

# Nové trendy v medicíně

---

☒ **Filosofický princip**

☒ **Metodický potenciál**

☒ **Praktická aplikace:**

*diagnostika, terapie,  
profylaxe a prevence*

---

# **Využití ve veterinární medicíně**

---

- **Diagnostika**
  - **Terapie**
  - **Profylaxe**
  - **Prevence**
-

# Znalost genů: základ molekulární diagnostiky

## Genové mapy zvířat

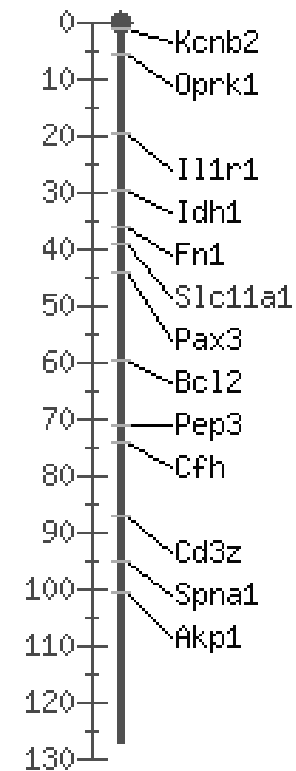
<http://locus.jouy.inra.fr>

<http://www.ri-bbsrc.ac.uk>

<http://www.genome.iastate.edu>

<http://www.sol.marc.usda.gov>

<http://www.ensembl.org/>



# Diagnostika

---

➤ **PCR**

➤ **PCR-RFLP**

# Využití ve veterinární medicíně

---

- Diagnostika
  - Terapie
  - Profylaxe
  - Prevence
-

# Diagnostika

---

- **Infekce**
  - **Dědičná onemocnění**
  - **Komplexní znaky: *nemoci, užitkovost***
-

# Diagnostika

---

## Testy DNA u psů a koček

<http://www.genome.gov/11008069>

<http://www.cbi.pku.edu.cn/mirror/GenomeWeb/vert-gen-db.html>

<http://www.vetgen.com>

<http://www.doggenetichealth.org/faq.php>

<http://members.ozemail.com.au/~gentest/>

---

# **Využití ve veterinární medicíně**

---

- **Diagnostika**
  - **Terapie**
  - **Profylaxe**
  - **Prevence**
-



# Ústřední problém objevování nových léčiv

---

**„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.

---

# Zmatení pojmů

- 
- *Farmakogenetika*
  - *Farmakogenomika*

# Farmakogenomika a farmakogenetika

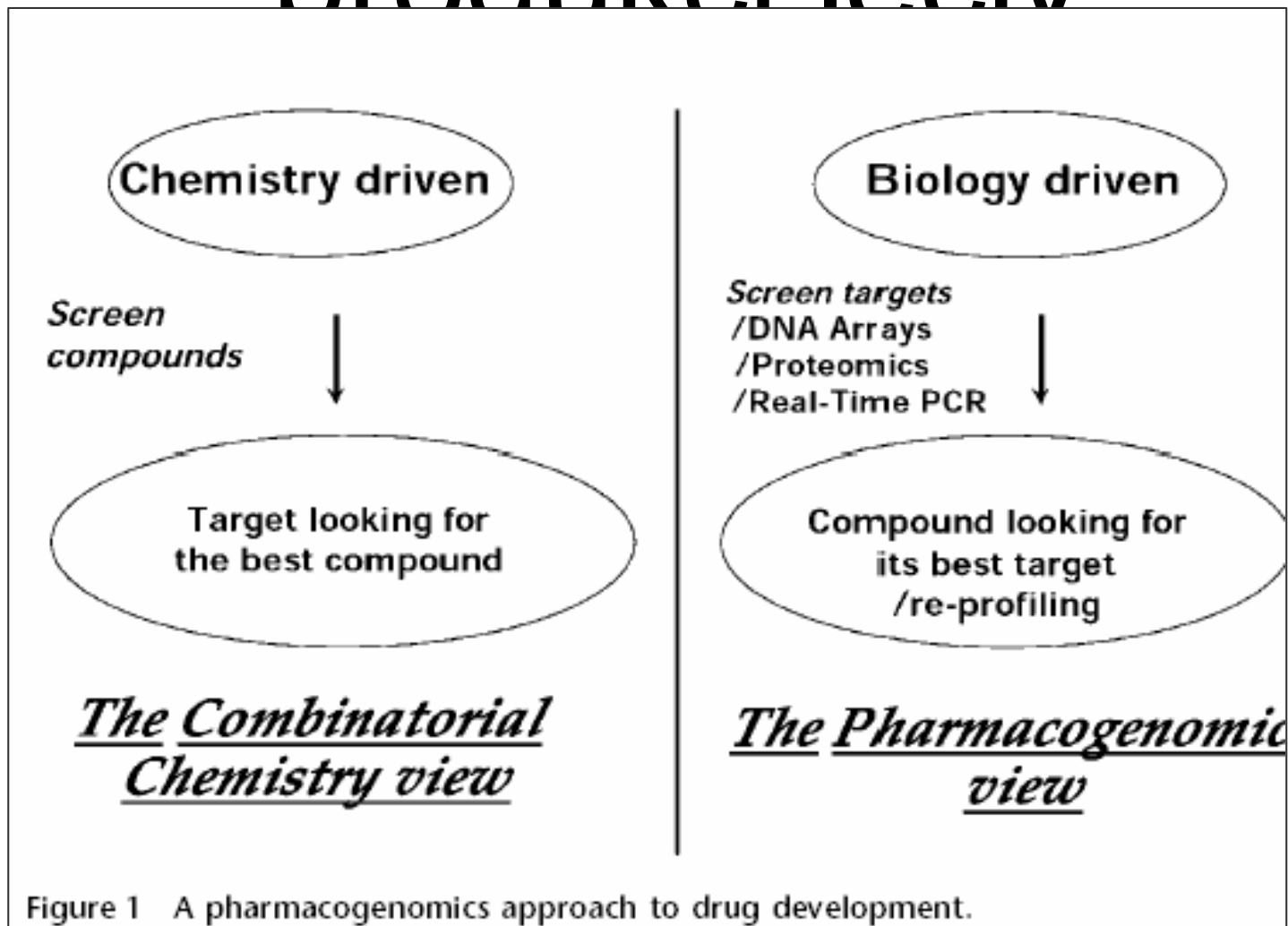
**Table 1** Terminology.

