

C7188 Úvod do molekulární medicíny 1/12

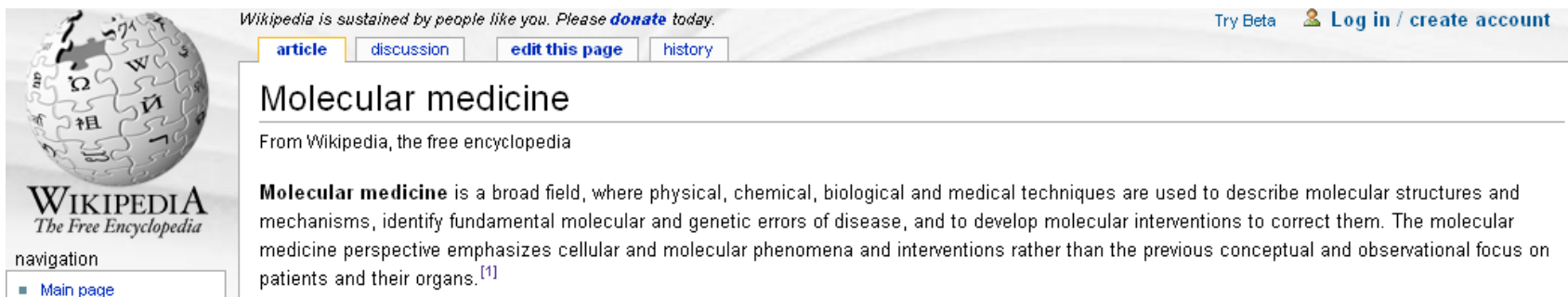


Definice
Historie
Obsah kurzu

RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.
Masarykův onkologický ústav
Lékařská fakulta Masarykovy univerzity
CEITEC



Vymezení pojmu MOLEKULÁRNÍ MEDICÍNA



Wikipedia is sustained by people like you. Please [donate](#) today. Try Beta [Log in / create account](#)

[article](#) [discussion](#) [edit this page](#) [history](#)

Molecular medicine

From Wikipedia, the free encyclopedia

Molecular medicine is a broad field, where physical, chemical, biological and medical techniques are used to describe molecular structures and mechanisms, identify fundamental molecular and genetic errors of disease, and to develop molecular interventions to correct them. The molecular medicine perspective emphasizes cellular and molecular phenomena and interventions rather than the previous conceptual and observational focus on patients and their organs.^[1]

navigation

- [Main page](#)

[1] Massoud TF, Gambhir SS, Trends in Molecular Medicine, 2007

MOLECULAR MEDICINE is

a branch of medicine that develops ways to diagnose and treat disease by understanding the way genes, proteins, and other cellular molecules work. Molecular medicine is based on research that shows how certain genes, molecules, and cellular functions may become abnormal in diseases such as cancer.

according to National Cancer Institute (NCI)

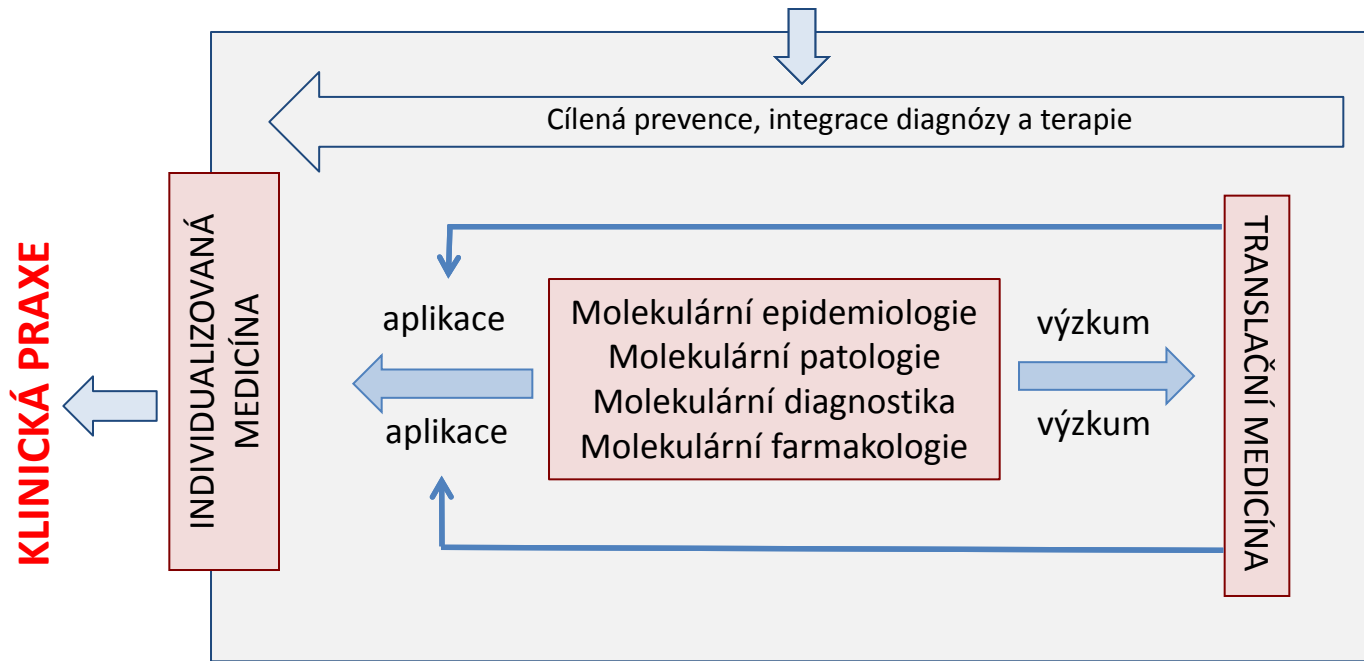
Molekulární medicína je obor založený na aplikaci poznatků a metod molekulární biologie do klinické medicíny vedoucí k cílené prevenci a vyššímu stupni integrace diagnózy a terapie.

Molekulární medicína je širší pojem, nesprávně synonymicky používané pojmy:


- ~ Personalizovaná medicína ~ individualizovaná medicína ~ „adresná“ medicína
- ~ Translační medicína („from bench to bedside“)

Zahrnuje obory jako farmakogenetika/genomika, nutrigenetika/genomika, ale také mikrobiologickou DNA diagnostiku, prenatální diagnostiku,...

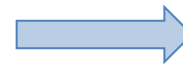
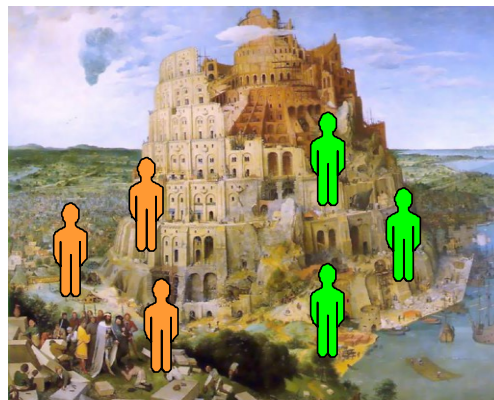
MOLEKULÁRNÍ MEDICÍNA



Pouze ilustrace
Myšleno pouze
jako stavba,
nikoliv
EU parlament!

 molekulární biolog

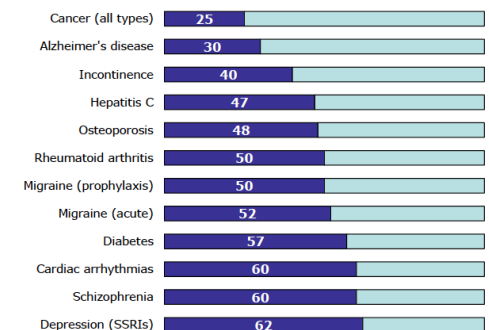
 lékař



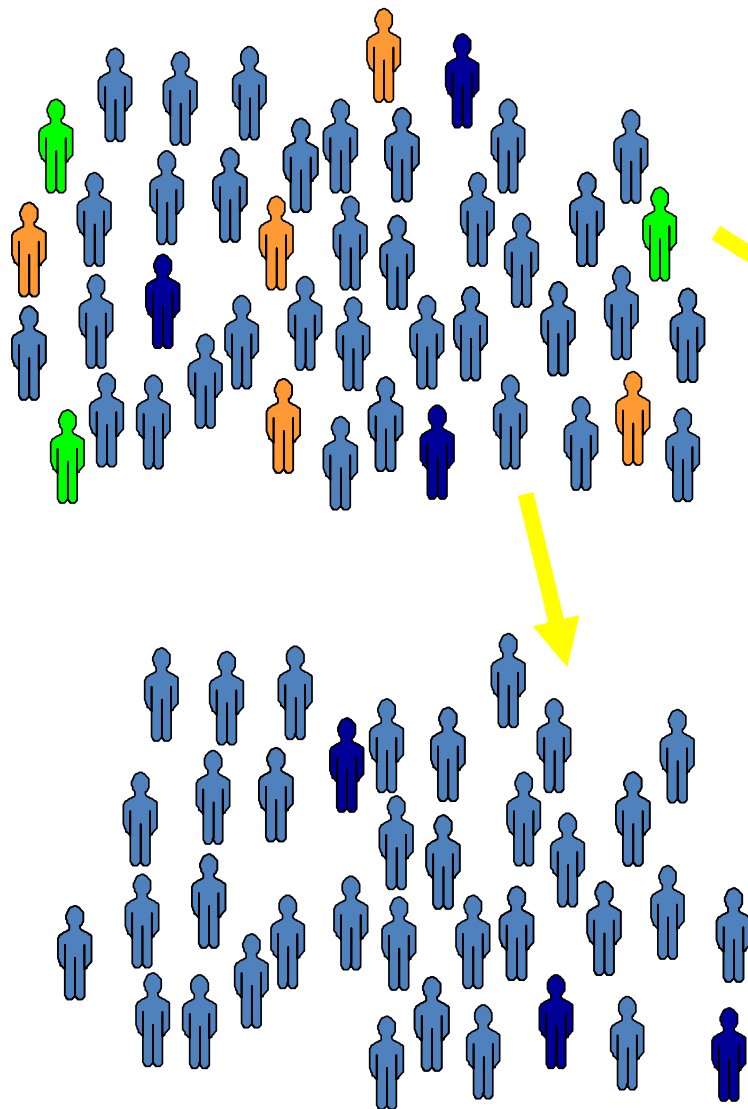
Koncepce a hlavní náplň oboru MOLEKULÁRNÍ MEDICÍNA

- 1) Identifikace individuálních genetických dispozic ke konkrétním chorobám a formulace preventivních opatření (molekulární epidemiologie, např. nutrigenomika)
- 2) Aplikace molekulárně-biologických metod do klinické diagnostiky (mikrobiologická DNA diagnostika, prenatální diagnostika,...)
- 3) Zdokonalení diagnostiky a přesnější formulace nozologických jednotek zohledňující jejich molekulární patologii
- 4) Identifikace nových terapeutických cílů (molekulárních struktur buňky) co nejvíce specifických pro dané onemocnění
- 5) Příprava léčiv nové generace (21st century therapeutics, cílená léčba, buněčná terapie, genová terapie,...)
- 6) Individualizace léčby na základě genetického pozadí jedince
- 7) Zdokonalení a zrychlení transferu technologií z laboratoří k lůžku pacienta (from bench to bedside)
- 8) Bioetika a právo

INTEGRACE DIAGNÓZY A TERAPIE!!!

