



СРПСКА АКАДЕМИЈА НАУКА И УМЕТНОСТИ

The background of the central section is a dark blue gradient. On the right side, there is a large, semi-transparent 3D model of a DNA double helix. The left side of the background is filled with vertical bands of varying widths and colors (white, light blue, and dark blue), resembling a gel electrophoresis image or a DNA microarray.

ГЕНИ И ГЕНОМ

КРАГУЈЕВАЦ
5. октобар - 9. новембар 2016.
Плава сала Деканата
Факултет медицинских наука у Крагујевцу

Успон и достигнућа геномике

Милена Сџевановић

Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство
Универзитет у Београду

Нови миленијум је донео револуцију у биолошким истраживањима која је настала као резултат изузетних научних достигнућа остварених у пољу молекуларне биологије и генетике. Почетак 21. века обележило је одређивање секвенце комплетног генома човека, односно одређивање записа присутног у укупном наследном материјалу човека. Секвенцирање генома поставило је основу за развој геномике, нове гране молекуларне биологије која се бави анализом структуре и организације генома. Геномика је омогућила први увид у анатомију генома човека и дала значајан допринос разумевању функција гена и њихових сложених интеракција. Функционална геномика омогућила је свеобухватно сагледавање сложених процеса који се одвијају у појединачним ћелијама, ткивима и организму што је довело до бољег разумевања односа између генотипа и фенотипа.

Савремене технологије, са сталном тенденцијом опадања цене и повећањем брзине, омогућиле су рутинско секвенцирање генома и нагли успон геномике. Уз изузетне продоре који су остварени у пољу геномике, из године у годину суочавамо се и са драстичним повећањем броја секвенцираних генома људи. Пројекат 1000 генома омогућио је детаљан увид у медицински релевантне варијације у наследном материјалу са прецизношћу која је увелико превазишла дотадашње технологије. Детаљан преглед хуманих генетичких варијација високе резолуције постао је значајан и са становишта популационе и еволуционе биологије. Повезивање индивидуалних варијација у наследном материјалу са појавом болести постало је изузетно значајно не само у пољу дијагностике, већ и пољу предиктивне и превентивне медицине. Персонализована медицина, често означена и као геномска медицина, пружила је основу за персонализовану терапију, односно терапију прилагођену генетичкој конституцији сваког појединца. Очекује се да овај приступ значајно унапреди превенцију појаве обољења, умањи трошкове лечења и омогући људима дужи и здравији живот. Данас се успешно трагање за новим лековима и даљи развој фармаколошке индустрије не може замислити без примене достигнућа и знања из области фармакогеномике.

Постоји реална основа да ће у наредним годинама одређивање записа у наследном материјалу људи постати рутина. Предвиђа се да ће у блиској будућности секвенцирање генома „на рецепт“ постати део стандардне медицинске праксе. Поред тога, у последњих неколико година развијене су и технологије које су достигле ниво који омогућава промену властитог генома и генерисање генетички модификованих људских бића. Суочено са бројним достигнућима и изазовима, човечанство мора сагледати последице нових и моћних технологија пре него што пуним замахом закорачи у пост-геномску еру.

Анатомија и физиологија генома – шта смо научили у геномској ери?

Душанка Савић-Павићевић

Биолошки факултет Универзитета у Београду

У прегеномској ери, периоду до 2000. године, нисмо ни претпостављали колико су наша знања о геному, биолошкој наследној заоставштини, била ограничена и поједностављена. Као функционални елементи разматрале су се само кодирајућа ДНК (гени за протеине) и регулаторне секвенце ДНК, за које се сматрало да су много мање заступљене од кодирајуће ДНК. Улога некодирајућих молекула РНК везивала се углавном за процес транслације, а транспозони су се изједначавали са паразитском ДНК. Једноставно, некодирајућа ДНК је била толика непознаница да је називана “вишком” ДНК.

Ишчитавање секвенце генома човека, основног циља “Пројекта генома човека”, чији су резултати објављени 2001. и 2004. године, донело је нова сазнања о анатомији генома (садржају типова секвенци у геному) и наговестило промене у схватању његове физиологије (функције типова секвенци у геному). Карактеризација свих функционалних елемената генома, укључујући гене за протеине, гене за некодирајуће РНК и регулаторне елементе ДНК, примарни је циљ текућег пројекта “Енциклопедије елемената ДНК”, чији је део резултата објављен 2007. и 2012. године. Ова два пројекта мењају наша претходно утемељена схватања на такав начин да постаје све јасније да централно место у функционисању генома и еволуцији фенотипске и развојне сложености живих организама заузима некодирајућа ДНК која обавља низ недавно непознатих регулаторних функција.

Брз технолошки развој и “судар” биологије и математике, који су пратили претходно два наведена пројекта, омогућили су секвенцирање на дестине хиљада индивидуалних генома човека. Анатомија индивидуалних генома нам даје увид у варијабилност појединачних нуклеотида и различитих типова поновљених секвенци ДНК, пружајући све боље разумевање односа генотипске и фенотипске варијабилности у медицинским, популационим и еволуционим истраживањима.