- 
- Pharmacogenetics
    - Differential effects of a drug – *in vivo* – in different patients, dependent on the presence of inherited gene variants
    - Assessed primarily genetic (SNP) and genomic (expression) approaches
    - A concept to provide more patient-/disease-specific health care
    - One drug – many genomes (*i.e.*, different patients)
    - Focus: patient variability
  - Pharmacogenomics:
    - Differential effects of compounds – *in vivo* or *in vitro* – on gene expression, among the entirety of expressed genes
    - Assessed by expression profiling
    - A tool for compound selection/drug discovery
    - Many “drugs” (*i.e.*, early-stage compounds) – one genome (*i.e.*, “normative” genome [database, technology platform])
    - Focus: compound variability
- 

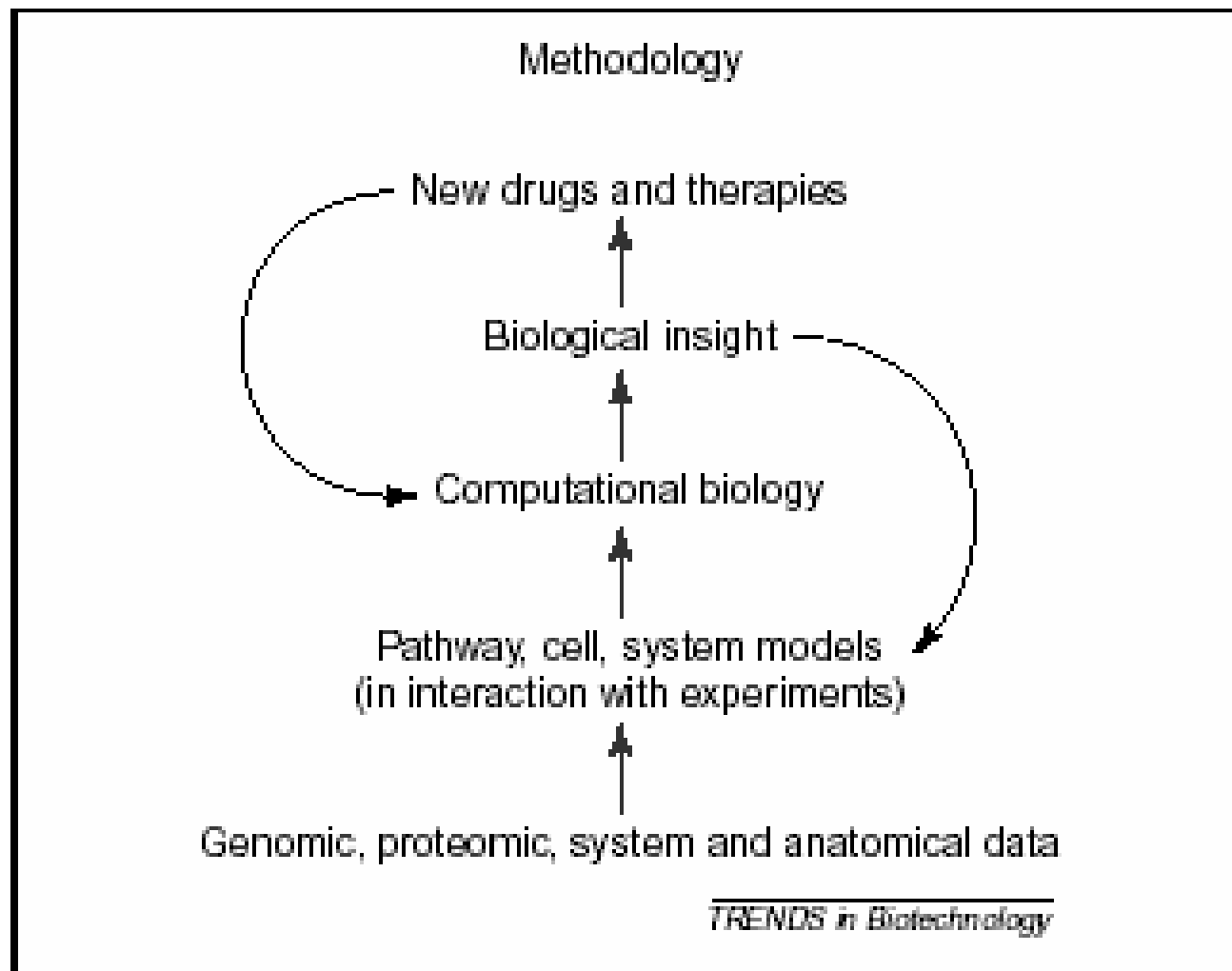
**Lindpaintner, 2003**

---

# Farmakogenomika v produkcii léčiv

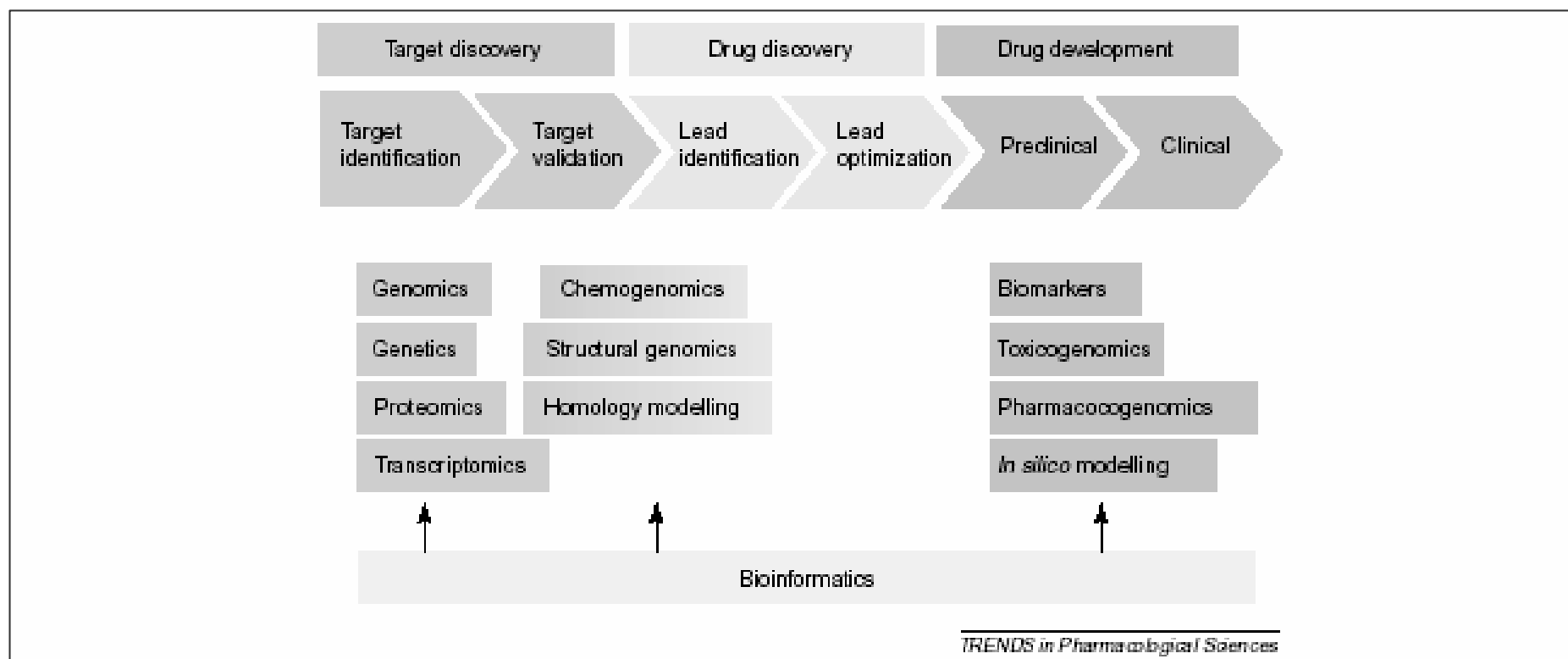


# Farmakogenomika v produkcii léčiv



Noble 2003

# Farmakogenomika v produkcii léčiv



Whittaker 2003

# Genomická revoluce a léčiva

(Drews, 2003)

- ❖ **Nové terče terapie**
- ❖ **Identifikace proteinů s významnými fyziologickými funkcemi**
- ❖ **Identifikace alel predisponujících k multifaktoriálním nemocem**
- ❖ **Poznání podstaty individuální odpovědi na léčiva**

# Integrace diagnostiky a terapie

(Ross, Ginsburg, 2002)

## ***Farmakogenetika a SNPs***

- ❖ **Testování predispozice k nádorům**
- ❖ **Predikce toxicity léčiv**
- ❖ **Predikce účinnosti léčiv**

