

M U N I
M E D

1. Úvod do kurzu. Nutrigenetika, nutrigenomika

Osnova

- Nutrigenetika
- Nutrigenomika
- Základy syndromologie
- Základní nosologické jednotky související s obezitou
- Biomarkery

Vztah výživy a genů I

Vztah mezi nutrienty a genovou expresí spočívá v tom, že některé živiny mohou ovlivnit to, jak jsou geny v buňkách aktivovány nebo potlačovány. Když jsou geny aktivovány, mohou produkovat proteiny, které jsou nezbytné pro různé biologické funkce v těle. Na druhé straně, když jsou geny potlačeny, produkce těchto proteinů je omezená.

Například, vitamin D může ovlivnit genovou expresi v kostních buňkách tím, že aktivuje geny, které jsou zodpovědné za produkci proteinů, které jsou nezbytné pro normální růst a rozvoj kostí. Podobně, omega-3 mastné kyseliny mohou ovlivnit genovou expresi tím, že potlačí aktivity genů, které jsou spojeny s chronickým zánětem, a tím zlepšují zdraví srdce.

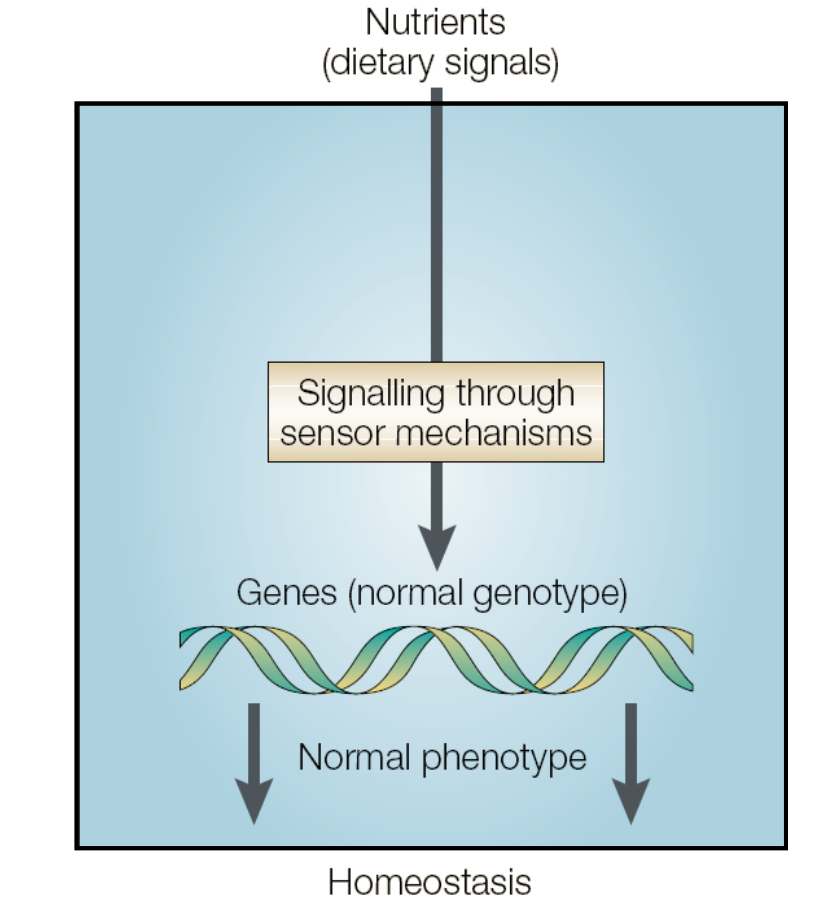
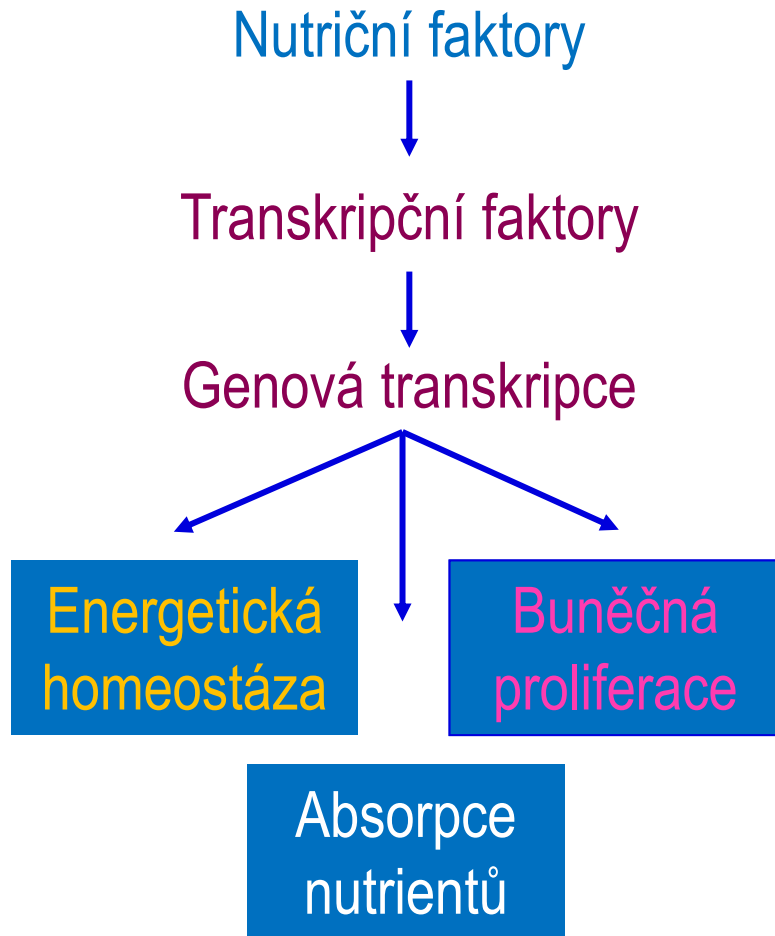
Vztah výživy a genů II

Zároveň mohou geny ovlivnit, jak tělo absorbuje a metabolizuje živiny.

Například, geny mohou ovlivnit, jak tělo zpracovává a využívá glukózu (cukr), což může mít vliv na hladinu cukru v krvi a riziko vzniku cukrovky.

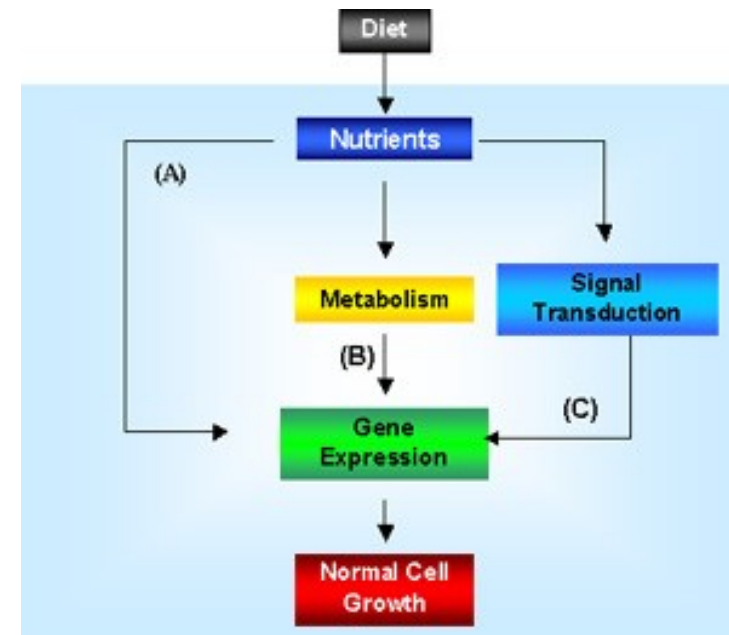
Vědci se stále snaží lépe pochopit, jak různé živiny ovlivňují genovou expresi a jak tyto interakce mohou ovlivnit zdraví a onemocnění. Objevení těchto vztahů může vést k vývoji personalizované výživové terapie pro jednotlivce, která by byla přizpůsobena jejich genetickým predispozicím a potřebám.

Nutrienty jako dietní signály

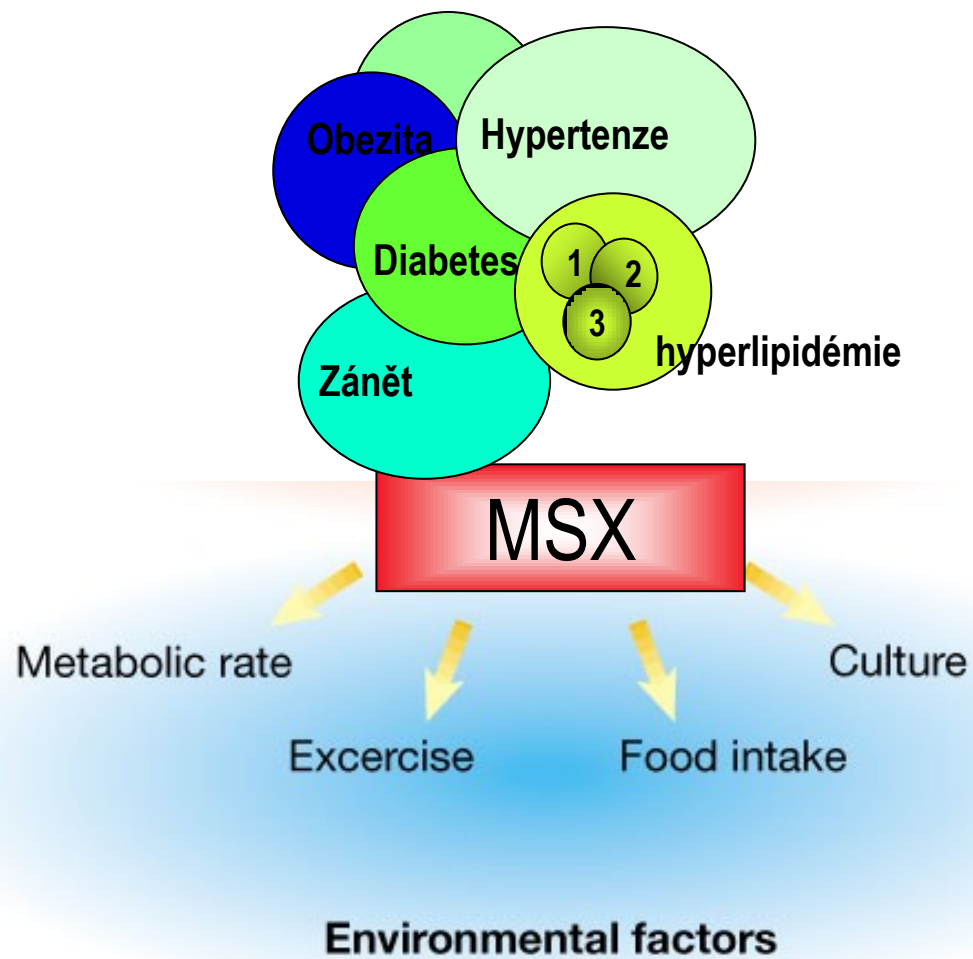


Vztah nutrientů ke genové expresi

- A) Přímý – Nutrienty jsou ligandy receptorů pro transkripční faktory.
- B) Nepřímý – Nutrienty jsou metabolizovány primárními nebo sekundárními metabolickými drahami, mění koncentrace substrátů nebo intermediálních metabolitů
- C) Nepřímý – Nutrienty alterují signální transdukci



Komplexní choroby



Genetická variabilita

- Genetická variabilita se týká rozdílů v genetickém materiálu mezi jednotlivci. Tato variabilita může být způsobena různými faktory, jako jsou mutace, rekombinace genů během reprodukce, migrace jedinců mezi populacemi a náhodný genetický drift.
- Mutace jsou náhodné změny v DNA, které mohou být buď přirozené nebo způsobené vnějšími faktory, jako jsou chemikálie, radiace nebo infekce. Tyto změny v DNA mohou vést ke změně struktury proteinů, které geny kódují, a tím ovlivňují různé biologické funkce.
- Rekombinace genů během reprodukce se děje v procesu meiózy, který vede k vytvoření gamet (spermie a vajíčka) s novou kombinací genů. Tato variabilita v genetickém materiálu způsobuje výraznou rozmanitost mezi potomky a umožňuje přirozenou selekci, která podporuje přežití nejsilnějších jedinců v populaci.

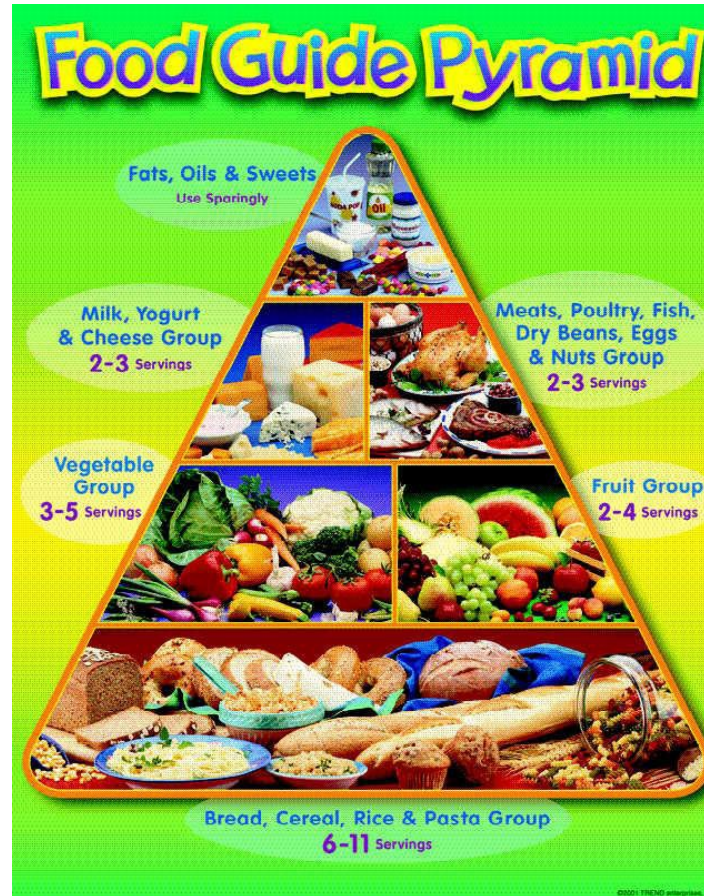


Migrace jedinců mezi populacemi umožňuje šíření genetických variant a genetické výměny mezi populacemi, což může vést k vytváření nových kombinací genů a ke vzniku nových ras a druhů.

Náhodný genetický drift se týká náhodné změny frekvencí genů v populaci kvůli náhodným jevům, jako jsou katastrofy nebo vymírání části populace. Tyto náhodné změny mohou mít vliv na genetickou variabilitu v populaci.

Genetická variabilita je důležitá pro přežití druhů a umožňuje přizpůsobení se různým prostředním podmínkám. Tento koncept je také klíčový pro výzkum genetických onemocnění a personalizovanou medicínu, která bere v úvahu jedinečné genetické rysy pacientů.

Jsme identičtí?



➔ Doporučení vycházejí z předpokladu, že lidé jsou

kulturně

etnicky

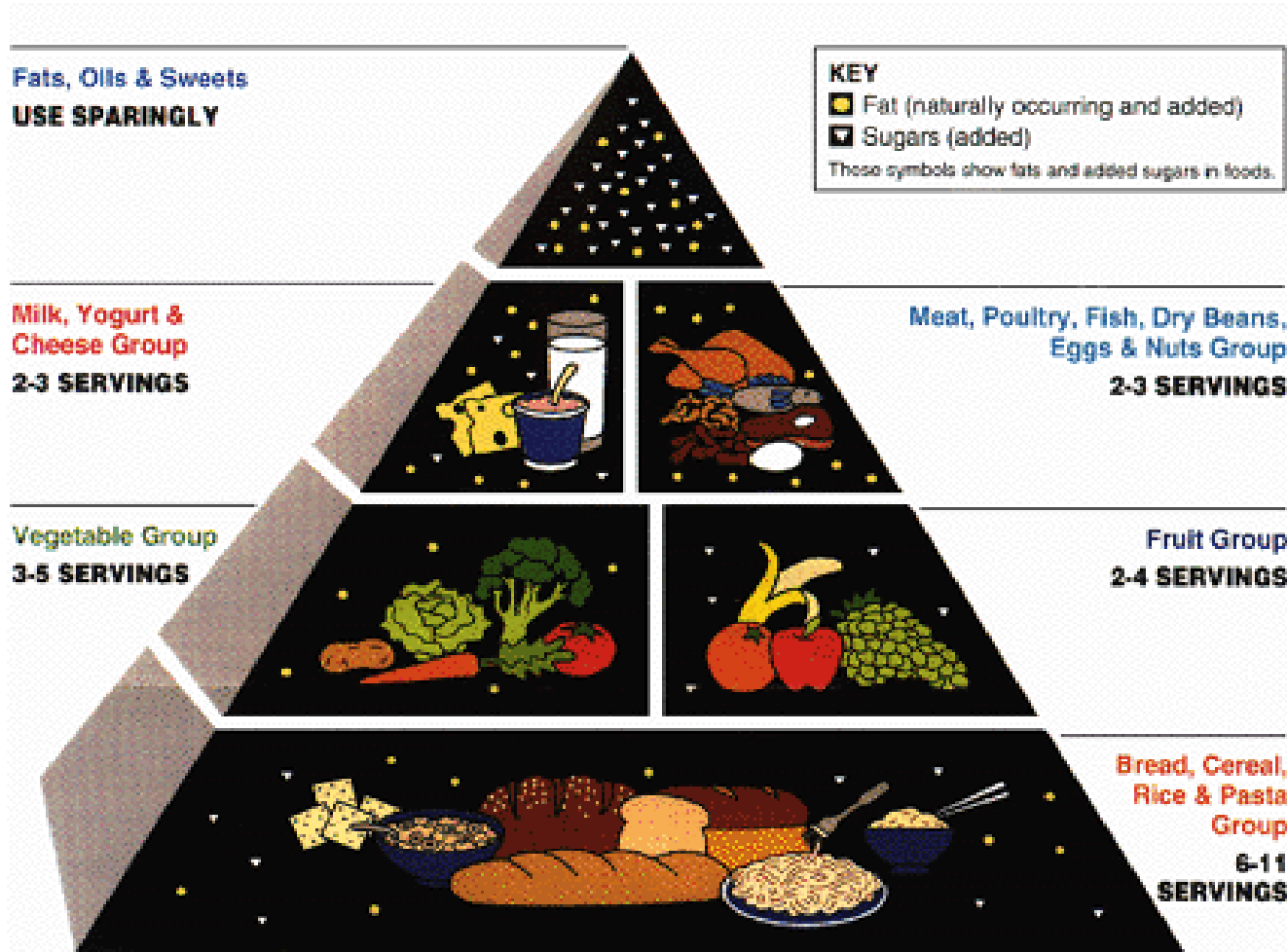
socioekonomicky

geneticky

➔ identiční

➔ TO ALE NENÍ PRAVDA

Strava – pro všechny?



