu
- ✓ Využití

Typy genů v lidském genomu a jejich funkce

Gen jako jednotka genetické informace

- ✓ Geny kódující proteiny: *funkce strukturální a enzymatická*
- ✓ Geny kódující různé typy RNA: *funkce strukturální, informační a regulační*
- ✓ Geny zvláštní struktury: *speciální funkce, např. imunoglobulinové a TCR geny*

Struktura eukaryotického protein-kódujícího genu



<https://i.pinimg.com/originals/46/c0/e6/46c0e6b8bc2d02c274271dd47d95c10a.jpg>

Lidský genom na molekulární úrovni

- ✓ Typy genů a jejich funkce
- ✓ Polymorfismus lidského genomu
- ✓ Využití

Variabilita genomu: polymorfismus DNA

Normální a patologická variabilita

- ✓ Sekvenční: *SNP, indel*
- ✓ Repetitivní: *Msat, CNV*

Sekvenční polymorfismus

Single nucleotide polymorphisms (SNPs)

cgcgggcctcctccttggtg~~c~~catcctggctcctcctaaaccacctggac

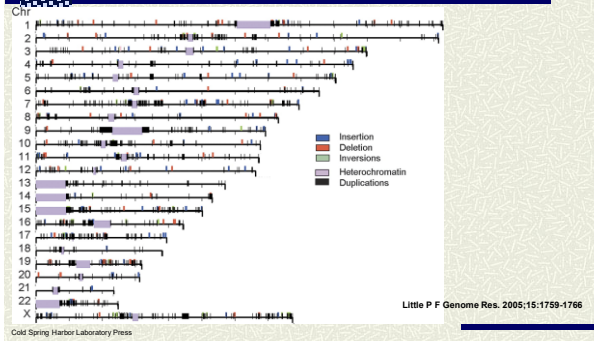
cgcgggcctcctcctccttggtg~~t~~catcctggctcctcctaaaccacctggac

Insertions/deletions (indels)

cgcgggcctcctcctccttggtggc~~at~~cctggctcctcctaaaccacctggac

cgcgggcctcctcctccttggtg~~g~~-----ctggtcctcctaaaccacctggac

139 insertions, 102 deletions, and 56 inversions on each human chromosome



Repetitivní sekvence a jejich polymorfismus

Mikrosatelity (STR)

cgcgggcctcctccttggtgg~~cacacacaca~~catcctggctcctcctaaaccacctgga

cgcgggcctcctcctccttggtgg~~cacacacaca~~catcctggctcctcctaaaccacctgga

Copy number variants (CNV)

>1 kb – 1Mgb

Praktický význam v biomedicině

Genomika jako studium struktury a funkce genomu

GENOMIKA A PROTEOMIKA

Systematická a komplexní analýza genomu a proteomu

Genomika

- Strukturní: DNA, chromozomy
- Funkční: RNA, genová exprese
- Komparativní: srovnávací (druhy)

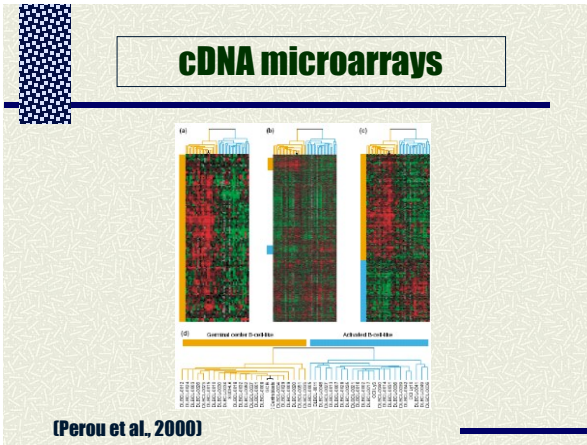
GENOMIKA A PROTEOMIKA

Miniaturizace a automatizace

Single nucleotide polymorphisms (SNPs)

http://www.humgen.nl/SNP_databases.html





Komparativní genomika: animální modely - fenotypy

Van Eenennaam IMVM 2/15/2012 Animal Biotechnology and Genomics Education

Laboratory Mouse

Education

Galeffi, Oxford, Stanford, Harvard, MIT, Princeton, Cambridge, Imperial, Berkeley, Chicago, Yale, ETH Zurich, Columbia, UPenn, John Hopkins, UCL, Cornell, Northwestern, UMMichigan, Toronto, Carlsberg Mellon, Duke, Washington, UPenn at Austin, CA Tech, Taipei, Melbourne, Singapore, UBC, Wisconsin-Madison, Edinburgh, McGill, Hong Kong, Santa Barbara, Kanisuka Institute, Ullmanova, Manchester ... and just about every other major university, medical school & research institution in the world.

