

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

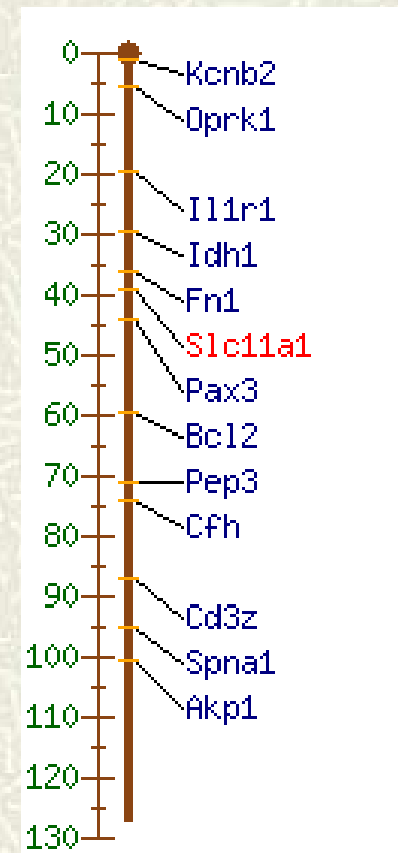
<http://locus.jouy.inra.fr>

<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.

Zmátení 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

Farmakogenomika v produkcii léčiv

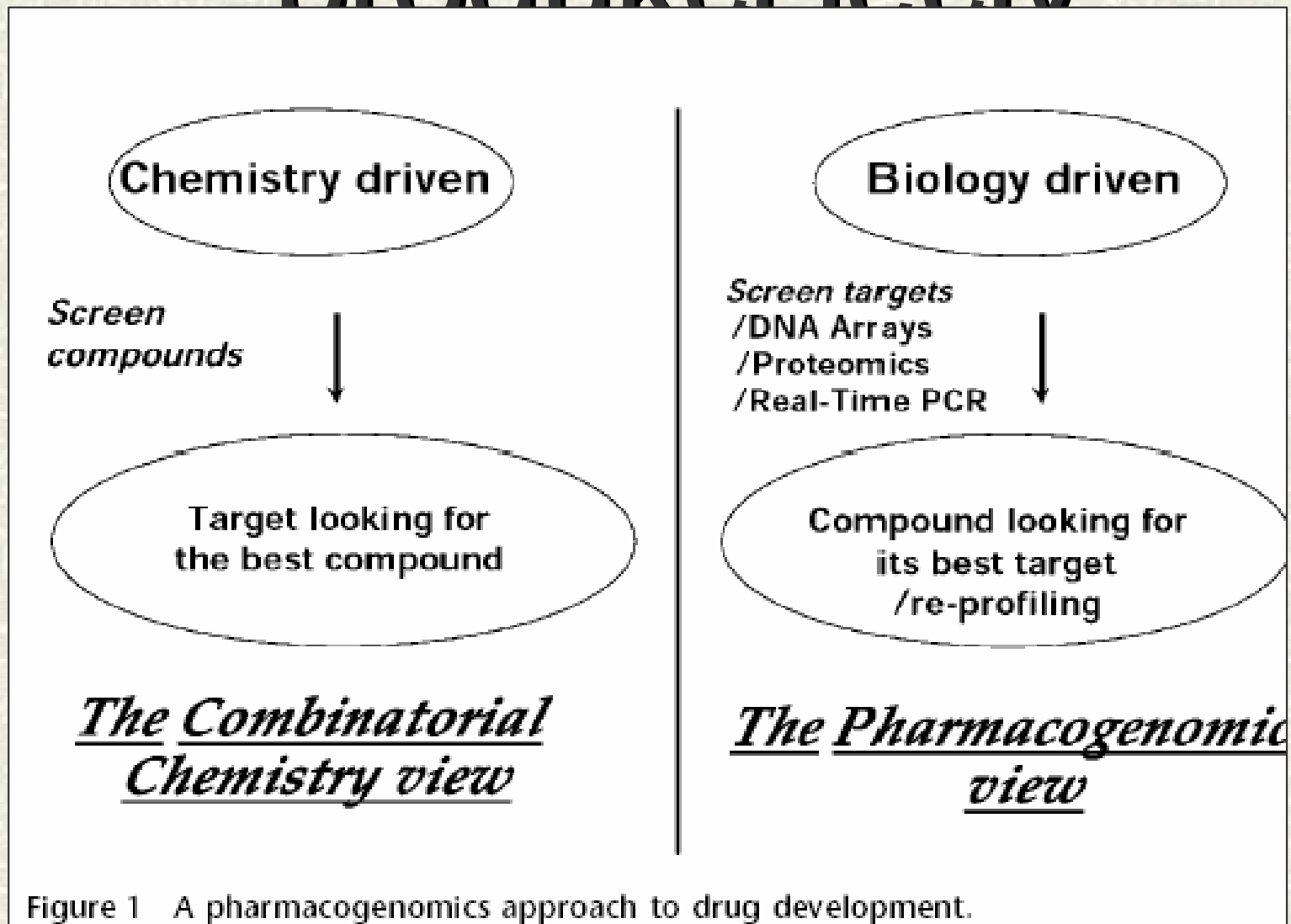
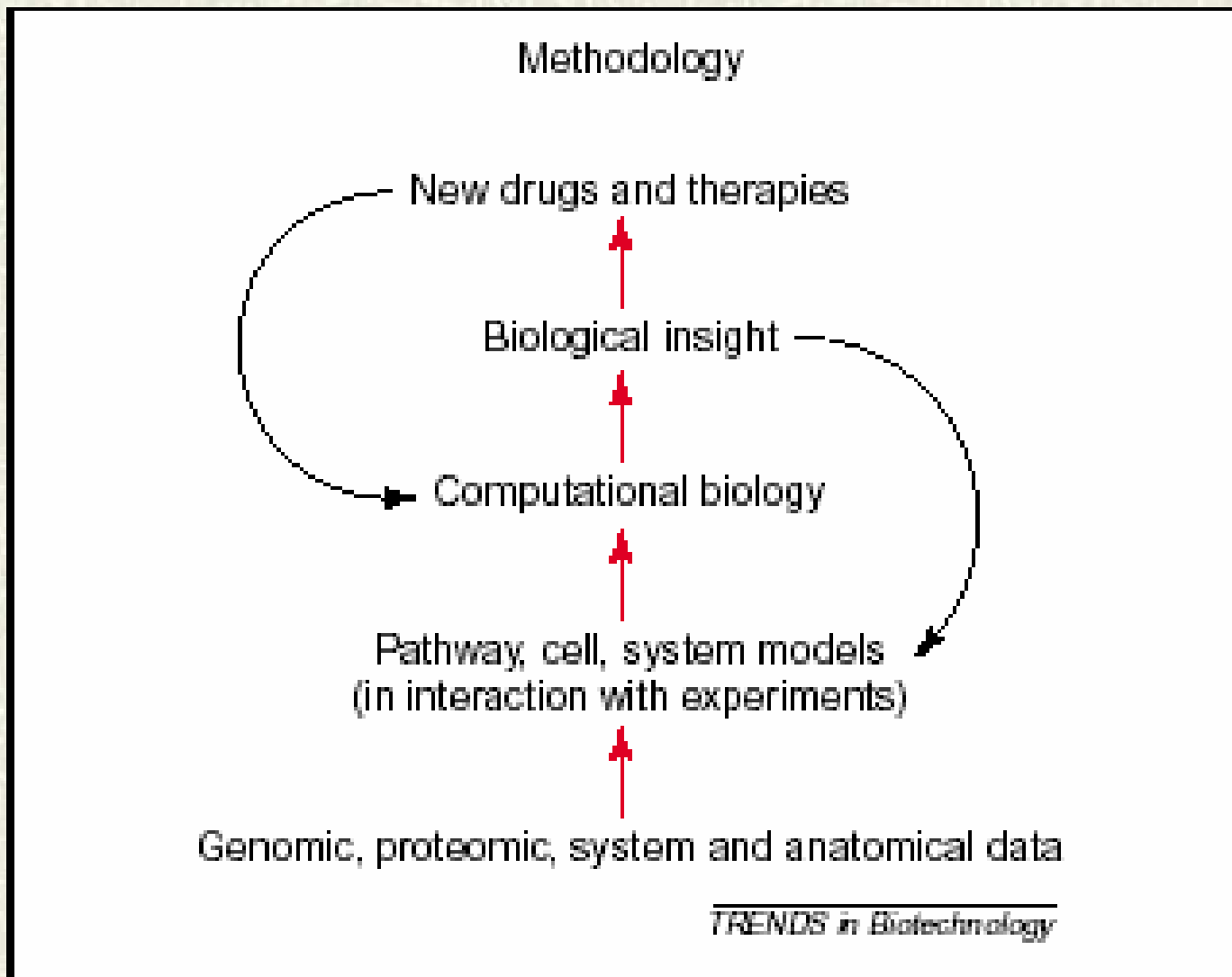


