

*Aktuelne teme /  
Current topics*

**Correspondence to:**

Dr sc. **Danijela Đukić-Ćosić**, vanredni profesor  
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet - Katedra za toksikologiju  
“Akademik Danilo Soldatović”

Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd  
Telefon: 0113951248,  
mail:  
danijela.djukic.cosic@pharmacy.bg.ac.rs

KOMPARATIVNA TOKSIKOGENOMIČKA  
BAZA PODATAKA: UTICAJ HEMIKALIJA  
IZ ŽIVOTNE SREDINE NA GENE I RAZVOJ  
BOLESTI

THE COMPARATIVE TOXICOGENOMICS  
DATABASE: THE INFLUENCE OF  
ENVIRONMENTAL CHEMICALS ON GENES  
AND DISEASE DEVELOPMENT

Katarina Živančević, Katarina Baralić,  
Dragica Jorgovanović, Danijela Đukić-Ćosić

Katedra za toksikologiju “Akademik Danilo Soldatović”, Univerzitet u  
Beogradu – Farmaceutski fakultet, Beograd

**Ključne reči**

toksikogenomika, CTD baza podataka,  
hemikalije, geni, bolesti

**Key words**

toxicogenomics, CTD database, chemicals,  
genes, diseases

**Sažetak**

U današnje vreme se sve veći značaj pridaje uticaju hemikalija iz životne sredine na razvoj bolesti i njihovom štetnom efektu po zdravlje ljudi. Posebno se razmatra kako hemikalije iz životne sredine mogu uticati na razvoj nastanka bolesti posredstvom interakcija sa genima. Boljem razumevanju relacije hemikalija-gen-bolest doprinosi komparativna toksikogenomička baza podataka (engl. *Comparative Toxicogenomics Database*, CTD baza). CTD baza je jedinstveni izvor podataka, javno dostupan na internet stranici <http://CTD.mdibl.org>, koji povezuje hemikalije, njihove interakcije sa genima sa uticajem fenotipa na razvoj bolesti i omogućava konstruisanje mreže puteva neželjenih ishoda. Baza pruža detaljniju analizu mehanizama toksičnosti, identifikaciju biomarkera i mogućnost ispitivanja uticaja dve ili više hemikalija što predstavlja ogroman značaj u ispitivanju toksičnosti smeša i polaznu osnovu za dalja ispitivanja. Cilj ovog rada je predstavljanje CTD baze podataka sa osvrtom na njenu praktičnu primenu kao i pregled informacija koje baza pruža upotrebom dostupnih alata.

**UVOD**

Etiologija mnogih multifaktorijskih bolesti je veoma kompleksna i tema je brojnih istraživanja. Literaturni podaci ukazuju da na prevalencu ovih bolesti, poput različitih kardiovaskularnih, psihijatrijskih i metaboličkih oboljenja, kao i karcinoma, značajno utiču faktori iz životne sredine, među kojima su infektivni agensi, režim ishrane, zračenje, ali i sve veći uticaj hemikalija (1). Upravo se zbog velike izloženosti ljudi širokom spektru hemikalija iz životne sredine daje sve veći značaj ispitivanjima njihovih potencijalnih štetnih efekata po zdravlje ljudi i razvoj bolesti i teži se boljem razumevanju mehanizama kojima hemikalije iz životne sredine utiču na ljudsko zdravlje (2).

Jedan od načina na koji hemikalije iz životne sredine mogu uticati na razvoj nastanka bolesti je interakcija sa genima i proteinima (1). Hemikalije mogu uticati na gene tako što uzrokuju mutagenezu, utiču na proces metilacije, ostvaruju fizičke interakcije i deluju na ekspresiju gena ili

funkciju proteina (3-5). Rasvetljavanju ovih efekata značajno doprinose dostignuća genomike jer je sve više saznanja o primarnoj strukturi genoma, utvrđivanju broja i strukture gena, ispitivanju profila ekspresije gena, određivanju strukture i funkcije proteina (6). Osim toga, paralelno sa dostignućima genomike sve se više razvijala i naučna disciplina bioinformatika, koja predstavlja primenu informacionih tehnologija u biomedicinskim istraživanjima, što je značajno unapredilo *in silico* pristup (7,8). *In silico* pristup procene toksičnosti hemikalija teži da nadomesti nedostatke *in vivo* i *in vitro* testova toksičnosti kako bi se minimizirala potreba za ispitivanjem na životinjama, smanjili troškovi i dužina trajanja testova toksičnosti i unapredile studije za procenu toksičnosti. Kompjuterske tehnike imaju jedinstvenu prednost – bržu i jednostavniju procenu toksičnog potencijala različitih kombinacija hemikalija u odnosu na *in vivo* i *in vitro* testove toksičnosti. *In silico* pristup obuhvata širok spektar računarskih alata: baze podataka koje sadrže informacije o toksičnim svojstvima hemikalija, softvere za generisanje molekule