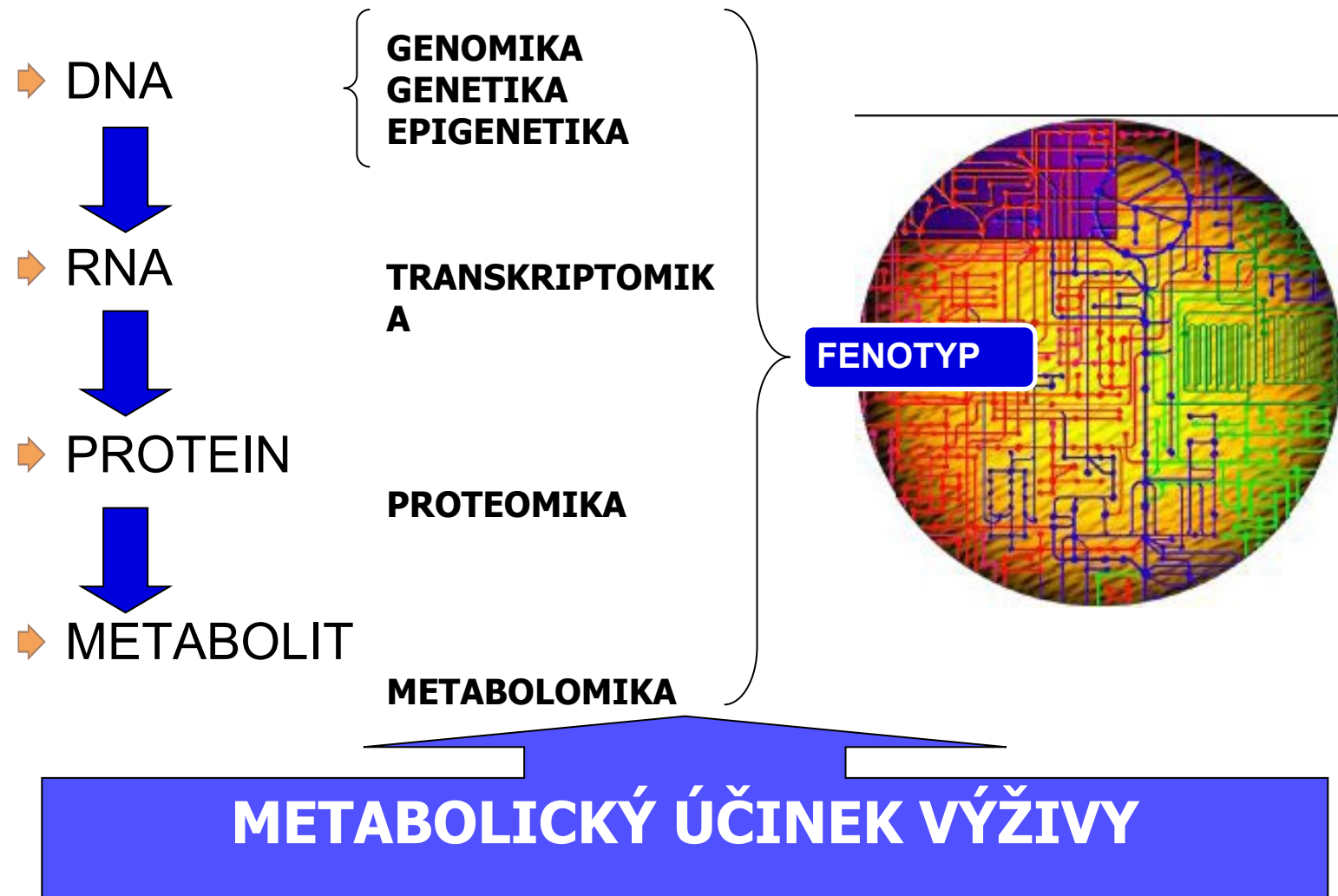
USDA and the US Department of Health and Human Services

Lidé nejsou identičtí, neboť mezi jednotlivci existuje genetická variabilita. I když všichni lidé mají podobnou genetickou informaci (DNA), vyskytují se v nich různé genetické varianty a mutace, které mohou mít vliv na vzhled, chování, predispozice k nemocem a další biologické funkce.

Tato genetická variabilita může být způsobena mnoha faktory, jako jsou mutace, rekombinace genů, migrace jedinců a náhodný genetický drift. Tyto faktory mohou vést k vytvoření nových kombinací genů a variant, které jsou unikátní pro každého jedince.

Příkladem genetické variability je například variabilita v barvě očí. I když všichni lidé mají gen pro barvu očí, existuje mnoho různých variant tohoto genu, což vede k různým barvám očí u různých jedinců. Podobně, genetická variabilita může hrát roli v náchylnosti k určitým nemocem nebo v metabolických procesech, které ovlivňují výživu a zdraví. Genetická variabilita je důležitá pro evoluci a přežití druhů, protože umožňuje přizpůsobení se různým prostředním podmínkám. Tento koncept je také klíčový pro personalizovanou medicínu, která bere v úvahu jedinečné genetické rysy pacientů a jejich reakce na léčbu.

Základní paradigmatata molekulární biologie



Geny nebo životní styl?



Výživa a zdraví - historie

- 1900 – Detekce-prevence selektivních nutričních deficitů, např. vit. A, železo
- 1970 – vyvážené **diety** dodávka dostatečného množství živin (polysacharidy, tuky, proteiny, minerály, vitaminy. Nutriční doporučení “Schijf van 5”
- 1990 – výhody specifických stavěných diet“ jde za vyváženou **dietu**”– bere v úvahu roli ne-nutrientů

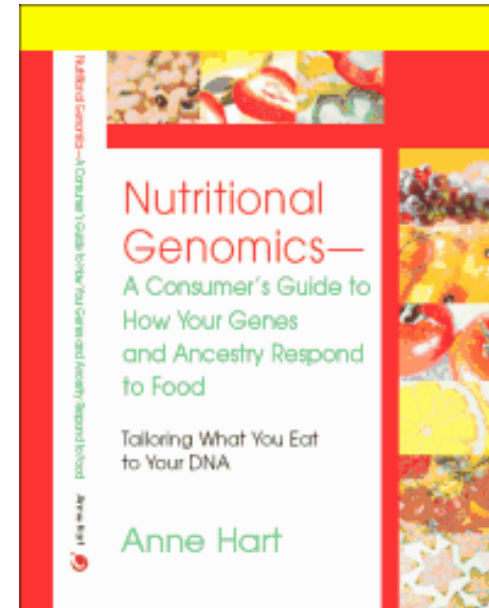
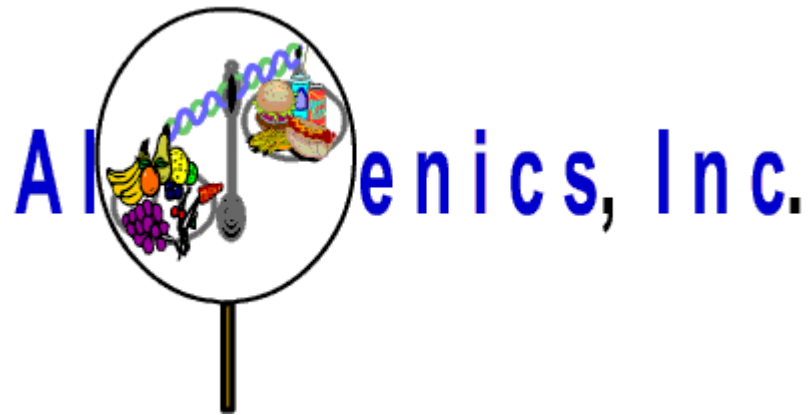
Nárůst specificky fungujících diet na trhu

Nárůst zájmu o terapii výživou

Historie – pokračování

- Asociace mezi výživou a chronickým onemocněním (Ignatovski –1908)
- První příklady prokazatelného vztahu výživy k rozvoji onemocnění (disease-causing):
 - Galaktosémie (1917)
 - Fenyلكetonurie (1934)
- Human Genome Project and SNPs (1998)

Co je nutrigenomika?



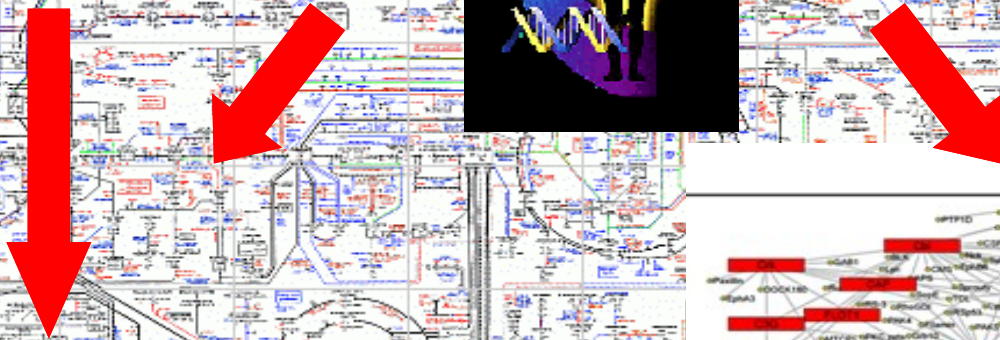
- Jezte správně pro váš genotyp, vaše genetické pozadí
- “Dříve byly chytré léky...”**

Nutrigenomika



KOMPLEXNÍ PROBLÉMY

JEDNODUCHÉ OTÁZKY



Nutrigenomika



Cílové geny
Mechanismy
Cesty

Molekulární
výživa
a genomika

- identifikace výživových složek
- Identifikace senzorů pro tyto složky
- Identifikace cílových genů
- Rekonstrukce signálních cest

Malé výzkumné subjekty,
malé rozpočty

Strav
a
Výživ
a

Biomarkery

Biologie systémové
výživy

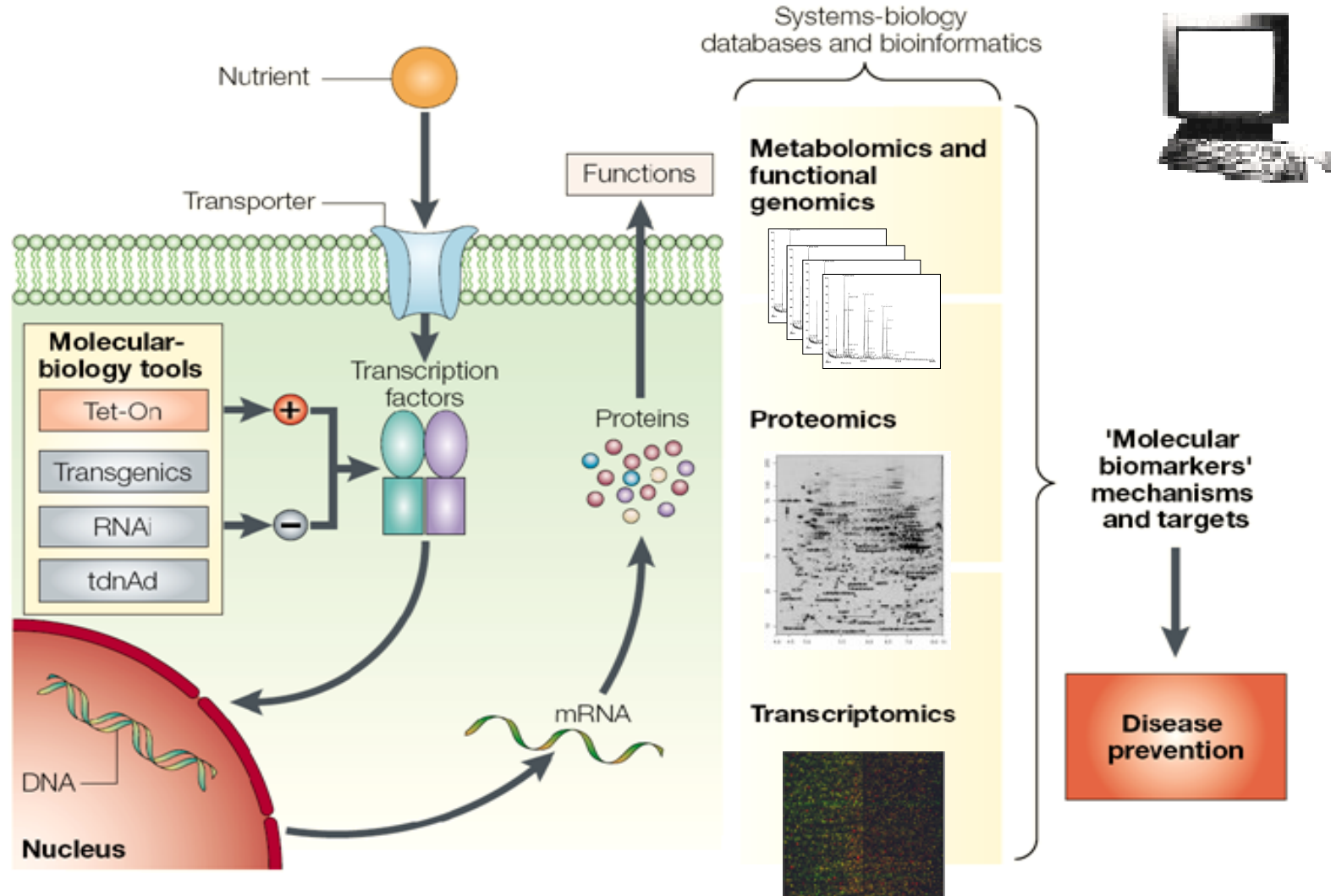
- měření stresových signálů, reakcí
- Identification of early biomarkers
- Velká výzkumná konzorcia

komplexnost

Strategie nutrigenomiky



50000 (?)
metabolitů
↑
80-100000
proteinů
↓
100000
transkriptů
↓
20-25000
genů



Nutrigenomika vs. nutrigenetika I

- Nutrigenetika a nutrigenomika jsou obě oblasti výzkumu, které se zabývají vztahem mezi výživou a genetikou. Nicméně, mezi těmito dvěma oblastmi existují určité rozdíly:
- **Nutrigenetika** se zaměřuje na vztah mezi genetickou informací a reakcí na stravu. Tento přístup zkoumá, jak jednotlivé genetické varianty ovlivňují schopnost jedince zpracovávat různé živiny v potravě. Například, jak genetické varianty ovlivňují schopnost trávit laktózu v mléce, nebo jak genetické faktory ovlivňují schopnost metabolizovat kofein.

Nutrigenetika vs. nutrigenomika II

Nutrigenomika se zaměřuje na vztah mezi stravou a genovou expresí, což je proces, kdy jsou geny aktivovány nebo potlačeny. Tento přístup zkoumá, jak různé složky stravy ovlivňují genovou expresi, což může ovlivnit různé procesy v těle, jako je metabolismus, imunitní systém nebo zánět. Například, jak konzumace potravin obsahujících antioxidanty může ovlivnit genovou expresi, která se podílí na ochraně buněk před poškozením.

Základní rozdíl mezi těmito dvěma oblastmi je tedy v tom, jaký aspekt genetiky a výživy zkoumají. Zatímco nutrigenetika se zaměřuje na genetickou informaci a její vztah k reakci na stravu, nutrigenomika se zaměřuje na to, jak strava ovlivňuje genovou expresi a následně procesy v těle. Nicméně, tyto dvě oblasti se často prolínají a spolupracují, aby lépe porozuměly vztahu mezi výživou a genetikou.

Nutrigenomika principy

□ Nutrigenomika je oblast výzkumu, která zkoumá interakci mezi geny a výživou a jaký vliv má strava na genovou expresi. Existuje několik základních přístupů nutrigenomiky:

1. Zkoumání genetické variability: Tento přístup zkoumá, jak genetické rozdíly mezi jednotlivci ovlivňují odpověď na různé složky stravy. Například, jak různé genetické varianty mohou ovlivňovat metabolismus určitých látek v potravinách.

2. Výzkum genové exprese: Tento přístup zkoumá, jak strava ovlivňuje genovou expresi, což je proces, kdy jsou geny aktivovány nebo potlačeny. Například, jak různé složky stravy mohou ovlivnit exprese genů, které ovlivňují různé procesy v těle, jako je metabolismus, imunitní systém nebo zánět.

Nutrigenomika principy

3. Epigenetika: Tento přístup zkoumá, jak strava a další faktory prostředí ovlivňují epigenetické změny v genomu, což jsou změny v genomu, které nezmění samotnou DNA sekvenci, ale ovlivňují, jak jsou geny čteny. Například, jak strava a životní styl mohou ovlivňovat metylaci DNA, což je epigenetická změna, která může ovlivnit exprese genů.

4. Metabolomika: Tento přístup zkoumá, jak strava ovlivňuje metabolické procesy v těle, jako je výroba energie, syntéza proteinů a metabolismus tuků. Například, jak různé složky stravy mohou ovlivnit hladiny různých metabolitů v krvi nebo tkáních.

5. Interakce mezi mikrobiomem a hostitelem: Tento přístup zkoumá, jak strava ovlivňuje symbiotický vztah mezi mikroby, kteří žijí v trávicím traktu, a jejich hostitelem. Například, jak složení potravy může ovlivnit složení a funkce mikrobiomu, což může ovlivnit zdraví hostitele.