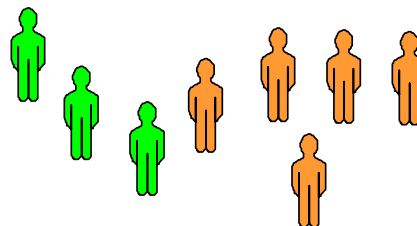


Pacienti se stejnou diagnózou



INTEGRACE DIAGNÓZY A TERAPIE

Pacienti odpovídající na léčbu
bez znaků závažné toxicity



~~Dogma JEDNA NEMOC = JEDNA LÉČBA~~

Pacienti neodpovídající na léčbu
nebo vykazující závažnou toxicitu

Zrušení dogmatu JEDNA NEMOC=JEDNA LÉČBA

Nosologická jednotka je dnes definována jako **konkrétní příčina, která vede k rozvoji typického souboru příznaků**. Tato „konkrétní“ příčina ovšem v naprosté většině případů není definována na molekulární úrovni.

Neexistují dva naprosto stejné případy těžké nemoci

Jen velmi malá část lidských nemocí má jednoduchou, dokonce jedinou příčinu (některé dědičné nemoci a závažné infekce)

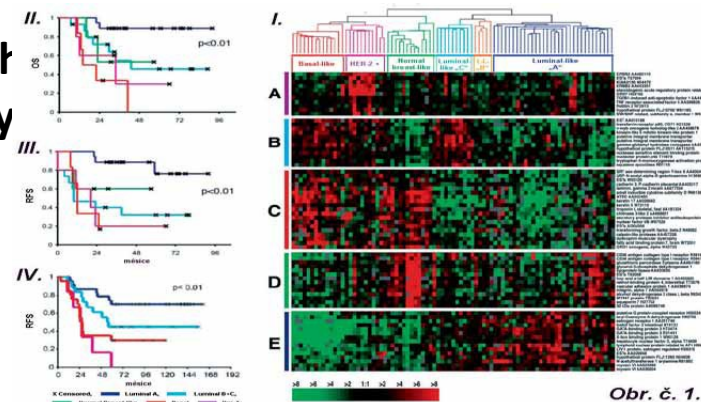
I zde - hemofilie, tuberkulóza a AIDS kolísají individuální příznaky tak značně, že je nutné hovořit pouze o celkovém klinickém obrazu

Sorlie et al, PNAS, 2001

1. Genetické dispozice ovlivňují průběh téměř všech
2. Mohou existovat rozdílné molekulární podtypy

Existuje pět molekulárních podtypů karcinomu prsu

Příklad molekulární klasifikace karcinomu prsu



Obr. č. 1.

Zrušení dogmatu JEDNA NEMOC=JEDNA LÉČBA

Nejsou dvě léčby stejné = účinky jednoho léčiva se liší v závislosti na genetickém pozadí jedince = farmakogenetika, farmakogenomika

Volba správné terapie nikoliv pouze na základě diagnózy, ale také vzhledem ke schopnosti organismu nakládat s příslušnou látkou (vliv genetiky, vliv prostředí – interakce složek potravy)

Farmakokinetika – např. metabolická schopnost organismu (CYP2D6, DPD)

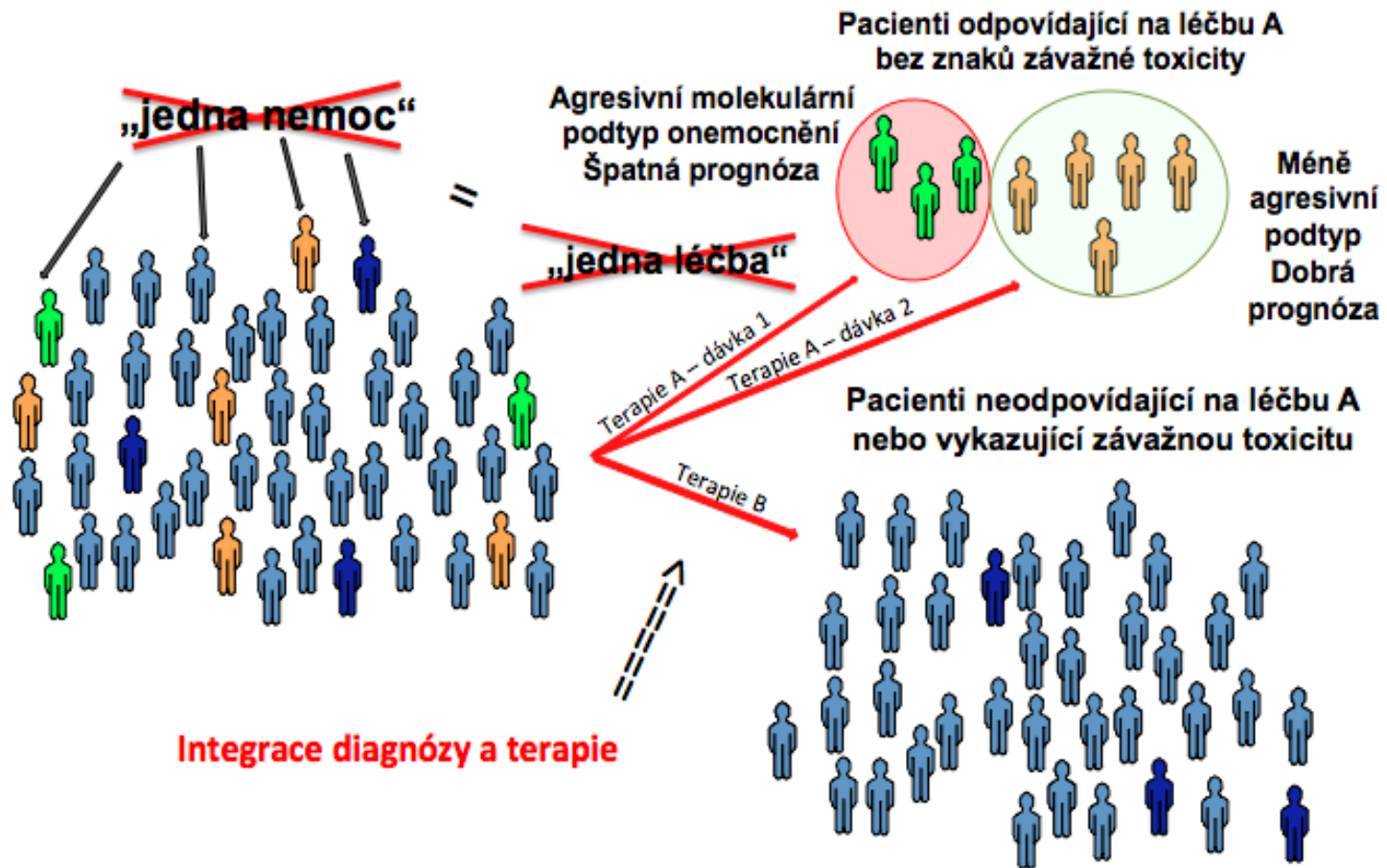
→ toxicita, rezistence

Farmakodynamika – přítomnost molekulárních změn

→ rezistence

Předpoklad farmakogenetiky a farmakogenomiky:

Genetické změny (prediktivní markery) spojené s fenotypy toxicity a rezistence jsou předem identifikovatelné.



INTEGRACE DIAGNÓZY A TERAPIE!!!



Copyright © 2005 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Drug Discovery

Proč je investováno tolik financí do výzkumu a vývoje v oblasti MOLEKULÁRNÍ MEDICÍNY?



***„If it were not for the great variability among individuals,
Medicine might be a Science not an Art“***

Sir William Osler, The Principles and Practice of Medicine, 1892

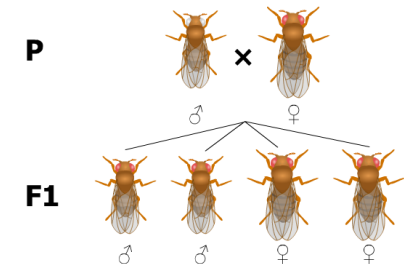
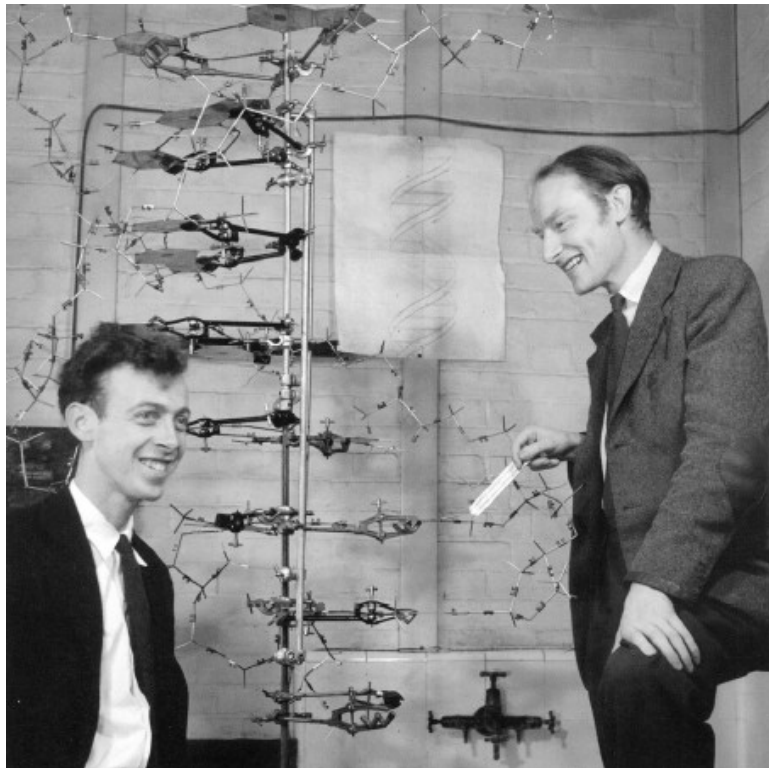
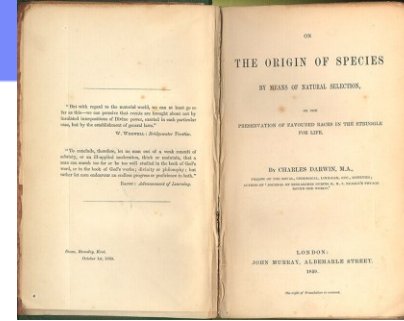
Table 1.2 Molecular medicine and some Nobel Prize winners (1958–2004)^a

Year	Recipients	Subject
1958	G W Beadle, E L Tatum and J Lederberg	Regulation and genes, and genetic recombination in bacteria
1959	S Ochoa, A Kornberg	<i>In vitro</i> synthesis of nucleic acids
1962	J D Watson, F Crick, M H F Wilkins	Structure of DNA
1965	F Jacob, A L Woff, J Monod	Genetic control enzyme and virus synthesis
1968	R W Holley, H B Khorana, M W	of the genetic code
1975	D Baltimore, H Temin and R Dul	riptase and oncogenic viruses
1978	W Arber, D Nathans, H D Smith	lonucleases
1980 ^a	P Berg and W Gilbert, F Sanger	st recombinant DNA molecule and DNA sequencing
1989	J M Bishop, H E Varmus	
1989 ^a	S Altman, T R Cech	es
1993	R Roberts, P Sharp	
1993 ^a	K Mullis and M Smith	Polymerase chain reaction (PCR) and site directed mutagenesis
1995	E Lewis, C Nüsslein-Volhard, E Wieschaus	Genetic mechanisms in early embryonic development
2001	L H Hartwell, R T Hunt, P M Nurse	Key regulators of the cell cycle
2002	S Brenner, J E Sulston, H R Horvitz	Genetic regulation of organ development and programmed cell death
2004	R Axel, L B Buck	Sense of smell including the genes involved in the olfactory system

^aNobel Prize in Chemistry; all others Nobel Prize in Physiology or Medicine.