## ***Farmakogenomika***

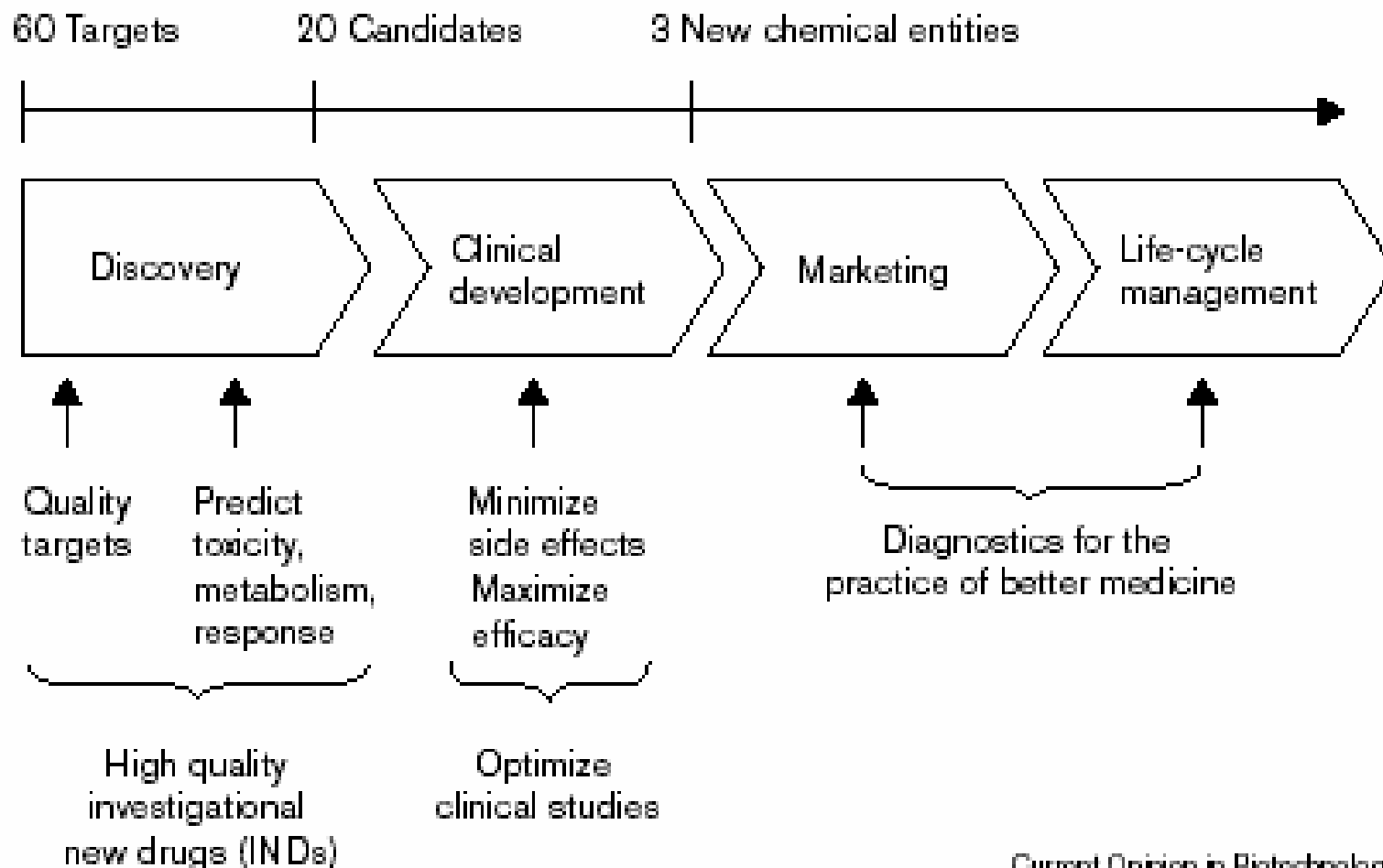
- ❖ **Transkripční profily**
- ❖ **Farmakodynamika**
- ❖ **Toxikogenomika**



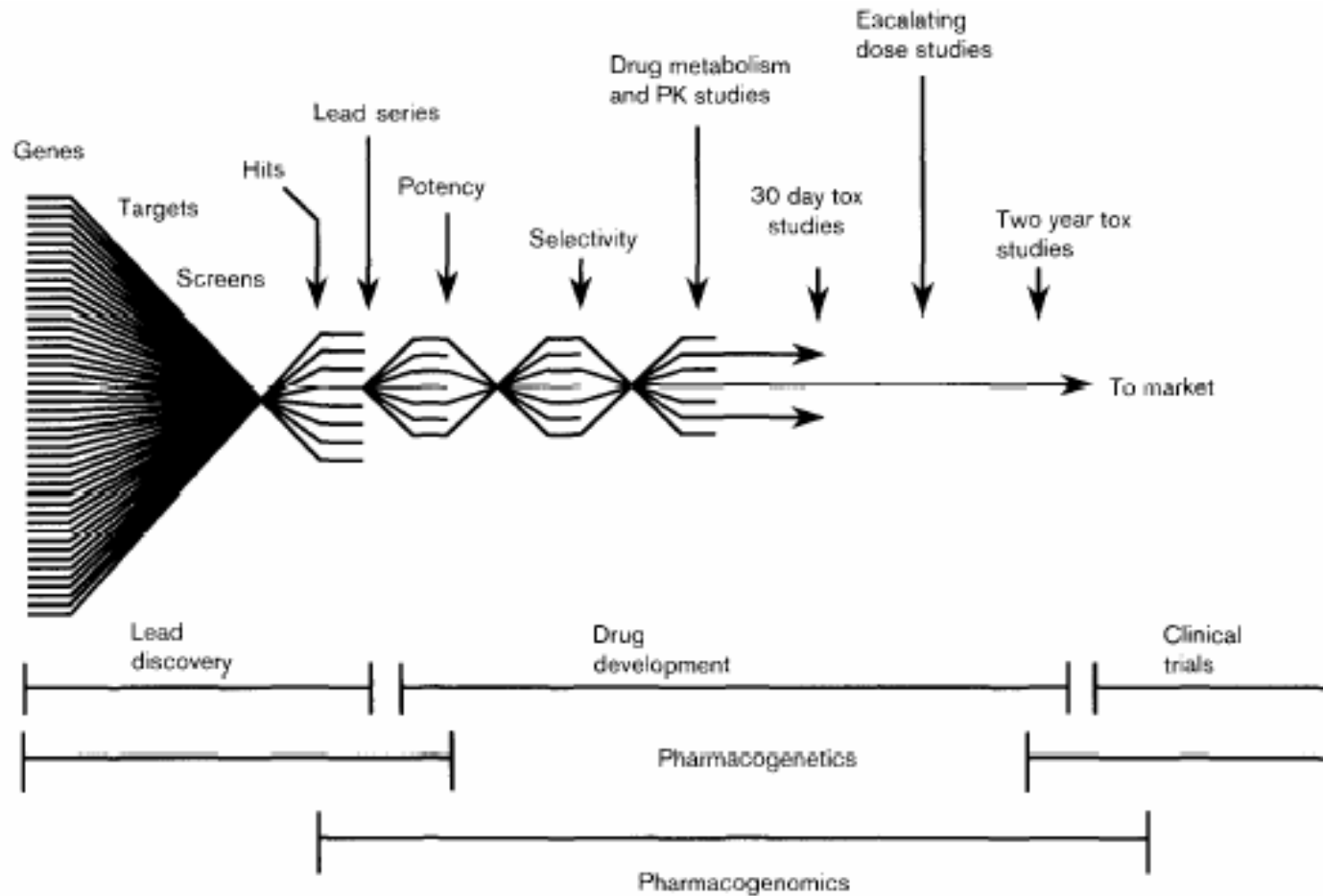
**Table 2. Some mid-size public and private company merger and acquisition transactions (2001- 2003)**