Nutrigenomika nástroje

- Nutrigenomika využívá několik základních nástrojů pro studium vztahu mezi výživou a genovou expresí. Mezi tyto nástroje patří:
- **Genetické testování:** Tento nástroj umožňuje identifikovat genetické varianty, které jsou spojeny s určitými chorobami nebo rysy, jako například vysoký cholesterol, metabolický syndrom nebo obezita. Genetické testování může být použito k identifikaci genetických variant, které ovlivňují reakci na stravu, například schopnost zpracovávat laktózu v mléce.
- **Genová analýza:** Tento nástroj umožňuje zkoumat genovou expresi v buňkách nebo tkáních. To znamená, že se sledují změny v aktivitě genů v závislosti na různých faktorech, jako je strava. Genová analýza umožňuje identifikovat geny, které jsou ovlivněny stravou a mohou hrát klíčovou roli v různých biologických procesech, jako je metabolismus, imunitní systém nebo zánět.

Nutrigenomika nástroje

3. Metabolomika: Tento nástroj umožňuje sledovat změny v metabolických procesech v těle, včetně různých biochemických procesů, které se podílejí na procesu trávení a metabolismu živin. Metabolomika umožňuje identifikovat metabolity v těle, které jsou spojeny s určitými chorobami nebo reakcemi na stravu.

4. Bioinformatika: Tento nástroj se zabývá analýzou velkého množství genetických a metabolických dat, která jsou generována při studiu vztahu mezi stravou a genetickou expresí. Bioinformatika umožňuje identifikovat vzorce a souvislosti v datech, které by jinak mohly být přehlédnuty.

□ Tyto nástroje jsou pro nutrigenomiku klíčové, protože umožňují vědcům a odborníkům na výživu lépe porozumět vztahu mezi stravou a genetikou a poskytují cenné informace pro personalizované doporučení stravy.

Nutrigenomika – další definice

□ **Nutrigenomika** je obor vědy, který se zabývá studiem interakce mezi výživou a genovou expresí. Jinými slovy, nutrigenomika zkoumá, jak strava ovlivňuje aktivitu genů a jak geny ovlivňují naše reakce na potraviny a živiny. Nutrigenomika se soustředí na to, jak genetické faktory ovlivňují naši schopnost zpracovat, absorbovat a využít živiny z potravy a jak strava ovlivňuje naše geny a metabolické procesy. Cílem nutrigenomiky je zlepšit individuální výživové doporučení a pomoci přizpůsobit stravovací zvyklosti a doplňky stravy jednotlivcům na základě jejich genetického profilu a reakce na stravu.

Nutrigenomika – alternativní definice

- Alternativní definice nutrigenomiky by mohla být, že se jedná o obor, který se zaměřuje na studium interakce mezi stravou a genetickými faktory, jako jsou geny, epigenetika a mikrobiom. Nutrigenomika se také soustředí na využití moderních technologií a metod, jako je genomika, transcriptomika, proteomika a metabolomika, pro získání podrobnějších informací o tom, jak strava ovlivňuje genovou expresi a metabolické procesy. Cílem nutrigenomiky je poskytnout personalizovaná výživová doporučení pro jednotlivce na základě jejich genetického profilu a reakce na stravu, což by mělo vést k lepšímu zdraví a prevenci chorob.

Výživa a regulace genové exprese

- Výživa může ovlivnit genovou expresi prostřednictvím různých mechanismů, jako jsou například epigenetické změny a regulace signálních dráh. Epigenetické změny jsou modifikace DNA a histonů, které mohou ovlivnit, jak jsou geny čteny a transkribovány. Tyto změny mohou být ovlivněny faktory jako jsou strava a životní styl.
- Například, konzumace potravin obsahujících methyl-donorové sloučeniny, jako je kyselina listová, může ovlivnit metylaci DNA a ovlivnit tak genovou expresi. Jiné potraviny mohou ovlivnit signální dráhy v těle, což může mít dopad na genovou expresi a metabolické procesy.

Výživa a regulace genové exprese

- Genetické faktory také mohou ovlivnit, jak tělo zpracovává a využívá živiny z potravy. Například některé genetické varianty mohou ovlivnit enzymy, které metabolizují sacharidy, tuky nebo bílkoviny v potravě, což může vést k rozdílným reakcím na stravu mezi jednotlivci.
- Celkově lze říci, že výživa a genová exprese jsou úzce propojeny a navzájem se ovlivňují. Studium této interakce je cílem nutrigenomiky a může vést k vývoji personalizovaných výživových doporučení a zlepšení zdraví a prevence chorob.

Personalizované nutriční poradenství



Personalizované nutriční poradenství se zaměřuje na individuální potřeby a preference každého jednotlivce, aby mu poskytlo nejefektivnější a nejvhodnější doporučení týkající se výživy.

Principy personalizovaného nutričního poradenství jsou založeny na informacích získaných z různých zdrojů, jako jsou genetické testy, analýzy biomarkerů, zdravotní historie, způsob života a preference v jídle. Tyto informace jsou dále vyhodnoceny s pomocí algoritmů a databází, které poskytují doporučení pro každého jednotlivce.

Příkladem může být genetický test, který identifikuje genetické varianty, které ovlivňují metabolismus sacharidů a tuků. Na základě těchto informací může být sestaven specifický plán stravování a cvičení pro jednotlivce s cílem podpořit zdravý metabolismus a předejít riziku obezity a dalších metabolických chorob.

Dalším příkladem může být analýza biomarkerů, které ukazují, jak tělo reaguje na různé potraviny a nutriční prvky. Na základě těchto informací může být sestaven plán stravování a doplňování živin, který je přizpůsoben individuálním potřebám a reakcím na určité potraviny. Cílem personalizovaného nutričního poradenství je poskytnout jednotlivcům nejlepší možné doporučení, aby dosáhli svých zdravotních a wellness cílů, a zároveň minimalizovali rizika spojená s nevhodnou stravou a životním stylem.

- Potravinářské a farmaceutické společnosti již na celosvětové úrovni rozpoznaly komerční potenciál nutrigenomiky a začaly vyvíjet výrazné výzkumné úsilí.

Personalizované stravování - historie



Nutritional Genetic Profile Request Form

Client Information

To order testing, either contact Genelex directly or complete this form and return it either by fax at (425) 825-1870 or mail to Genelex Corporation, 12277 134th Ct NE, Ste. 130 Redmond, WA 98052.

Name: _____ Phone: _____ E-mail: _____

Address: _____

City: _____ State: _____ Zip: _____

Nutritional Genetic Profile Requested

Item	Number ordered	Cost (per item)	Total
Nutritional Genetic Panel		\$445.00	
Nutritional Genetic Collection Kit (Additional \$410 due with samples)		\$35.00	
International Shipping		\$50.00	
Amount Due			

Payment: Prepayment is required. Send Cash, Check, or Money Order to the address shown above.

Cash Check or Money Order Credit Card (all major cards)

Type of credit card: _____

Print cardholder's name: _____

Card number: _____ Expiration date: _____

For immediate consultation Call 800-TEST-DNA (800-837-8362)

Hours 7:00 AM to 6:00 PM PST, 10:00 AM to 9:00 PM EST, fax 425-825-1870,

e-mail: info@genelex.com

www.genelex.com

©2002 Genelex Corporation

Consumers warned that time is not yet ripe for nutrition profiling

Erika Check

One day, information about your genome may well help you decide what breakfast cereal to eat. But that day's a long way off, the second International Nutrigenomics Conference in Amsterdam was told last week. In the meantime, researchers at the meeting heard, the emerging field badly needs a regulatory framework that will stop its first customers from being scared off.

Nutrigenomics researchers aim to learn how nutrients interact with genes to lead to health or disease. But people eat wildly different levels of nutrients over their lifetimes, and teasing apart the precise interactions is notoriously difficult.

The researchers who gathered in Amsterdam on 6-7 November were in optimistic mood, however. Their science is progressing quickly, and food industry executives have expressed interest in the idea of using genetic information to customize their products.

In January, the US National Institutes of Health used a 5-year, \$6.5-million grant to create a National Center of Excellence for Nutritional Genomics at the University of California, Davis, and the Children's Hospital Oakland Research Institute (CHORI) in Oakland. In July, the European Commission set up the European NutriGenomics Organisation to coordinate work. Now the Netherlands looks set to embark on a \$20-million nutrigenomics project, jointly funded by the government and the food industry.

But some researchers warn that the field is in danger of developing too quickly. They want experts to back off from the sometimes-extravagant claims for the field's potential, and instead to sit down and patiently work out a scientific vision and ethical framework for the discipline.

"Our aim is to bring the field a little bit back down to Earth, because people tend to start with a lot of science fiction," says Michael Müller, a genomicist at Wageningen University in the Netherlands who helped to organize the meeting.

The main fruits of this field are still years away, researchers say. So far, most of the studies on profiling gene expression — measuring genome-wide responses to nutrients —



Looks good, tastes good, and one day individuals may know exactly how much good it does them.

have been done in mice. And much more work is needed on the basic mechanisms by which nutrients turn genes on or off. But that hasn't stopped a handful of companies from selling nutritional profiles directly to consumers over the Internet.

The companies test a tissue sample — such as a cheek swab — from a "patient". The patient can choose which genetic profile he or she wants to learn about, for example skin ageing or susceptibility to osteoporosis. The company then gives the patient a "personalized profile" based on its tests for single nucleotide polymorphisms (SNPs): genetic variants that have been linked to disease. For instance, one company, GeneLink of Margate, New Jersey, tells people what vitamins they should take, based on SNPs involved in cellular responses to certain toxins. GeneLink declined to comment on its products.

But many scientists argue that it's far too early for most of these tests to be useful. "The idea of marketing any individual genetic test at this point assumes there is information to justify the use of that test, and we really don't have evidence that any single genetic marker

carries enough information to guide dietary treatments," says Ronald Krauss, director of atherosclerosis research at CHORI.

The direct-to-consumer tests also raise ethical issues that affect the whole field. For instance, some companies sell the results of their genetic profiles to other firms, which use the information for research on genes and disease. Although consumers must give their consent, they may not necessarily understand what they're agreeing to, says ethicist David Castle of the University of Guelph. Castle is collaborating with the University of Toronto Joint Center for Bioethics in soliciting comments on a joint working paper on ethics and nutrigenomics.

At the nutrigenomics meeting, Castle argued that even though the field is very young, scientists must begin talking to the public about such issues.

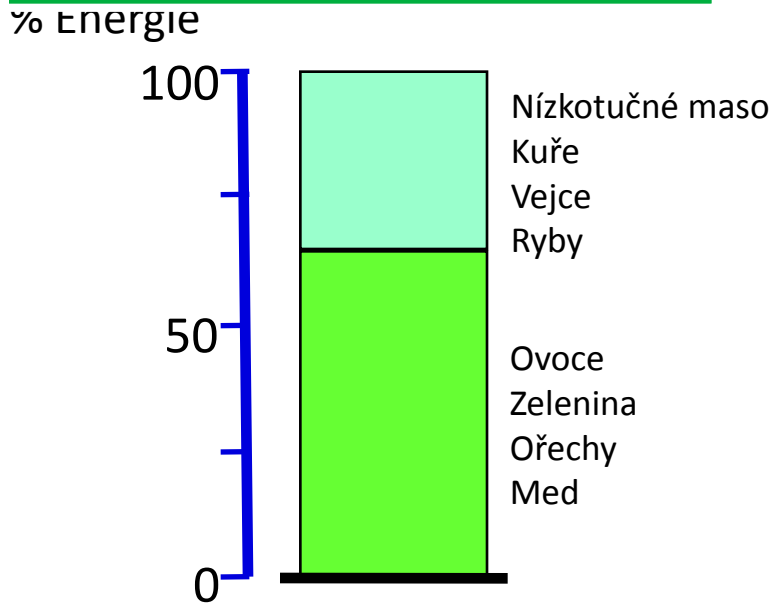
"This technology could end up affecting something that every person does every day, which is eat," Castle says. "It's not a situation where you want to roll out the science and the products and then go back and ask people how they feel about it."

STEJNÉ GENY, RŮZNÁ STRAVA



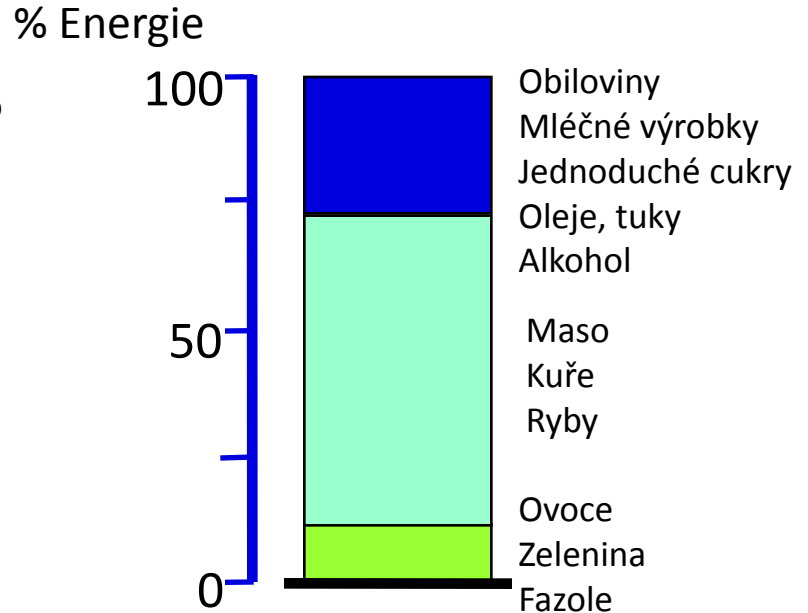
Paleolit

1.200.000 generací pod hrozbou hladomoru



Současnost

2-3 Generací v relativním nadbytku



Dědičná onemocnění

Dědičná onemocnění

Genetická onemocnění jsou způsobena chybami v genetické informaci, zatímco chromozomální onemocnění jsou způsobena chybami v chromozomové struktuře nebo počtu chromozomů.

Chromozomy jsou struktury, které nesou genetickou informaci v jádře každé buňky. Normální lidská buňka obsahuje 23 páru chromozomů, celkem 46 chromozomů. Pokud se vyskytne chyba v chromozomové struktuře, může to vést k různým **chromozomálním onemocněním**, jako jsou Downův syndrom, Turnerův syndrom nebo Klinefelterův syndrom. Tyto onemocnění jsou způsobena chybou v počtu nebo struktuře chromozomů a mohou mít významný vliv na zdraví jedince.

Genetická onemocnění jsou způsobena chybami v jednotlivých genech nebo většimi úseky DNA. Tyto chyby mohou vést k různým onemocněním, jako jsou cystická fibróza, hemofilie nebo Huntingtonova choroba. Tyto onemocnění mohou být dědičné a mohou být přenášena z rodičů na potomky.

Zatímco chromozomální onemocnění jsou způsobena chybami v chromozomové struktuře nebo počtu, genetická onemocnění jsou způsobena chybami v genetické informaci, které mohou být způsobeny mutacemi v jednotlivých genech nebo většimi úseky DNA.

Chromozomální poruchy

Chromozomální poruchy jsou způsobeny změnami v počtu nebo struktuře chromozomů. Chromozomální poruchy mohou být dědičné, ale mohou se také vyskytnout náhodně během vývoje plodu. Změny v chromozomech mohou mít významný vliv na zdraví jedince.

Existují tři základní typy chromozomálních poruch:

1. Aneuploidie - Tento typ chromozomální poruchy je způsoben chybou v počtu chromozomů. Normální lidská buňka obsahuje 23 páru chromozomů, celkem 46 chromozomů. Aneuploidie znamená, že buňka má abnormální počet chromozomů. Například Downův syndrom je způsoben třetím kopií chromozomu číslo 21, takže jedinec s Downovým syndromem má celkem 47 chromozomů.

2. Strukturální anomálie - Tento typ chromozomální poruchy je způsoben změnami v chromozomové struktuře. Například se může stát, že se část chromozomu ztratí, přesune se nebo se obrátí. To může mít různé následky, v závislosti na velikosti a umístění změny v chromozomu.

3. Mozaicismus - Tento typ chromozomální poruchy se vyskytuje, když některé buňky těla obsahují abnormální počet nebo strukturu chromozomů, zatímco ostatní buňky jsou normální. To může mít různé následky v závislosti na rozsahu mozaicismu a na tom, které buňky jsou ovlivněny.

Chromozomální poruchy mohou mít významný vliv na zdraví jedince, v závislosti na typu a rozsahu poruchy. Například Downův syndrom může vést k různým zdravotním problémům, jako jsou srdeční vady, problémy s učením a snížená imunita.