Nobel Prizes

- 1982 - Transmission and treatment of TB
- 1986 - Structure of Nervous System
- 1987 - Role of proteins in disease
- 1988 - Immunity to infectious diseases
- 1928 - Investigations on typhus
- 1929 - Importance of dietary vitamins
- 1939 - Discovery of antibacterial agent, Prontosil
- 1945 - Discovery of penicillin
- 1951 - Yellow fever vaccine
- 1952 - Discovery of streptomycin
- 1955 - Culture of the polio virus
- 1980 - Understanding of immunity
- 1976 - Understanding of neurotransmitters
- 1974 - Structural & functional organisation of cells
- 1975 - Tumour-viruses and genetics of cells
- 1977 - Hypothalamic hormones
- 1984 - Techniques of monoclonal antibody formation
- 1986 - Nerve growth factor and epidermal growth factor
- 1988 - Organ transplantation techniques
- 1996 - Regulatory mechanisms in cells
- 1996 - Immune-system detection of virus-infected cells
- 1997 - Discovery and characterisation of prions
- 1997 - Discovery of signal peptides
- 2000 - Signal transduction in the nervous system
- 2004 - Colour receptors and organisation of olfactory systems
- 2008 - Role of HPV and HIV in causing disease
- 2010 - Development of in vitro fertilisation
- 2011 - Discoveries around insulin and adaptive immunity

CV of a Lifesaver

Overview

- Involved in around 75% of research
- Short life-span and fast reproductive rate means mice are suitable for studying disease across whole life cycle
- 98% of genes have comparable genes in humans
- Similar reproductive and nervous systems and suffer many of the same diseases as humans including cancer, diabetes and anxiety
- Can be genetically modified to include human genes to enhance biological relevance
- Can act as an avatar for a human cancer to allow drug therapies to be trialled safely

Research Areas

Alzheimer's disease, anaesthetics, AIDS & HIV, angiogenesis, antidepressants, asthma, blindness, bone and joint disease, brain injury, breast cancer, cardiac arrest, cystic fibrosis, deafness/hearing loss, Down's syndrome, drugs for high blood pressure, transplant rejection, Hepatitis B, C & E, Huntington's disease, influenza, leishmaniasis, malaria, motor neurone disease, multiple sclerosis, muscular dystrophy, Parkinson's disease, prostate cancer, schizophrenia, spinal cord injury, stroke, testicular cancer, tuberculosis.

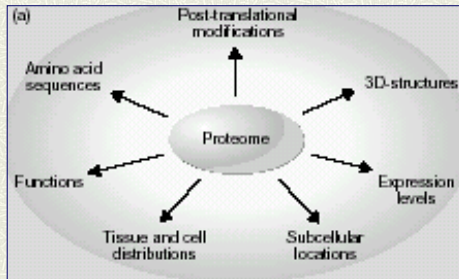
Contact

www.understandinganimalresearch.org.uk
www.animalresearch.info
www.jampeg.org
www.speakofresearch.com

PROTEOMIKA

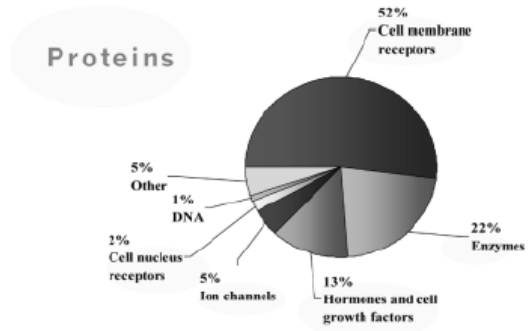
Studium proteinů exprimovaných v buňce

PROTEOMIKA



(Hebestreit, 2001)

Molecular Targets of Drug Therapy: Classification According to Biochemical Criteria



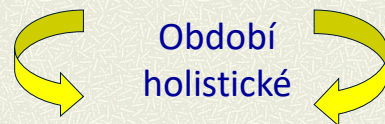
BIOINFORMATIKA

**Analýza dat získaných
genomickými přístupy:**

Analýza „*in silico*“

Genomika v biomedicině

**Rozvoj genetických a
molekulárních metod**

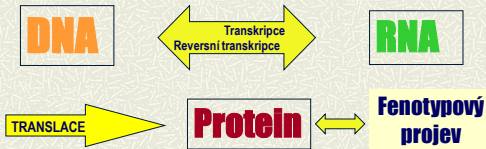


Analýza komplexních jevů:

MECHANISMY PATOGENEZE

Metodický potenciál

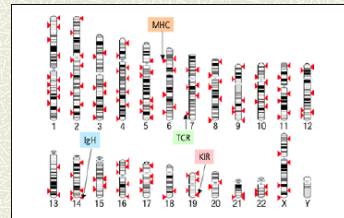
OD FENOTYPU KE GENOTYPU



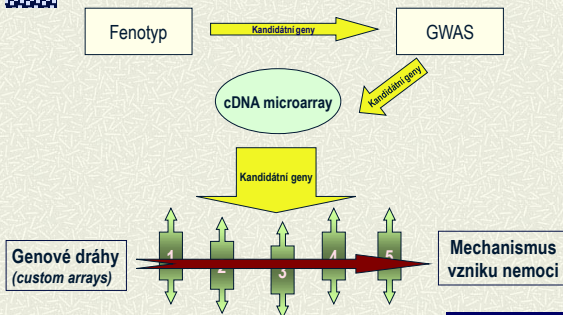
OD GENOTYPU K FENOTYPU

Hledání genů zdraví a nemoci

Imunogenom: 5% genomu



Molekulární disekce komplexních znaků



Genomická medicína

Charting a course for genomic medicine from base pairs to bedside
 Green et al. 2011
 104 | 1002321 | PCC-0110 | 23081847 001

Vrchol vaší profesní kariéry



Budoucnost klinické genetiky (vrchol vaší aktivní kariéry)

- *Nádory*
 - *Farmakogenomika*
 - *Genomická medicína*
 - *Prenatální diagnostika*
 - *Informační systémy v genomické medicíně*
-