Historie molekulární medicíny – „počátky“

1715 Giovanni Battista Morgagni, 1858 Rudolf Virchow
1859 Charles Darwin, 1865 Gregor Mendel,
1910 Thomas Hunt Morgan, 1944 Barbara McClintok



1953 – James D. Watson a Francis Crick
– sekundární struktura DNA

Nobelova cena – 1962

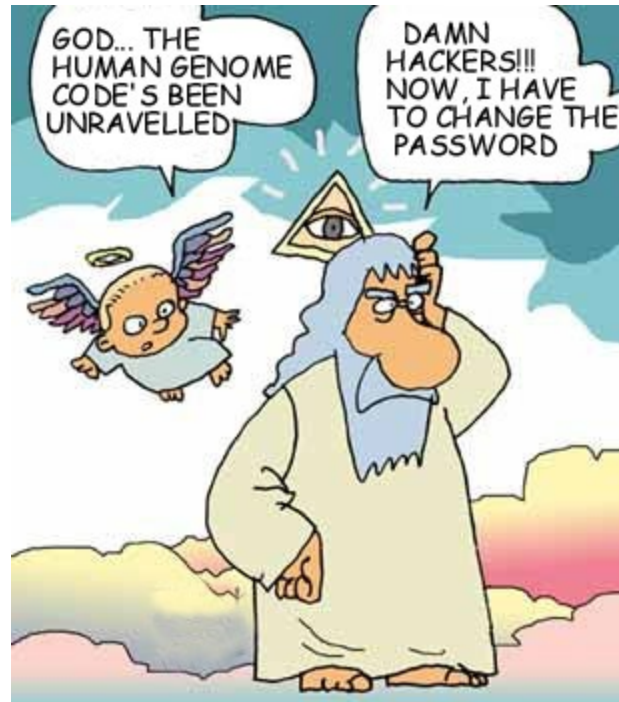
1957 – Francis Crick a George Gamov
CENTRÁLNÍ DOGMA molekulární biologie

1966 – Marshall Nirenberg, Heinrich Mathaei a Severo Ochoa rozluštili genetický kód



Marshall Nirenberg

Nobelova cena 1968



Paul Berg

1970 David Baltimore izoloval enzym reverzní transkriptázu z RNA retroviru

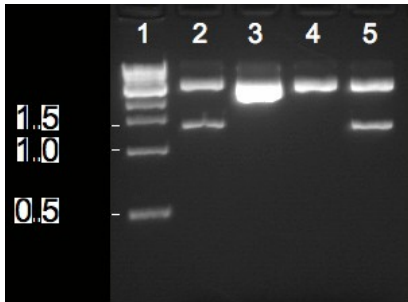
1972 Paul Berg vytvořil první rekombinantní molekulu DNA

1974 Paul Berg navrhuje v Science dobrovolné moratorium na techniky rekombinantní DNA

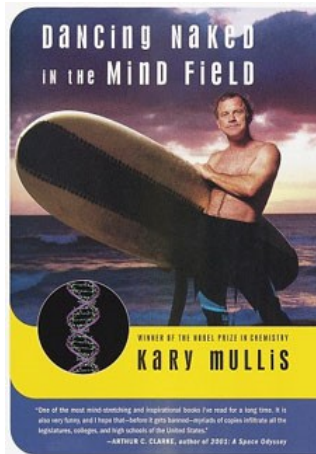
1974 Frederick Sanger zavedl metodu sekvenace DNA

1976 První biotechnologická společnost založená v Kalifornii GENENTECH, Inc – první lék připravený in vitro pomocí genového inženýrství – lidský inzulin uvedený na trh 1982

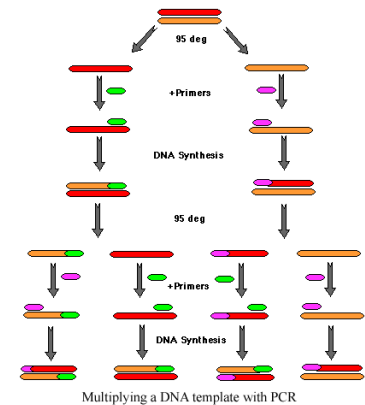
1978 David Botstein zavedl metodu polymorfizmu délky restričních fragmentů (restriction fragment length polymorphisms-RFLP)
 Zásadní metoda pro identifikaci jednonukleotidových polymorfizmů (SNPs)



EcoR1 – GAATTC
 Restriční endonukleázy



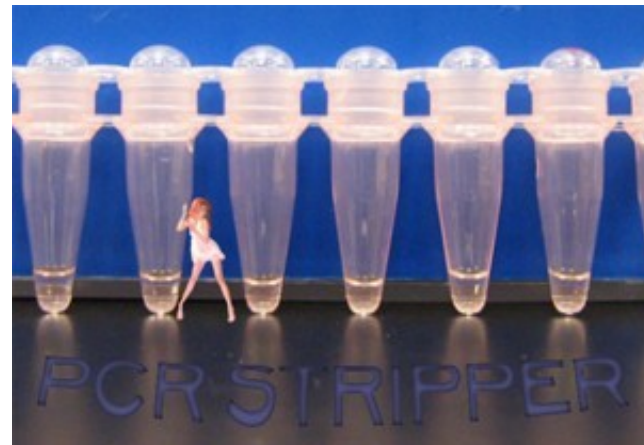
1983 Kary Mullis v Cetus Corporation zavedl polymerázovou řetězovou reakci (PCR)



Kary Mullis s hvězdou seriálu CSI: Las Vegas
 Marg Helgenberger

The PCR Song

There was a time when to amplify DNA,
You had to grow tons and tons of tiny cells.
Then along came a guy named Dr. Kary Mullis,
Said you can amplify in vitro just as well.
Just mix your template with a buffer and some primers,
Nucleotides and polymerases, too.
Denaturing, annealing, and extending.
Well it's amazing what heating and cooling and heating will do.
PCR, when you need to detect mutations.
PCR, when you need to recombine.
PCR, when you need to find out who the daddy is.
PCR, when you need to solve a crime.
(repeat chorus)



Historie molekulární medicíny – moderní éra 1980s-2000s

Geny a nádorová onemocnění

1910 Peyton Rous popsal význam viru v etiologii sarkomu kuřat
Rous Sarcoma Virus (RSV)

Počátkem osmdesátých let, byl klonován segment DNA z nádorové linie močového měchýře, který vykazoval schopnost indukovat neoplastickou transformaci v jiných buňkách

=**ONKOGEN**

Nobelova cena, 1989



J. Michael Bishop

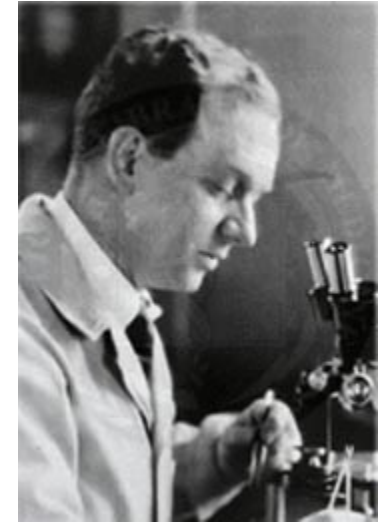


Harold E. Varmus

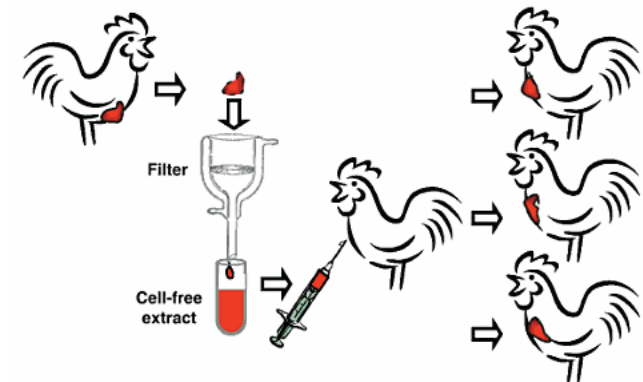
Onkogeny jsou defektní formy proto-onkogenů (RSV)

Nádorové supresory

2001- Nobelova cena
 L Hartwell, R Hunt, P Nurse
 regulátory buněčného cyklu



Peyton Rous,
 Nobelova cena 1966



Historie molekulární medicíny – moderní éra 1980s-2000s

Mutační analýza

Počátkem devadesátých let se objevují automatické sekvenátory (příliš nákladné)

Nejpoužívanější jsou stále metody založené na PCR

RFLP – polymorfismus délky restrikčních fragmentů

SSCP – polymorfismus konformace jednořetězcové DNA

DGGE – elektroforéza v gradientovém denaturačním gelu

Na trhu se objevují komerční DNA kity – diagnostika

Genová terapie

1987 – první rekombinantní DNA vakcína pro hepatitidu B, vytvořená inzercí segmentu virové DNA do kvasinkového vektoru

1990 – první podání genové terapie (retrovirové vektory s funkčním enzymem) u pacientky s ADA imunodeficiencí

Klinická studie se SCID X1 imunodeficiencí u 14 dětí (u 2 došlo k rozvoji ALL)

Vývoj nových virových i nevirálních vektorů

S. Altman a T. Cech – objev Ribozymů

1997 – Ian Wilmut – TVŮRCE DOLLY



Ovečka Dolly (1997-2004)



Somatická buňka dospělé ovce byla sloučena s neoplodněným enukleovaným oocytem jiné ovce



Makak Neti a Ditto
Autor Don Wolf, 1997

Historie molekulární medicíny – moderní éra 1980s-2000s

Polymorfizmy DNA

Za geneticky polymorfní je považován znak s nejméně dvěma geneticky podmíněnými variantami v jedné populaci, které se nachází v takových frekvencích, že i zřídka má frekvenci alespoň 1%.

