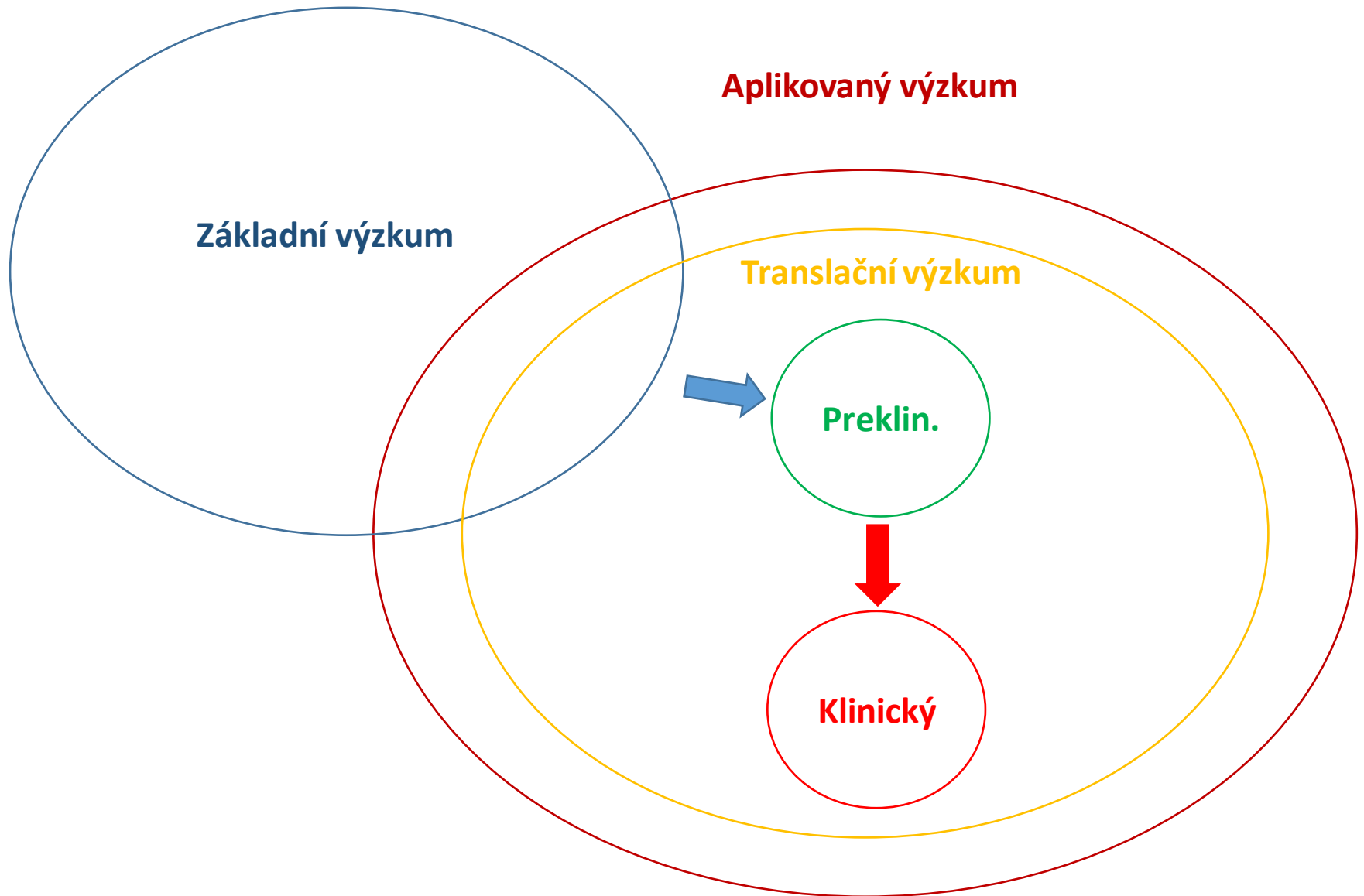


2.

# Oblasti a trendy biomedicínského výzkumu

# Biomedicínský výzkum

- **Základní** – porozumění základním dějům
- **Aplikovaný** – empirické postupy, zájem o praktický dopad, vývoj biotechnologií, bioinženýrství
- **Translační** – bench-to-bedside
- **Preklinický** – *in vivo*, zjištění toxicity a nežádoucích účinků, farmakologické účinky,...
- **Klinický** – pacienti, Fáze I - IV



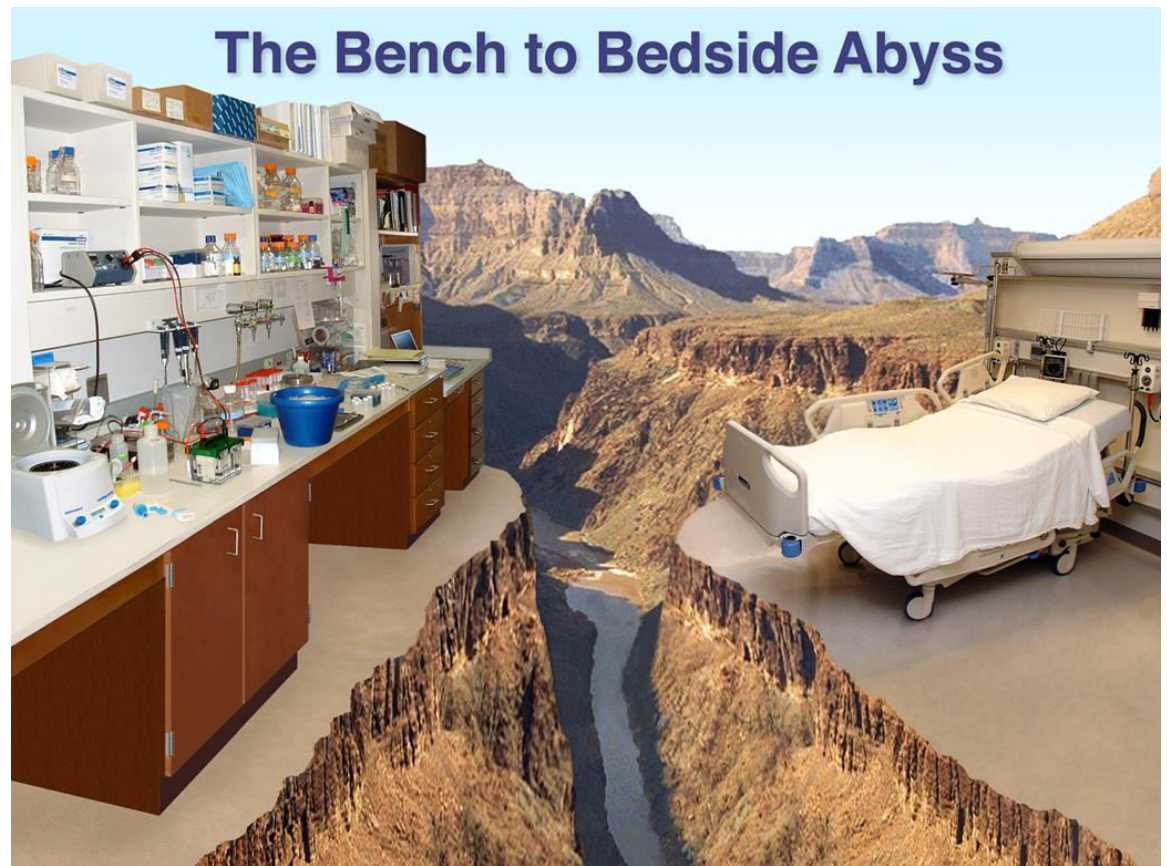
# Základní výzkum

- Zkoumání mechanismů fyziologických i patologických dějů
- Biochemie, molekulární biologie, biofyzika, imunologie, buněčná biologie, genetika,...
- Příklad závěru studie: Byl objeven nový receptor pro serotonin, který je přítomen pouze na hepatocytech.
- Závěry jsou většinou východiskem pro aplikaci

# Aplikovaný výzkum

- většinou navazuje na základní
- metodika se překrývá
- důraz na praktické využití
  - modely nemocí
  - *in vivo* experimenty
  - testování nových látek
  - testování extraktů z léčivých bylin (tradiční medicína)
- Výsledek – patent (ochrana duševního vlastnictví) + publikace

# Translační - Bench to bedside



- T1-T5 stupeň
  - T1 – základní
  - T2 – preklinický
  - T3 – klinický
  - T4 - klinická implementace
  - T5 - každodenní praxe

# Preklinický

- účinnost, toxicita, farmakokinetika
- Velké dávky léčiva *in vitro* i *in vivo*.
- *In silico* modely interakcí léčiva a cílové molekuly (receptoru)
- Potvrzení účinku a bezpečnosti na zvířatech
  - tkáně, myš, potkan, prase, opice
- u nás SÚKL vydává předpisy pro preklinické testy a dohlíží nad GLP
- specializované laboratoře

# GLP – good laboratory practice

- 5 hlavních bodů, které jsou sledovány
  1. **Zdroje:** instituce, personál (PI, kvalifikace), vhodnost laboratoří a vybavení
  2. **Charakterizace:** Testované látky a testovací systémy (myší kmeny, linie, etc.)
  3. **Pravidla postupu:** Protokoly, standard operating procedures (SOPs)
  4. **Výsledky:** Raw data, závěrečná zpráva, archivování
  5. **Dohled nad kvalitou výzkumu:** Quality Assurance (QA), nezávislé posouzení výzkumných postupů (SÚKL)



# Klinický výzkum

## Fáze I

- 20 – 100 pacientů
- Několik měsíců
- Bezpečnost a dávkování
- 60-70% látek jde dál

## Fáze II

- Stovky pacientů
- Měsíce až 2 roky
- Účinnost a vedlejší účinky
- 30-55% projde