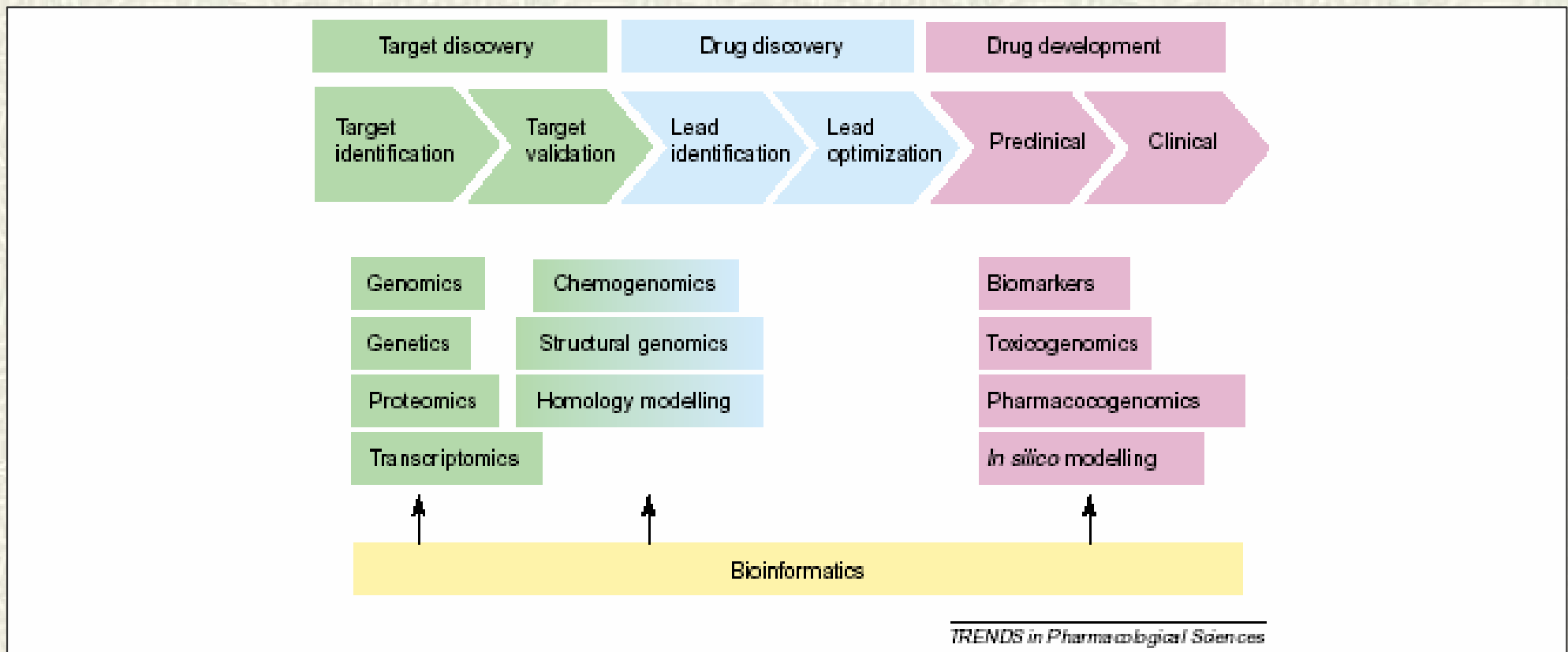
Figure 1 A pharmacogenomics approach to drug development.