Mezi lidmi je přibližně 99,9% shoda v sekvenci DNA

Zbývajících 0,1% nás činí jedinečnými (jak vypadáme, nemoci, kterými budeme trpět, ...)

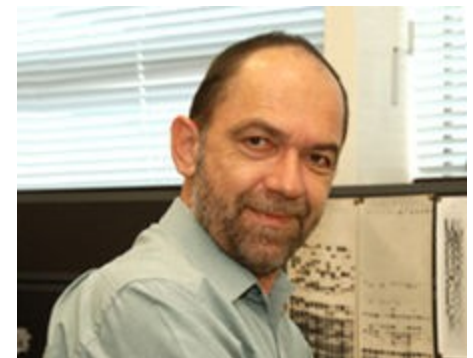
Bodové (single-nucleotide polymorphism SNP, vyslovuj *snip*)

Frekvence přibližně jeden 1 SNP na 1kb DNA sekvence

Repetitivních sekvencí (satelity, mikrosatelity – počty repetice)

1985 – **DNA fingerprinting** – komplexnost polymorfizmů satelitů umožňuje vytvořit unikátní DNA profil jedince

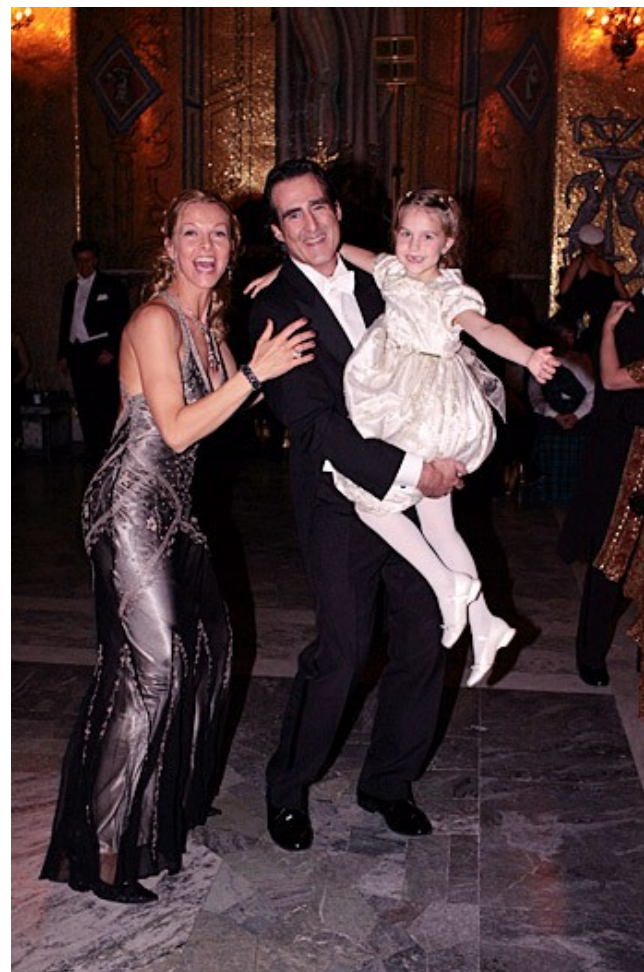
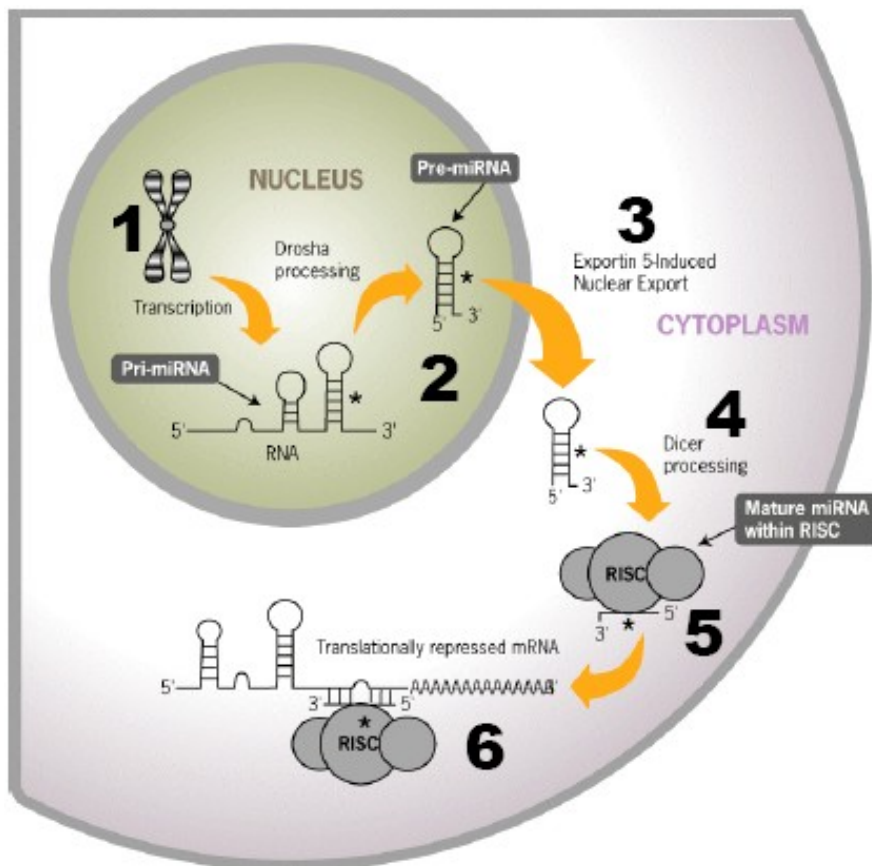
1987 – poprvé uznán DNA fingerprinting jako důkaz u soudu
počátek forezní molekulární biologie



Sir Alec Jeffreys

DNA polymorfizmy jsou genetickým pozadím souvisejícím mimo jiné také s dispozicemi k civilizačním chorobám a léčebnou odpovědí .

1998 – objev RNA INTERFERENCE a microRNA Craig Mello a Andy Fire u C. Elegans –NOVÝ NÁSTROJ GENOVÉ TERAPIE



Craig Mello na slavnostním banketu po udílení Nobelových cen za rok 2006.

HUMAN GENOME PROJECT

1985-1990: diskuse o sekvenování lidského genomu

– “nebezpečné” - “nesmyslné” - “nemožné”

1988-1990: Založen HUMAN GENOME PROJECT (HGP)

20 laboratoří z USA, Velké Británie, Japonska, Francie, Německa a Číny
Asi 2800 lidí, vedoucí: Francis Collins, NIH

Mezinárodní spolupráce: HUGO (Human Genome Organisation)

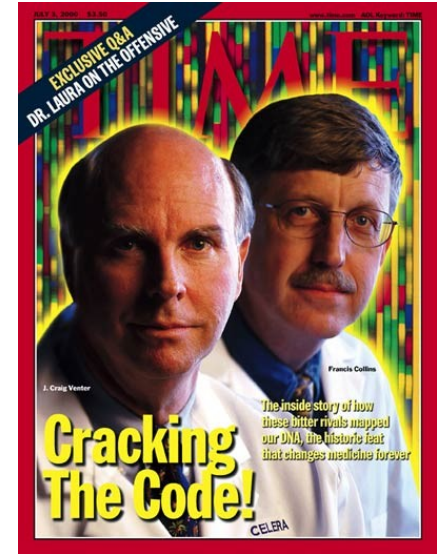
Cíle:

- genetická mapa lidského genomu
- fyzická mapa: marker každých 100 kbp
- sekvenování modelových organismů (E. coli, S. cerevisiae, C. elegans, Drosophila, myš)
- objevit všechny lidské geny (předpokl. 60-80 tisíc)
- sekvenování celého lidského genomu (3000 Mbp) do r. 2005 s rozpočtem 3 bil. USD



Květen 1998 „Discovery can't wait“

- Craig Venter zakládá soukromou biotechnologickou společnost **CELERA GENOMICS, Inc.** a vyhlašuje záměr sekvenovat celý lidský genom za 3 roky a 300 mil. USD metodou *whole-genome shotgun*, *několik desítek zaměstnanců (sponzorováno Applied Biosystems)*
- V té době výsledek práce HGP: sekvenováno cca 4 % lidského genomu.



Celera Genomics & akad. spolupracovníci publikují draft genomu *Drosophila melanogaster* (cca 2/3 z 180 Mbp)

- ... *whole-genome shotgun lze použít i pro velké genomy*
- ... **Lidský genom: závod mezi Human Genome Project a Celera Genomics**

Únor 2001 - Remíza

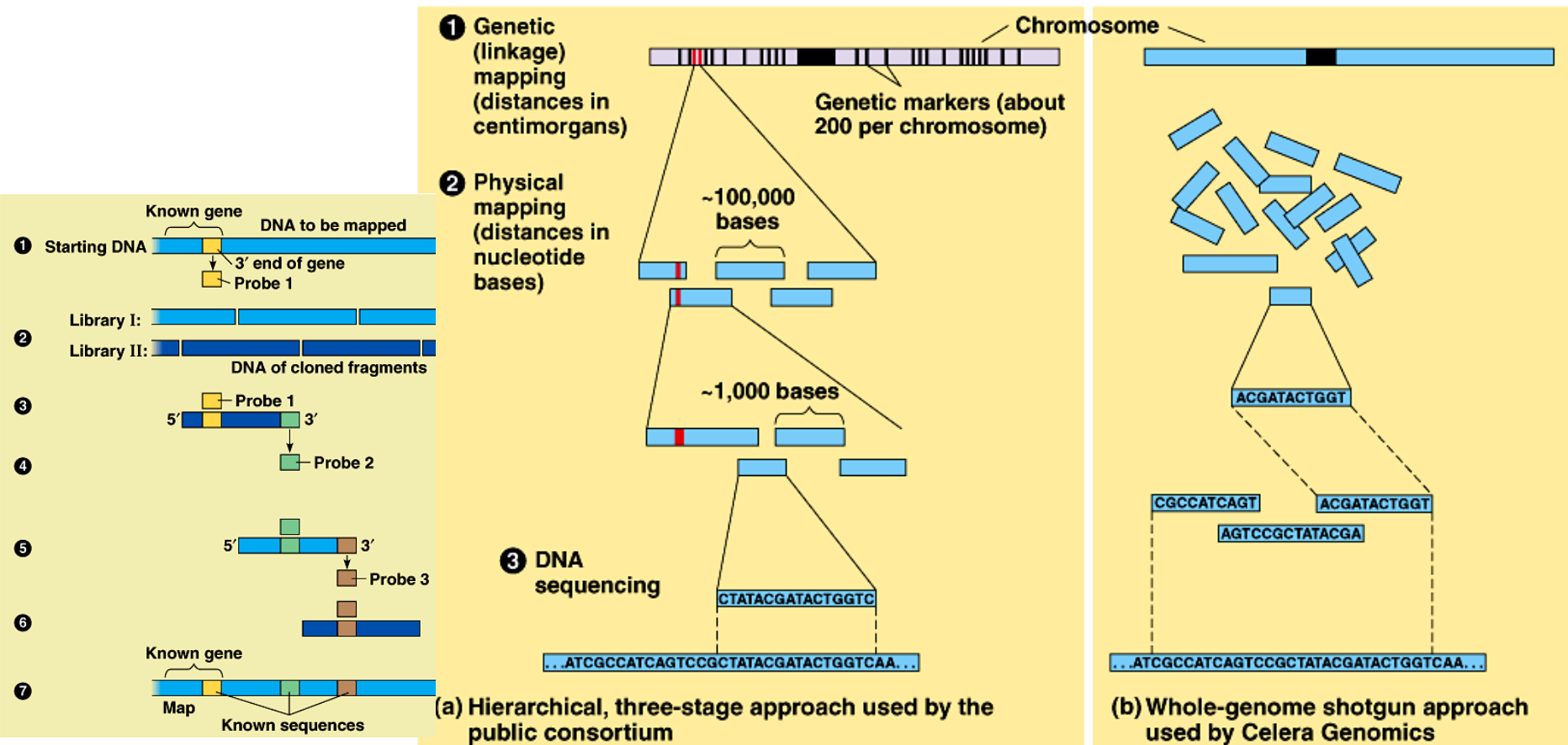
HGP publikuje draft lidského genomu v časopisu Nature 15.2.2001.