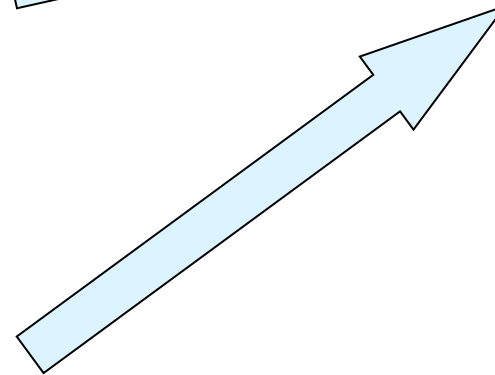
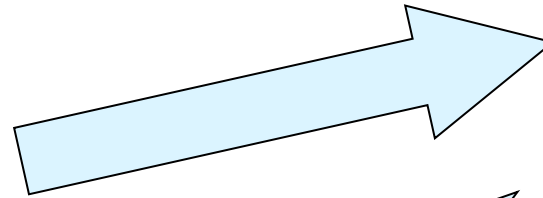
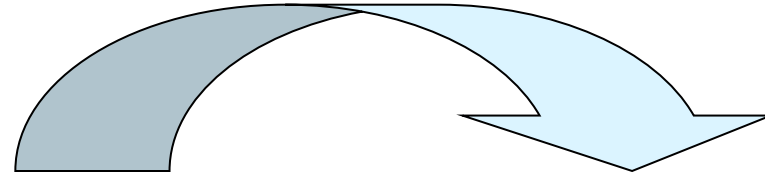
Syndromologie

Klasifikace syndromů obezity

pleiotropní syndromy s obezitou

„monogenní“ syndromy s obezitou

polygenní komplexní syndromy



Obezita: pleiotropní syndromy

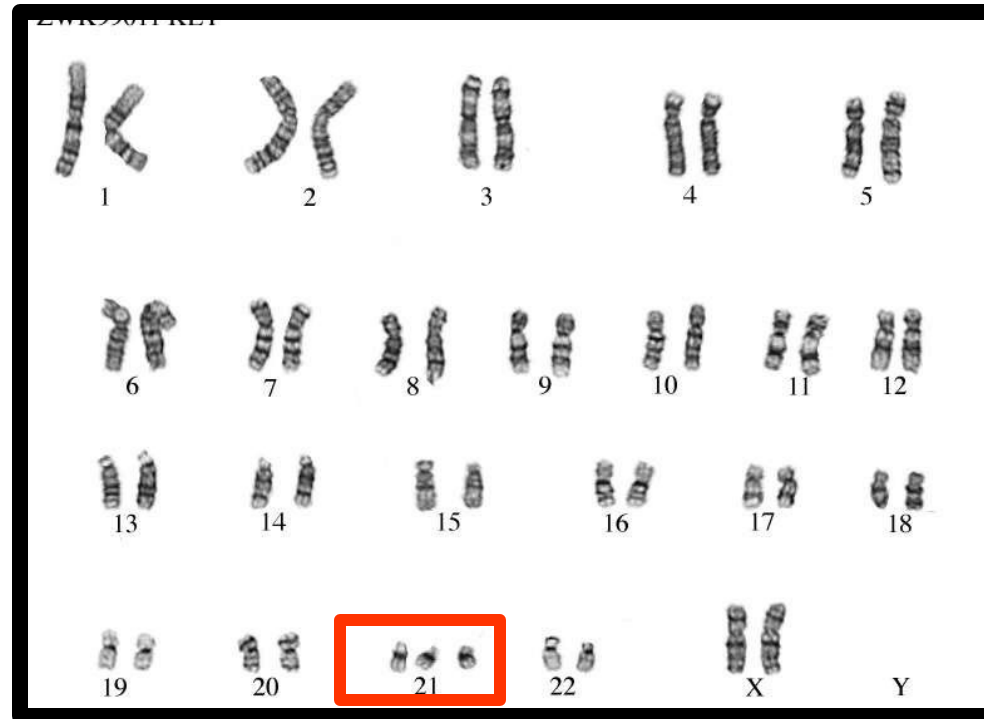
Pleiotropní syndromy: cca 30 syndromů, u nichž obezita představuje konstatní syndromologickou komponentu a jež jsou způsobeny alteracemi známých oblastí



Prader-Willi
15q11.2-q12

Bardet-Biedl
11q13 (BBS1)

Trisomie 21, Downův syndrom



Downův syndrom

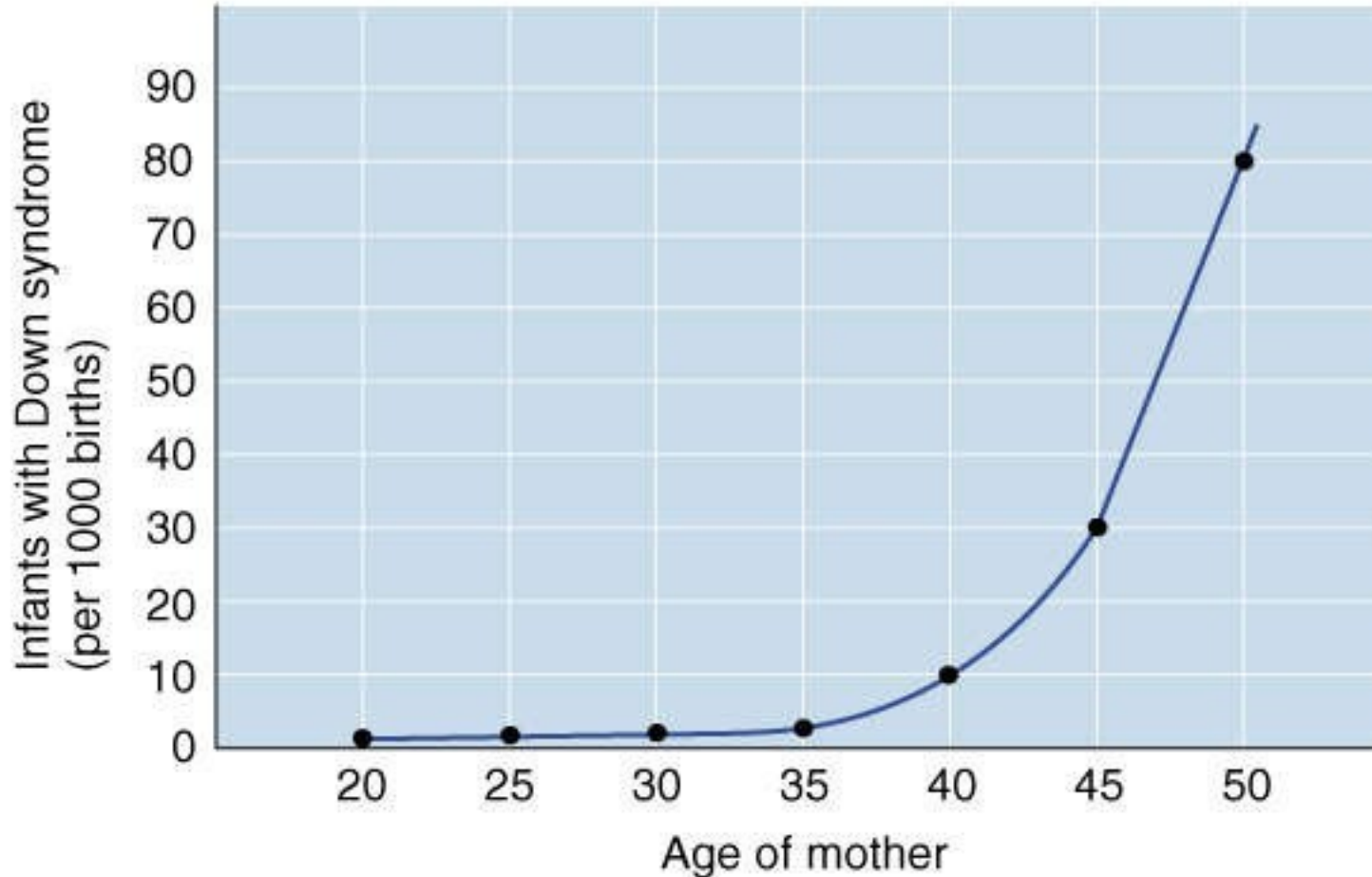
- Velký jazyk
- Zploštělý obličej
- Specifické postavení očních štěrbin
- Opičí rýha
- Opožděný vývoj



Downův syndrom patří mezi nejznámější a nejtypičtější syndromy způsobené chromozomální aberací. V klasické formě jde o nejčastější syndrom způsobený trizomií chromozomu (konkrétně trizomií 21) a nejčastější vrozenou příčinou mentální retardace. Dalšími charakteristickými znaky jsou vrozené vady srdce a typický vzhled. Díky moderním metodám prenatální diagnostiky lze tento syndrom v drtivé většině případů diagnostikovat již v průběhu těhotenství.

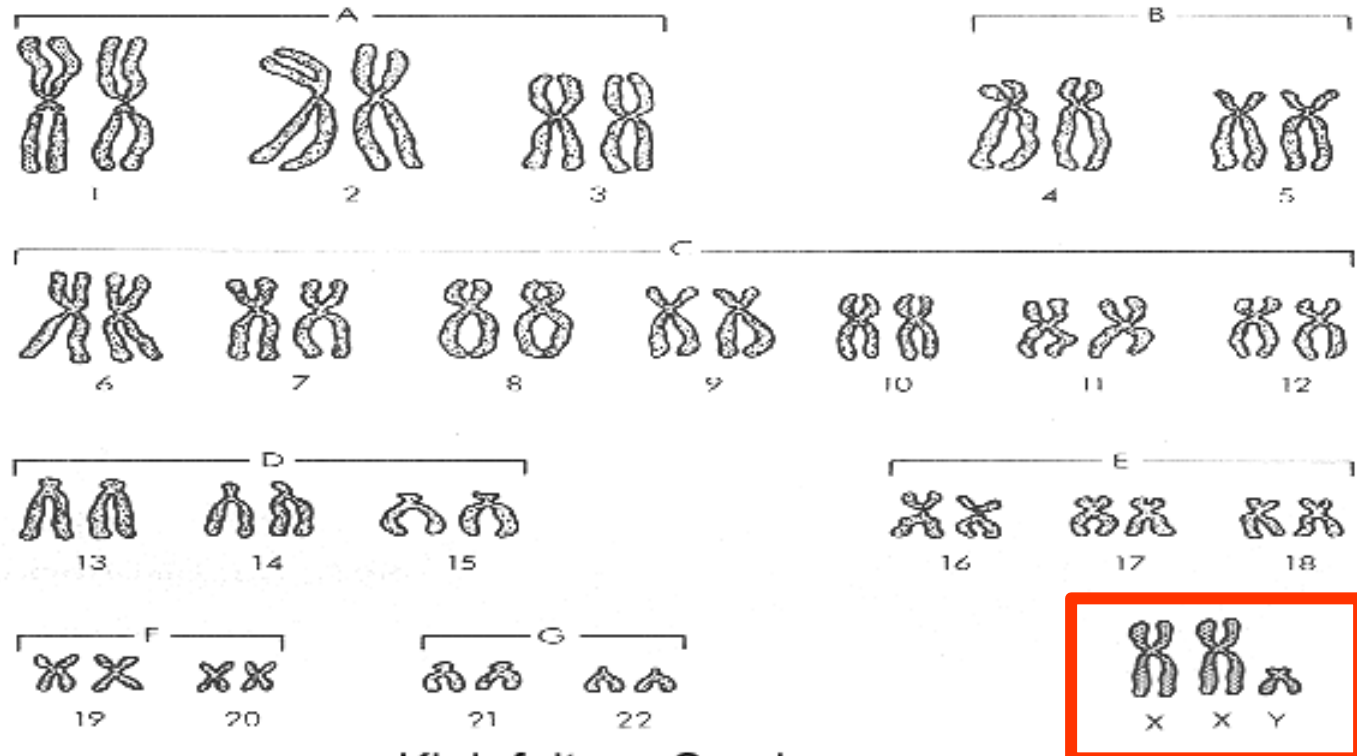


Věk matky a Downův syndrom



Klinefelterův syndrom

Klinefelterův syndrom (KS) vzniká přítomností nadpočetného chromozomu X u muže, jde tedy o gonozomální numerickou aberaci. Nejčastěji je způsoben **karyotypem 47,XXY**, možné jsou i varianty s více chromozomy X (48,XXXY či 49,XXXXY), které mají výraznější manifestaci.



Klinefelter Syndrome

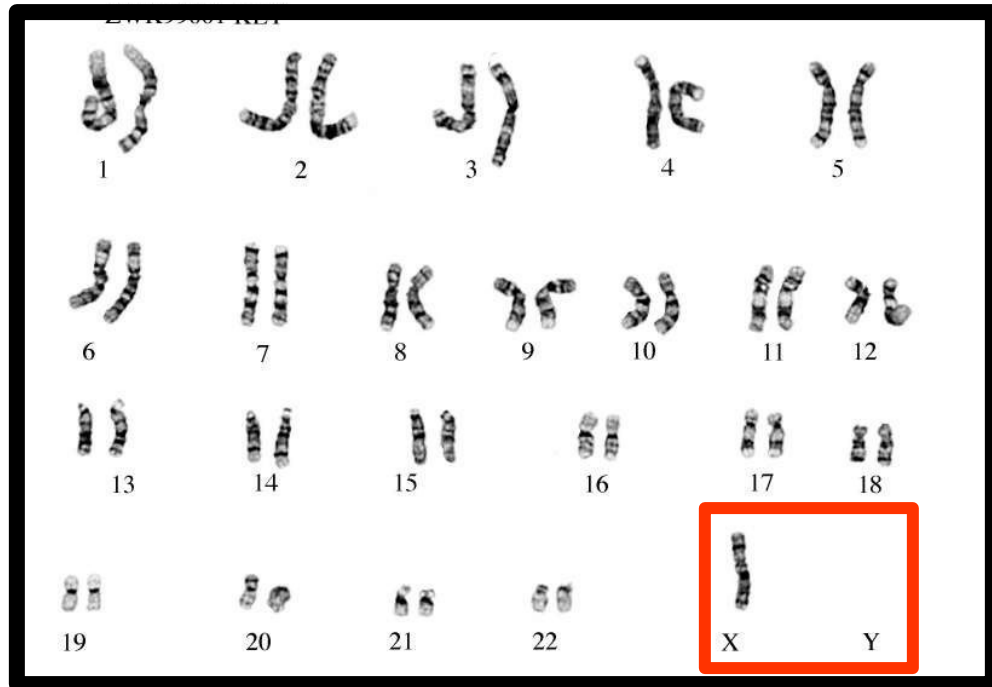


Klinefelterův syndrom

- Rozvoj prsů
 - Malá varlata
 - Porucha plodnosti
 - intelekt **není** výrazněji narušen, mohou se častěji vyskytovat **poruchy učení či depresivní stavy**; psychomotorická retardace se vyskytuje až u forem syndromu s více X chromozomy



Turnerův syndrom



Turnerův syndrom patří mezi klasické syndromy způsobené numerickou chromozomální aberací, mezi které patří i syndromy Downův, [Edwardsův](#), [Patauův](#), [Klinefelterův](#) či syndromy [47,XXX](#) a [47,XYY](#) (dříve nazývané "Superfemale" a "Supermale"). Na rozdíl od těchto syndromů, které jsou (ve většině případů) způsobeny trizomií ať již somatického nebo pohlavního chromozomu, představuje Turnerův syndrom (způsobený nejčastěji karyotypem 45,X) zřejmě **jedinou kompletní monozomií**, jejíž nositelé jsou schopni dlouhodobě přežívat.



Turnerův syndrom

- Poruchy růstu
- Poruchy pohlavního vývoje
- Nízká produkce strogenů
- Sterilita
- Pterygia



Praderův-Williho syndrom

- **Prader–Williho syndrom (PWS)** je geneticky podmíněné onemocnění řazené mezi mikrodeleční syndromy. Projevy PWS jsou způsobené **poruchou funkce hypotalamu** a liší se v závislosti na věku pacienta, onemocnění je charakteristické zejména nezvladatelnou chutí k jídlu, malým vzrůstem, hypogonadismem a mírnou mentální retardací. Prevalence je stejná u dívek i u chlapců.

Praderův-Williho syndrom - příčiny

Syndrom Prader-Willi (PWS) je vzácné genetické onemocnění způsobené chybou na chromozomu 15. Základní příčinou syndromu Prader-Willi je většinou absence nebo abnormální expresi určitých genů na chromozomu 15.

Syndrom Prader-Willi je většinou dědičný, ale může se také vyskytnout náhodně z mutací chromozomu 15. V dědičných případech může být onemocnění přenášeno od matky nebo otce. Pokud je ale chyba na chromozomu 15 dědičná od matky, PWS se obvykle nevyvine, protože matka poskytuje normální kopii těchto genů. Pokud je chyba na chromozomu 15 dědičná od otce, PWS se může vyvinout, protože tyto geny na chromozomu 15 nejsou exprimovány.

Praderův-Williho syndrom – klinické projevy

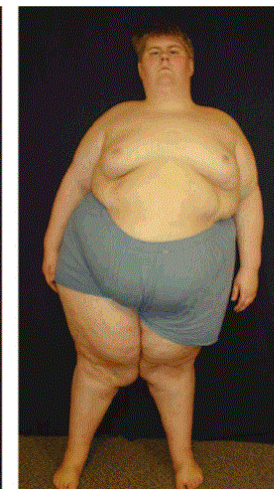
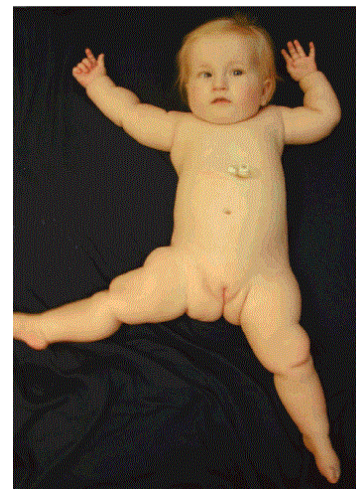
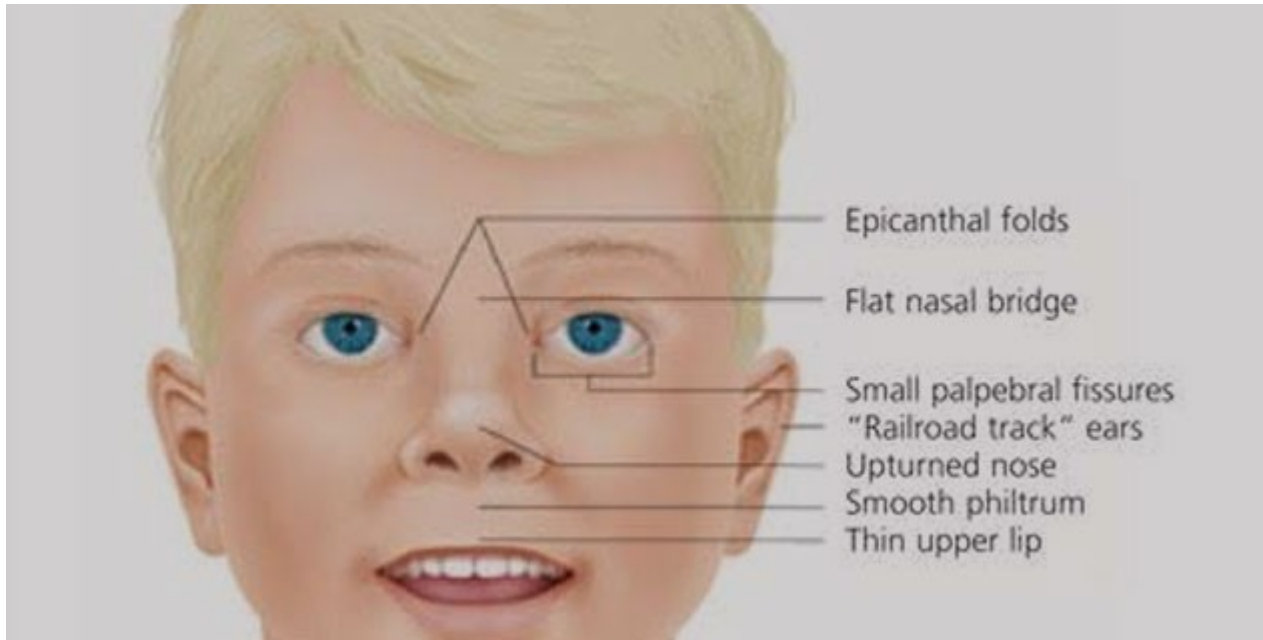
□ Novorozenci a kojenci