Година 2020: персонализована медицина у пракси

Соња Павловић

Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство
Универзитет у Београду

Медицина је у суштини одувек тежила да буде персонализована, усмерена ка сваком пацијенту као јединственом случају. Лекарима који заступају овај концепт се замера да медицину доживљавају као „уметност лечења“, и да лечење мора да се ослања на резултате вишегодишњих клиничких студија. У веку у коме живимо персонализована медицина је нашла чврсту научну основу у геномици. Наиме, индивидуалне генетичке разлике међу појединцима утичу на њихове морфолошке и физиолошке особине, па и на оне које се тичу болести и здравља. Персонализована медицина, позната као медицина заснована на геному, користи знања о генетичкој основи болести да би се индивидуализовало лечење сваког пацијента. Већ данас су генетика и геномика интегрисане у медицинску праксу. Велики број генетичких варијанти, молекуларно-генетичких маркера, се користи за дијагнозу, прогнозу и праћење болести, као и за пресимптоматску процену ризика од обољевања. Додатно, примена фармакогеномике у клиничкој пракси значајно је допринела индивидуализацији терапије. Генетичко тестирање на више фармакогеномичких маркера је обавезно/препоручено пре започињања терапије одређеним леком. Најважнији допринос медицине засноване на геному је примена терапеутика који су дизајнирани тако да циљају узрочник болести на молекуларно-генетичком нивоу. Крајњи циљ персонализоване медицине је да утврди генетички профил болести код сваког пацијента и да примени генску терапију која би била права каузална терапија.

Прогнозе говоре у прилог да ће знања из области молекуларне генетике и геномике омогућити да персонализована медицина већ 2020. године буде примењена у свакодневној пракси лекара. Развијена технологија која омогућава анализу комплетног генома сваког пацијента и биоинформатички програми који корелирају клиничке податке и генетички профил охрабрују да су те прогнозе реалне.

Варијабилност у наследној основи човека: значај и примена у студијама асоцијације и у дијагностици

Ивана Новаковић

Медицински факултет Универзитета у Београду

Једна од најзначајнијих тековина Пројекта генома човека јесте сазнање да у нашој наследној основи постоје широко распрострањене варијације, које су познате као генски или ДНК полиморфизми. Захваљујући овим полиморфизмима генетички запис сваке особе је јединствен, а изузетак чине само једнојајчани близанци. Најчешћи су полиморфизми на нивоу једног нуклеотида тј. једног слова у ДНК низу, али постоје и варијације у већим сегментима наследног материјала. Савремена медицинска генетика покушава да утврди значај ДНК полиморфизма у болести и здрављу. Ово је посебно интересантно код мултифакторских поремећаја, који настају у садејству наследне предиспозиције и чинилаца из спољње средине; најчешће болести нашег доба, као што су шећерна болест, кардиоваскуларне, психијатријске и малигне болести, припадају управо тој групи. У студијама асоцијације испитује се да ли нека од варијација у ДНК чини предиспозицију за обољевање, или супротно, има заштитни ефекат. Ране студије биле су усмерене на анализу полиморфизма у оквиру већ познатих гена – кандидата. Тако је утврђена веза између варијанте у гену *APOE* и Алцхајмерове болести, између полиморфизма у гену *ACE* и болести срца, и слично. Данас је могућа истовремена анализа великог броја полиморфизма који покривају читав геном. Такве анализе познате су као студије асоцијације у читавом геному, енгл. GWAS. Као резултат GWAS студија потврђени су познати и откривени нови чиниоци предиспозиције за различите болести. Ипак, још увек је мали број ДНК полиморфизма који се могу користити у медицинској пракси као јасни и значајни показатељи ризика за обољевање. Решење овог мозаика захтева нове приступе у обради добијених података и још боље повезивање између лекара и генетичара. ДНК полиморфизми имају велики значај и у процени индивидуалног одговора на одређени лек, чиме се бави фармакогенетика. Фармакогенетички тестови су већ присутни у пракси и представљају добар пример персонализоване медицине 21. века. Последњих година се истражују и крупније структуре у геному човека, као што су варијације у броју копија (енгл. CNV), како у оквиру гена тако и у ван-генској ДНК. Тако се показало да код око

5% случајева менталне заосталости постоје промене у броју копија на крајевима хромозома, теломерама. Ипак, за бројне CNV није јасно утврђена повезаност са патолошким стањима код људи, а велике међународне базе података треба да помогну у давању тих одговора.