Celera Genomics publikuje svou sekvenci lidského genomu v Science 16.2.2001.

Srovnání přístupu veřejného konsorcia a Celera Genomics

Clone-by-clone

Whole-genome shotgun



Pracovníci veřejného konsorcia byli zavázáni tzv. Bahamskou deklarací, která stanovila, že se výsledky sekvenování musí do 24 hod. vystavit veřejně na internetu, aby všechna pracoviště mohla využít výsledků ostatních. Tato data ovšem využívali i pracovníci Celery, kteří ovšem nebyli Bahamskou deklarací vázáni a své výsledky nezveřejňovali.



Craig Venter

Září 2007, 10 mil. USD

32 million DNA fragmentů, 20 billionu bazí

Total variants: 4.1 million

3.1 million SNPs

4000 genů mělo pozměněné proteinové produkty

Venter netrpí CF ani Huntigtonovou chorobou

OPEN ACCESS Freely available online

PLoS BIOLOGY

The Diploid Genome Sequence of an Individual Human

Samuel Levy^{1*}, Granger Sutton¹, Pauline C. Ng¹, Lars Feuk², Aaron L. Halpern¹, Brian P. Walenz¹, Nelson Axelrod¹, Jiaqi Huang¹, Ewen F. Kirkness¹, Gennady Denisov¹, Yuan Lin¹, Jeffrey R. MacDonald², Andy Wing Chun Pang², Mary Shago², Timothy B. Stockwell¹, Alexia Tsiamouri¹, Vineet Bafna³, Vikas Bansal³, Saul A. Kravitz¹, Dana A. Busam¹, Karen Y. Beeson¹, Tina C. McIntosh¹, Karin A. Remington¹, Josep F. Abril⁴, John Gill¹, Jon Borman¹, Yu-Hui Rogers¹, Marvin E. Frazier¹, Stephen W. Scherer², Robert L. Strausberg¹, J. Craig Venter¹

1 J. Craig Venter Institute, Rockville, Maryland, United States of America, 2 Program in Genetics and Genomic Biology, The Hospital for Sick Children, and Molecular and Medical Genetics, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada, 3 Department of Computer Science and Engineering, University of California San Diego, La Jolla, California, United States of America, 4 Genetics Department, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain



James D. Watson

Říjen 2007

Méně než 1 mil. USD

Publikován v GeneBank

Trvalo méně než 2 měsíce

Následovaly sekvenační analýzy dalších jedinců z různých etnik, které přinesly podstatné informace o interpersonálních rozdílech ve struktuře genomů.

Nové technologie založené na principu masivního paralelního sekvenování *next-generation* DNA sequencing technology



Roche
**454 Genome/
Sequencer**
platform

Srpen 2009

Nature Biotechnology

Published online: 10 August 2009 | doi:10.1038/nbt.1561

Single-molecule sequencing of an individual human genome

Dmitry Pushkarev^{1,2}, Norma F Neff^{1,2} & Stephen R Quake¹

Recent advances in high-throughput DNA sequencing technologies have enabled order-of-magnitude improvements in both cost and throughput. Here we report the use of single-molecule methods to sequence an individual human genome. We aligned billions of 24- to 70-bp reads (32 bp average) to ~90% of the National Center for Biotechnology Information (NCBI) reference genome, with 28× average coverage. Our results were obtained on one sequencing instrument by a single operator with four data collection runs. Single-molecule sequencing enabled analysis of human genomic information without the need for cloning, amplification or ligation. We determined ~2.8 million single nucleotide polymorphisms (SNPs) with a false-positive rate of less than 1% as validated by Sanger sequencing and 99.8% concordance with SNP genotyping arrays. We identified 752 regions of copy number variation by analyzing coverage depth alone and validated 27 of these using digital PCR. This milestone should allow widespread application of genome sequencing to many aspects of genetics and human health, including personal genomics.

top ↗



Solexa
Illumina



SOLiD
Applied
Biosystems

Délka projektu: 8 týdnů

48 000 USD (Venter 10 MUSD -> HUGO: 3 000 MUSD)

Paralelní sekvenování miliónů sekvencí, celkem 100 – 3000 Mb/run, jednotlivé sekvence dlouhé 20 – 400 bp

DNA microarrays (čipy) – definice a ukázky

Miniaturizované zařízení nesoucí na svém povrchu imobilizované fragmenty nukleových kyselin v přesně určeném uspořádání. Tyto fragmenty jsou sekvenčně derivované tak, aby mohly specificky hybridizovat s testovaným genetickým materiálem, který je předem speciálně označen za účelem posthybridizační detekce

1994: Výroba prvních cDNA knihoven ve Stranfordu

1995: Kvantitativní monitorování genové exprese pomocí komplementárních cDNA čipů

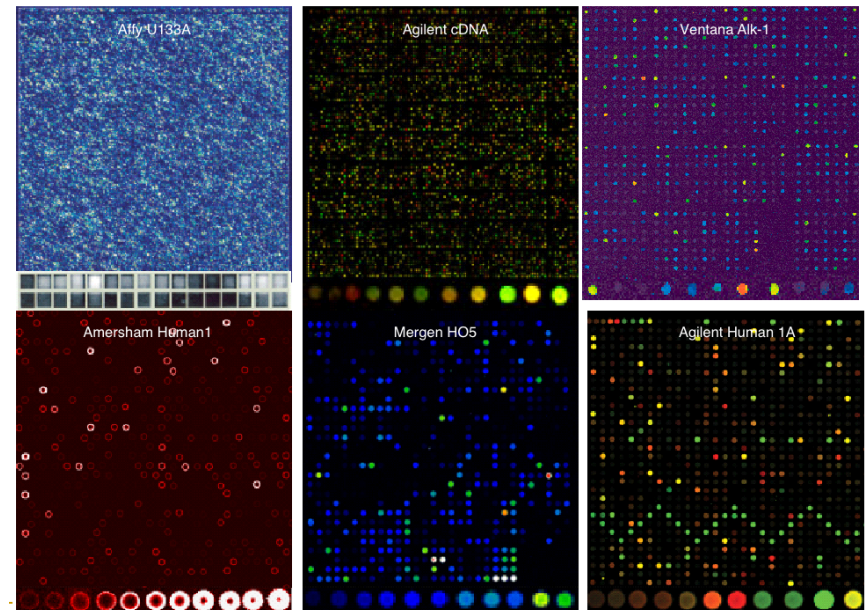
1996: Komeracionalizace DNA čipů (Affymetrix)

2000: Specifické genové profily u nádorových onemocnění.