- výrazně snížený svalový tonus (**hypotonie**)
- kraniofaciální dysmorfie – oční štěrbiny ve tvaru mandlí, zúžená hlava v oblasti spánků, tenký horní ret
- neprospívání – částečně díky chabému sacímu reflexu
- strabismus
- únava, apatie, špatná reakce na stimulaci, slabý pláč

□ Batolata a předškoláci

- nezvladatelná **touha po jídle** s následnou **obezitou** - příčinou je vysoká hladina **ghrelinu** (orexigení účinky)
- hypogonadotropní **hypogonadismus** – nedostatečná produkce GnRH hypothalamem je příčinou snížené produkce pohlavních hormonů a snížení sekundární pohlavní znaky jsou málo vyvinuté
- **malý vzrůst** (kolem 150 cm), méně svaloviny, krátké ruce a nohy
- problémy s učením, opožděný motorický vývoj, opožděný vývoj řeči a špatná artikulace

Praderův-Williho syndrom - typický fenotyp



Monogenní formy obezity

leptin a jeho receptor

(hypogonadotropní hypogonadismus, hyperfágie, hyperinzulinémie, narušená fce T-lymfocytů, časná těžká obezita)

proopiomelanocortin (POMC)

(hypokortizolémie, časná závažná obezita, světlá pleť, červené vlasy)

receptor pro melanokortin-4 (MC4R)

(hyperinzulinémie, hyperfagie zmírňující se s věkem)

prohormonkonveráza 1 (PC1) (těžká

obezita, hypogonadotropní hypogonadismus, těžká hypokortizolémie, hypoinzulinémie a abnormální glukózová tolerance)

single-minded homolog 1 (SIM1)

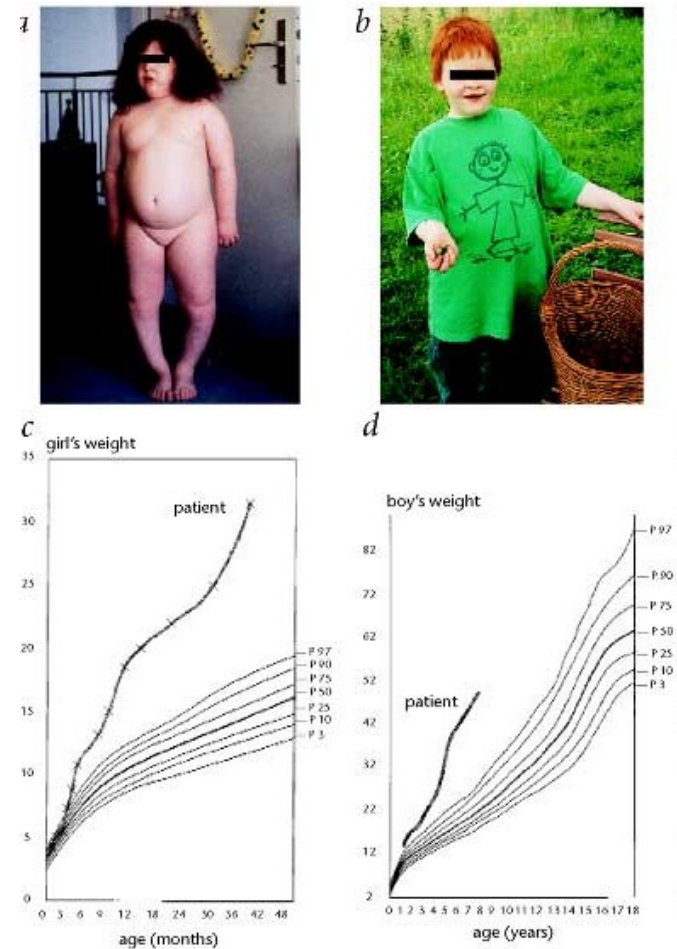


Většinou se jedná o geny kódující proteiny regulující orixigenní-anorexigenní regulace

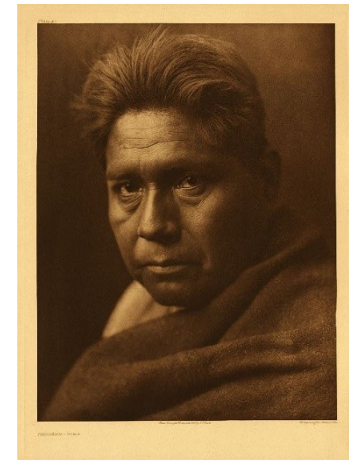
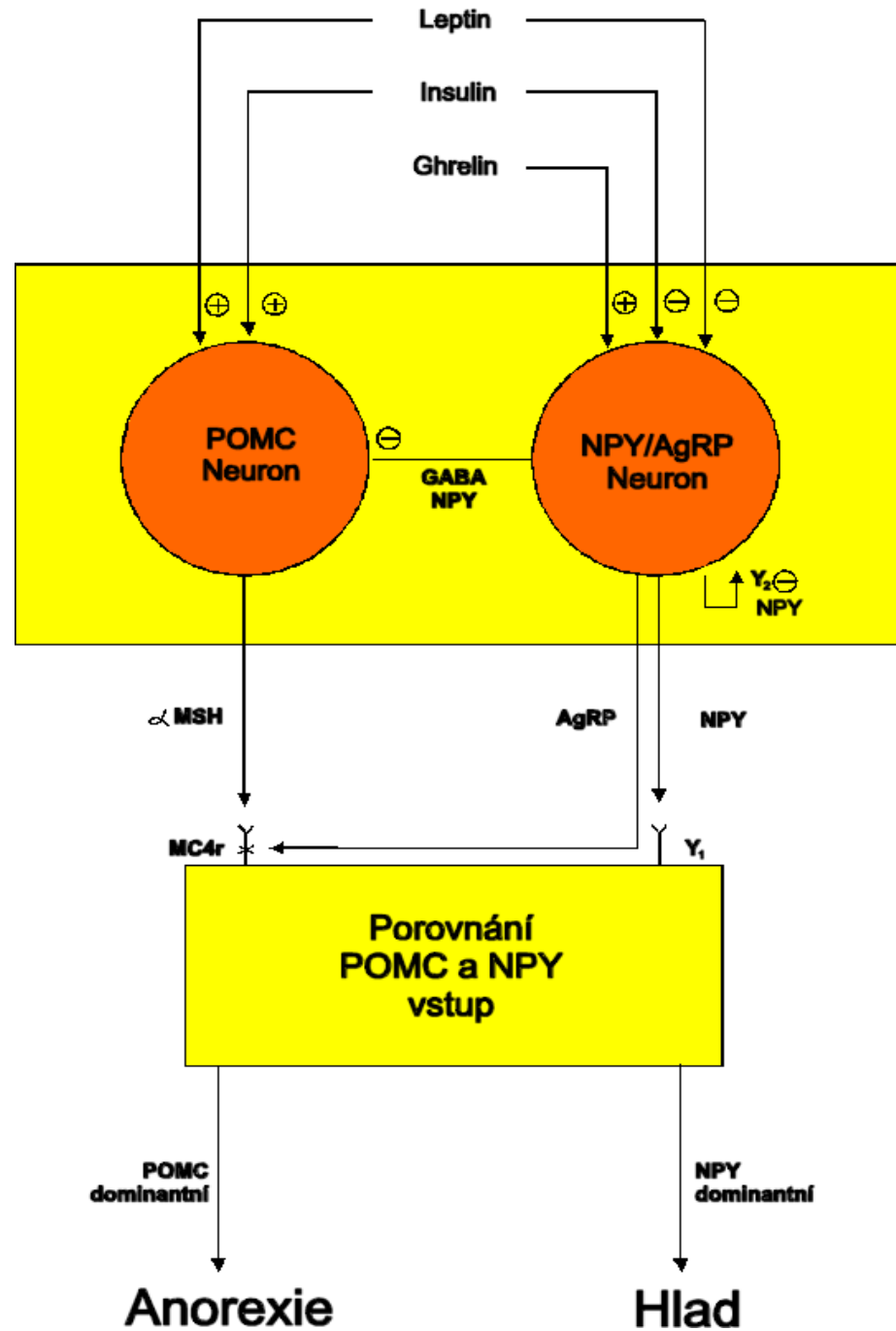
Fenotypické projevy pacientů s monogenní formou obezity



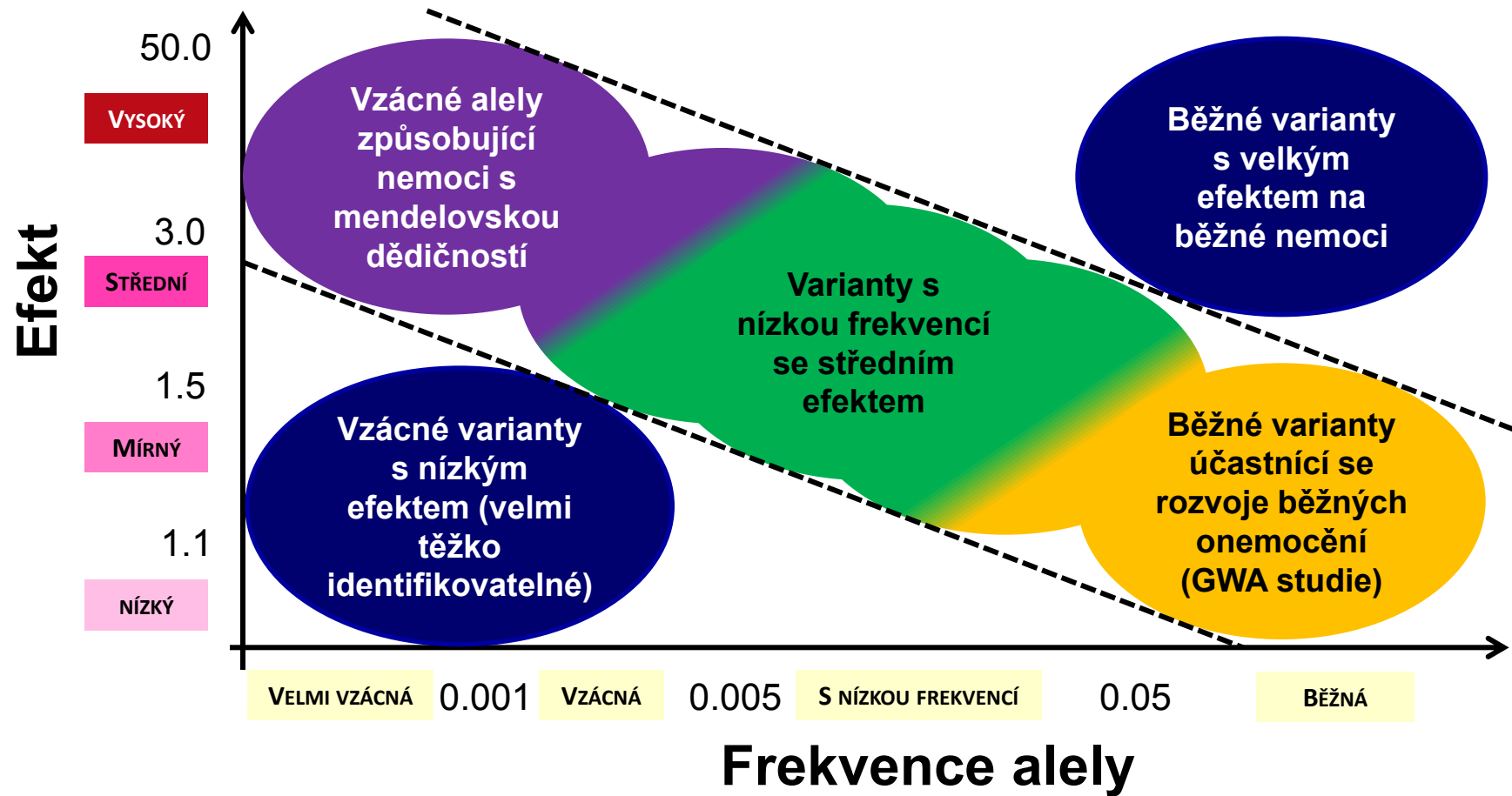
Prof. Stephen O'Rahilly, MD and I. Sadaf Farooqi, MD



Heiko Krude, Heike Biebermann, Werner Luck, Rüdiger Horn, Georg Brabant & Annette Grüters



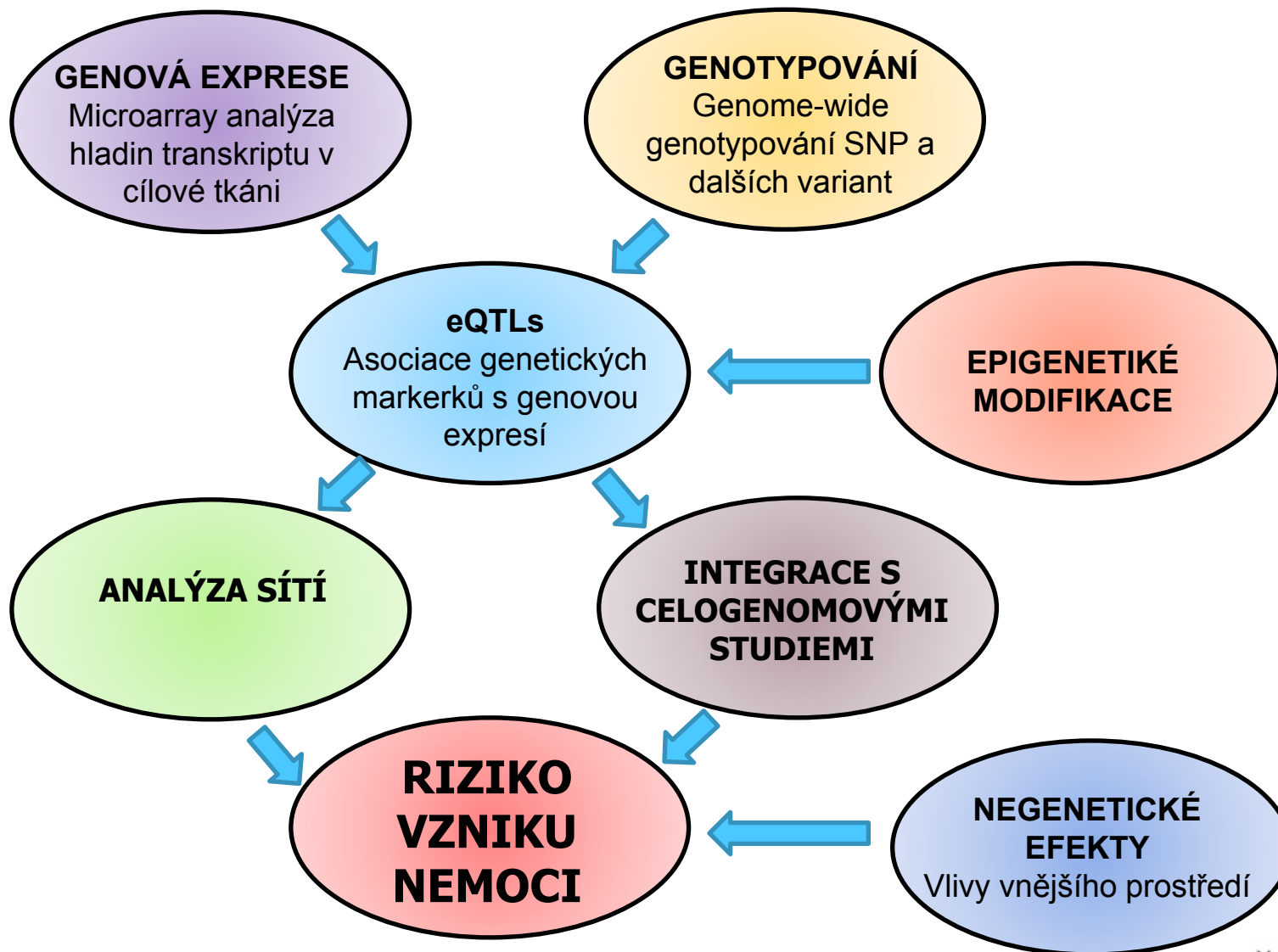
Etiopatogeneze nemocí v kontextu genů

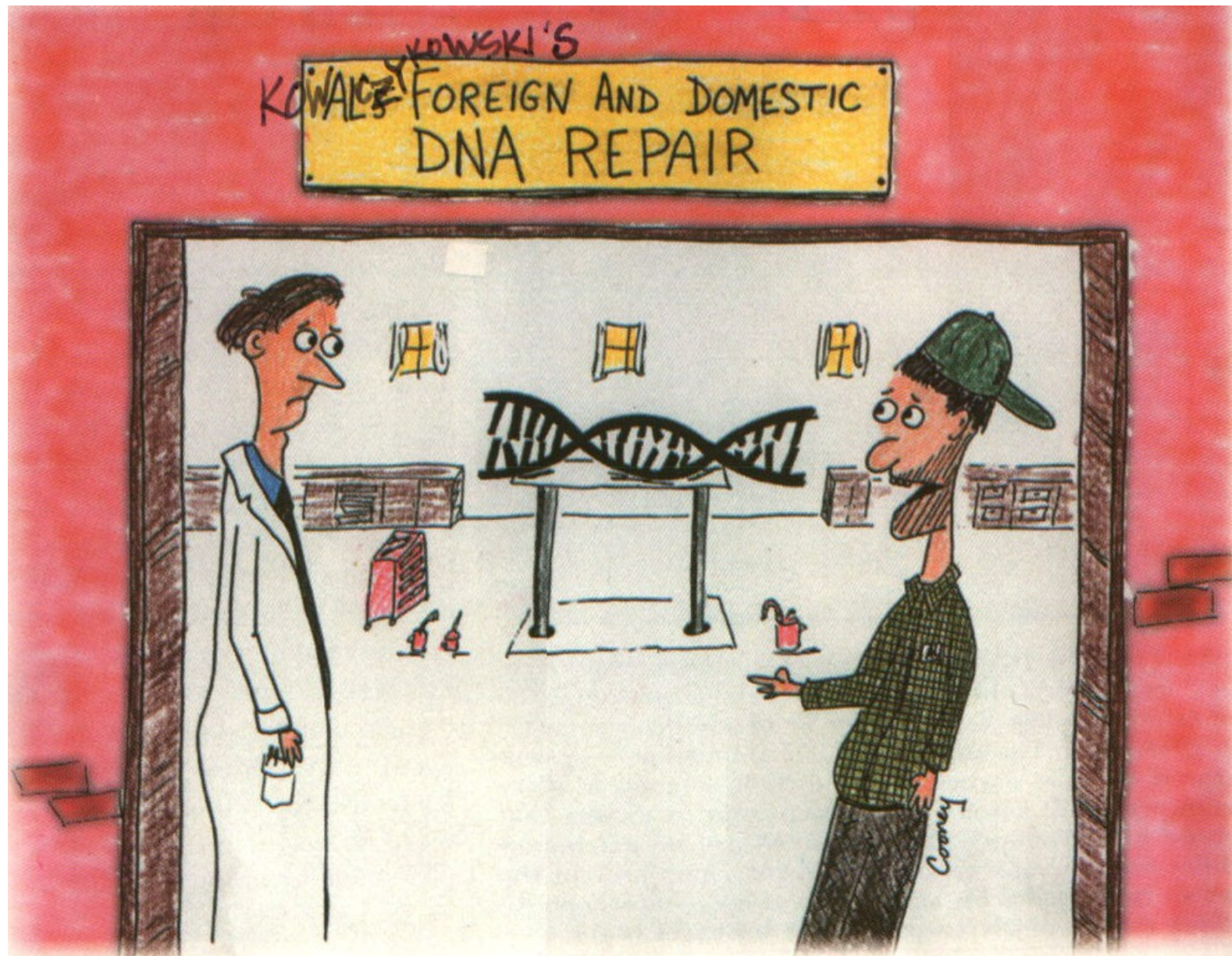


Mendelian disorders and multifactorial traits: the big divide or one for all?
 Stylianos E. Antonarakis, Aravinda Chakravarti, Jonathan C. Cohen & John Hardy
 Nature Reviews Genetics 11, 380-384 (May 2010)

Prenatální modelování

Komplexní onemocnění





"You're lucky nobody was injured. Your base pairs are out of alignment and that has your reading frames all messed up."