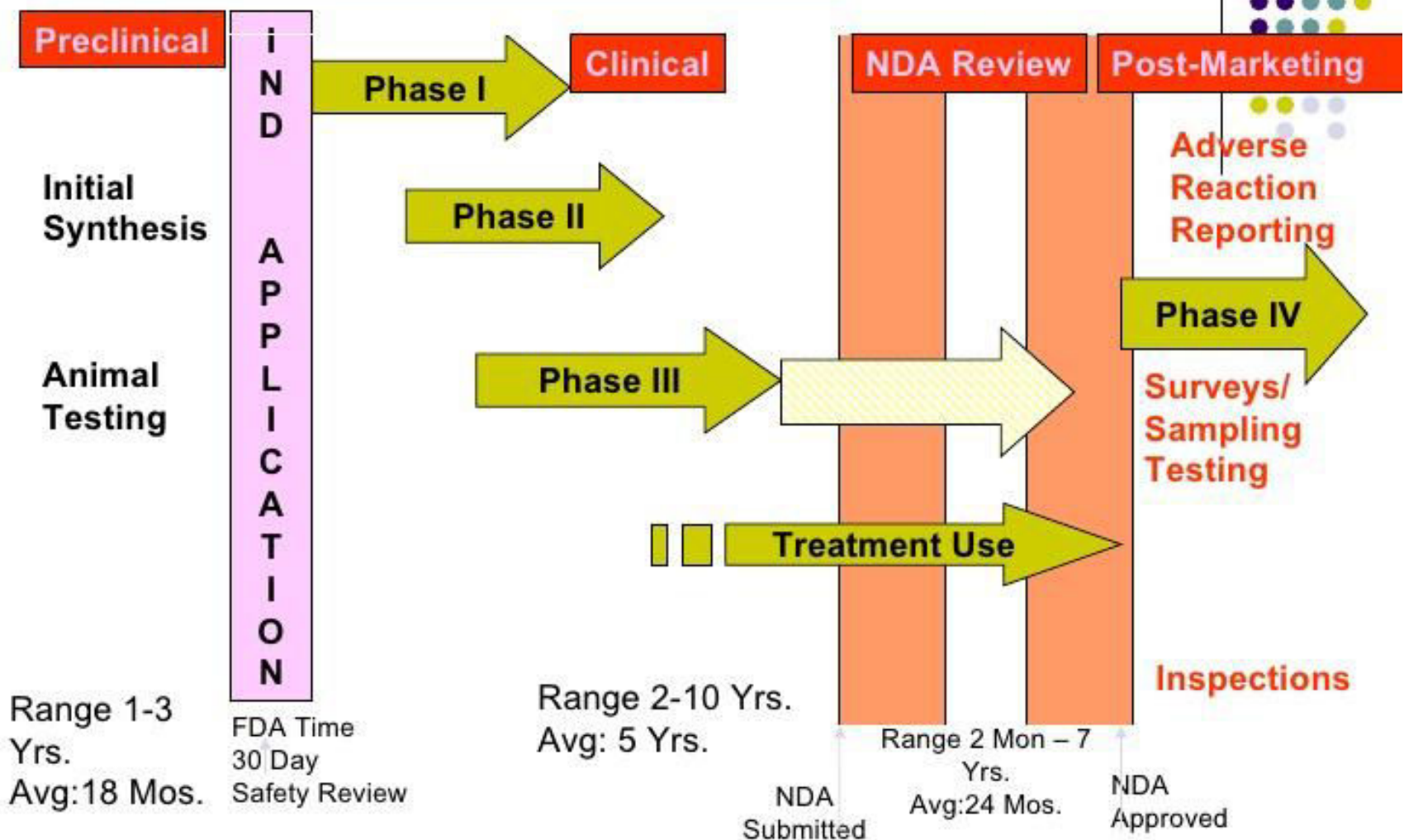
## Fáze III

- 300 – 3000 pacientů
- 1 – 4 roky
- Účinnost a vzácnější vedlejší účinky
- 30% pokračuje

## Fáze IV

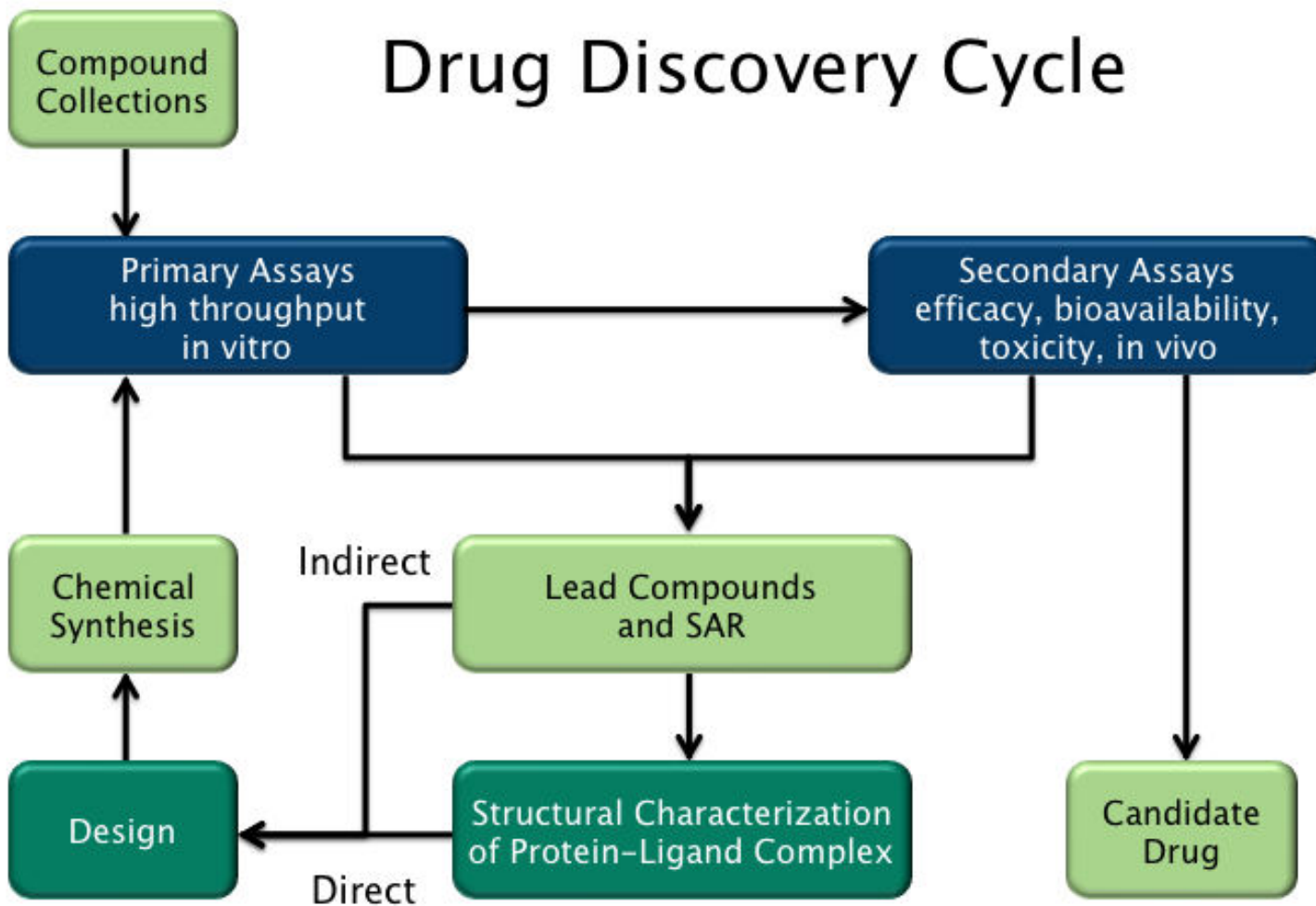
- Několik tisíc pacientů
- Již schválené léčivo
- cca 5-10% látek co šly do fáze I

# Drug Development Process



← Average of Approximately 100 Months From Initial Synthesis to Approval of NDA →