Date announced	Target name	Acquiror name	Transaction value (in US\$1000)	Target business description
16 Jan 2003	3 Dimensional Pharmaceuticals	Johnson and Johnson	88,000	3 Dimensional Pharmaceuticals is a drug company that has developed a technology that provides an accelerated methodology for small molecule discovery.
4 Dec 2002	Triangle Pharmaceutical	Gilead Sciences	406,900	Triangle Pharmaceuticals develops new drug candidates primarily in the antiviral area.
30 Nov 2002	Baxter Healthcare	Epic Therapeutics	100,000	Developer of proprietary drug delivery technology for the development and commercialization of extended-release human therapeutics.
27 Mar 2002	Martek Biosciences	Omega Tech	50,000	Developer of natural bioactive compounds (NBSs) that have nutritional and pharmaceutical applications. NBCs are molecules found in nature that provide preventive and/or therapeutic health benefits to both humans and animals.
18 Jul 2002	Genomic Solutions	Harvard Bioscience	25,854	Genomic Solutions designs, develops, manufactures, markets, and sells genomic and proteomic instrumentation, software, consumables, and services.
8 Jan 2002	MediChem Life Sciences	deCode Genetics	83,628	MediChem Life Sciences, a drug discovery technology and services company, offers a variety of integrated chemistry research and development capabilities to pharmaceutical and biotechnology companies. The company focuses on the study of protein structure and function.
7 Jan 2002	Matrix Pharmaceutical,	Chiron Corp.	58,995	Matrix Pharmaceuticals develops novel drug candidates for cancer. The company's product candidates are designed to improve the delivery of cancer drugs for more effective local treatment for solid tumors.
12 Jul 2001	Lexicon Genetics	Coelacanth	34,090	Developer of proprietary high-performance chemistry platform enabling the supply of novel drug-discovery compounds in the form of combinatorial chemistry libraries. The company's research focuses on enhancing drug discovery and pre-clinical development through the use of proprietary chemistry and filtering platforms which are used to create libraries of orally active NCEs.
13 Jun 2001	AXYS Pharmaceuticals	Celera Genomics Corp.	166,077	AXYS Pharmaceuticals integrates life science technologies with a focus on transforming gene discoveries into drugs. The company conducts a broad and diversified pipeline of research and development programs partnered with pharmaceutical companies.
Spring 2003	EOS Pharmaceuticals	Protein Design Laboratories	37,500	EOS has a focused genomics approach to identify abundant protein targets in cancer. Two antibodies at IND stage.