Definice biomarkeru

Definovaná charakteristika, která se měří jako indikátor normálních biologických procesů, patogenních procesů nebo reakcí na expozici nebo zásah, včetně terapeutických zásahů

www.fda.gov

Typy: Molekulární, histologické, radiografické a fyziologické charakteristiky jsou typy biomarkerů.

Příklady:

Glukóza v krvi (molekulární)

Velikost nádoru (radiografické)

Krevní tlak (fyziologický)

Různé kategorie biomarkerů definice

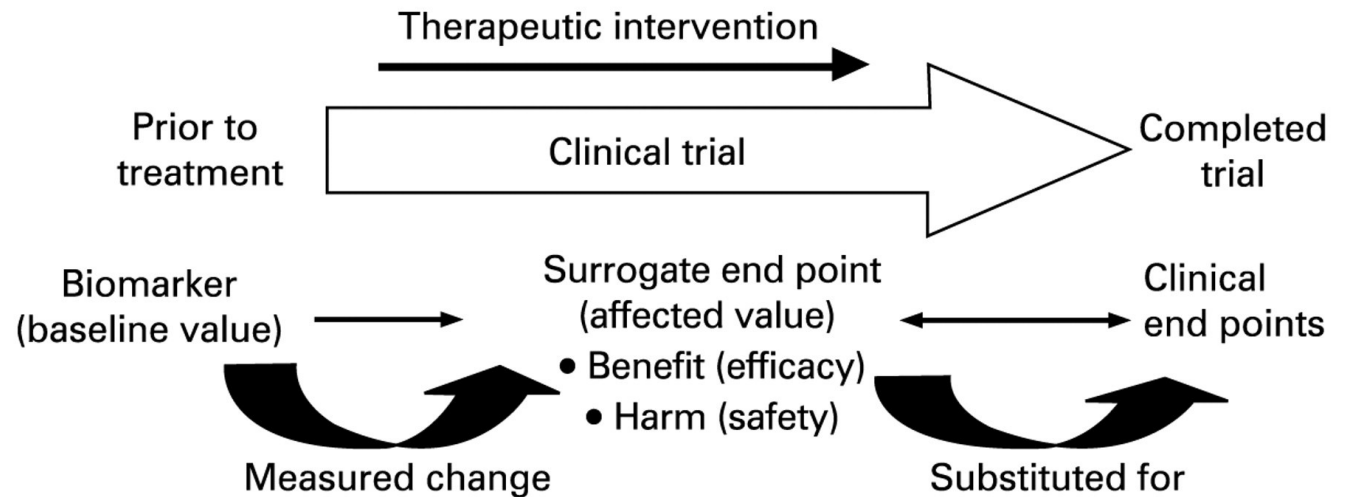
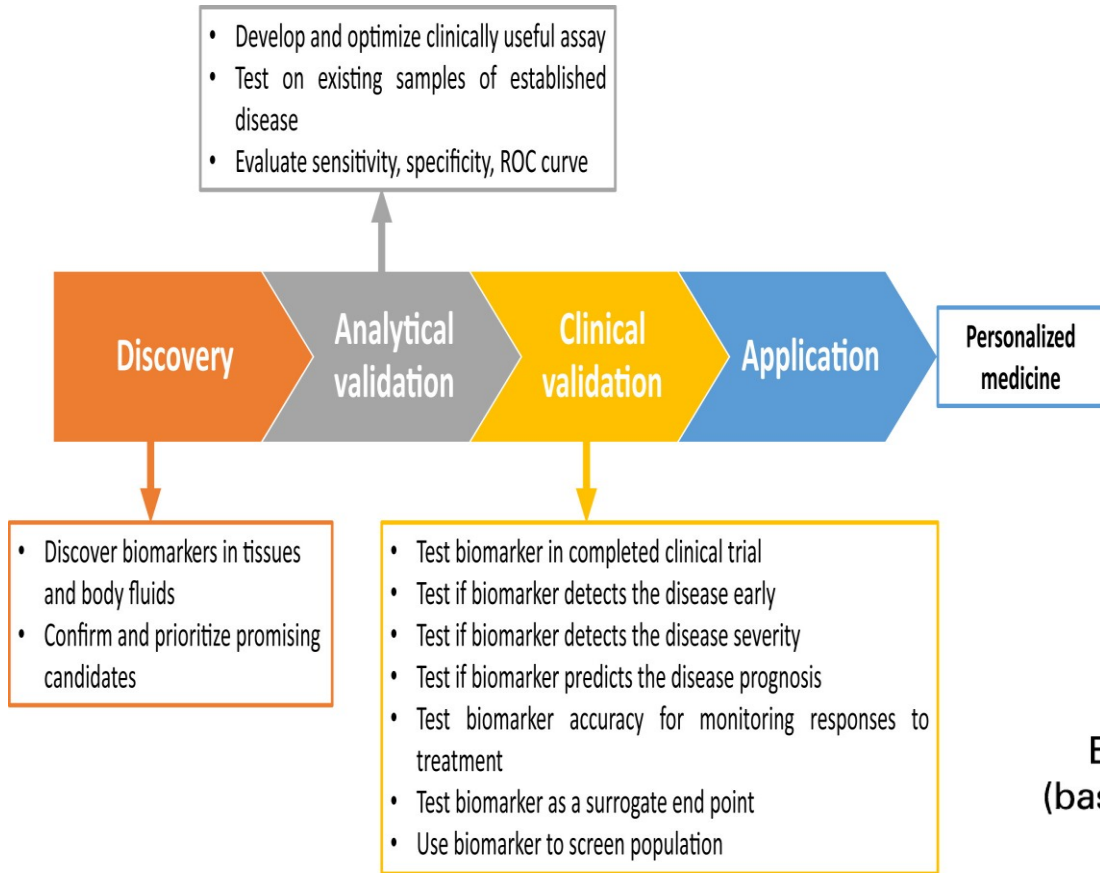


Různé typ biomarkerů



Může být použit k výběru pacientů s větší pravděpodobností výskytu příhody související s onemocněním nebo podstatného zhoršení stavu v klinických studiích.

Například: Celkový objem ledvin pro výběr pacientů s autozomálně dominantním polycystickým onemocněním ledvin s vysokým rizikem progresivního poklesu renálních funkcí pro zařazení do intervenčních klinických studií.



Surogátní (náhradní) koncový bod

Náhradní koncový bod je laboratorní nebo fyzikální měření používané v klinických studiích k indikaci lékové odpovědi a lze jej použít místo klinického koncového bodu, který je obvykle přijatelný jako důkaz účinnosti pro regulační účely.

Může být použit k posouzení přínosu nebo potenciálu poškození ze strany terapeutického činidla.

I když důkazy pro daný surogátní koncový bod nemusejí být zcela dostatečné, takové typy biomarkerů jsou užitečné při dokazování konceptu, pro který má být kandidátní lék použit.

Surogátní (náhradní) koncový bod

Disease	Surrogate Endpoints	Clinical Endpoints
Hypertension	Blood pressure	Stroke
Dyslipidemia	Cholesterol, LDL	Coronary artery disease
Diabetes	Glycosylated hemoglobin (HbA1c)	Retinopathy, nephropathy, neuropathy, heart disease
Glaucoma	Intraocular pressure	Loss of vision
Cancer	Biomarkers Tumor shrinkage, Response rate	Progression-Free Survival Overall Survival

Surogátní (náhradní) koncový bod

Koncový bod, který se používá v klinických studiích jako náhrada za přímé měření toho, jak se pacient cítí, funguje nebo přežívá.

Validovaný surogátní koncový bod

Podporováno jasným mechanistickým zdůvodněním a klinickými údaji poskytujícími silný důkaz, že účinek na náhradní látku předpovídá klinický přínos; proto lze takové koncové body použít k podpoře tradičního schválení bez potřeby dalších informací o účinnosti.

Příklad: Snížení hemoglobinu A1C v klinických studiích diabetu

Přiměřeně pravděpodobný surogátní koncový bod

Podporováno jasným mechanistickým a/nebo epidemiologickým zdůvodněním, ale s nedostatečnými klinickými údaji, které by prokázaly, že se jedná o ověřený náhradní koncový bod; takové koncové body mohou být použity pro urychlené schválení léků nebo zrychlený přístup pro zdravotnické prostředky.

Example: Radiographic evidence of tumor shrinkage in some cancer types

Kandidátní surogátní koncový bod

Náhrada, která je hodnocena pro svou schopnost předvídat klinický přínos

Analytické a klinické validace

Analytická validace: Zajišťuje specifičnost, přesnost, preciznost a další charakteristiky testu biomarkerů nebo zařízení

Stanovení, že výkonnostní charakteristiky testu, nástroje nebo nástroje jsou přijatelné z hlediska jejich citlivosti, specifičnosti, přesnosti, přesnosti a dalších relevantních výkonnostních charakteristik pomocí specifikovaného technického protokolu (který může zahrnovat postupy odběru vzorků, manipulace a skladování) .

Klinická validace: Zajišťuje, že test nebo zařízení funguje tak, jak bylo zamýšleno

Stanovení, že test, nástroj nebo nástroj přijatelně identifikuje, měří nebo předpovídá koncept zájmu.

Koncept: V regulačním kontextu je koncept aspektem individuální zkušenosti nebo klinického, biologického, fyzického nebo funkčního stavu, který má hodnocení zachytit (nebo odrážet).

Kvalifikace biomarkerů

Jakmile se biomarker kvalifikuje pro konkrétní kontext použití, bude veřejně dostupný a lze jej použít v jakémkoli programu vývoje léčiv pro kvalifikovaný kontext použití.

Závěr založený na formálním regulačním procesu, že v rámci stanoveného kontextu použití se lze spolehnout na to, že biomarker bude mít specifickou interpretaci a aplikaci při vývoji léčivých přípravků a regulační kontrole.

www.fda.gov

Kontext použití

Prohlášení, které plně a jasně popisuje způsob použití biomarkeru a účel použití související s vývojem léčiva.



Biomarkery - terminologie

□ Tím, že budeme mluvit stejným „jazykem biomarkerů“, můžeme zlepšit vývoj lékařských produktů a možná budeme schopni pacientům poskytnout nové léčebné postupy dříve.

□ Definice biomarkeru

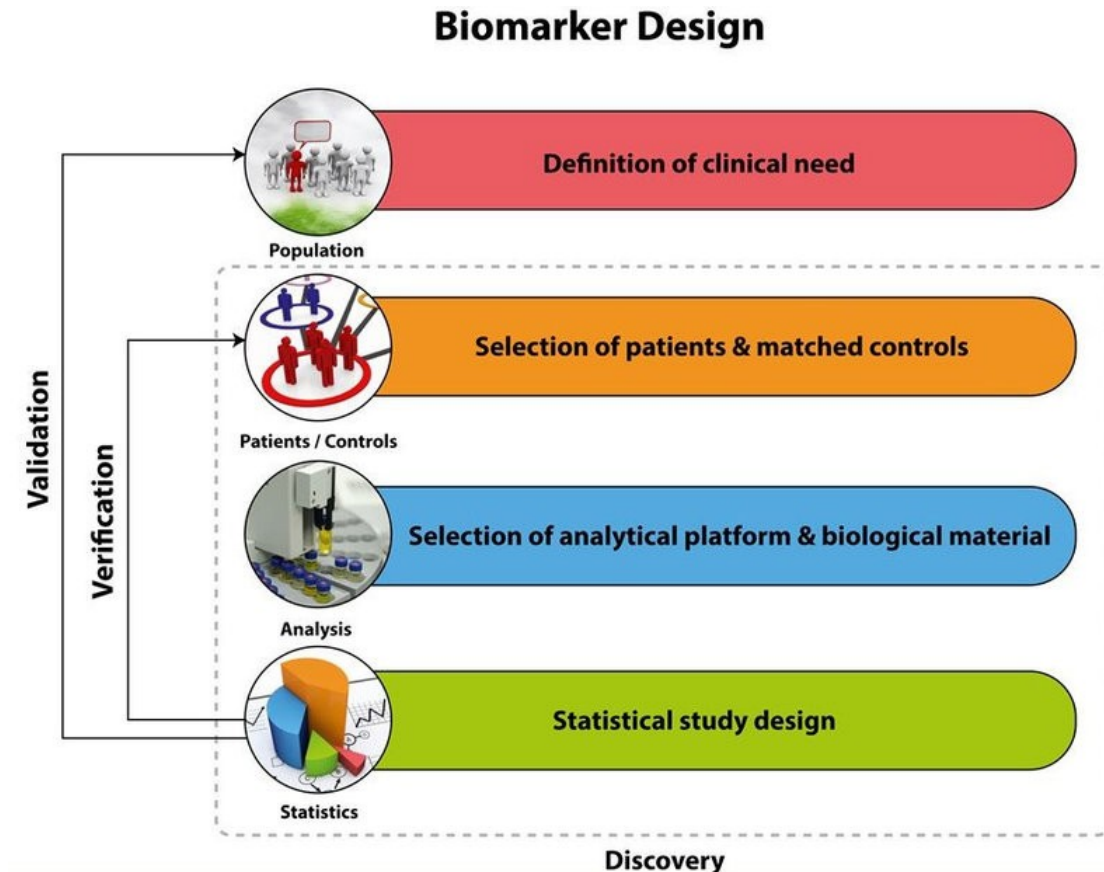
□ Typy biomarkerů

□ Kategorie biomarkerů

□ Validace biomarkerů

□ Kvalifikace biomarkerů

□ Kontext použití



Biomarkery - klasifikace

- Dle Perery a Weinsteina klasifikujeme biomarkery na základě sekvence události od expozice po vznik onemocnění. Ačkoli se biomarkery často využívají v epidemiologických studiích, jsou velmi užitečné i při zkoumání přirozeného průběhu a prognózy onemocnění. Základní vlastnosti biomarkerů definovali Schulte et al. (1994).

Biomarkery – co mezi ně vlastně patří

□ Patří mezi ně:

- popis událostí mezi expozicí a onemocněním,
- stanovení závislosti dávka-odpověď,
- identifikace časných událostí v přirozeném průběhu onemocnění,
- identifikace mechanismů, které spojují expozici a vznik onemocnění,
- snížení výskytu nevhodné klasifikace rizikových faktorů a onemocnění,
- popis variability,
- posílení odhadu individuálního a skupinového rizika.

Biomarkery – účel v klinické medicíně

- Kromě vytyčení vztahu mezi expozicí a onemocněním napomáhají biomarkery identifikovat časně etiopatogenetické momenty v přirozeném průběhu onemocnění, čímž snižují stupeň nevhodné klasifikace onemocnění či expozice a dávají možnost identifikovat patogenetické mechanismy onemocnění.
- Biomarkery mohou také poskytnout určitý vhled do progresu onemocnění a mohou být užitečné pro odhad prognózy a odpovědi na terapii.

Jednotná terminologie

- K popisu povahy onemocnění i účinků léčby se používá řada termínů s nejednoznačným významem, biologické markery, biomarkery, zástupné (surogátní) markery. Na podporu používání biomarkerů při provádění hodnocení v rámci klinického výzkumu bylo v roce 2001 zahájeno jednání k dosažení jednotné terminologie, přičemž výsledkem je první rámcové názvosloví, které definovala **Pracovní skupina pro definici biomarkerů Národního zdravotního ústavu (NIH)** v USA s cílem zdůraznit zásadní úlohu biomarkerů při provádění biologických měření při vývoji terapie či hodnocení klinických studií.