Farmakogenomika v produkcii léčiv



Noble 2003

Farmakogenomika v produkcii léčiv



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**

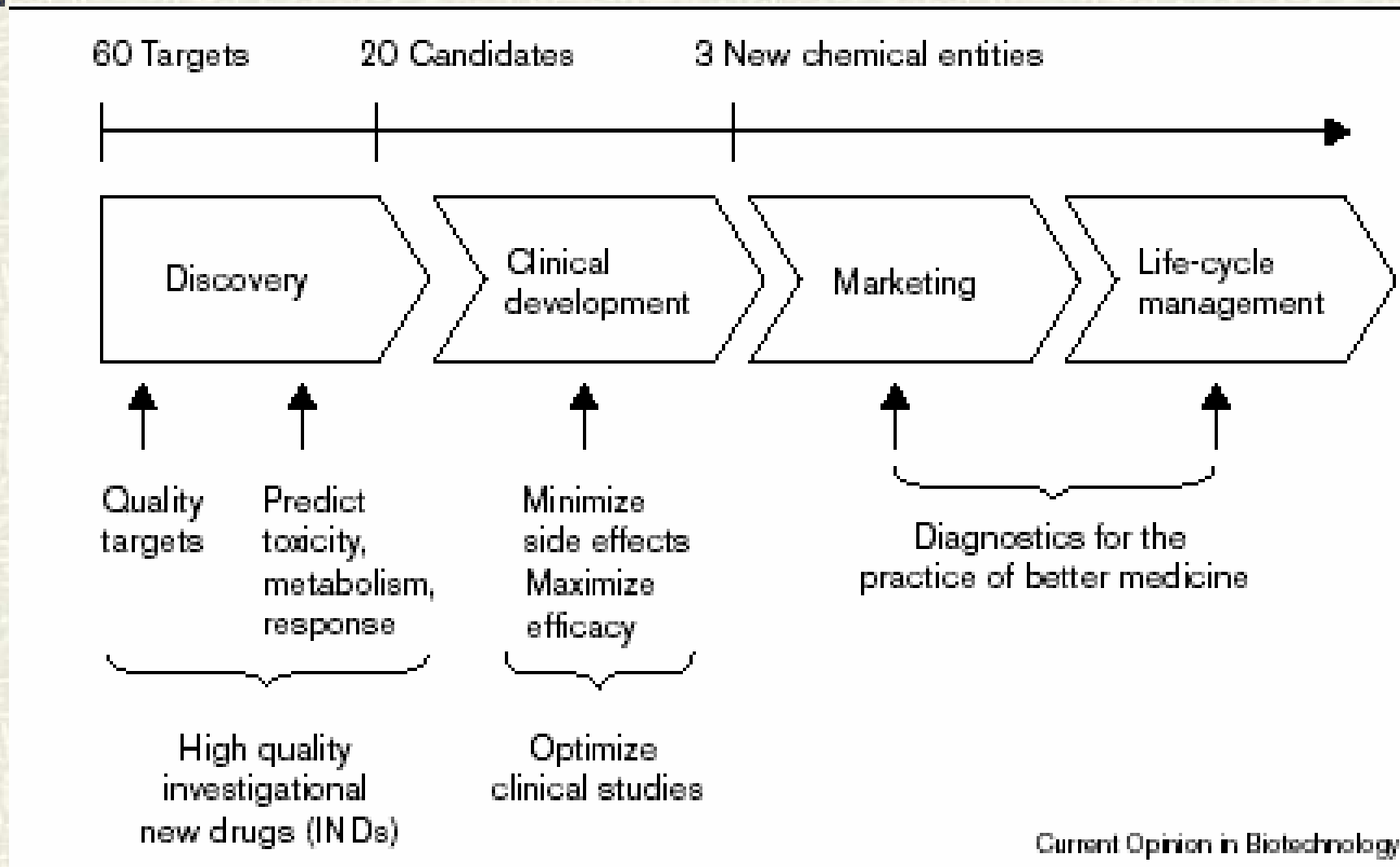
Farmakogenomika