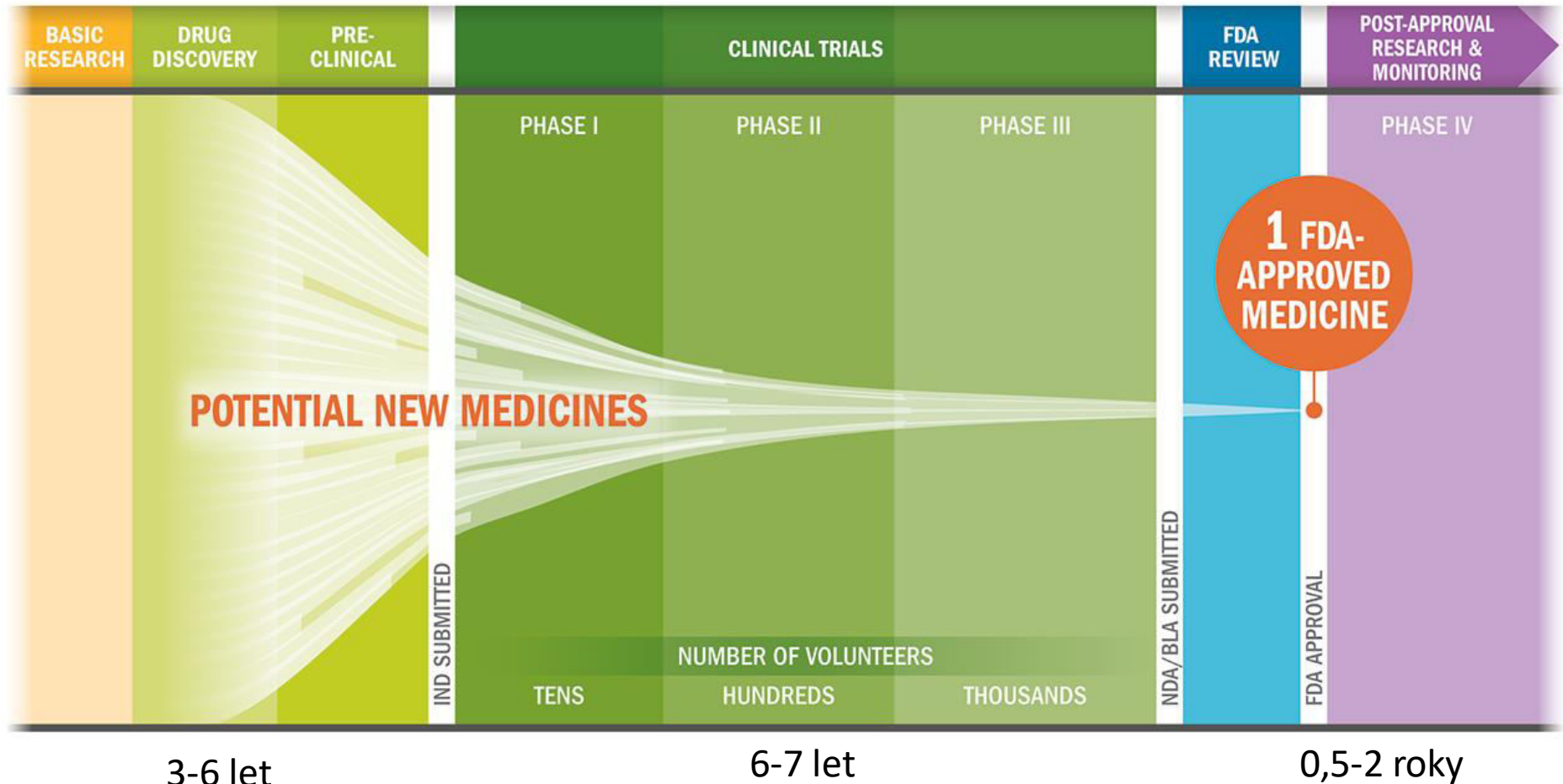
# Vývoj nových léčiv



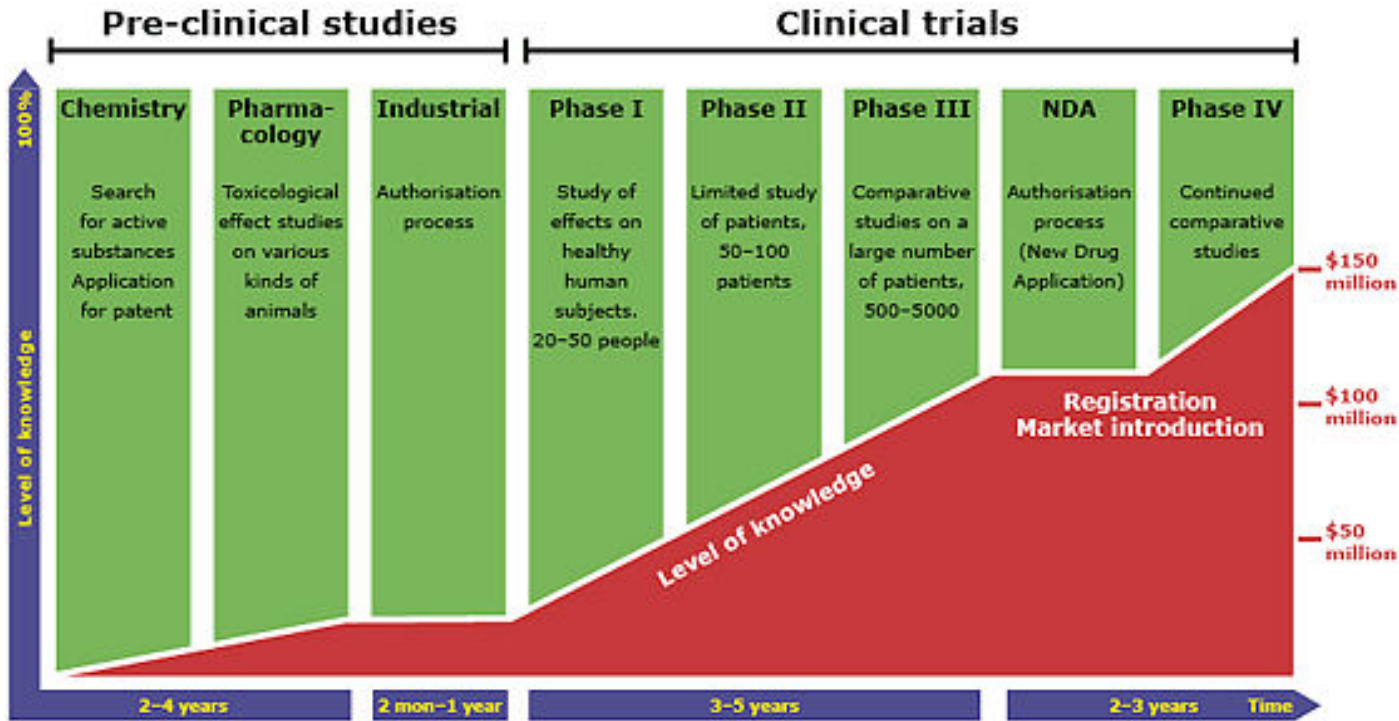
# Vývoj nových léčiv

## THE BIOPHARMACEUTICAL RESEARCH AND DEVELOPMENT PROCESS

From drug discovery through FDA approval, developing a new medicine takes at least 10 years on average and costs an average of \$2.6 billion.\* Less than 12% of the candidate medicines that make it into Phase I clinical trials will be approved by the FDA.



# Náklady na vývoj nového léčiva



## THE R&D COST OF A NEW MEDICINE

JORGE MESTRE-FERRANDIZ,  
JON SUSSEX AND ADRIAN TOWSE

DECEMBER 2012

Table 3.6. Out-of-pocket costs for Phases I-III (2011 US\$m)

Phase	DiMasi et al (2003)	Paul et al (2010)	CMRI
Phase I	20	16	23
Phase II	30	42	54
Phase III	111	158	129
Total Phases I-III	161	215	206

# Jak jsou nová léčiva objevena

- Nový vhled do mechanismu nemoci
- Rozsáhlý skřínink látek
- Nějaká stávající léčba má nečekané účinky
- Nové technologie, umožňující jiný postup – genetická manipulace

# Jak jsou vyvíjena po objevení

## Aplikovaný výzkum, ne nutně preklinický

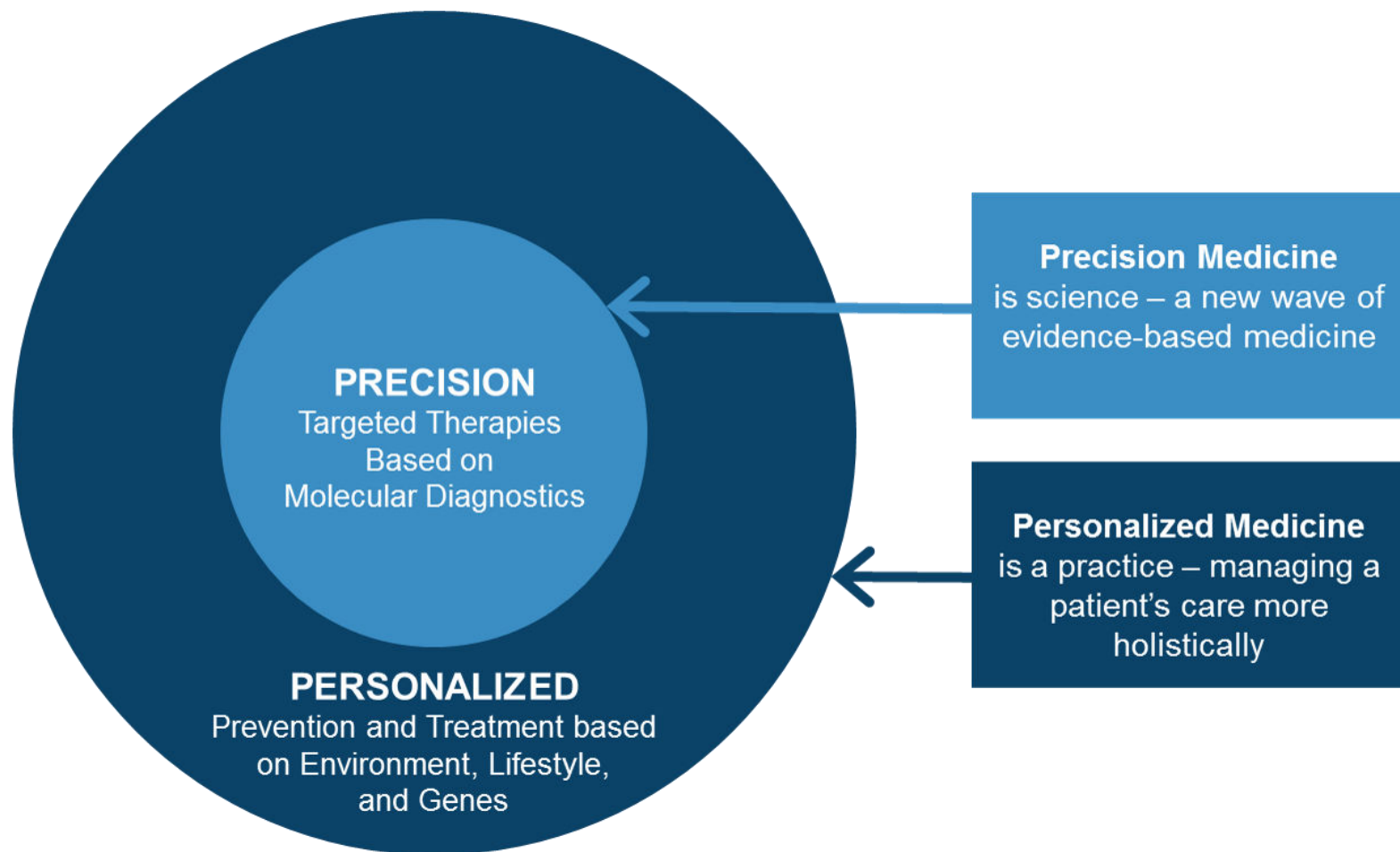
- Absorbce, distribuce, metabolismus, vyloučení
- Mechanismus a výhody
- Dávkování
- Optimální způsob podání – orální, injekce
- Vedlejší účinky
- Působnost na různé skupiny lidí - pohlaví, etnicita, věk
- Interakce s jinými léčivy
- Srovnání s jinými léky