Biomarker definice

□ Tato pracovní skupina definuje biomarker jako objektivně měřenou charakteristiku, která je hodnocena jako ukazatel normálního nebo patologického procesu či farmakologické odpovědi na terapeutickou intervenci,

□

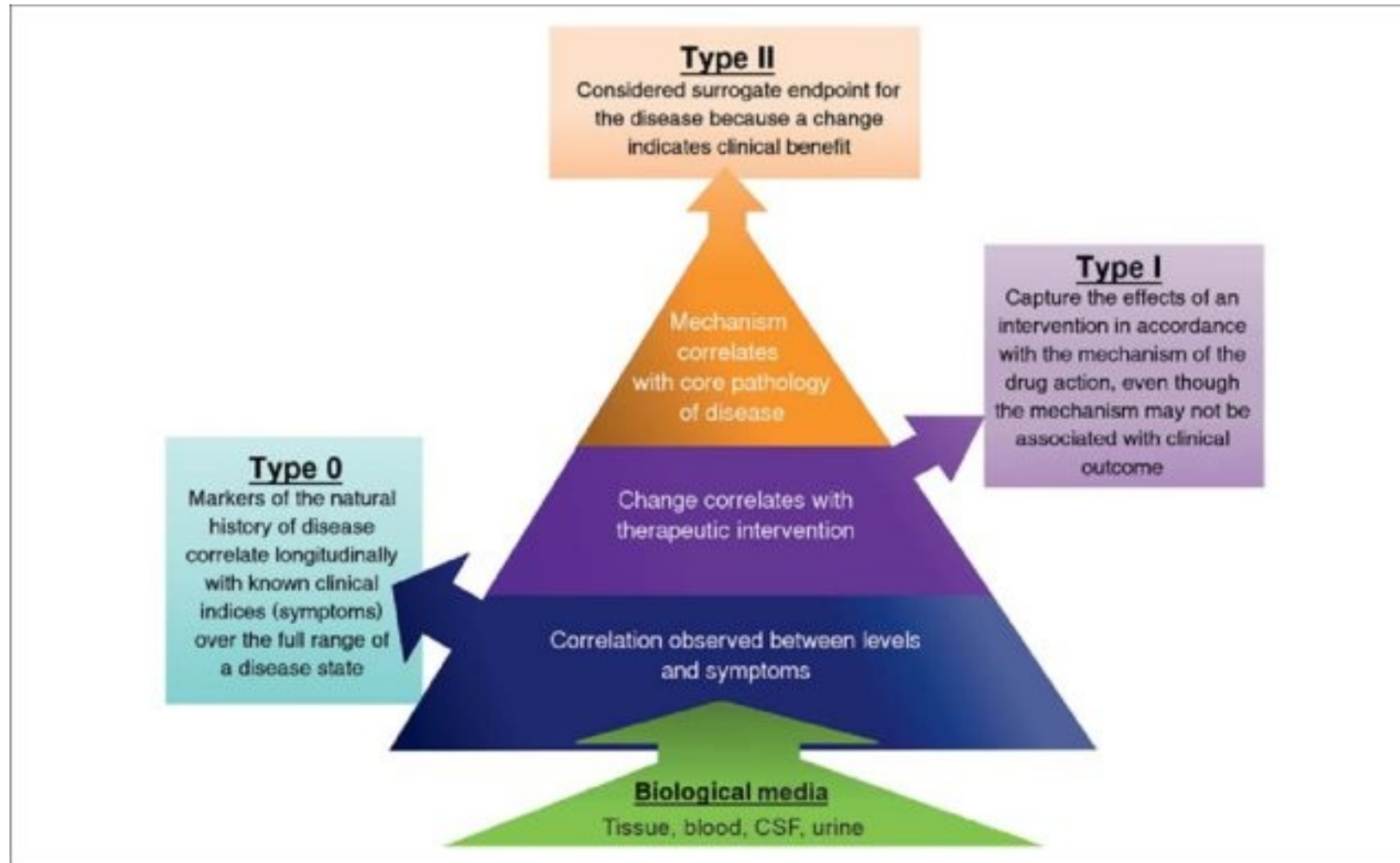
a dále dělí biomarkery na:

1) **biomarker typu 0** – biomarker přirozeného průběhu onemocnění, který longitudinálně koreluje se známými klinickými údaji,

2) **biomarker typu 1** – biomarker, který zachycuje účinky terapeutické intervence v souladu s mechanismem působení terapie.

□ 3) **Biomarker typu 2** - Biomarkery typu 2 jsou považovány za náhradní koncové

Tři typy biomarkerů dle NIH

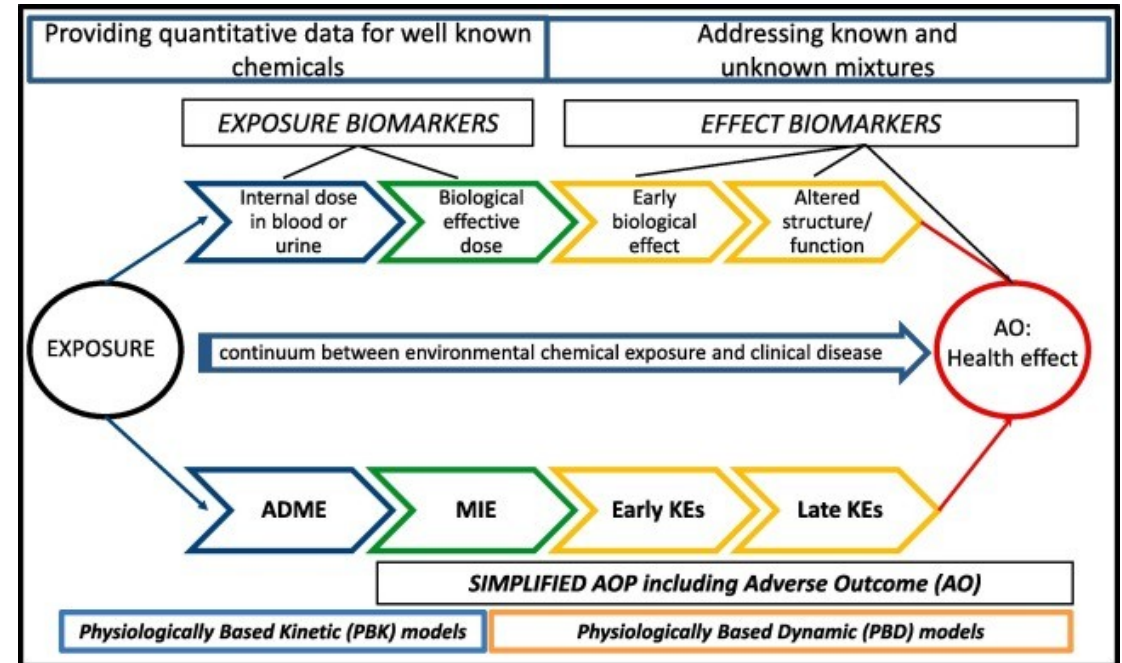


Typy biomarkerů

- **Biomarkery typu 0** jsou markery přirozené historie onemocnění a korelují podélně se známými klinickými ukazateli, jako jsou symptomy v celém rozsahu chorobných stavů. Příklad: CRP
- **Biomarkery typu 1** zachycují účinky intervence v souladu s MOA léku: HbA1C
- **Biomarkery typu 2** jsou považovány za náhradní koncové body, protože změna tohoto markeru předpovídá klinický přínos. Příklad: LDL-C

Biomarkery expozice

- Jedná se o vlastní chemické látky či jejich metabolity, které mohou být měřeny v těle nebo po exkreci z těla ven s účelem stanovit různé charakteristiky expozice organismu konkrétním látkám.
- V klasické epidemiologii by bylo typickým biomarkerem expozice např. sledování hladiny olova v krvi u jedinců, kteří ve stravě přijímají mořské ryby.



Biomarkery expozice

- Biomarkery expozice v pravém slova smyslu se používají nejčastěji, protože poskytují informace o cestě podání, metabolické dráze a často i o zdroji expozice.
- Tyto indikátory pak umožňují stanovit rozsah celkové expozice a v některých případech této expozici dále zabránit nebo zmírnit její účinky. Tím se liší od následující skupiny biomarkerů interní dávky nebo biomarkerů biologicky účinné dávky, protože zde se postupuje velmi často retrospektivně a v době odhalení proběhlé expozice a konkrétního expozičního agens již může být na terapeutické opatření příliš pozdě.

Biomarkery expozice - dělení

□ Biomarkery expozice lze dále rozlišit na:

- markery dávky (např. titr konkrétního onkogenního viru, kterému byl jedinec vystaven),
- markery interní dávky (např. množství DNA aduktů s karcinogenem při expozici karcinogenní látky),
- markery biologicky účinné dávky (somatické mutace nádorového supresoru p53 působením karcinogenu).

□ Markery interní dávky se velmi často označují i jako markery účinku a lze je obecně považovat za měřitelnou biochemickou, fyziologickou, behaviorální či jinou změnu v organismu, která v závislosti na velikosti může být spojena se stávajícím či možným budoucím poškozením zdraví či onemocněním.

Biomarkery interní dávky

- Zásadní problém spojený s měřením markerů interní dávky spočívá v tom, že není vždy jasné, zda se měří expozice, biologický účinek nebo určité stadium samotného procesu onemocnění.
- Proto mohou být výsledky někdy velmi těžko interpretovatelné ve smyslu kauzální souvislosti mezi expozicí a onemocněním. Pokud je v daném případě známo, že „biologicky účinná dávka“ je nejvhodnějším parametrem, má použití souvisejících biomarkerů bezesporu řadu výhod. Výběr takových biomarkerů ovšem opět představuje značné dilema a často jsou biomarkery vybírány na základě nedostatečného, nebo dokonce chybného chápání etiologického procesu (často proto, že měřit lze jen omezené množství markerů apod.).

Biomarkery účinku

- Měřitelný biochemický, fyziologický, behaviorální rys, popř. jiná změna v organismu, která v závislosti na velikosti může být
- uznána za spojenou s prokázaným nebo možným poškozením zdraví nebo chorobou

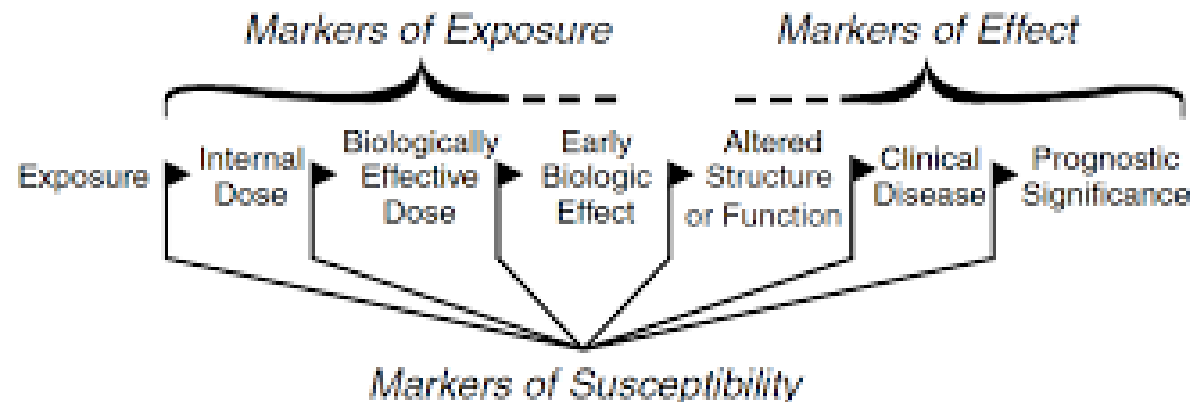


FIGURE 1-1 Simplified flow chart of classes of biomarkers. Source: NRC 1987.

Biomarkery onemocnění

- Je nutné výrazně odlišovat biomarkery související s onemocněním, které a) mohou poukazovat na přítomnost daného onemocnění (diagnostické biomarkery)
- b) Nebo mohou ukazovat, jak se bude onemocnění u daného jedince vyvíjet bez ohledu na léčbu (**prognostické biomarkery**)
- c) mohou poukazovat na případný účinek léčby na pacienta (**prediktivní biomarkery**)
- d) Biomarkery související s odpovědí na léčivo, které naznačují, zda bude léčivo navozovat danou léčebnou odpověď

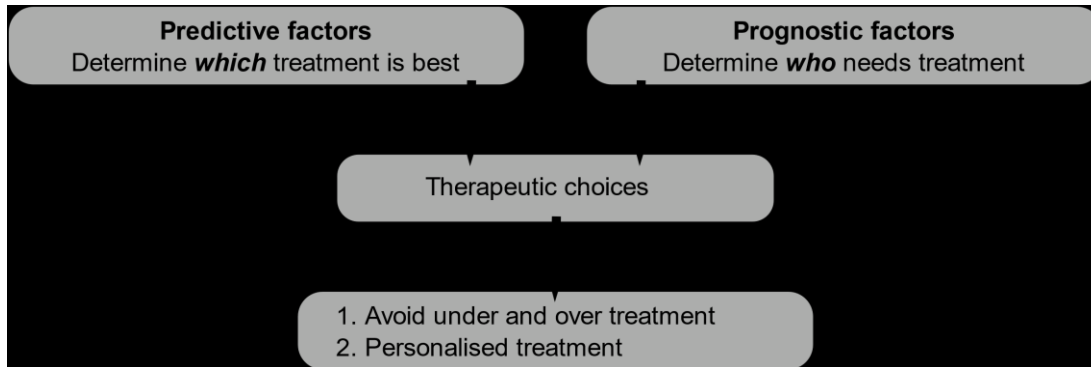
Diagnostické biomarkery

- Diagnostické biomarkery poukazují na přítomnost daného onemocnění a jsou důležité buď pouze v čase stanovení diagnózy, nebo i během terapeutického procesu ke sledování odpovědi na léčbu. Dnes již tradičním diagnostickým biomarkerem je např. prostatický specifický antigen (PSA), stanovený z krve, který napomáhá při diagnostice onemocnění, ovšem účelný je i při hodnocení odpovědi na terapii a sledování za účelem časného záchytu rekurence onemocnění.
- Podobně CA-125, stanovený rovněž z krve, se používá v diagnostice ovariálního karcinomu, v hodnocení odpovědi na léčbu i záchytu rekurence.

Prognostické a prediktivní biomarkery

- V případě prognostických a prediktivních biomarkerů existují určité nejasnosti v terminologii dané nepřesnými překlady a rozmanitým chápáním různých pojmů v různých jazycích.
- Velmi často se tyto pojmy zaměňují, i když z hlediska molekulární epidemiologie rozhodně neoznačují totéž. Dle obecně přijímané definice poskytuje prognostický biomarker informace o „pravděpodobném průběhu onemocnění u neléčeného jedince“. Typicky se o prognostických biomarkerech hovoří u nádorových chorob, kde dnes lékaři u většiny pacientů s nádorovým onemocněním nabízejí určitý typ postchirurgické léčby (adjuvantní léčba).

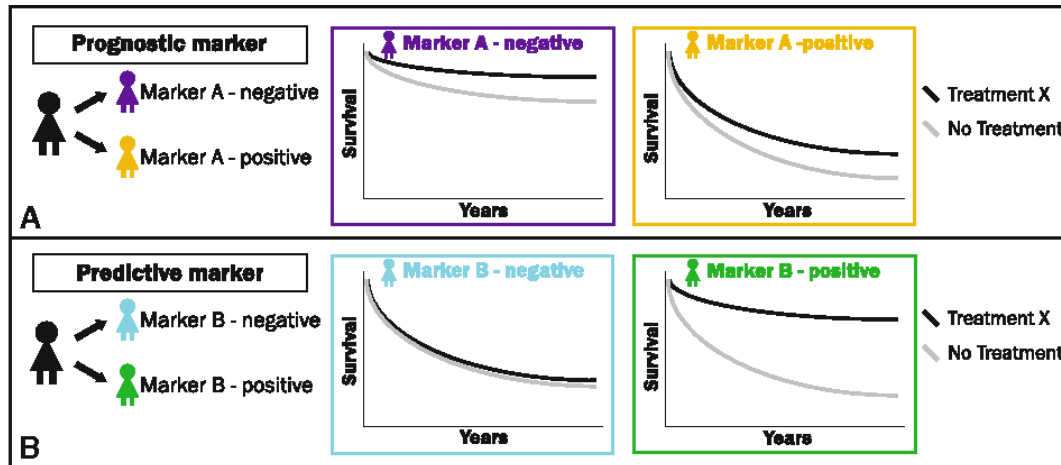
Prognostické a prediktivní biomarkery



Definice

Z toho důvodu dnes mnoho „prognostických“ studií zahrnuje i pacienty, kteří dostávají systémovou protinádorovou léčbu, která samozřejmě přirozený průběh onemocnění ovlivňuje. Stále však existují pacienti s nádorovým onemocněním časného stadia, např. pacientky s karcinomem prsu nízkého rizika nebo pacienti s kolorektálním karcinomem stadia I–II, kteří rutinně nedostávají protinádorovou léčbu.

Hodnocení prognostických biomarkerů může mít pro tyto pacienty zásadní význam, protože umožní identifikovat podskupiny pacientů se špatnou prognózou, kteří by mohli mít z adjuvantní systémové léčby benefit.



Prediktivní markery

- Prediktivní markery by měly usnadnit výběr terapie s největší předpokládanou účinností u daného pacienta, a představují tak základ individualizované či „personalizované“ léčby, do níž jsou vkládány velké naděje. Typickým příkladem prediktivního biomarkeru užívaného v každodenní onkologické praxi je stanovení estrogenních a progesteronových receptorů pro predikci senzitivity na endokrinní terapii u karcinomu prsu nebo stanovení HER2 statutu k predikci senzitivity na léčbu herceptinem u téhož onemocnění.

Biomarkery vnímavosti

- Biomarkery vnímavosti jsou indikátory přirozených charakteristik organismu, které zvyšují vnímavost organismu vůči účinkům vnějšího faktoru. Pomáhají definovat citlivost vůči danému rizikovému faktoru i kritické období působení expozice. Mezi tyto biomarkery vnímavosti lze tak např. zařadit aktivitu konkrétních detoxikačních enzymů, můžeme mezi ně zařadit např. jednonukleotidové polymorfizmy v genech pro glutathion-S-transferázy nebo zárodečné mutace v DNA reparačních genech u hereditárních syndromů.
- Za biomarker vnímavosti lze tedy obecně považovat získanou či vrozenou schopnost organismu odpovídat na vnější prostředí prostřednictvím specifické chemické látky (např. deficiencie glukóza-6-fosfát dehydrogenázy).

Validita biomarkerů

- Validita je vyjádřením stupně schopnosti testu (či biomarkeru) měřit veličinu k měření určenou.
- Studie je tedy validní, jestliže výsledky korespondují s realitou, neměla by se v ní vyskytovat žádná systematická chyba a náhodná chyba by měla být co nejmenší. Existuje přímá souvislost mezi validitou a spolehlivostí výsledků studie.