2003: Aplikace DNA čipů do klinické medicíny

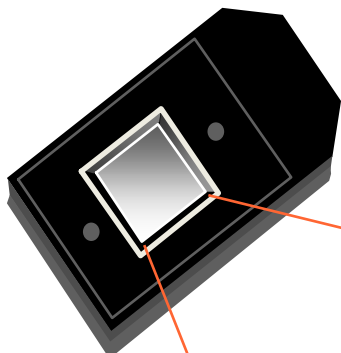
2004: Celogenomové DNA čipy

SNP čipy, CGH čipy, mikroRNA čipy



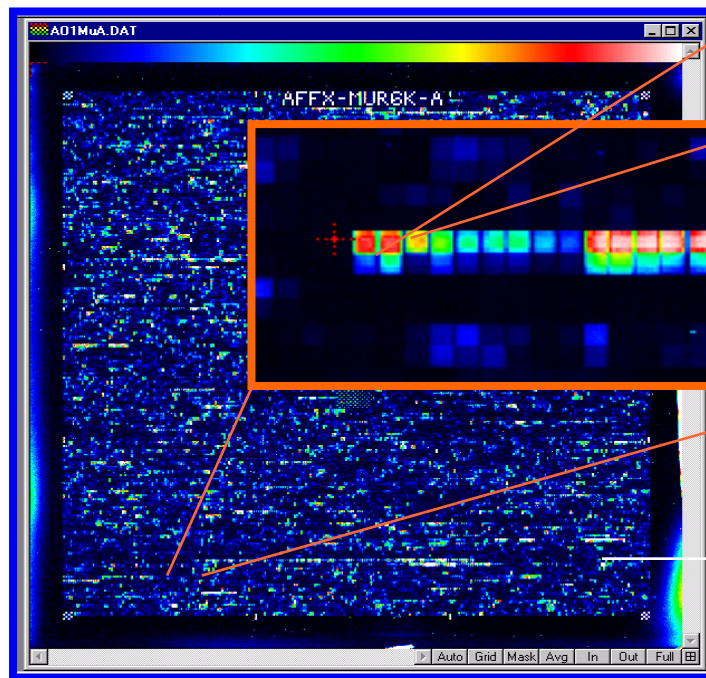
Affymetrix GeneChip U133A

GeneChip U133A - DNA čip

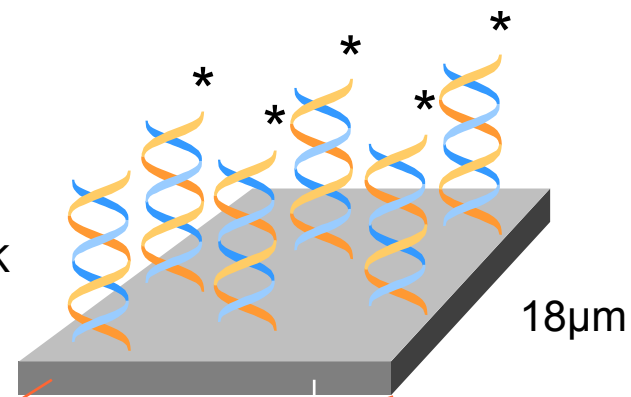


1.28cm

U133 set (A+B)
-33 000 lidských
genů
-1 000 000 hybridizačních jednotek



Testovaná NK
Sonda = fragment NK



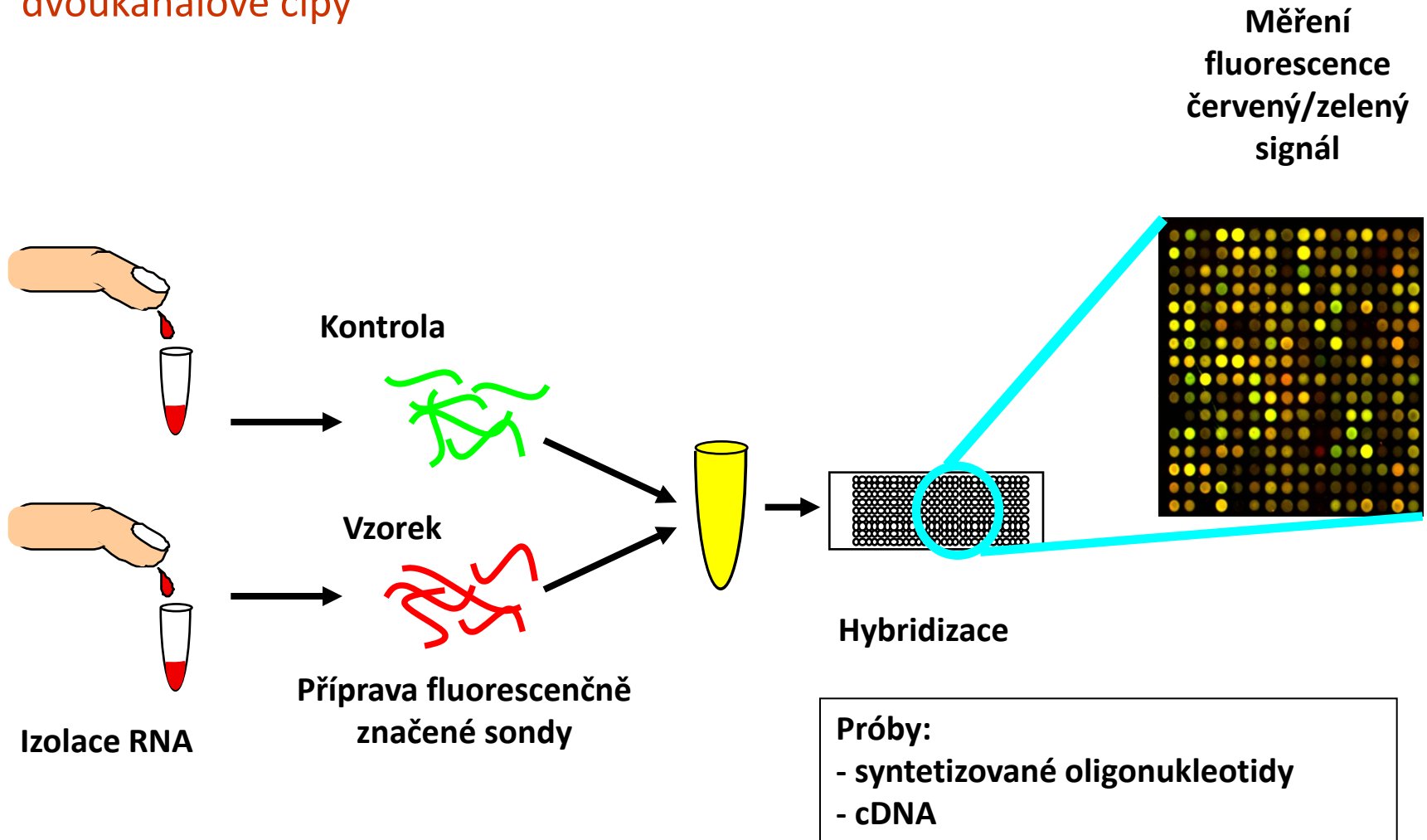
Milióny kopií jedné sondy

Hybridizační jednotka

přes 1 000 000
hybridizačních jednotek

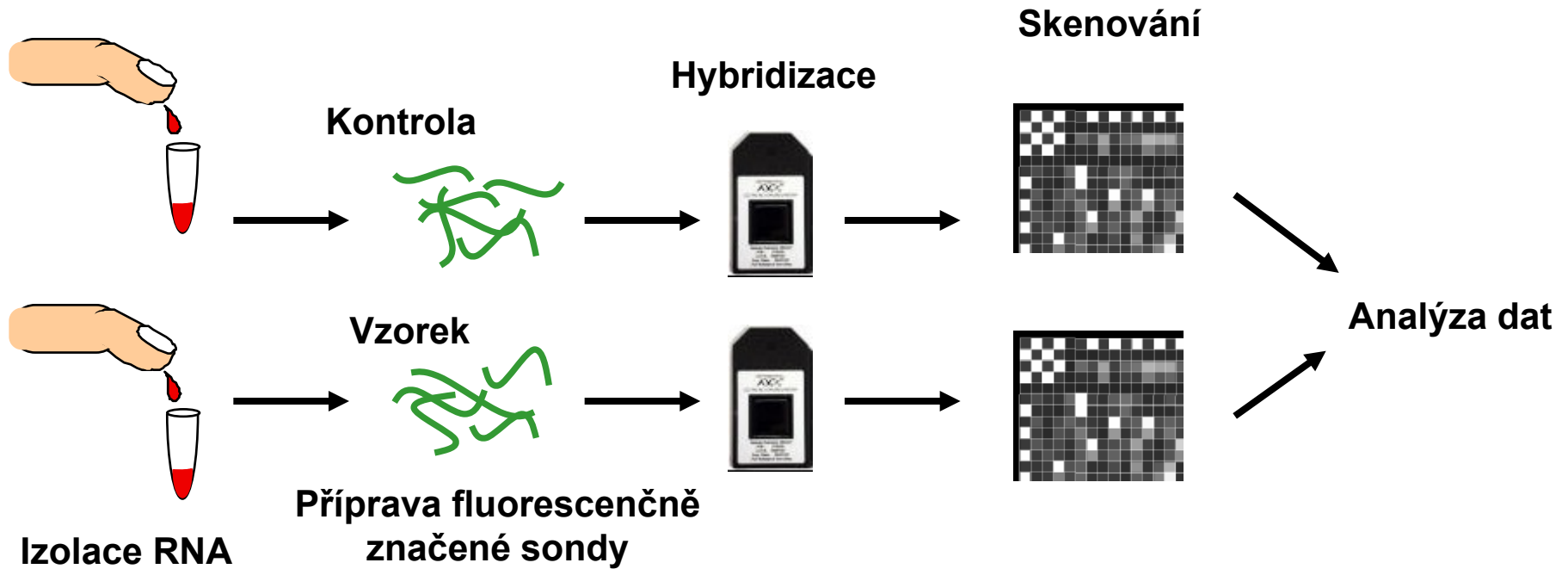
DNA microarrays (čipy)

dvoukanálové čipy

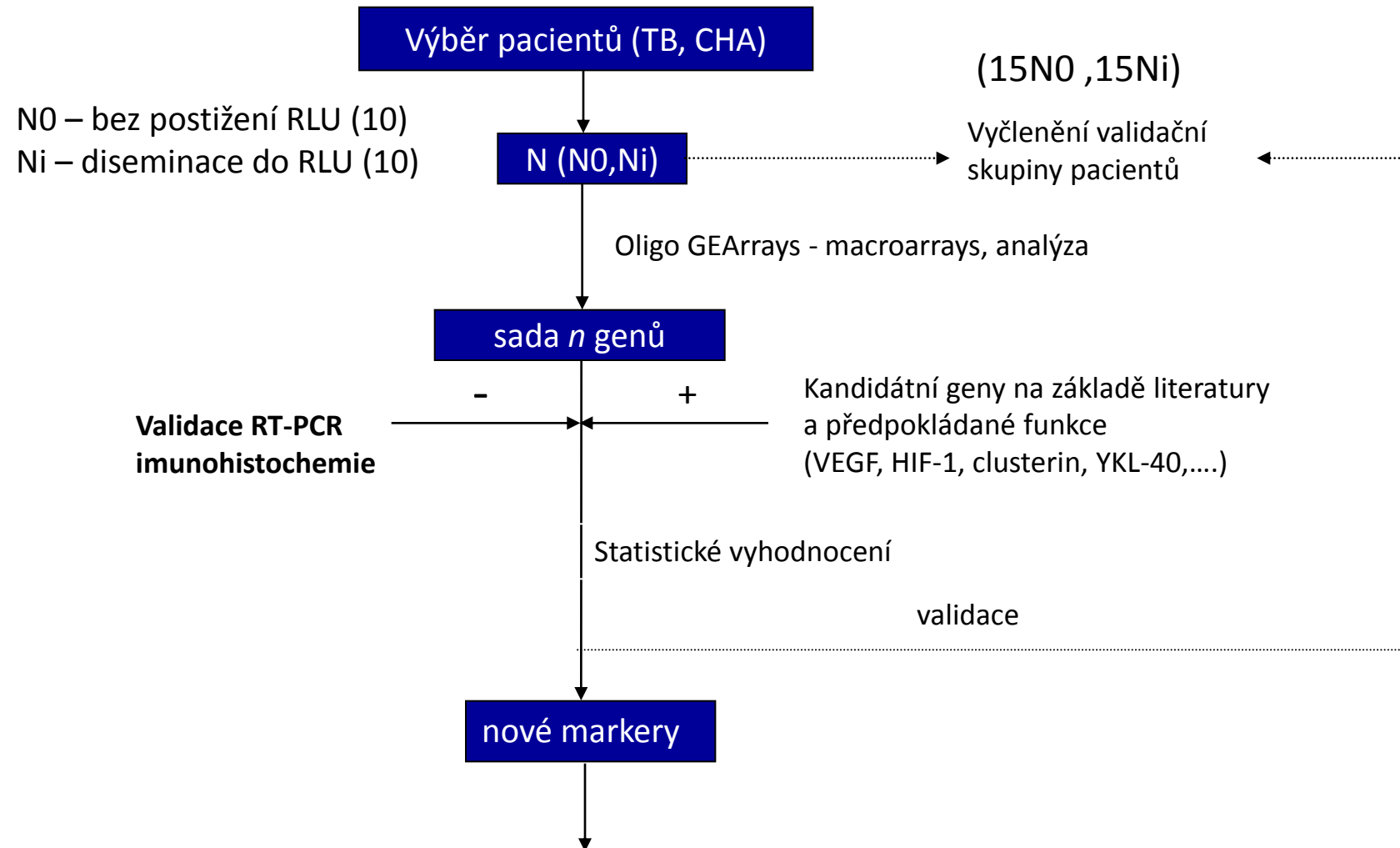


DNA microarrays (čipy)

jednokanálové čipy
(např. Affymetrix GeneChips)