# Nejdůležitější milníky

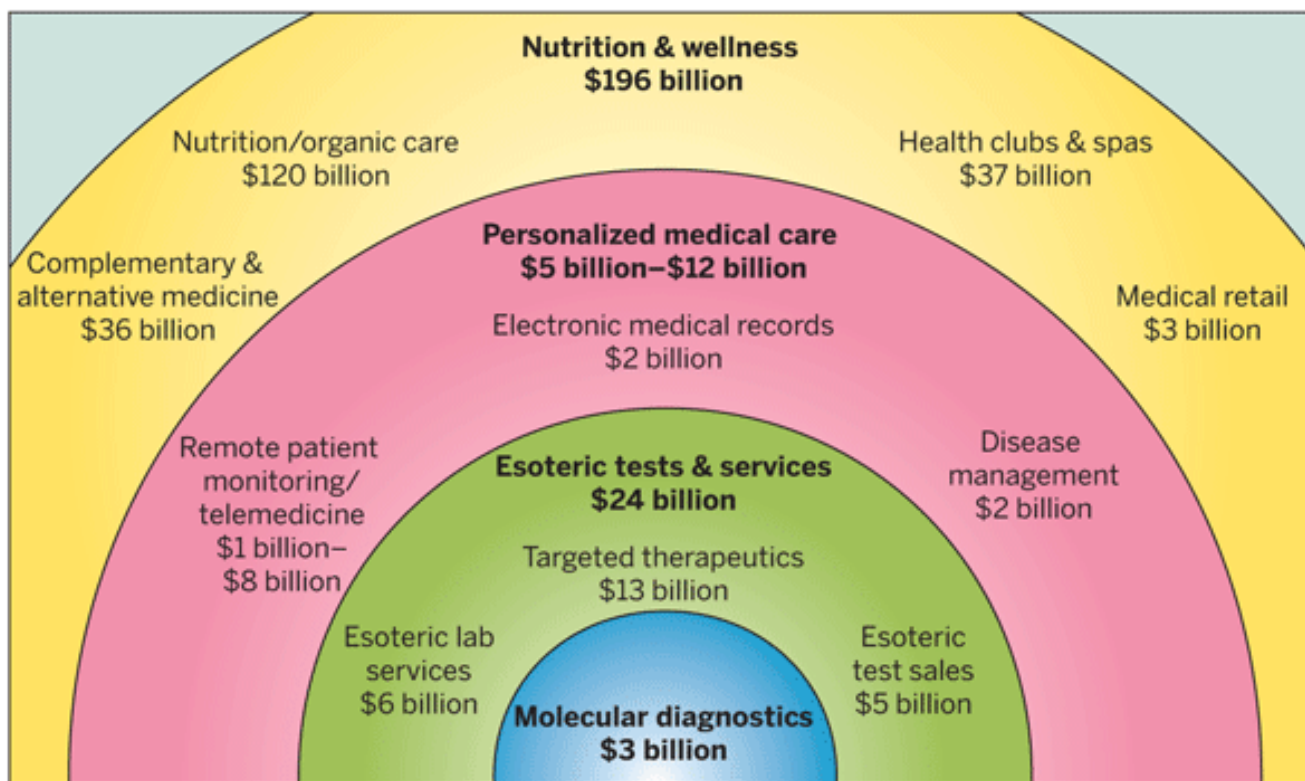
- Antibiotika, Vakcíny – infekční biologie
- Inzulín – léčba diabetu, výroba proteinů
- Objev DNA – Watson-Crick
- National Institutes of Health (NIH) in 1948
- Rozvoj technologií – PCR, sekvenace, monoklonální protilátky, zobrazování, rekombinantní proteiny
- Personalizovaná medicína – využití moderních diagnostických metod (NGS)

# Personalizovaná vs. přesná medicína



# Jak měřit trendy

- Financování výzkumu
- Rychlost publikování v různých oblastech
- Vývoj velikosti trhu – od diagnostiky až po „wellnes“



Source: PricewaterhouseCoopers

# Podíl států na výzkumu publikace/rok

**Table 1. List of countries with the greatest number of publications in high-ranking journals**

Ranking	2000 (3,230 papers)	2005 (2,780 papers)	2010 (2,461 papers)	2013 (2,554 papers)	2015 (2,589 papers)
1	USA (44.1%)	USA (41.9%)	USA (40.6%)	USA (38.2%)	USA (36.9%)
2	Great Britain (8.9%)	Great Britain (5.8%)	Great Britain (4.4%)	Great Britain (4.7%)	Great Britain (3.9%)
3	Germany (3.9%)	Germany (3.1%)	Japan (2.7%)	Germany (3.2%)	Germany (2.1%)
4	Japan (3.1%)	Japan (2.8%)	Germany (2.6%)	Japan (1.9%)	China (1.4%)
5	France (2.4%)	France (1.7%)	France (1.3%)	China (1.4%)	France, Japan (1.2%)
6	Canada (1.9%)	Canada (1.3%)	Canada (1.2%)	France (1.3%)	Switzerland (1.2%)
7	Netherlands (1.8%)	Netherlands, Italy (1.2%)	Netherlands (1.1%)	Canada (1.1%)	Canada (1.1%)
8	Switzerland (1.0%)	Switzerland (0.8%)	Australia, China (0.9%)	Switzerland (0.9%)	Netherlands (0.9%)
9	Australia, Italy (0.9%)	Australia (0.8%)	Switzerland (0.5%)	Australia (0.9%)	Australia (0.5%)
10	Sweden (0.8%) Italy (#9)	China, Sweden (0.4%) Italy (#7)	Spain (0.5%) Italy (0.4%)	Netherlands (0.7%) Italy (0.3%)	South Korea, Sweden (0.4%) Italy (0.3%)
	South Korea (0.1%) Spain (0.2%)	South Korea (0.2%) Spain (0.3%)	South Korea (0.2%) (#10)	South Korea (0.2%) Spain (0.5%)	South Korea (#10) Spain (0.2%)

# Financování biomedicínského výzkumu

- Soukromí investoři – J&J, Merck, GE
- Stát – granty, organizace (NIH)
- Střet zájmů – nutná úprava legislativy, zveřejňování zdrojů financování
- otevřený výzkum – možnost zkontrolovat výsledky

# Hlavní oblasti biomedicínského výzkumu

- **Mění se podle akutnosti a podle úrovně znalostí, podle nových technologií**
- Infekční biologie, mikrobiologie – hygiena, antibiotika, vakcinace, virostatika
- Imunologie – autoimunita, imunoterapie, nádorová onemocnění
- Genetika – mutacemi způsobené nemoci, SNP
- Neurodegenerativní onemocnění
- Nově se objevující nemoce, infekce – AIDS, rezistence k antibiotikům

# Současné trendy v základním výzkumu

- Stárnutí
- Rakovina
- Obezita, metabolický syndrom, diabetes melitus II
- Neurodegenerativní onemocnění
  - Alzheimer
  - Parkinson
  - ALS – amyotrofická laterální skleróza
- Zánětlivá onemocnění
  - Artritida
  - Crohnova nemoc
- Kardiovaskulární nemoci
- Bude probráno podrobněji později



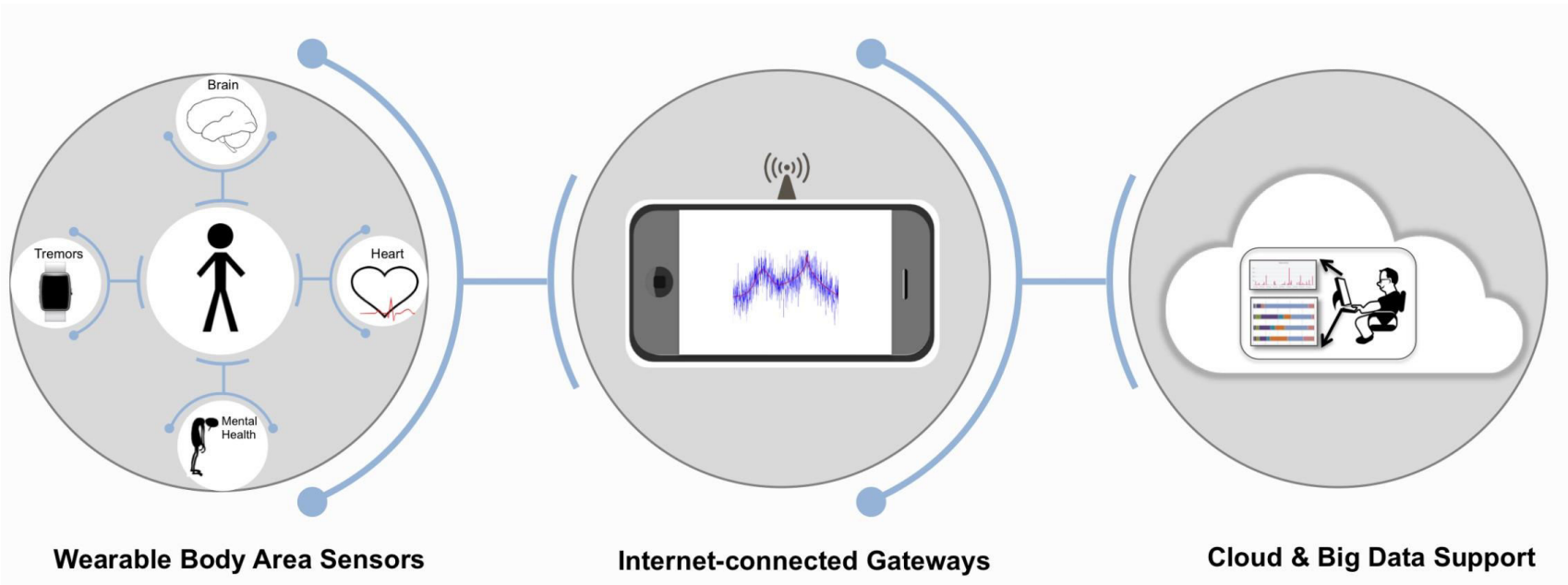
# Biomedicínské inženýrství (BME)