U studií s nízkou spolehlivostí, ale vysokou validitou jsou sice měřené hodnoty široce rozprostřené, ale průměr měřených hodnot se nachází poblíž skutečné hodnoty.

Na druhou stranu vysoká spolehlivost měření nezajišťuje vysokou validitu, protože všechny měřené hodnoty mohou být vzdálené od skutečné hodnoty.

Interní validita

- Interní validita je stupeň správnosti výsledků pozorování u konkrétní sledované skupiny populace zařazené do studie. Např. měření hemoglobinu v krvi musí přesně vyčlenit jedince s anémií definovanou ve studii. Analýza krve v různých laboratořích může vést z důvodu soustavné chyby k různým chybným výsledkům, ovšem hodnocení asociací sledovaného parametru, např. hemoglobinu s anémií na základě výsledků jedné laboratoře, může být stále interně validní.
- Aby studie měla smysl, musí být interně validní, ačkoli ani studie s vynikající interní validitou nemusí být srovnatelná s dalšími studiemi. Interní validita může být negativně ovlivněna nepřesnostmi při sběru a analýze dat.

Externí validita

- Externí validita nebo též zobecnitelnost označuje rozsah, v jakém lze uplatnit výsledky studie na jedince, kteří ve studii nejsou zahrnuti, nebo např. na laboratoře, které neparticipují v dané studii. Interní validita je pro externí validitu nezbytná, ale není její zárukou. Externí validita vyžaduje externí kontrolu jakosti měření a též přemýšlení o možném stupni extrapolace výsledků. To nezbytně nevyžaduje, aby sledovaná populace byla vůči referenční populaci reprezentativní. Např. důkaz o účinku snižování hladiny cholesterolu v krvi na riziko kardiovaskulárních chorob získaný u mužů je relevantní také u žen, vyžaduje však posouzení externí validity studií u mužů pro populaci žen. Externí validitu podporuje design studie, který jasně definuje hypotézy u dobře definovaných populací. Externí validitu studie dále podporuje, jestliže jsou ve studiích jiných populací nalezeny podobné výsledky, což je podkladem validačních prací na různých etnických kohortách a do značné míry to vysvětluje jejich realizaci.

Analytická validita, klinická validita

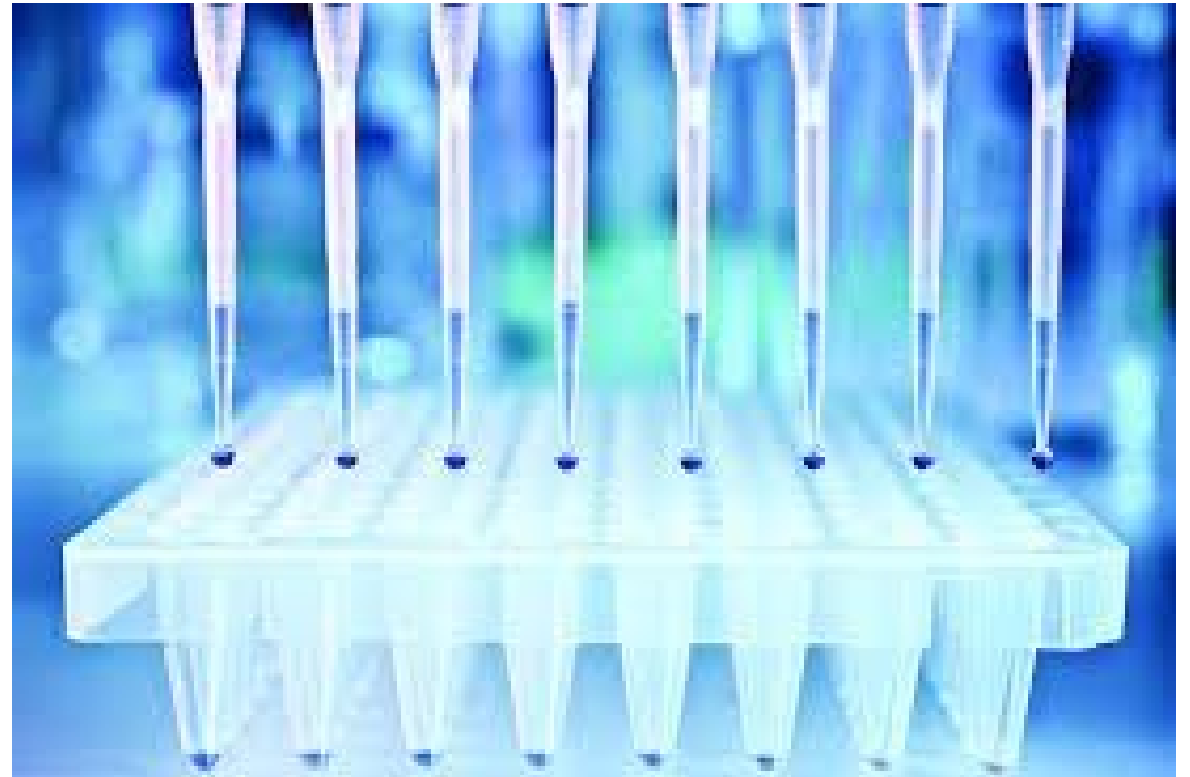
- U každého biomarkeru je možné hodnotit více charakteristik, mezi ty nejvýznamnější patří charakteristiky v **ACCE systému (ACCE Model System – analytic validity, clinical validity, clinical utility and ethical, legal and social implication), tedy analytická validita, klinická validita, klinická užitečnost.**

Analytická validita definuje schopnost testu přesně a spolehlivě zjistit nebo změřit analyt či genetický marker, který je předmětem zkoumání. S pojmem analytické validity úzce souvisí analytická specificita a senzitivita, přičemž senzitivita je definována jako podíl pozitivních výsledků, jestliže varianta/analyt je přítomen, zatímco specificita je podíl negativních výsledků, jestliže je varianta/analyt nepřítomen. Tyto parametry se používají zejména k měření vnitřního výkonu laboratorních technologií a bývají nedílnou součástí validace laboratorních metod před jejich použitím. Často se používají pozitivní a negativní kontrolní vzorky, které jsou definovány konsenzuálně (může jít např. o čistou vodu)

Validní biomarker

FDA Pharmacogenomics guidance

„biomarker, který je měřen v analytickém testovacím systému s dobře zavedenými výkonnostními charakteristikami a pro který existuje zavedený vědecký rámec nebo soubor důkazů, které objasňují fyziologický, toxikologický, farmakologický nebo klinický význam výsledku testu.“

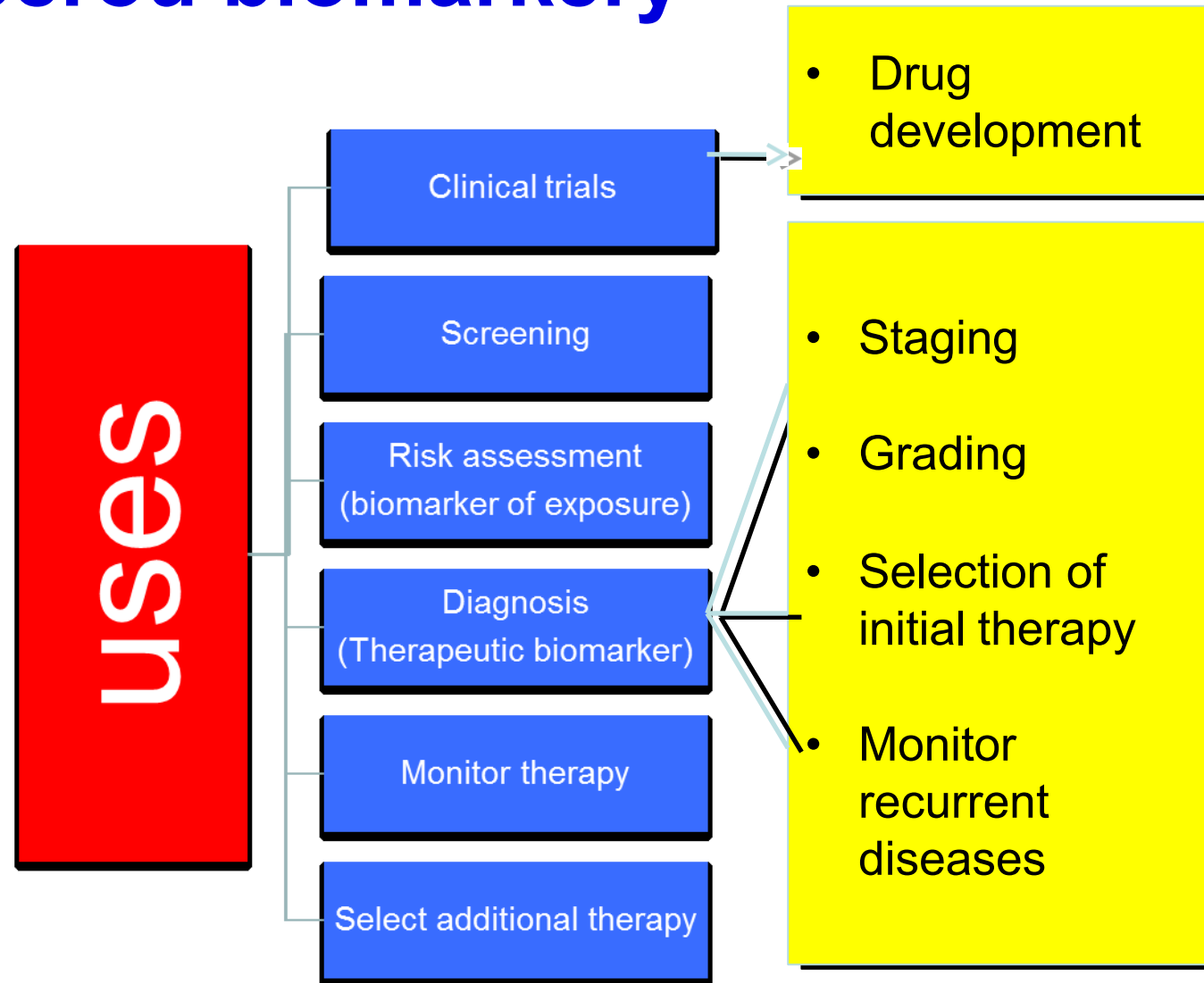


Ideální biomarkery

- Mají velkou citlivost, specifitu, přesnost, vysokou prediktivní hodnotu
- Bezpečné a snadno měřitelné
- Nákladově efektivní sledování
- Modifikovatelné ošetřením
- Konzistentní napříč pohlavími a etnickými skupinami

MANOJ KUMAR, SHIV K SARIN. Biomarkers of diseases in medicine. Current trends in sciences. platinum jubilee issue

Odkud se berou biomarkery



K čemu slouží biomarkery

K čemu nám mohou sloužit

Screening – rozlišuje zdravé od asymptomatického onemocnění. Např.: mamografie u rakoviny prsu, pap směr u karcinomu děložního čípku

Posouzení rizik – skutečná nebo potenciální přítomnost specifických rizikových charakteristik. Např.: Hodnocení kardiovaskulárního rizika – fosfolipáza A2 spojená s lipoproteinem, vitamín B6, IL-6, C-reaktivní protein



Klasifikace tkáně původu je prvním krokem k predikci přežití a výběru terapie, např.: vysoce výkonné technologie RNA, proteinů a tkáňových mikročipů

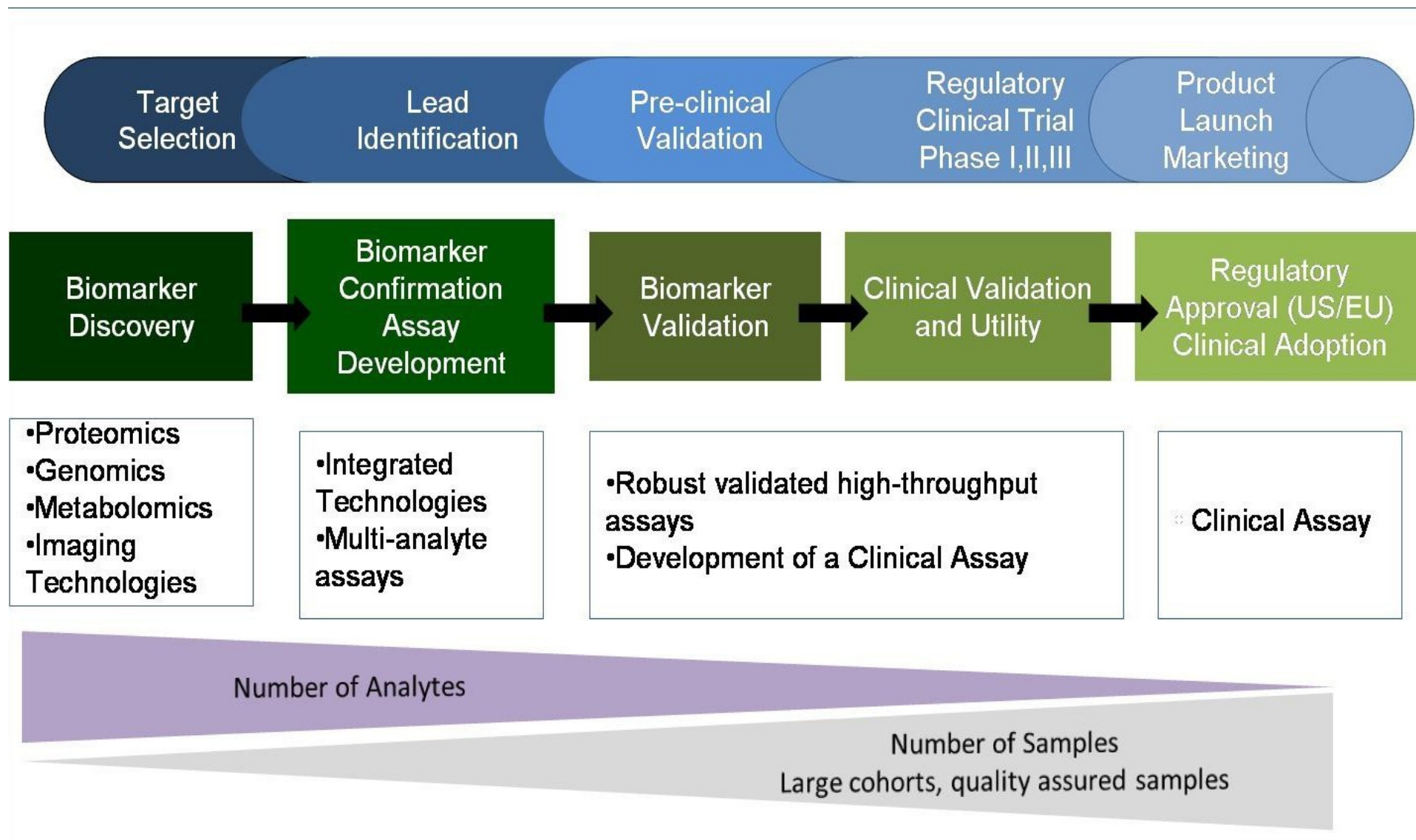


Každé anatomické místo má svůj vlastní histologický systém hodnocení, např. screeningové mamografie, počítačové tomografie (CT) a standardní rentgenové filmy



Staging – klinický+ patologický např.: RTG, CT, MRI, PET, endoskopické vyšetření, biopsie a chirurgické vyšetření, F-FDG, C-acetát a duální indikátor PET/CT pro stanovení stadia HCC (metastázy)

Evolve biomarkerů



Technologie pro identifikaci nových biomarkerů

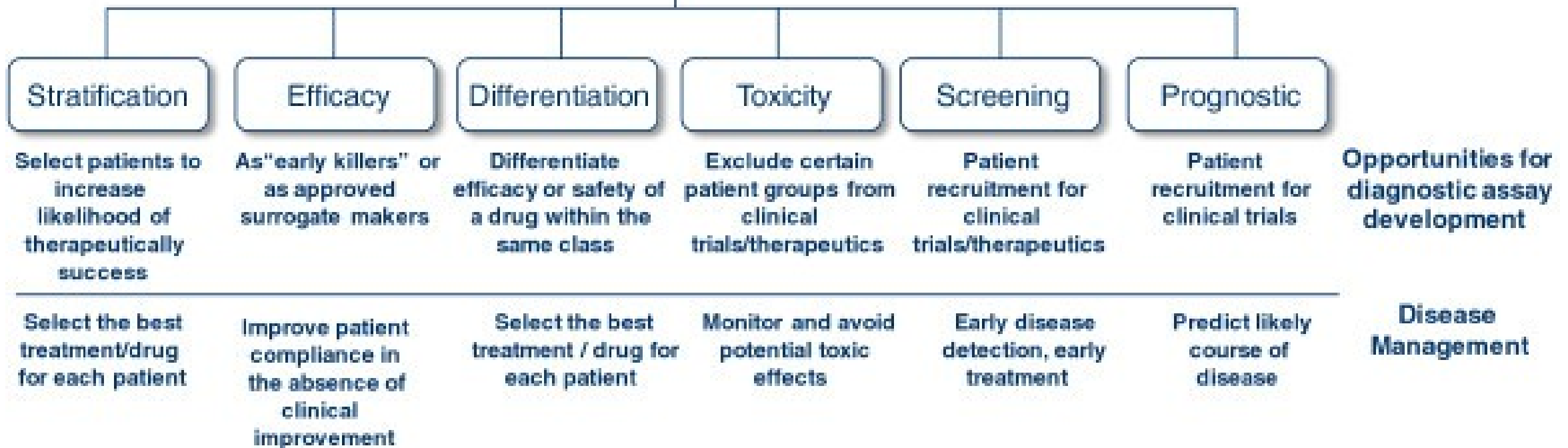
Další technologie -
Fluorescenční markery
Laboratoř na čipu
Nukleární magnetická rezonance
Hmotnostní
spektrometrie/kapalinová
chromatografie
Nanobiotechnologie
Zobrazování

Ideální biomarkery

Vysoce výkonné technologie	Genomika	Sekvenování genomu
Variace genomu	Epigenomika	Transkriptomika
Microarrays	Údaje o genové expresi	Proteomika
Y2H metoda	Hmotnostní spektrometrie	Proteinové chipy
Metabolomika	NMR	Hmotnostní spektrometrie

Clinical Biomarkers

Molecular Diagnostics (Proteins, Ab, Peptides, Ag, CNAPS, DNA, RNA)



Děkuji za pozornost