# Farmakogenomika v produkcii léčiv



# Farmakogenomika a farmakogenetika

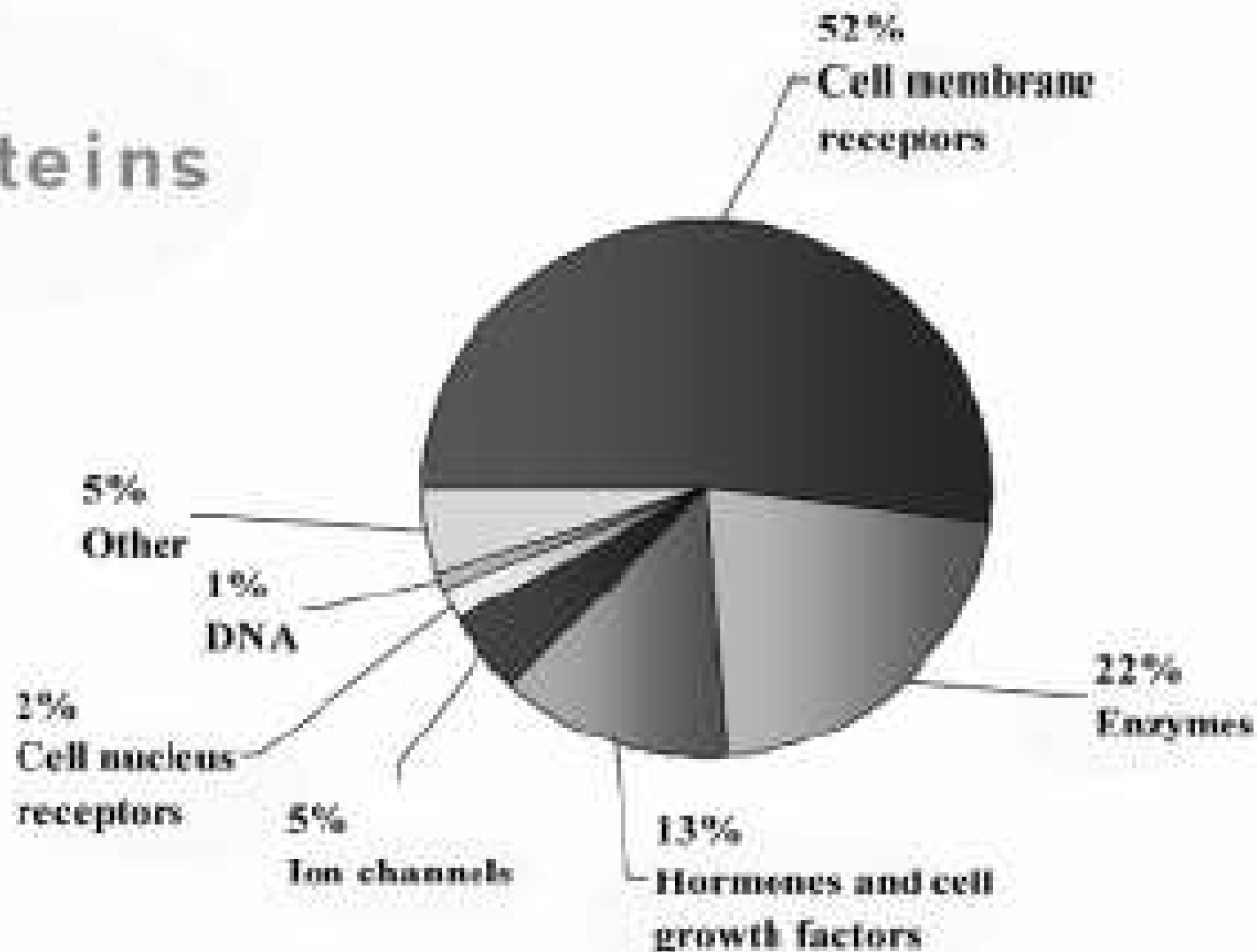


Current Opinion in Biotechnology

Bailey et al. 1998

# Molecular Targets of Drug Therapy: Classification According to Biochemical Criteria

Proteins



# Potenciál bioinformatiky

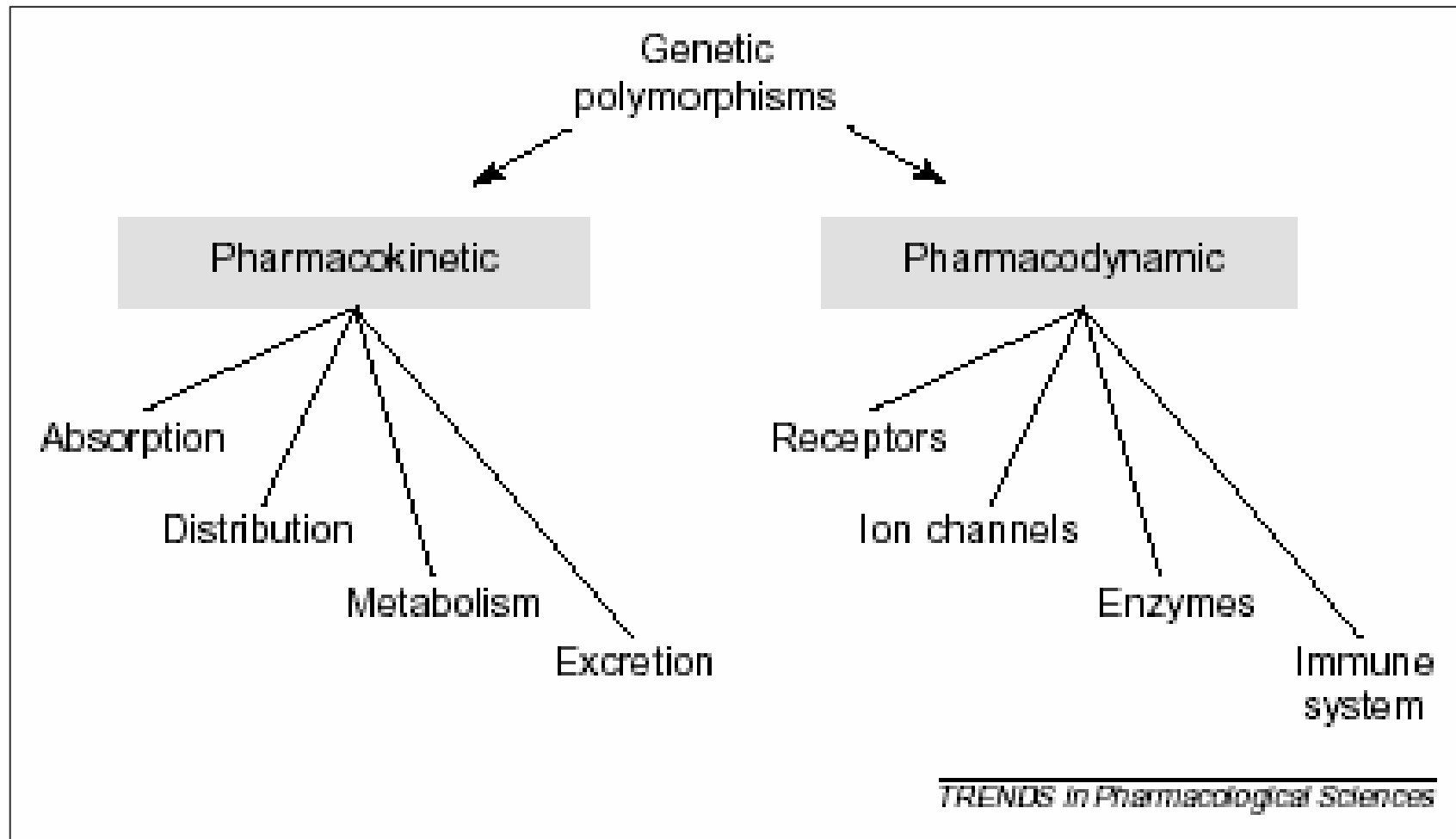
Table 1. Comparison of computational drug resistance phenotype with laboratory phenotyping\*