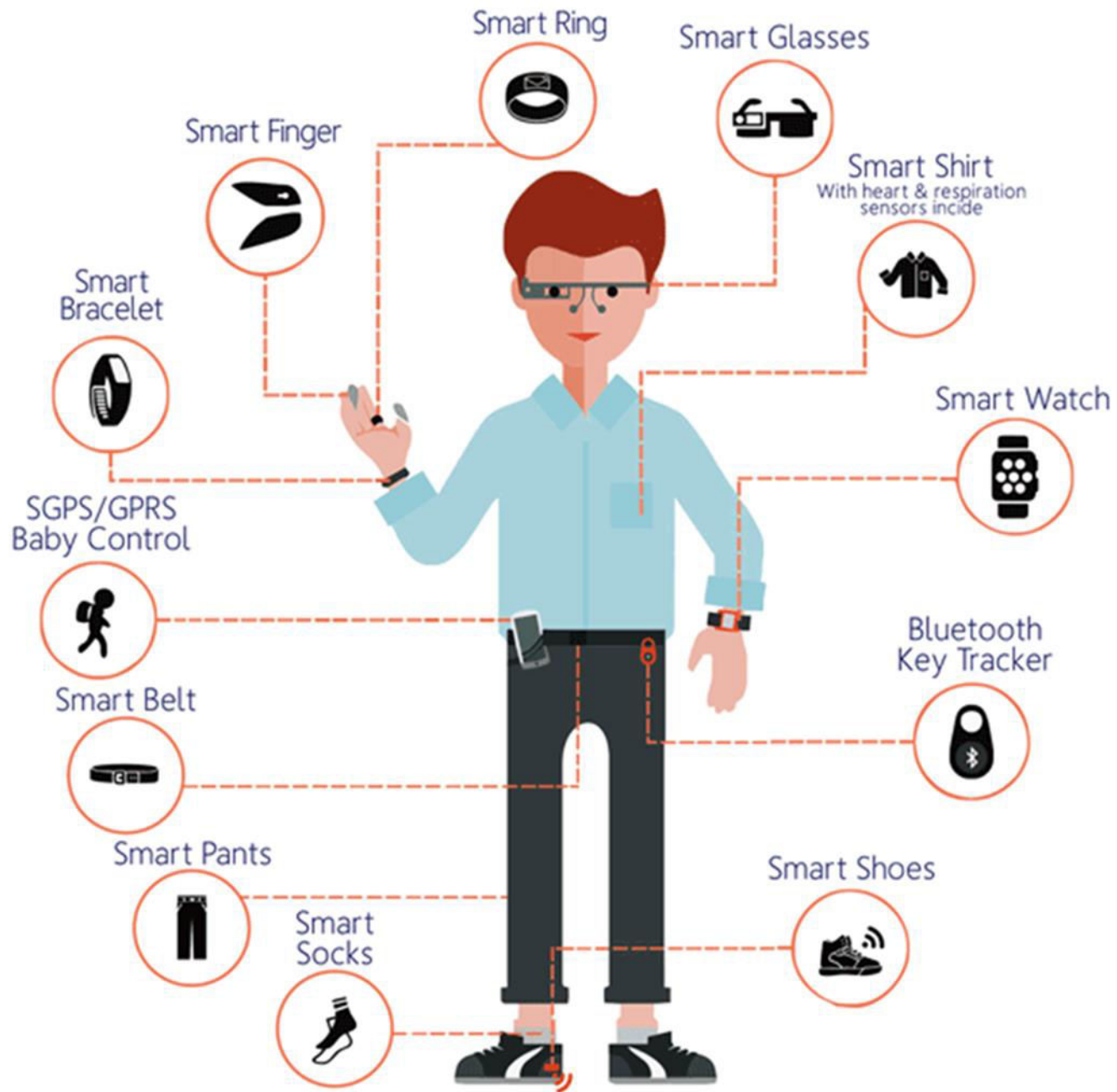
- Aplikovaný/translační výzkum
- Interdisciplinární, nová oblast, prudký rozvoj
- Diagnostika (AI), monitoring, terapie, prostetika,...
- Široké spektrum oblastí od mechaniky po kvantovou fyziku



# Wearable devices

- monitoring funkcí
- IoT (internet of things), smart clothes





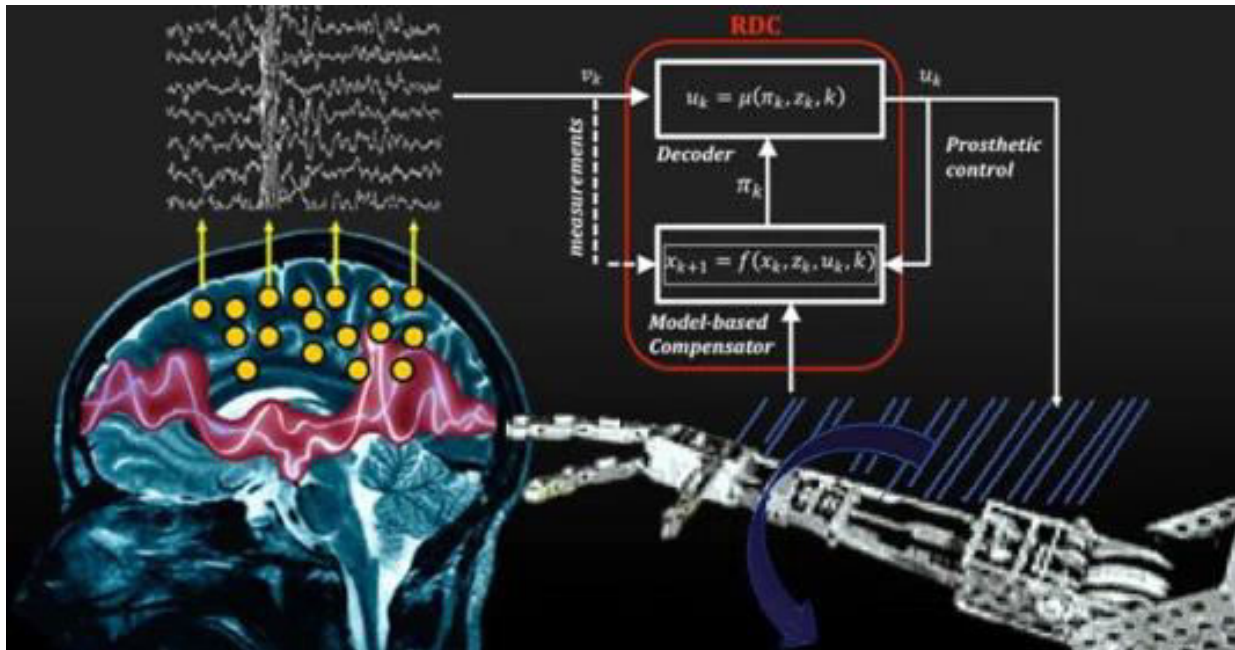
# BME – Prostetika, Biomateriály

- Biomechanika – pohyb, tekutiny v těle, kardiovaskulární
- bionics (Biology + electronics)
  - Robotické exoskeletony – myopatie
  - [https://www.youtube.com/watch?v=F\\_brnKz\\_2tI](https://www.youtube.com/watch?v=F_brnKz_2tI)
- Biokompatibilní materiály
  - náhrady, implantáty, stenty, stehy, nervové okruhy, čočky,...