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

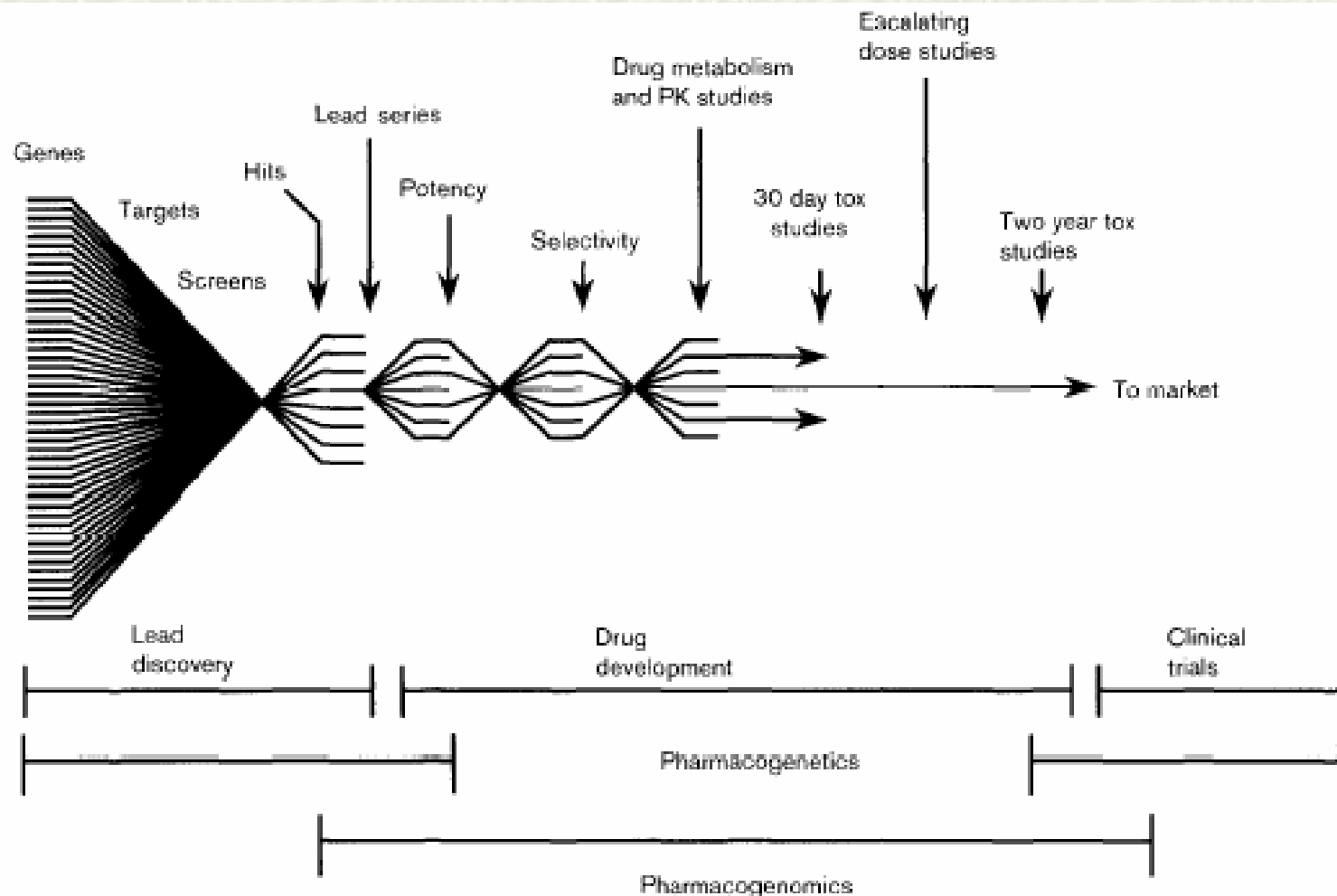
Table 2. Some mid-size public and private company merger and acquisition transactions (2001- 2003)

