

Genetika pro farmaceuty

Lidský genom, genomika a farmacie

1

Geny a medicína

1. Úloha genomu ve vzniku nemoci: 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

Nemoc jako reakce organismu na patogenní noxu je ovlivněná charakterem noxy, prostředím a aktuálním stavem organismu a jeho genetickým založením

2

Nemoci a geny

- ✓ Mutace a polymorfismus
- ✓ Mutace jako příčina dědičných nemocí
- ✓ Genetický polymorfismus jako příčina variability v odolnosti a vnímavosti k nemocem

3

Od genů ke genomu, od genetiky ke genomice: zmatení pojmů

➤ Genetika

➤ Genomika

4

Historie vědy a genetiky

Období redukcionismu



Období holistické

„Celek je víc než souhrn jeho částí.“

Aristoteles, *Metafyzika*



Jan Smuts, *Holism and Evolution*, 1926

5

Genomika a holistický přístup: Genom je víc než souhrn genů

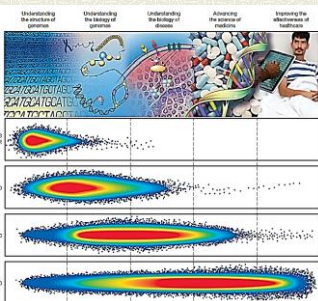
```

1atgtgcccgc cgcgcggcct cctctctgtg gccatcttgg tctctctaaa ccaactggac
61 caactcagtt tggcaggaa cctcccaca gccacaccag gcccaggaat
gtcccagtc 121 ctcaaccact ccaaaaacct gctgaggacc gtcagcaaca
cgcttcagaa ggccaggcaa 181 accctagaat tctactctg cactctlgaa
gagatcgatc atgaggatat cacaaaagac 241 aagagcagca ccgtggcggc
ctgcctccc ctggaactgc ccccgaaaga gactgcctg 301 gcttcaagag
agatctctt cataactaat gggagttgcc tgacccccg aaaggcctct 361
tctatgatga cgtctgtcct tagcaatc atgaggact tgaagtga ccagtgagg
421 ttcaaggcca tgaatgcaa gctgtgata gatctcaga ggcagatct
tgtgatgag 481 aacatgctga cagccatga caagctgat caggccctga
acttcaacag tgagactgtg 541 ccacaaaagc cctcccctga aggactggat
tttataaaa claaagtaaa gctctgcatc 601 cttctctag cctcagaat
ccgcgcagtg accatcaaca ggatgatggg clatctgaat 661 gcttctaa
    
```



6

Genomická medicína



Charting a course for genomic medicine from base pairs to bedside

Green et al. 2011

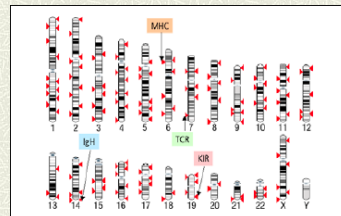
doi:10.1073/pnas.1011730108

Vrchol vaší profesní kariéry ←

7

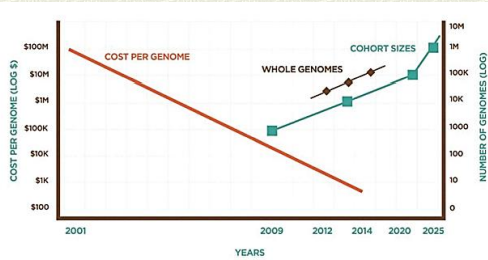
Hledání genů zdraví a nemoci

Imunogenom: 5% genomu



8

Genomická medicína: finanční dostupnost



S. K. DELANEY ET AL.

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.

9

10

Využití genetického testování

522 S. K. DELANEY ET AL.

Table 1. Summary of genetic testing.

Test type	Purpose description	Current example(s)
Diagnostic testing	To precisely identify a disease and assist in clinical decision-making	Creatine kinase (CK) level testing for Duchenne muscular dystrophy
Predictive testing	To predict the likelihood of developing a disease	H7T gene test for Huntington disease, BRCA gene testing for breast cancer
Carrier testing	To understand the likelihood of passing a genetic disease to a child	CFTR gene testing for cystic fibrosis
Prenatal testing	To identify disease in a fetus	Expanded alpha-fetoprotein (AFP) for risk of neural tube defects, such as spina bifida and Down syndrome
Newborn screening	To determine if a newborn has a disease known to cause problems in health and development	All states must screen for at least 21 disorders by law, and some states test for 30 or more. Metabolic (e.g. classic galactosemia [GALT]), endocrine (e.g. congenital hypothyroidism) and other disorders tested
Pharmacogenomics (PGA) testing	To determine the optimal drug therapy and dose given a person's metabolic response	The vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) test for likely response to the anticoagulant warfarin, TPMT gene testing for likely response to thiopurine immunosuppressive therapies
Research testing	To contribute to our understanding of underlying cause of disease	Genome-wide association studies (GWAS) to determine the association of a variant with a trait

11

Představa o budoucnosti

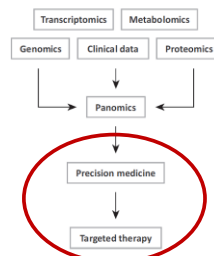


Figure 1. Proposed Model of Precision Medicine Approaches. Data from omic subfields are integrated (panomics) to guide patient care in a manner that accounts for the genetic variation of each patient.

2 Trends in Molecular Medicine, Month Year, Vol. No., No. 27

Highlights

Genome sequencing costs are rapidly decreasing, yet the computing power we might anticipate that whole-genome sequencing may be affordable for patients.

Automated, high-throughput DNA sequencing and precise sequencing platforms are currently creating billions of fragments, referred to as "big data."