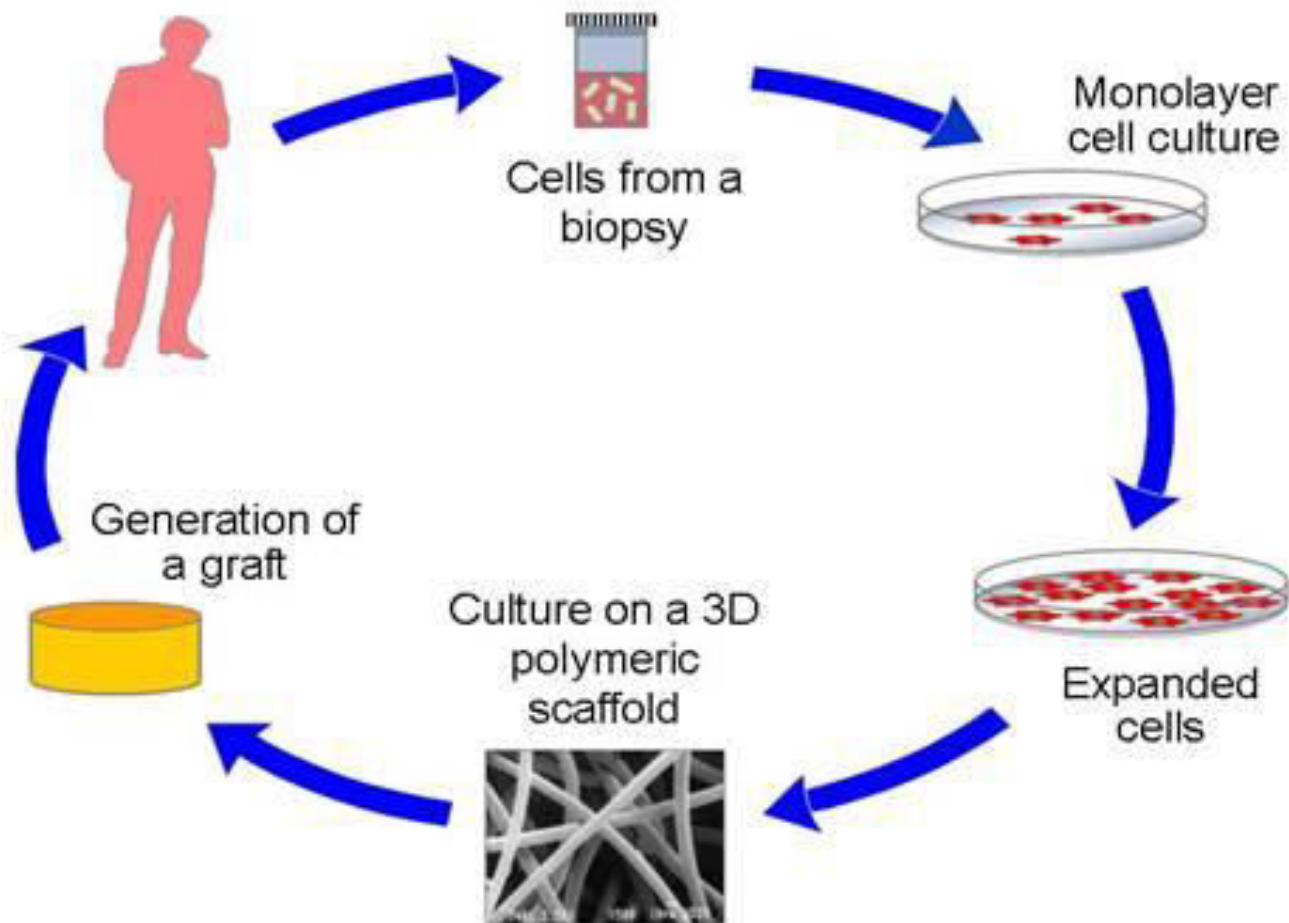
# Neuroinženýrství

- modelování a vytváření neurálních sítí
- Vývoj AI – představa, že dostatečné množství synapsí stvoří vědomí (kvantové počítače)
- Prostetika – mapování chování mozku, signály přeloženy do pohybu protězy

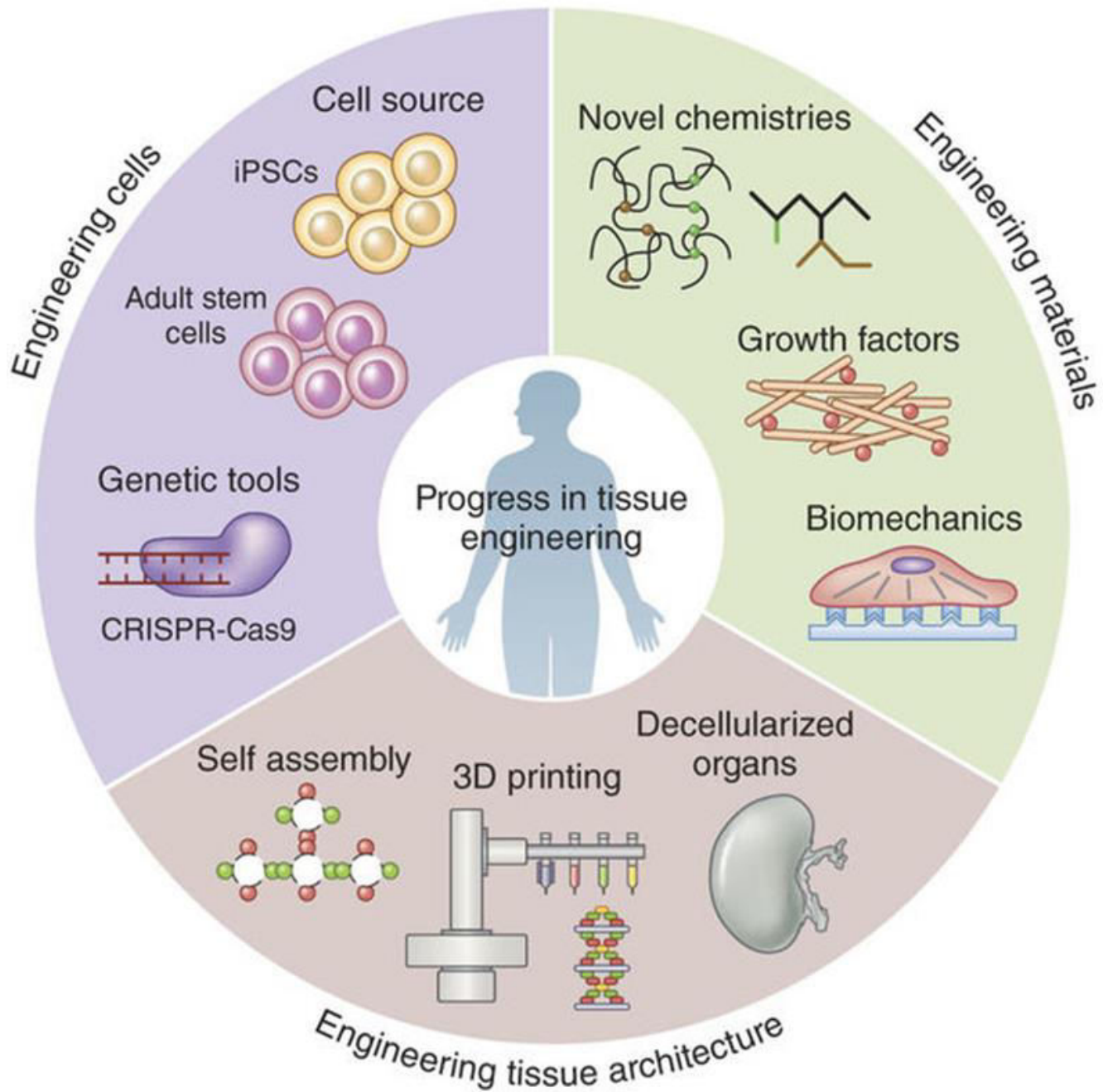


# Tkáňové inženýrství

Basic principles of Tissue engineering



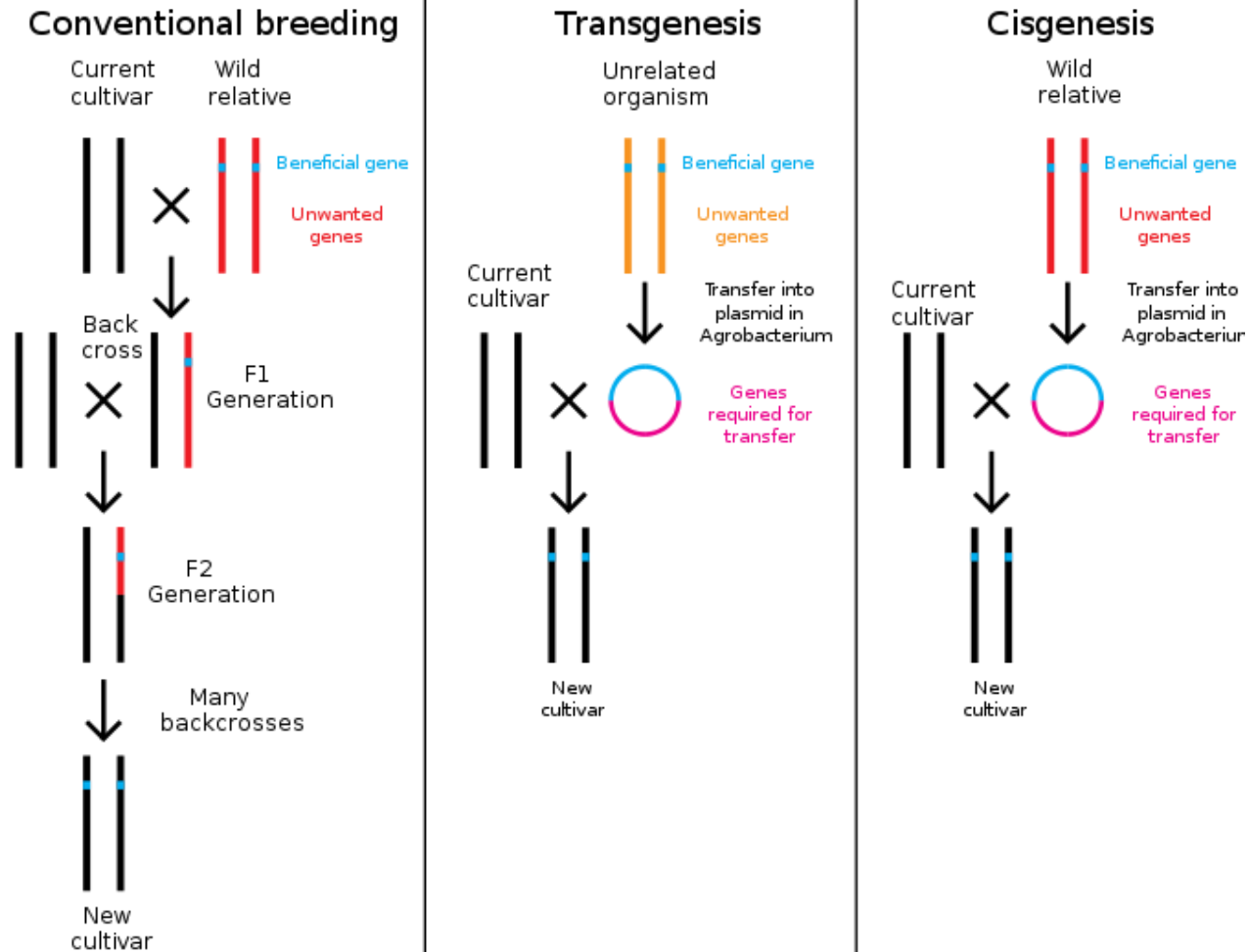




# Genové inženýrství

- založeno na principu rekombinace DNA
- použití vektorů – plazmidů, virů
- **Knock-out** – vyřazení genů
- **Transgen, cisgen** – vložení genu
- **RNA interference** – potlačení exprese
- **CRISPR** – možnost editace genomu, genů v zárodečné linii
- Etická otázka – genová terapie