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

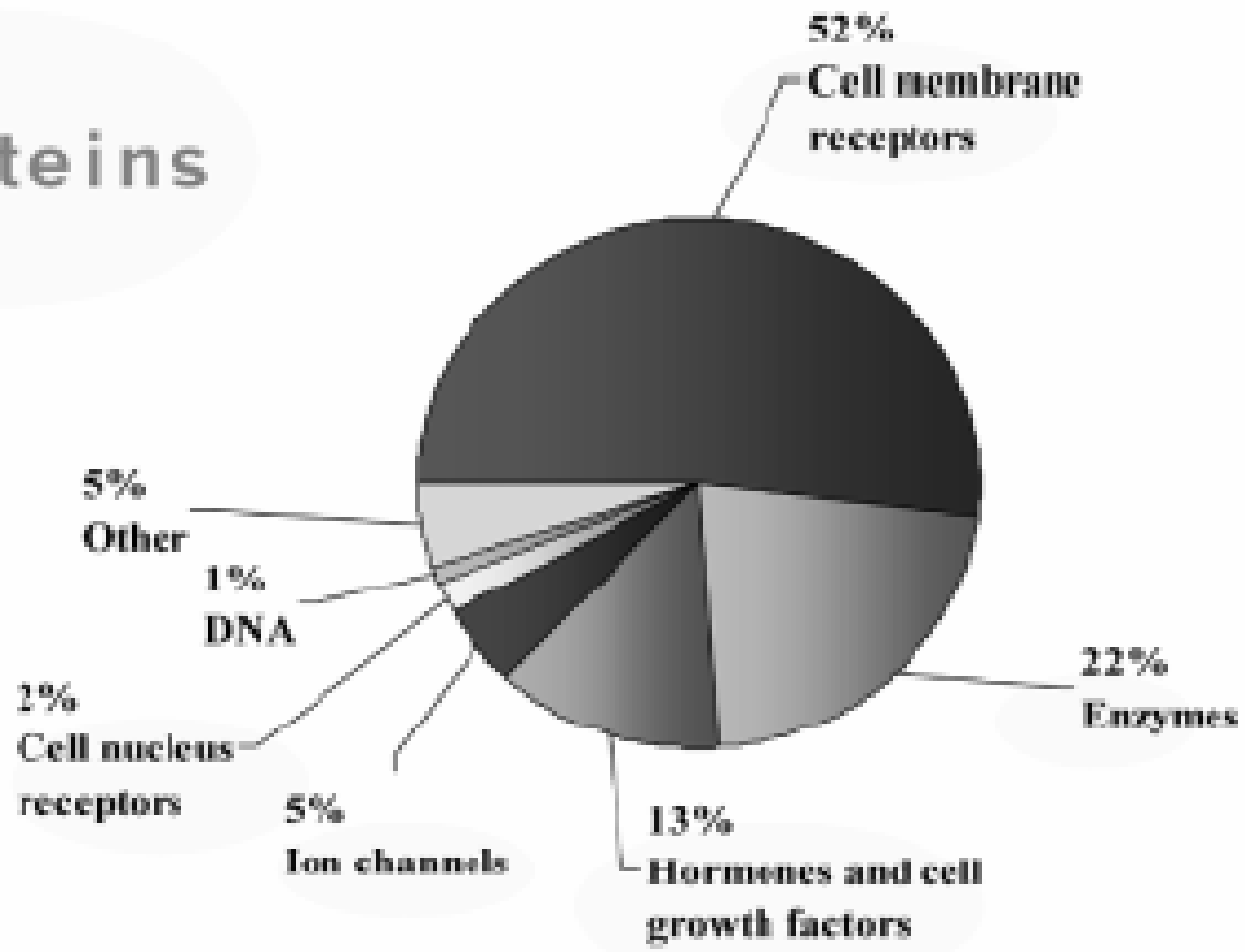


Farmakogenomika a farmakogenetika



Molecular Targets of Drug Therapy: Classification According to Biochemical Criteria