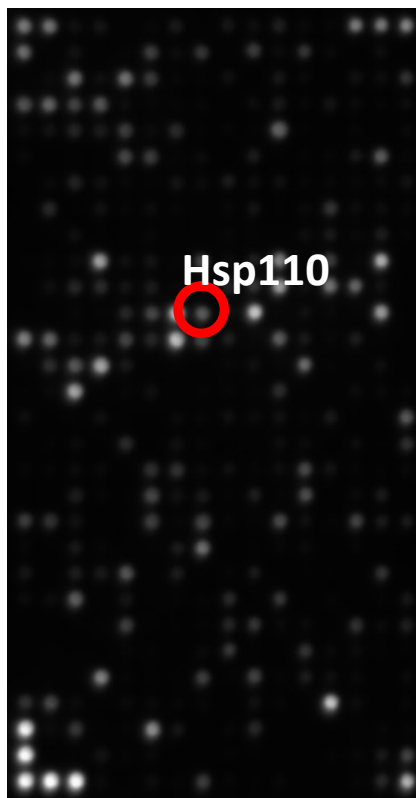
UKÁZKA ČIPOVÉ STUDIE – CRC, RETROSPEKTIVNÍ



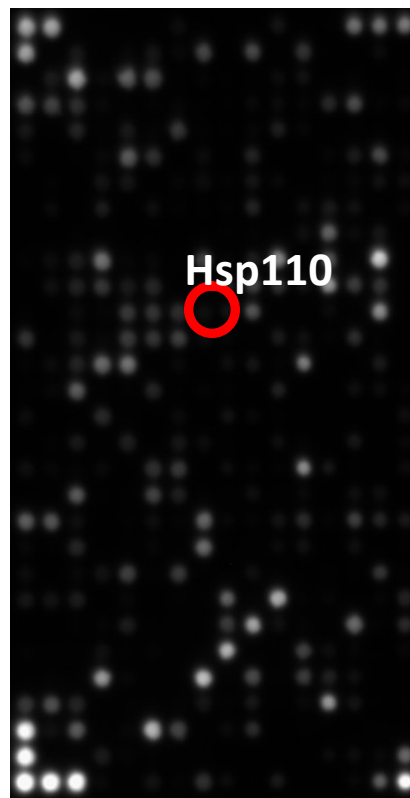
**Zdokonalení stagingu CRC zahrnutím molekulárně-biologických vlastností nádorů
Eliminace „understagingu“ N stadia a racionální indikace adjuvantní léčby**

Ukázky oligonukleotidových makročipů pacientů s rozdílnou prognózou

Expresní profil
pacienta s diseminací
do LU



Expresní profil pacienta s
lokálním onemocněním



K analýzám byly použity Cancer Oligo GEArrays (OHS-802) nesoucí specifické sondy pro 440 genů se známou funkcí v nádorové biologii.

Validace výsledků analýzy profilů genové exprese pomocí qRT-PCR

Stanovení relativní exprese vybraných genů HSP110, HYOU1, TCTP

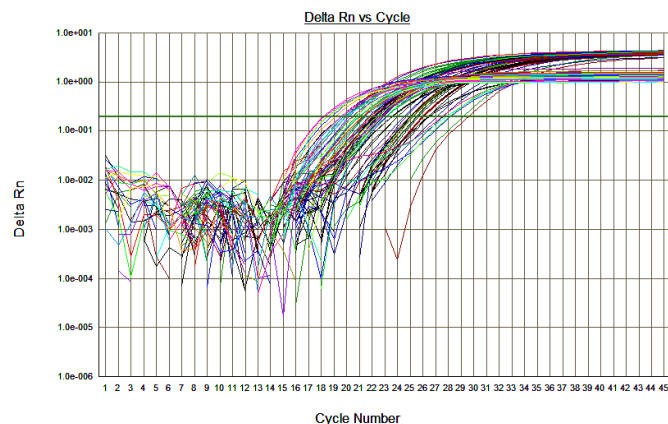
Reverzní transkripce

1 µg celkové RNA - SuperScript II RNase-H Reverse Transcriptase a oligo 17 dT (Invitrogen, CA, USA)

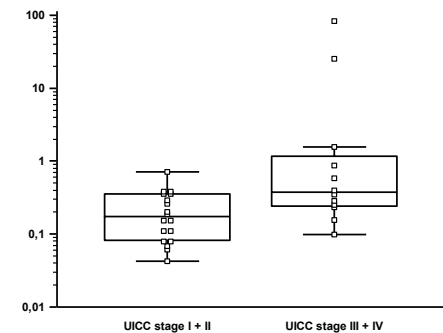
ABI Prism 7000 Sequence Detection Systems (Applied Biosystems, USA).

Relativní exprese stanovovaných genů byla vyjádřena poměrem mezi počtem kopií sledovaného a housekeepingového genu **GAPDH**.

Ke statistickému vyhodnocení byl použit software Statistica verze 6.0 (Statsoft Inc.).



Selected Detector: All
Well(s): A1-H12
Document: colon_myc_gapdh (Absolute Quantification)



Gen	Onemocnění	N	Medián	Min.	Max.	Mann-Whitney test
Hsp110	Lokalizované	18	0,1741	0,0814	0,3536	p = 0,031
	Metastatické	12	0,3487	0,1719	20,104	

Validace výsledků analýzy profilů genové exprese pomocí qRT-PCR

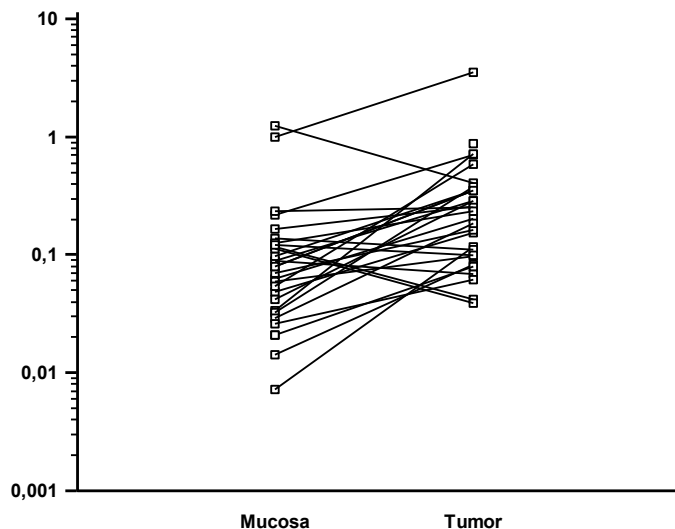


Figure 1: Gene expression of HSP110 in primary colorectal tumors and paired non-tumoral colorectal tissue (Wilcoxon paired test; $p < 0,0003$).

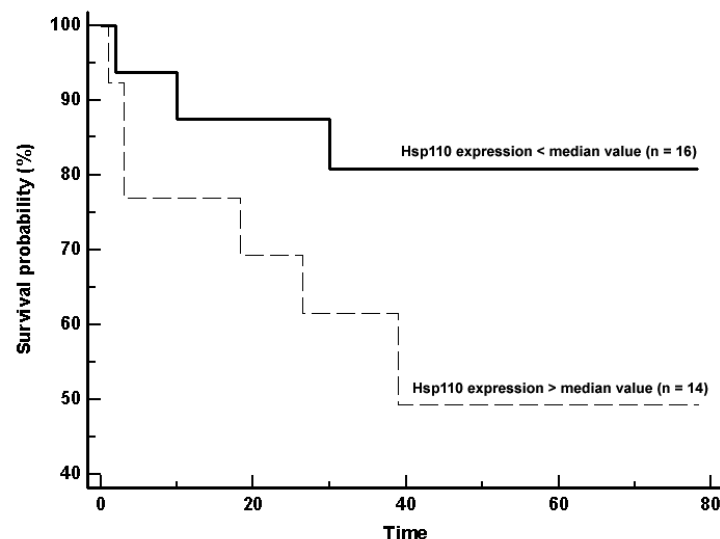


Figure 2: Kaplan-Meier survival curves illustrating overall survival of CRC patients in the validation group on the basis of tumors' HSP110 gene expression (Long-rank $p = 0,1457$).

ONCOLOGY REPORTS 21: 1235-1241, 2009

Significant overexpression of Hsp110 gene during colorectal cancer progression

O. SLABY^{1,3}, K. SOBKOVA^{1,3}, M. SVOBODA^{2,3}, I. GARAJOVA^{2,3}, P. FABIAN¹, R. HRSTKA¹, R. NENUTIL¹, M. SACHLOVA^{2,3}, I. KOCAKOVA^{2,3}, J. MICHALEK^{3,4}, T. SMERDOVA¹, D. KNOFLICKOVA¹ and R. VYZULA^{2,3}

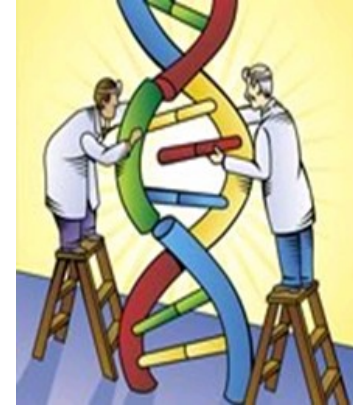
Departments of ¹Oncological and Experimental Pathology, ²Comprehensive Cancer Care, Masaryk Memorial Cancer Institute, ³Medical Faculty, Masaryk University, ⁴University Cell Immunotherapy Center, Brno, Czech Republic

Received July 31, 2008; Accepted September 18, 2008

DOI: 10.3892/or_00000346

Take home

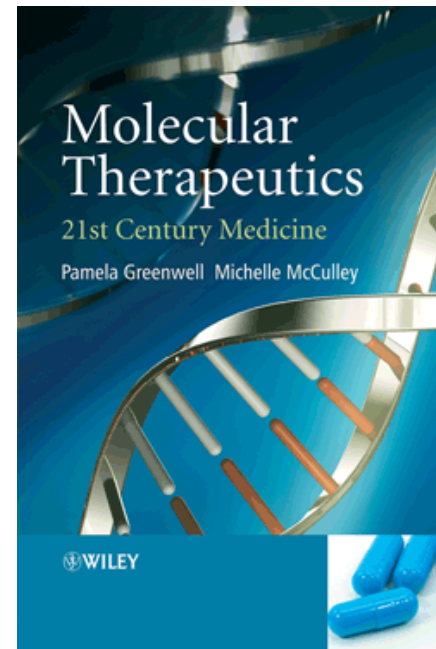
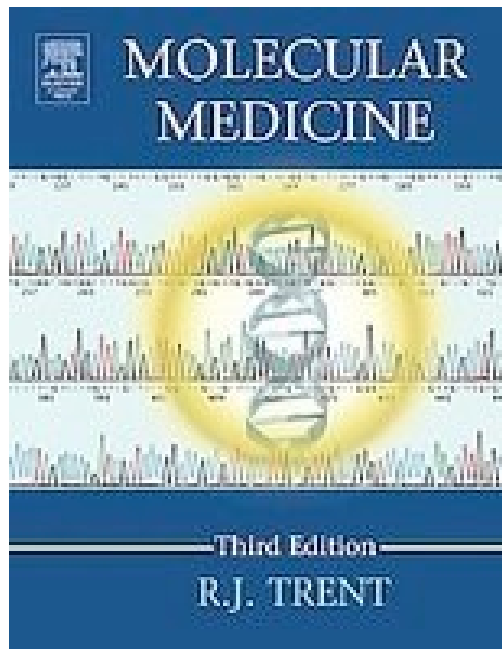
- 1) Co je molekulární medicína?
- 2) Co znamená spojení „integrace diagnózy a terapie“?
- 3) Jaké jsou důvody a následky individualizace léčby?
- 4) Jaké milníky v historii molekulární biologie umožnily vznik oboru molekulární medicína a jaké nejnovější poznatky její rychlý vývoj v posledních letech?