Protease Inhibitor	$\Delta E_{\text{bind}}$ Cutoff values (kcal/mol)		Sensitivity	Specificity	Kappa2	p
	Sensitive below	Resistant above				
Amprenavir <sup>†</sup>	0.7	1.4	86.7%	100%	0.907	<0.0001
Indinavir <sup>†</sup>	0.6	1.5	94.1%	100%	0.958	<0.0001
Nelfinavir <sup>†</sup>	0.7	1.0	60.6%	96.8%	0.567	<0.0001
Ritonavir <sup>†</sup>	0.7	1.4	100%	84.1%	0.754	<0.0001
Saquinovir <sup>†</sup>	0.6	1.1	68.4%	100%	0.752	<0.0001
Lopinavir <sup>†</sup>	0.3	0.7	100%	83%	0.755	<0.0001

\*Virologic PhenoSense<sup>®</sup> (Virologic, <http://www.virologic.com>).

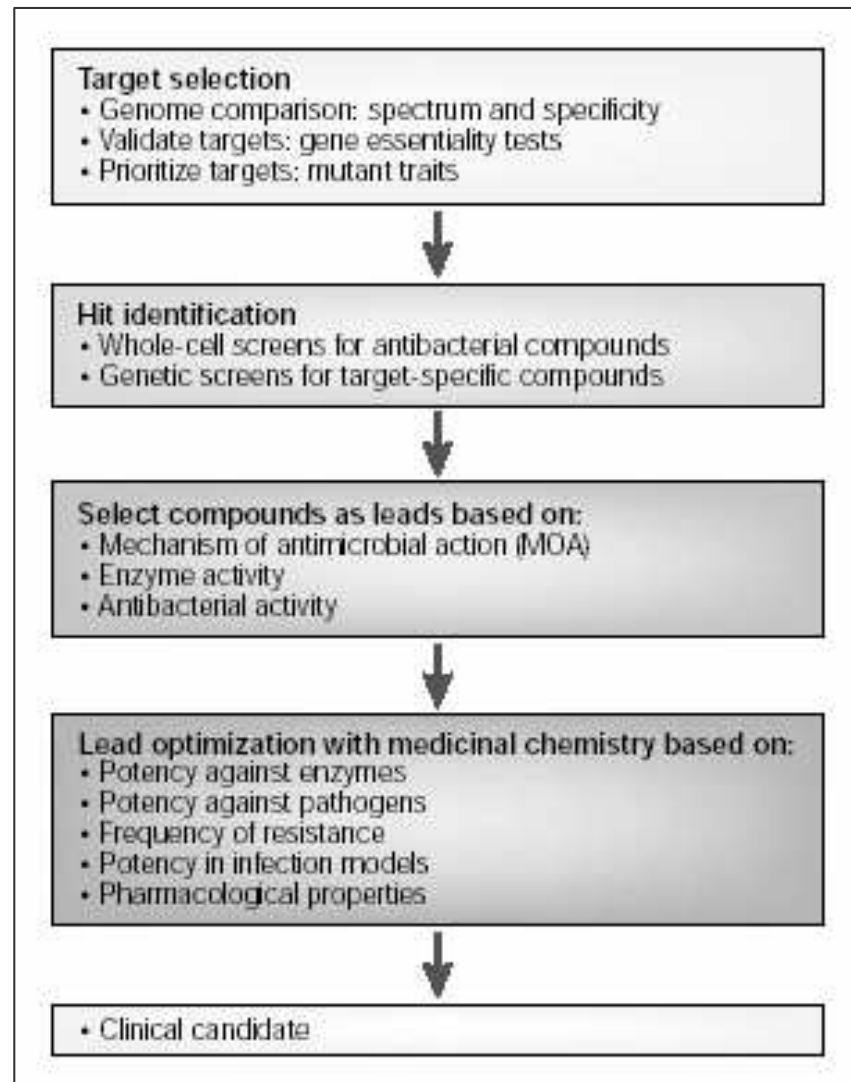
Kappa is a measure of inter-assay agreement: kappa >0.75: excellent agreement; 0.4 < kappa < 0.75: good agreement; kappa < 0.4: poor agreement [9].