Big data are characterized by the three Vs: a large volume of data, a high velocity of data acquisition occurring in real time, and the variety of data that can encompass multiple omic subfields.

The analysis of big data has the potential to identify novel biomarkers of disease and targets for therapy. The analysis of large-scale datasets may enable the discovery of diagnostic or prognostic markers that are not readily apparent.

The complexity and volume of data analysis may ultimately require the development of computational platforms to aid in the discovery of biological pathways underlying health and disease.

Panomics for Precision Medicine

David Bredt¹, He Guo¹, and Andrew Hall¹

12

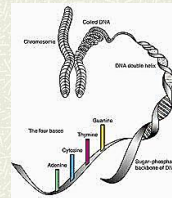
Genom člověka vs. genom patogenů

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*

13

LIDSKÝ GENOM



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

14

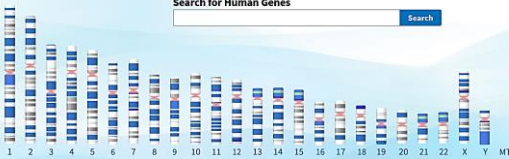
LIDSKÝ GENOM

Human Genome Resources at NCBI

Download Browse View Learn

Search for Human Genes

Search



Select a chromosome to access the Genome Data Viewer

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/genome/guide/human/index.shtml>

15

Anotace genomů

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

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

16

Genom jako funkční celek

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

17

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

18

Nejen genom: mikrobiom

Schematic of Causal Host-Microbiome Interactions

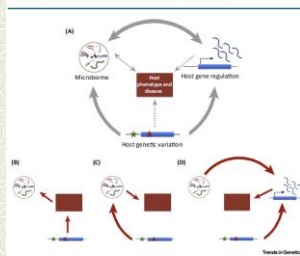


Figure 1. (A) A diagram of a possible causal interaction between the microbiome, host genetic variation, and host gene expression affecting host phenotype. (B) Host genetic controls phenotype, which results in alteration in the microbiome. (C) Host genetic controls the microbiome, which in turn affects host phenotype. (D) Host genetic controls the microbiome, which in turn affects host gene regulation, which in turn affects host phenotype.

Review
Functional Genomics of
Host-Microbiome Interactions
in Humans
Parham Smith, S. Ryan S. Hickey, J. Owen Dwyer, et al.
Zemské učebnice, 10. vydání, Praha 2014

19

Lidský genom na buněčné úrovni

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

20

Lidský genom na molekulární úrovni

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

21

Typy genů v lidském genomu a jejich funkce

Gen jako jednotka genetické informace

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

22

Lidský genom na molekulární úrovni

- ✓ Typy genů a jejich funkce
- ✓ Polymorfismus lidského genomu: mutace

23

Mutace z evolučního hlediska

- ✓ Selekčně výhodné - zvýší reprodukční schopnost (*fitness*) daného genotypu vůči ostatním genotypům
- ✓ Neutrální – neovlivňují *fitness* hostitele
- ✓ Selekčně nevýhodné – mohou vést k poruše nebo ztrátě funkce genu, snižují *fitness* nositelů mutace nebo jsou letální

24

Mutace podle místa vzniku a jejich následky

✓ ZÁRODEČNÉ

- snížení plodnosti (oplozovací schopnosti), embryonální mortalita, aborty

- dědičná onemocnění

✓ SOMATICKÉ

u plodu: aborty, VVV

- postnatálně: předčasné stárnutí, nádory

25

Význam mutací

✓ Zdroj polymorfismu

✓ Příčina nemocí: *genetická vs. dědičná onemocnění*

✓ Úloha v interakcích hostitel x patogen: *dědičná vnímavost/odolnost k onemocněním*

26

Polymorfismus genomu

- ✓ Původ: mutace (*substituce, delece, inserce, translokace etc.*)
- ✓ Zdroj normální i patologické variability
- ✓ 90% lidské variability vysvětlují jednonukleotidové polymorfismy

27

Variabilita genomu: polymorfismus DNA

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

28

Jednonukleotidové polymorfismy (SNP)

Mutace: **substituce**

cgcgcggcctcctccttggtg**cc**atcctggtcctcctaaac
cacctggac

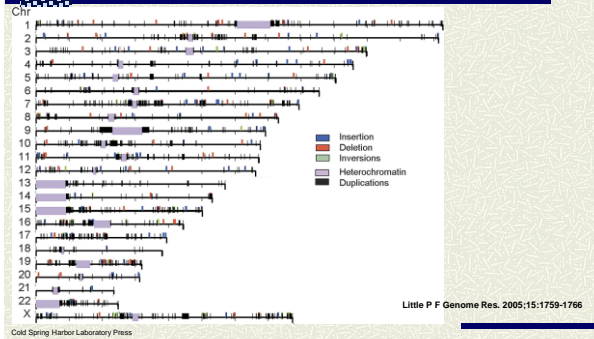
cgcgcggcctcctccttggtg**t**atcctggtcctcctaaac
cacctggac

Dvě alely: C, T

Tři genotypy: CC, TT, CT

29

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



30

Repetitivní sekvence a jejich polymorfismus

Mikrosatelity (STR)

cgcgcggcctcctccttggtg**cacacacaca**catcctggtcctcctaaaccacctgga

cgcgcggcctcctccttggtg**cacacacaca**catcctggtcctcctaaaccacctgga

Copy number variants (CNV)

>1 kb – 1Mgb

31

Využití polymorfismu DNA

- ✓ Sekvenční: *jednotlivé SNP, SNP chipy,*
- ✓ Repetitivní: *forezní medicína, markery diversity*

32