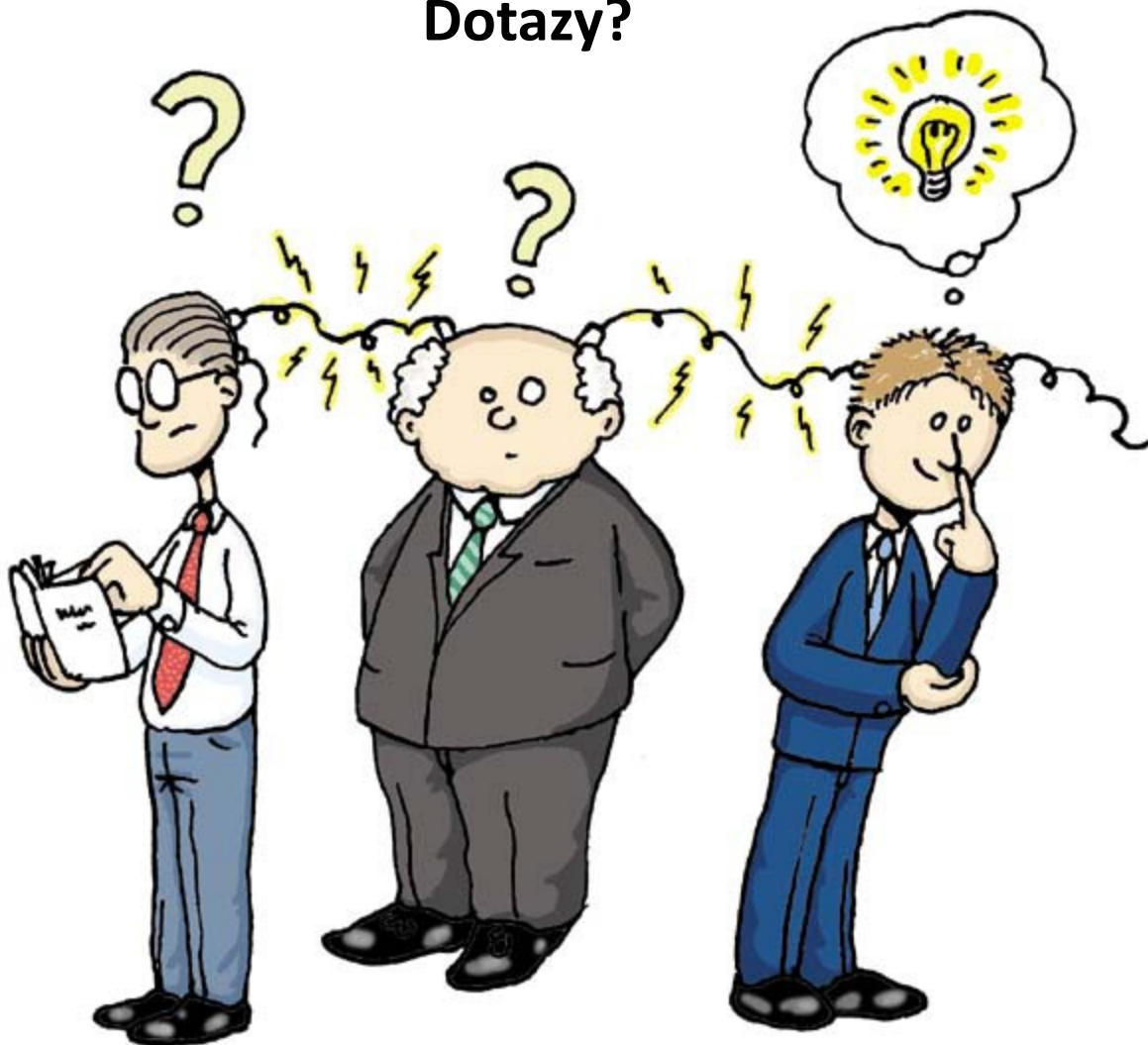
Náplň příští přednášky

Molekulární patologie nádorových onemocnění – buněčný cyklus, apoptóza, genetická nestabilita nádorů, rizikové faktory, angiogeneze, tvorba metastáz, mikroRNA, nádor jako komplexní tkáň, histopatologická klasifikace nádorů, mechanismus účinku vybraných léčiv, invazivita/chemorezistence – příklady kolorektálního karcinomu, mamárního karcinomu a glioblastomu

Doporučená literatura

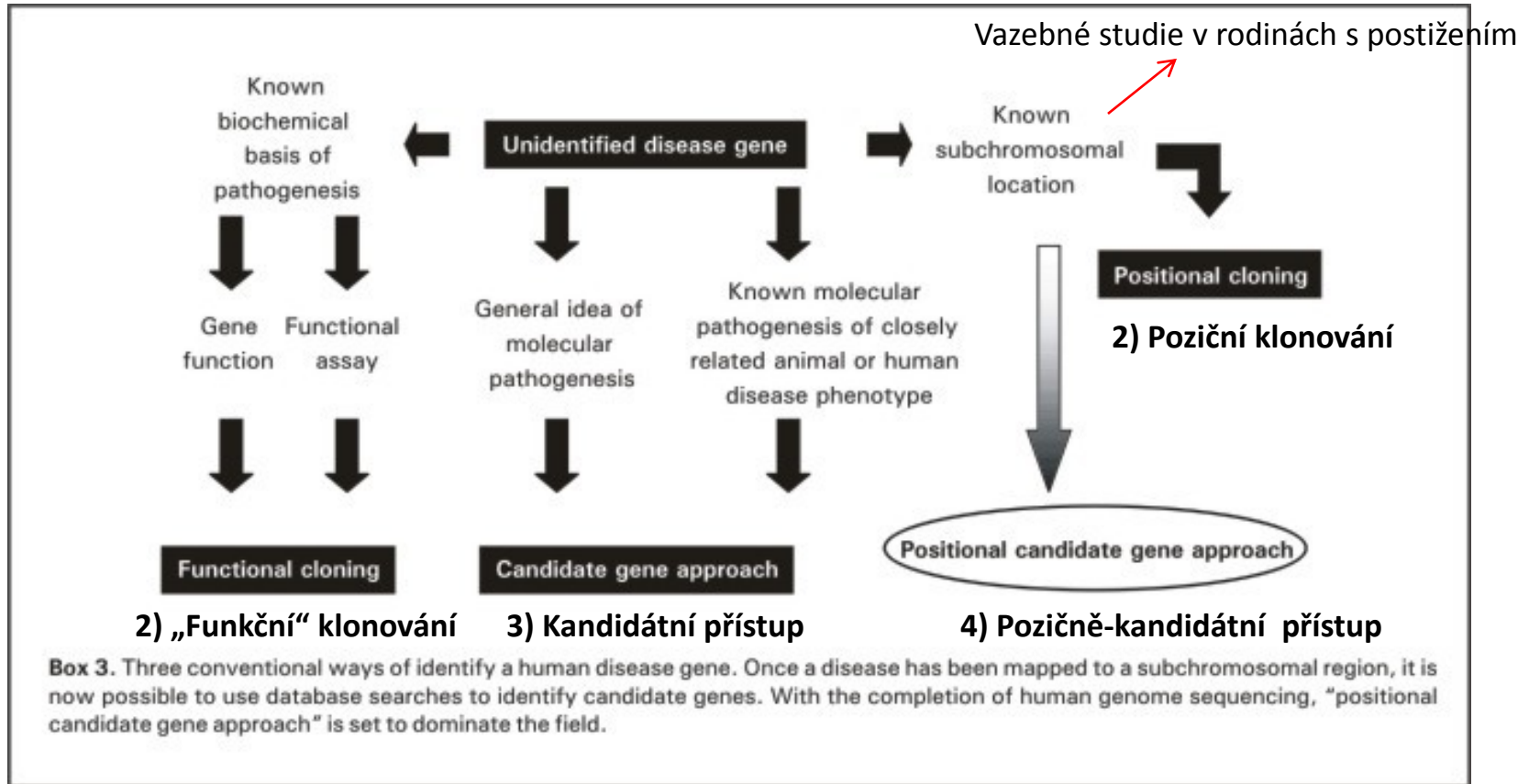


Dotazy?



Historie molekulární medicíny – moderní éra 1980s-2000s

Způsoby identifikace genů asociovaných s dědičnými chorobami



Historie molekulární medicíny – moderní éra 1980s-2000s

Table 1.3 Examples of some important genes found by positional cloning

Cystic fibrosis

Neurofibromatosis types 1, 2

Testis determining factor

Fragile X mental retardation

Familial adenomatous polyposis

Myotonic dystrophy

Huntington's disease

DNA repair defects (ataxia telangiectasia, a rare form of colon cancer)

Bloom's syndrome

Breast cancer genes in familial cases

Haemochromatosis

Trent et al, Molecular Medicine, An Introductory Text, 2005

Historie molekulární medicíny – moderní éra 1980s-2000s

Table 1.4 Genes that have been cloned and characterised by the candidate gene approach^a

Genetic disorder	Underlying abnormality	Candidate gene(s) and relevance
Retinitis pigmentosa	Retina	Rhodopsin, the gene for human rhodopsin (visual) pigment was isolated first. Subsequently, retinitis pigmentosa was localised to the same chromosome. Thus, rhodopsin became an obvious candidate gene for retinitis pigmentosa.
Familial hypertrophic cardiomyopathy (FHC)	Heart muscle	The genes for β myosin heavy chain, α tropomyosin and troponin T were initially selected as candidates because they are basic components of the muscle sarcomere. Subsequently, FHC was shown to involve eight more genes of the muscle sarcomere (see Table 3.1).
Marfan's syndrome	Connective tissue	A good candidate for this disease was fibrillin (the fibrillin protein is a constituent of elastin-associated myofibrils), and this was subsequently confirmed to be correct.
Alzheimer's disease (AD)	Early onset dementia	Amyloid protein was isolated in plaques from patients with AD. Hence, the <i>APP</i> (amyloid precursor protein) gene became a likely candidate for AD.
Long QT syndrome	Cardiac arrhythmias	A gene named <i>HERG</i> (predicted to have potassium channel-like activity) was situated in chromosomal proximity to the long QT syndrome locus determined from linkage analysis.

^aA candidate or likely gene is used to narrow the field when searching DNA clones isolated on the basis of their chromosomal location by positional cloning.

Trent et al, Molecular Medicine, An Introductory Text, 2005