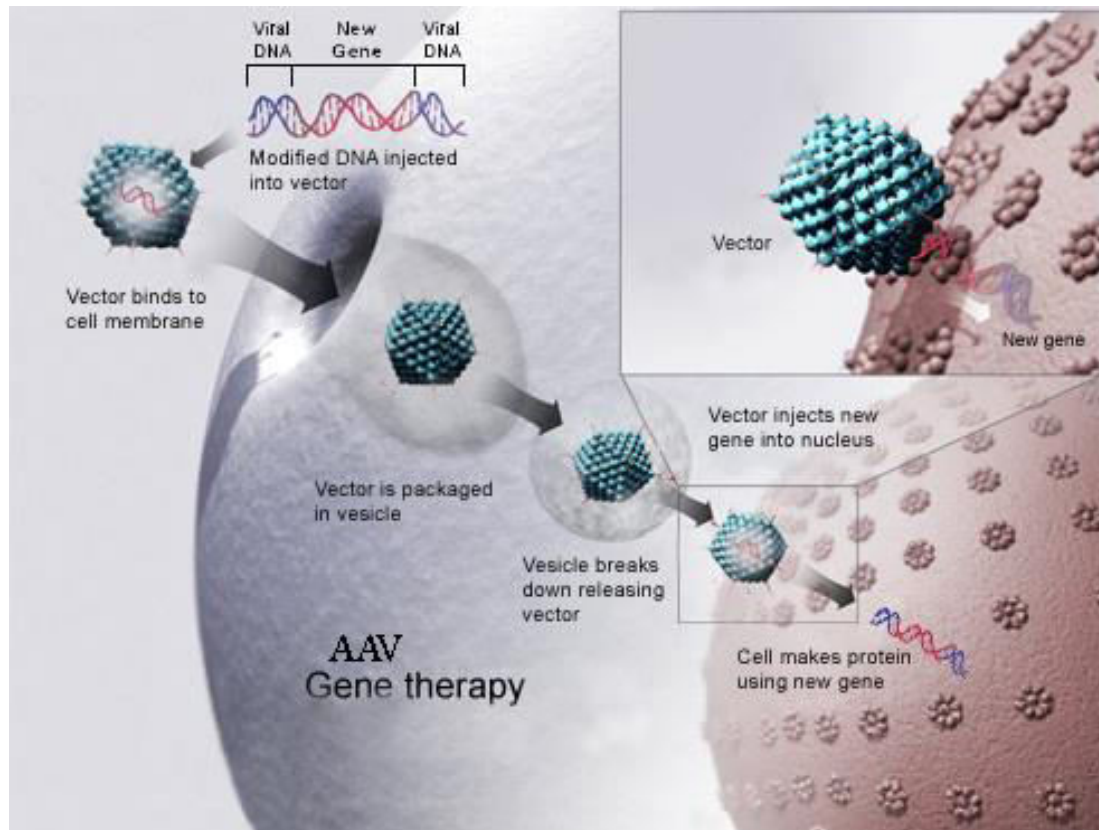
# Transgeneze x cisgeneze





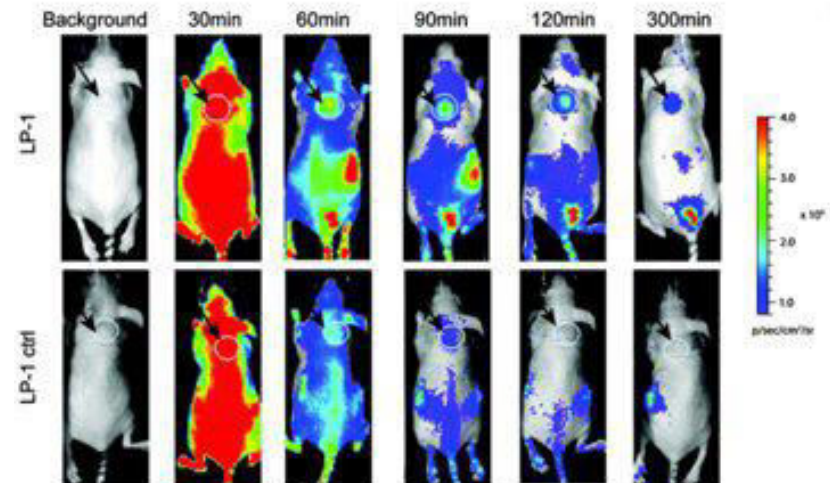
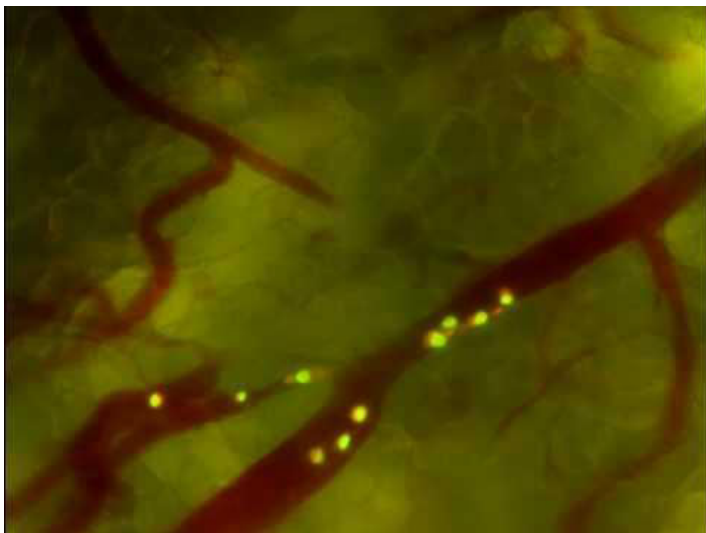
# Genová terapie

- Leukémie, SCID, Parkinsonova choroba
- Glybera
  - První kinicky povolená genová terapie
  - deficiencie lipoprotein lipázy (pankreatitida)



# Biomedicínské zobrazovací metody

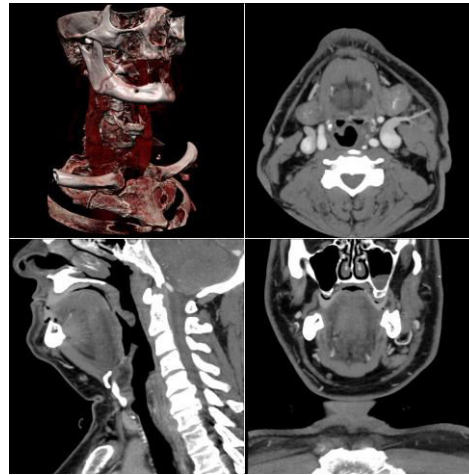
- In vivo zobrazení anatomie a fyziologických procesů
- X-ray
- radioizotopy – nukleární medicína
- Fluorescence
- Intravitální mikroskopie



## Radiography



## Computed tomography

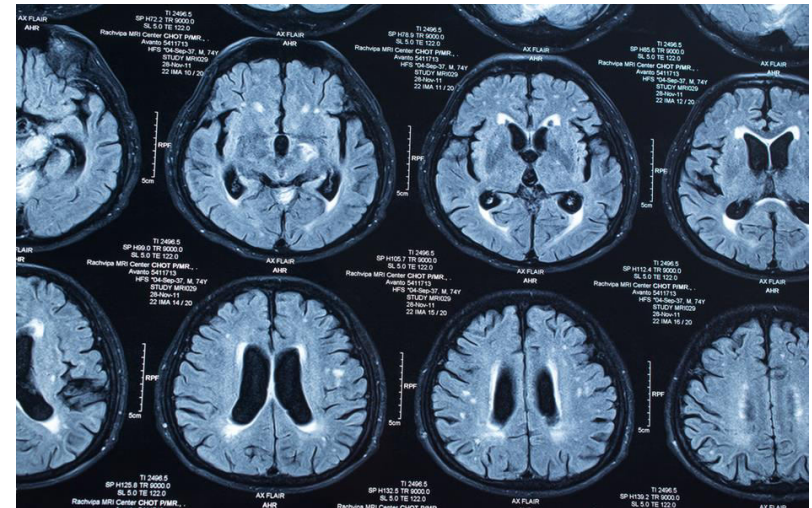
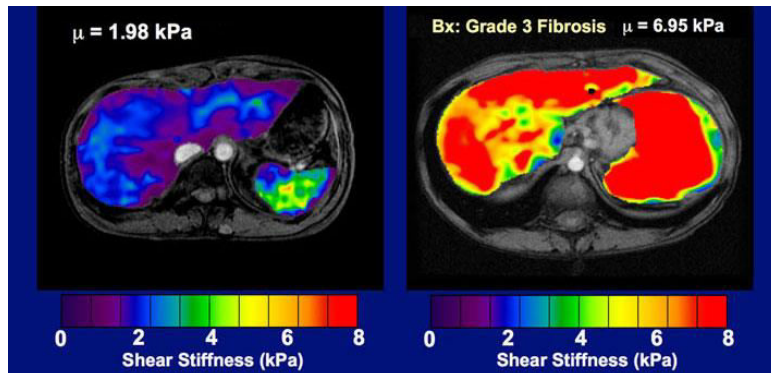