Proteins



Potenciál bioinformatiky

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

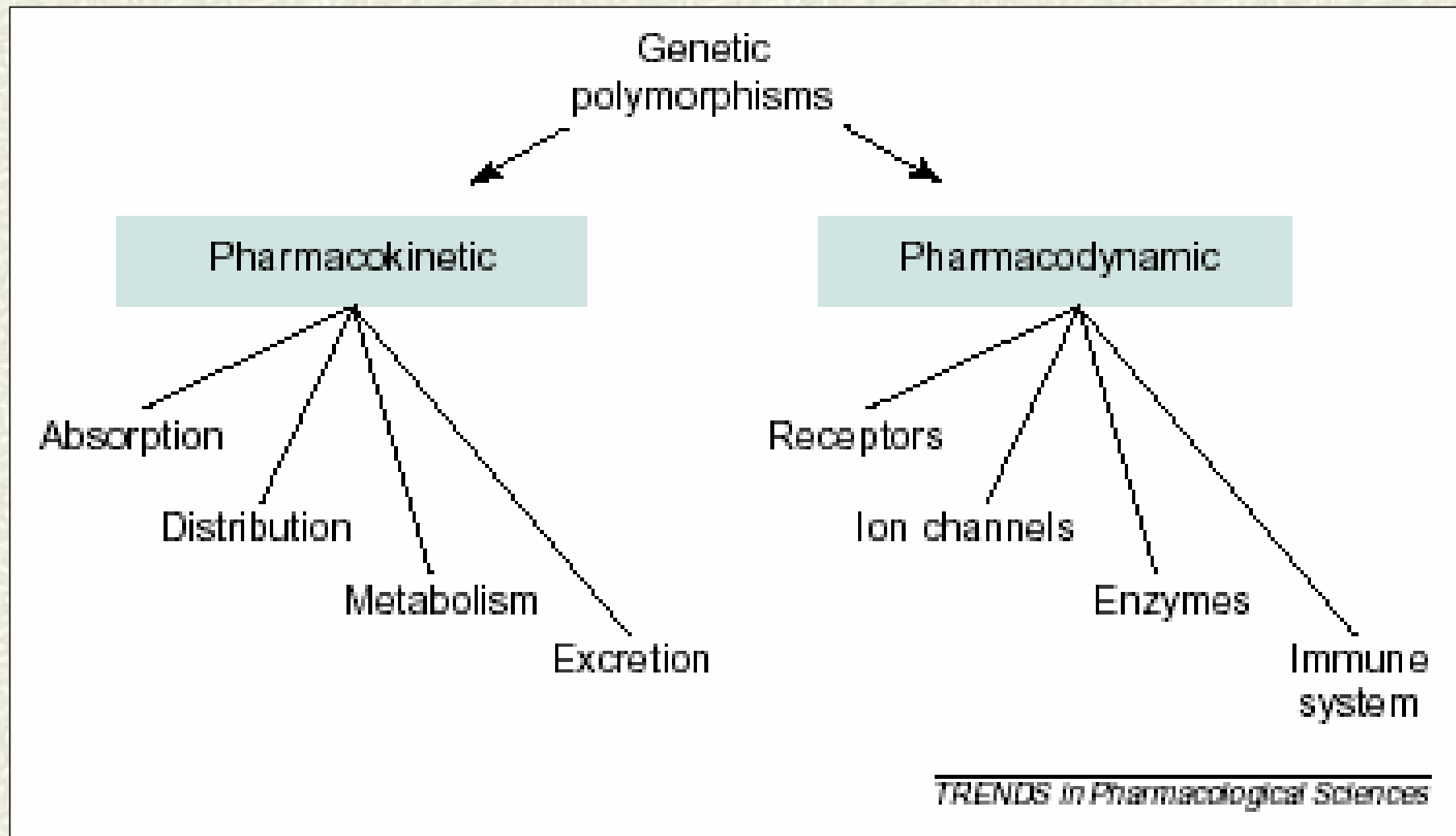
Protease Inhibitor	ΔE_{bind} Cutoff values (kcal/mol)		Sensitivity	Specificity	Kappa2	p
	Sensitive below	Resistant above				
Amprenavir [†]	0.7	1.4	86.7%	100%	0.907	<0.0001
Indinavir [†]	0.6	1.5	94.1%	100%	0.958	<0.0001
Nelfinavir [†]	0.7	1.0	60.6%	96.8%	0.567	<0.0001
Ritonavir [†]	0.7	1.4	100%	84.1%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