Структурални елементи генома у модулацији фенотипа

Драјица Рагојковић

Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство
Универзитет у Београду

За финалну експресију гена потребан је низ ступњева - од активирања, преко пост-транскрипционе обраде, до синтезе протеина и њихове обраде и модификација. Како је фенотип резултат интеракција многих учесника, свака квалитативна и квантитативна промена у експресији гена може да доведе до промене у фенотипу. Стога се дешава да исте промене у једном гену/протеину имају различите ефекте који зависе од осталих учесника у остваривању дате функције. Овај феномен значајан је код наследних обољења, где носиоци исте мутације у једном гену испољавају различит степен тежине обољења и различит степен реаговања на одређене терапије.

Експресија наследних болести није изазвана само мутацијама у генима који изазивају болест већ и суптилним променама у другим генима. Уколико полиморфне промене у ДНК утичу на клинички ток болести (фенотип) гени који их носе називају се модификатори. Истраживања у области гена-модификатора омогућавају не само разумевање комплексне етиологије и молекуларних догађаја који доводе до настанка болести, већ такође представљају основу за ефикаснију стратегију превенције, ране дијагнозе и лечење болести.

Проучавање модулације фенотипа је од кључног значаја за изучавање патофизиолошких механизма и изналажење нових биомаркера за дијагностику и праћење болести човека. Све је већи број података који указује на изражену варијабилност клиничке слике болести, не само код комплексних већ и код моногенских болести. Стога фокусирање на само један или неколико кандидатских гена у проучавању болести човека више не представља стратегију избора у проучавању генотип-фенотип корелације. Стога је од великог значаја идентификовати и функционално окарактерисати молекуларне биомаркере (на генском и протеинском нивоу) који би не само појаснили молекуларне механизме у болестима, већ имали и потенцијални апликативни значај.

Однос између генетике и епигенетике – научни изазови у будућим фундаменталним и транслационим истраживањима

Мелиша Видаковић

Институт за биолошка истраживања “Синиша Станковић”
Универзитет у Београду

Након успешног дешифровања људског генома у 2001 години, постало је јасно да ДНК секвенца не може сама по себи у потпуности да објасни механизме развића и функционисања организама. Откриће епигенетичких механизма отворило је нове погледе на геном и његову функционалност, а такође је обезбедило и својеврсна објашњења до тада неразјашњених процеса на нивоу ћелије и ткива.

Епигенетика проучава механизме и наследне факторе који регулишу експресију генетичког кода без промене у самој секвенци ДНК. Епигенетички механизми регулишу експресију генетског материјала путем хемијских модификација ДНК и структурних протеина хроматина што подразумева процес ДНК метилације и разне видове пост-транслационих модификација хистона. Сет поменутих епигенетичких модификација које карактеришу одређену соматску ћелију представља “епигенетички код” дате ћелије. Метилација ДНК је вероватно најинтензивније проучаван епигенетички механизам који игра важну улогу у регулацији ткивно-специфичне генске експресије, утицавању гена и инактивацији X хромозома. “Хистонски код”, тј. скуп модификација хистона, директно зависи од активности ензима који формирају или уклањају специфичну модификацију, као и од протеина који структурно препознају модификације на молекулима хистона. Сви ови процеси прецизно оркестрирају профил генске експресије који је специфичан за сваки тип ћелије и којим је обезбеђен нормалан развој и одржавање интегритета ткива и органа, односно читавог организма.

Главни циљ истраживачких група које се баве епигенетиком јесте дефинисање механизма који се налазе у основи епигенетичких процеса. Постоји неколико основних приоритета везаних за будућа истраживања у епигенетици: успостављање везе између генетичких, епигенетичких и негенетичких фактора током животног века као и кроз генерације, њихова улога у здрављу и болести, улога у дефинисању предиспозиције ка одређеној болести и прогресији саме болести. Посебан проблем са којим се суочавамо данас у пољу биомедицинских наука је и интерпретација обиља података добијених у различитим студијама, њихова обрада, екстраполација и начин складиштења.

С обзиром да је већина болести заједнички производ међусобног утицаја генетичке основе појединца и фактора спољашње средине, епигенетика у комбинацији са генетиком представља научно поље које се убрзано развија, са обећавајућим резултатима који могу да исходују позитивним резултатима како на здрав тако и на болестан организам. Тренутно постоји ограничено знање о комбинованој улози генетичких и негенетичких фактора, што у великој мери успорава тако жељно очекиван концепт персонализоване медицине. Велики број научних публикација указује на чињеницу да се поремећаји у регулацији епигенетичких процеса налазе у основи неколико сложених патологија укључујући и *Diabetes mellitus* као комплексни метаболички поремећај. Светска преваленција дијабетеса шестоструко је увећана у последњих двадесет година. Због тога, истраживања посвећена побољшању корака у превенцији и лечењу дијабетеса и његових компликација представљају научно и друштвено веома значајан задатак. Иако не постоје потпуно ефикасне превентивне или терапијске стратегије због сложене етиологије и фенотипа различитих болести, изразито пластична природа епигенома представља потенцијалну мету у формирању будуће терапеутске стратегије и нових епигенетичких лекова.