## Ultrasound



## MRI – magnetic resonance imaging

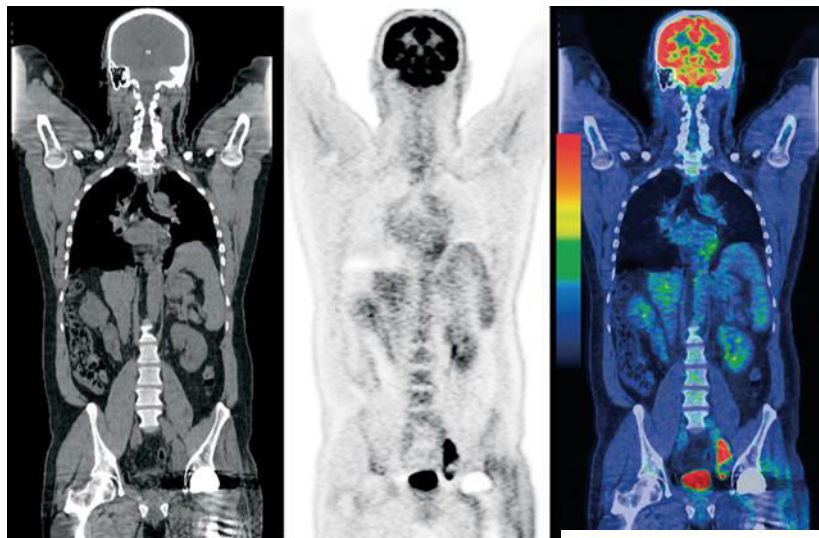
## Elastography



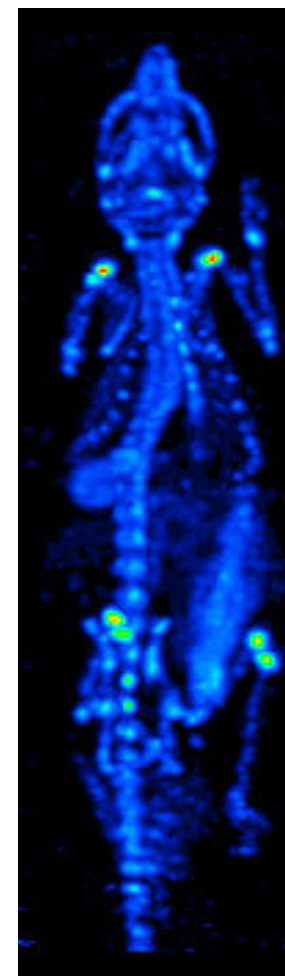


# Nukleární medicína

PET/CT



SPECT - Single-photon emission computed tomography



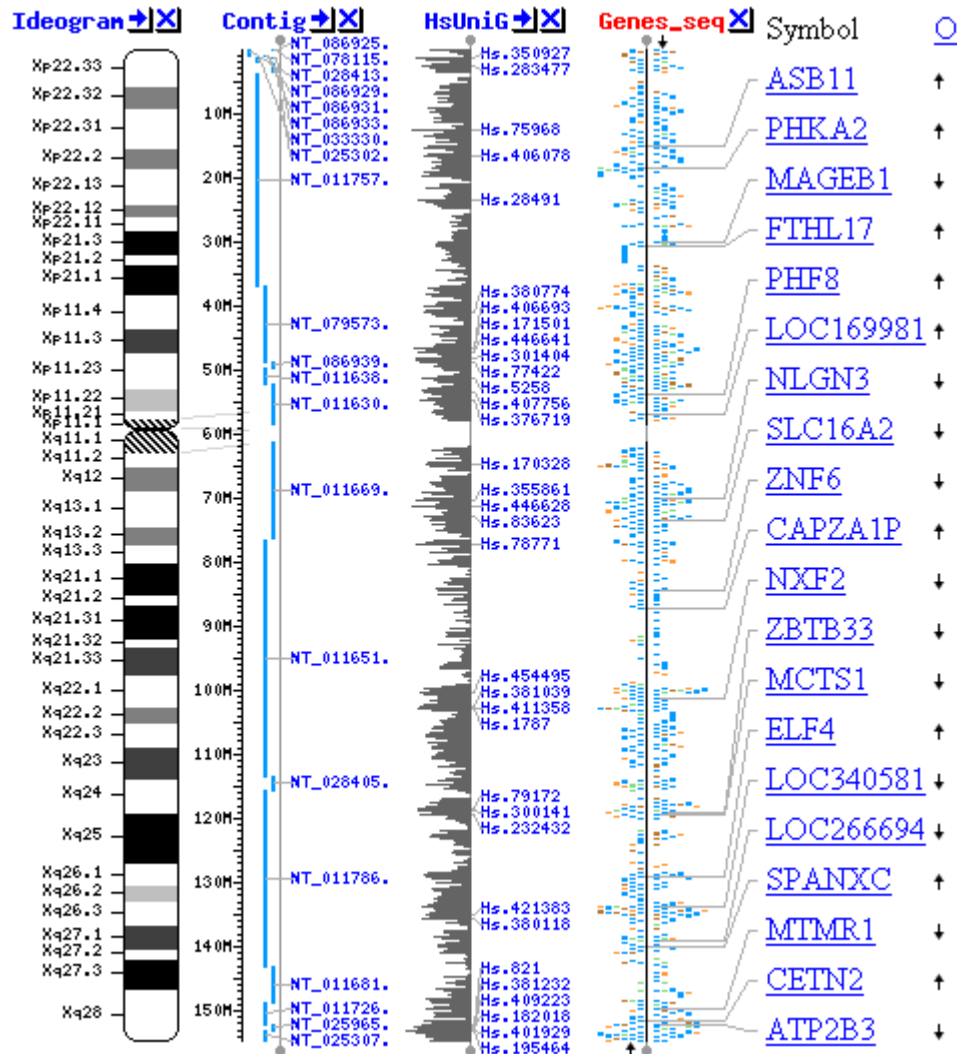
Scintigrafie



# Bioinformatika

- Práce s databázemi
- Modelování – procesy, 3D struktury
- Vývoj „pipelines“
- Detekční procesy – mutace v genomu (SNP)
- Dnes hlavně práce s „big data“ (NGS, MS)

# Mapování chromozomů



# 3D modelování



# Srovnávání sekvencí – proteiny, DNA

IRIS-1	HKAFVEVNEEGTEAAAATAIPIMLMCARFPQVVN~~~~~FFVDRPFMFLI
IRIS-2	HKAFVEVNEEGTEAAAATAVMMVKYCLQFPTR~~~~~FTVDHPFLFLI
IRIS-3	HKAFVEVNEEGTEAAAATVMRMRYMCLRIPQIIN~~~~~FFVDRPFMFLI
IRIS-4	HKAFVEVNEEGTEAAAASAFAVNARCAVYGVS~~~~~FTVDHPFLFLI
IRIS-5	HKAFVEVNEEGTEAAAATAVPVMFCCAIFPEVVN~~~~~FFVDHPFMFLI
IRIS-6	HKAFVEVNEEGTEAAAATAMVMLCCMSFPTR~~~~~FTVDHPFLFLX
IRIS-7	HKAFVEVNEEGTKAAAATAMVVC DGAMLGIR~~~~~FSDHHPFLFLI
IRIS-8	HKAVLEIGEEGAEGVFATPVIMMCYGGASFN~~~~~FNVDHPFMFLI
IRS-1	HKAVLEVNEEGSEAAAVSVVAVTRIGTQAFE~~~~~FNVDHPFLFFI
IRS-2	HKAVLEVNEEGTVAAATTVGVVIVPYSLGPEPVV~~~~~FRVDHPFLFFI
IRS-3	QKAVLEVNEEGTEAAVVS AVIGGLRSGSFDGFE~~~~~FRVDHPFLFFI
IRS-4	HKTVLEVHEAGTEAAGATGVIIVAESLVSVE~~~~~FRVDHPFLFFI
IRS-5	HKAVLEVNEEGTEAAAVSGVAVVTRLIEVPTLE~~~~~LNVNQPFLEFI
IRS-6	HKAVLEVNEEGTEAAAASGVVAVNRLVAVPSLE~~~~~FNVNQPFLEFI
IRS-7	QKAVLEVNEEGSEAGATGAGLMPLSGAVSPPT~~~~~FRVDHPFLFFI
IRS-8	HKAVLEVNEEGSEAAAVTGFVIQLRTAAFVTPPLPK~VYVDHPFLFLI
IRS-9	HKAALDVDEEGTRAAAATQAQFVSKSLVQFTQ~~~~~FTVDHPFLAFI
IRS-10	HKAVLEVSEEGSEASSGTGVVILFGSARVA~~~~~FVADHPFLLEFI
IRS-11	HKAVLEVSEEGSEASSGTGVVILFGSAMPVE~~~~~FVADHPFLLEFI
IRS-12	HKAVLEVSEEGSEASSGTGVVILFGSAMPVA~~~~~FVADHPFLLEFI
IRS-13	HKASVKVNEEGTEAAAASGAVFATTSLGSPIVE~~~~~FKVDHPFLFSI
IRS-14	HVAVMTVNEEGAGFINPTPGWTPSAERAMRLRPLD~~~~~FYVDHPFLFYI
IRS-15	HKAMVEVNEKGTVAAAVTSISMAVRTSVGRPRIVN~~~~~FHVDRPFLEFYI
IRS-16	HKAMIEVSEEGTVTAAVTVVTRTVNGGRSIAVPQIRRFHVDPHPFLFYI
IRS-17	HAAVIEVNEEGTVAASTTVSGIVAKSIPQTAN~~~~~FYVDHPFLFYV
IRS-18	HKALLDVDEQGTAEVALSSGIVRHSRPPEEVQ~~~~~FKADHPFLSSF
IRS-19	HKAAVEVNEEGSVAAATTVGIGIIAISLPPPPVE~~~~~FRVNHPELFFI
IRS-20	QKAFVEVNEEGTEAAVVS GVIGATRLAFHPSFN~~~~~FIVDHPFLFFI
IRS-21	~~~~~
IRS-22	HRAMVEVSEEGTFAATTPSINARLSSEAHHHESF~~~~~MDVDRPFLEFYI
IRS-23	HMAVGEVNEGGTKASAATGNSGNQQICRSRQPTHIV~~LKVDPHPFIX~~
IRS-24	HKAAIEVNEEGTVAAATTVVIASRSLPHS~~~~~FAVNRPFLEFYX
IRS-25	HEAALDVDEKGTQASASTVAVIVSRIGTPR~~~~~FVSDRPFVFFAL
IRS-26	HNAMIEVSEEGTVAAAVTVVRNVNGEHARSIAPVEIIRRFHVDPHPFLFYI
IRS-27	HKAVIEVNEKYSEAAAVTAVGVSRIVGGTLTAD~~~~~VSDHHPFLFFI
IRS-28	~~~~~