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

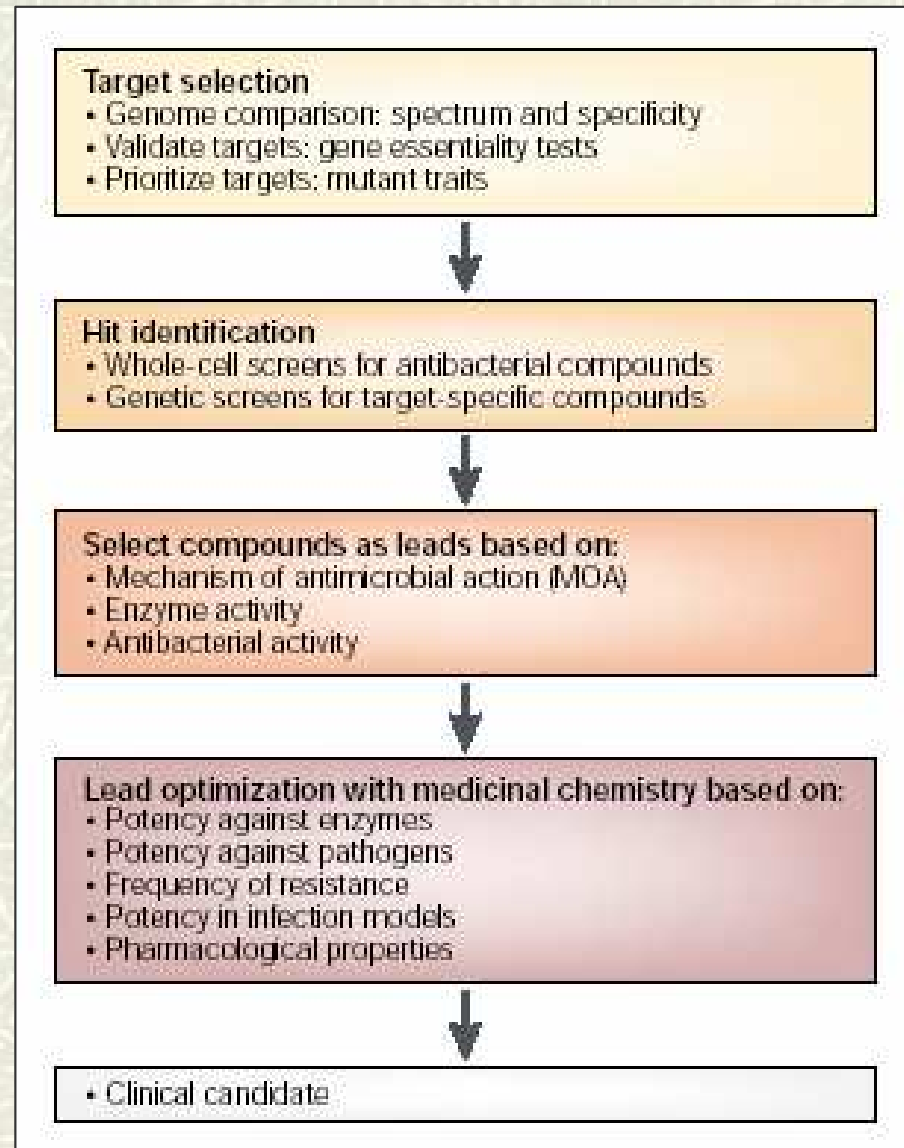
Kappa is a measure of inter-assay agreement: kappa >0.75: excellent agreement; 0.4 < kappa < 0.75: good agreement; kappa < 0.4: poor agreement [9].

PHARMACOGENETICS

TIKA



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 zjištělý 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

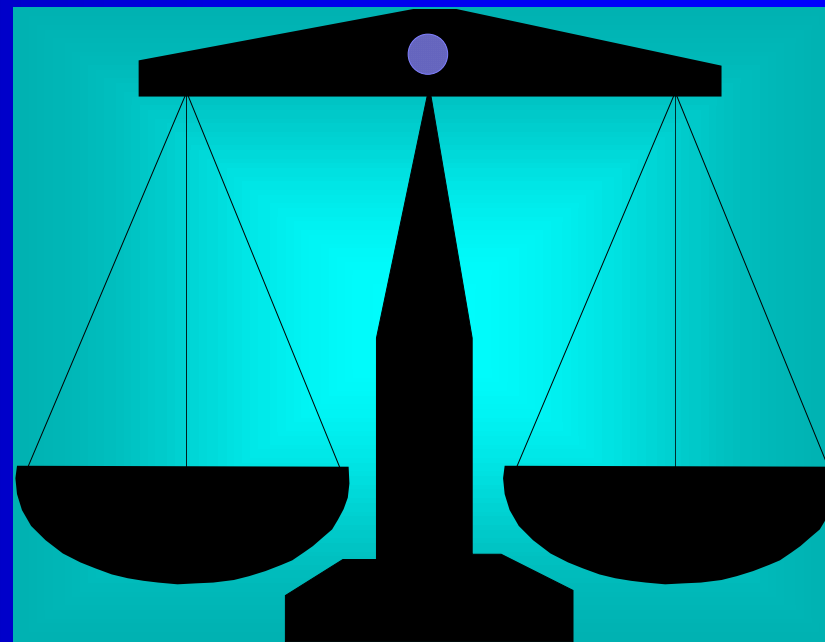
- Diagnostika
- Terapie
- Profylaxe
- **Prevence**

Prevence

**Šlechtění na
genetickou resistenci**

Metody kontroly zdravotního stavu zvířat

- **Medikamentózní léčba**
- **Vakcinace**
- **Eradikace**
- **Hygiena prostředí, DDD**
- **Šlechtění na resistenci**



Cíle personalizované medicíny

(Ross, Ginsburg, 2002)

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