# PHARMACOLOGICAL TIKA



*TRENDS In Pharmacological Sciences*

# Genomika patogenů: antimikrobiální léčiva



# **Farmakogenomika a transgenoze**

---

- **Rekombinantní produkty mikroorganismů**
  - **DNA vakcíny**
  - **Transgenní savci**
-



# REKOMBINANTNÍ PRODUKTY

---

- # *Hormony*
  - # *Vakcíny*
  - # *Působky imunitního systému*
  - # *Další (enzymy, léčiva...)*
-

# **Využití ve veterinární medicíně**

---

- **Diagnostika**
  - **Terapie**
  - **Profylaxe**
  - **Prevence**
-

# PRINCIP VAKCÍN

---

*Odstranění patogenity při  
zachování imunogenity*

---

# TYPY VAKCÍN

---

- # **1. generace**
  - # **2. generace** (*rekombinantní*)
  - # **3. generace** (*DNA*)
-

# VAKCÍNY 1. GENERACE

---

# *Živé atenuované*

# *Inaktivované*  
*(usmrcené)*

---

# **PRINCIP ATENUACE VAKCÍNY**

---

***M U T A C E***

***v genu/genech pro  
patogenitu***

---

# VAKCÍNY 2. GENERACE

---

- # *Podjednotkové*
  - # *Deleční*
  - # *Deleční markerové*
  - # *Živé chimérické*
  - # *Antiidiotypové*
-

# PODJEDNOTKOVÉ VAKCÍNY

---

*Gen kódující antigenní protein je vložen do bakterie, která následně produkuje čistý antigen*

---



# **DELEČNÍ VAKCÍNY**

---

***Cílenou mutagenezí je odstraněn  
gen/genová oblast zodpovědná  
za patogenní efekt***

---

# DELEČNÍ MARKEROVÉ VAKCÍNY

---

*Cílenou mutagenezí je odstraněn/vložen/  
nejen gen/genová oblast zodpovědná  
za patogenní efekt, ale i gen pro dobře  
zjistitelný antigenní protein (marker)*

*Lze tedy odlišit postinfekční a  
postvakcinační imunitu*

---

# **ŽIVÉ CHIMÉRIČKÉ VAKCÍNY**

---

*Do genomu vektoru je vložen  
gen/genová oblast kódující  
antigenní protein(y)*

---

# VAKCÍNY 3. GENERACE

---

*DNA vakcíny: do organismu se nevpravuje antigen, ale gen, který jej kóduje*

*DNA ==> RNA ==> Protein (cizí)  
==> Imunizace in vivo*

---

# DNA VAKCÍNY

---

## *Indikovány k využití když:*

- ‡ je antigenní protein obtížně purifikovatelný nebo je purifikací zničen*
  - ‡ antigenní protein není znám, i když známe gen*
  - ‡ protilátky produkované po DNA imunizaci mohou sloužit k purifikaci proteinu*
  - ‡ slabě imunogenní proteiny získají imunogenitu po fúzi s genem pro vysoce imunogenní protein*
-

# **MODULACE IMUNITNÍ ODPOVĚDI PŘI DNA IMUNIZACI**

---

**#*Geny pro cytokiny***

**#*Adjuvantní efekt DNA***

---

# Farmakogenomika a transgenoze

---

- Rekombinantní produkty mikroorganismů
  - DNA vakcíny
  - **Transgenní savci**
-

# TRANSGENNÍ SAVCI

---

- # *Genové konstrukty*
  - # *Genové konstrukty s tkáňově specifickými promotory*
-



# *Postup transgenoze*

---

- # Produkce konstruktů a získání embryí*
  - # Mikroinjekce do pronukleu*
  - # Transfer embryí*
-

# TRANSGENNÍ SAVCI

---

- #Genové konstrukty
  - #***Genové konstrukty s tkáňově specifickými promotory***
-

# **TRANSGENNÍ SAVCI**

---

*s tkáňově specifickými  
promotory:*

## ***BIOREAKTORY***

---

# Využití ve veterinární medicíně

---

- Diagnostika
  - Terapie
  - Profylaxe
  - **Prevence**
-

# Prevence

---

**Šlechtění na genetickou  
resistenci**

---

# Cíle personalizované medicíny

(Ross, Ginsburg, 2002)

- ❖ **Výběr optimálních cílů terapie**
- ❖ **Optimalizace dávkování**
- ❖ **Selekce a monitoring pacientů pro efektivnější klinické zkoušky**
- ❖ **Predikce individuální odpovědávosti a reakce na léčiva**
- ❖ **Redukce nákladů na výrobu léčiv**
- ❖ **Celkové zlepšení lékařské péče**