larnih deskriptora, alate koji simuliraju biološke sisteme i njihovu molekularnu dinamiku, metode i modele predviđanja toksičnosti, statističke pakete i softvere za generisanje modela za procenu toksičnosti, aplikacije za predviđanje toksičnosti, alate za vizuelizaciju (8,9).

#### BAZE PODATAKA U IN SILICO PRISTUPU

U osnovi *in silico* pristupa su različite baze podataka koje omogućavaju jednostavan pristup integrisanim informacijama u struktuiranom i standardizovanom formatu kojim se olakšava poređenje i analiza podataka (10). Postoji mnogo različitih baza podataka o hemikalijama, genima i bolestima i svaka ima svoje specifične prednosti, ali i nedostatke.

Neke javno dostupne baze podataka, kao što su PharmGKB (<https://www.pharmgkb.org/>), DrugBank (<https://www.drugbank.ca/>) i STITCH (<http://stitch.embl.de/>) se fokusiraju na lekovite supstance predstavljajući odličan izvor informacija korisnih prvenstveno za istraživanja vezana za razvoj lekova. Druge baze objedinjuju pojedinačne podatke o hemikalijama poput ChEBI (<https://www.ebi.ac.uk/chebi/>), PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) ili podatke o genomu poput ArrayExpress (<https://www.ebi.ac.uk/arrayexpress/>), Gene Expression Omnibus (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) ili pak podatke o relaciji gena i bolesti poput Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) (<https://www.omim.org/>) i Human Gene Mutation Database (HGMD) (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>). Ima i javno dostupnih baza podataka, kao što su GeneCards (<https://www.genecards.org/>) i PubGene (<https://www.pubgene.com/>) koje uključuju i interakcije hemikalija-gen, ali se ti podaci dobijaju pomoću algoritama za obradu teksta i nisu pregledani od strane profesionalnih bioinformatičara (11).

Navedene baze podataka se odnose na pojedinačne aspekte ispitivanja i ne objedinjuju sve podatke koji bi se istovremeno odnosili na hemikalije, gene i bolesti, čime se bavi toksikogenomika. Toksikogenomika predstavlja integraciju „omičnih“ tehnologija (engl. „-omics“, metoda merenja familija ćelijskih molekula), bioinformatike i toksikologije. Ova naučna disciplina kombinuje podatke o genima, proteinima i bolestima ljudi sa konvencionalnom toksikologijom, sa ciljem ispitivanja interakcije između hemikalija, gena na koje utiču i bolesti koje se razvijaju pod njihovim uticajem. Takođe, može se koristiti za procenu toksičnosti smeša, dajući uvid u sve interakcije gena na koje deluje smeša ispitivanih hemikalija, kao i metaboličkih puteva koji mogu biti važni u razmatranju njihove toksičnosti (12).

Komparativna toksikogenomika baza podataka (engl. *Comparative Toxicogenomics Database*, CTD baza) je baza koja objedinjuje podatke o hemikalijama, genima i bolestima i objašnjava molekularne mehanizme uticaja hemikalija poreklom iz životne sredine na ljudsko zdravlje (13). Ova baza se razlikuje od prethodno navedenih baza po sledećim mogućnostima:

1. Fokusira se na podatke o hemikalijama koje se nalaze u životnoj sredini;
2. Integriše obrađene i unete podatke omogućavajući korisnicima da istražuju povezanost hemikalija, gena i bolesti;

3. Ne predstavlja samo skup podataka već i izvor za generisanje novih hipoteza o mehanizmima nastanka bolesti pod uticajem hemikalija iz životne sredine, identifikaciji potencijalnih biomarkera i proceni toksičnosti smeša (14).

Cilj ovog rada je predstavljanje komparativne toksikogenomike baze podataka sa osvrtom na njenu praktičnu primenu kao i pregled informacija koje baza pruža upotrebom dostupnih alata.

#### ISTORIJA CTD BAZE PODATAKA

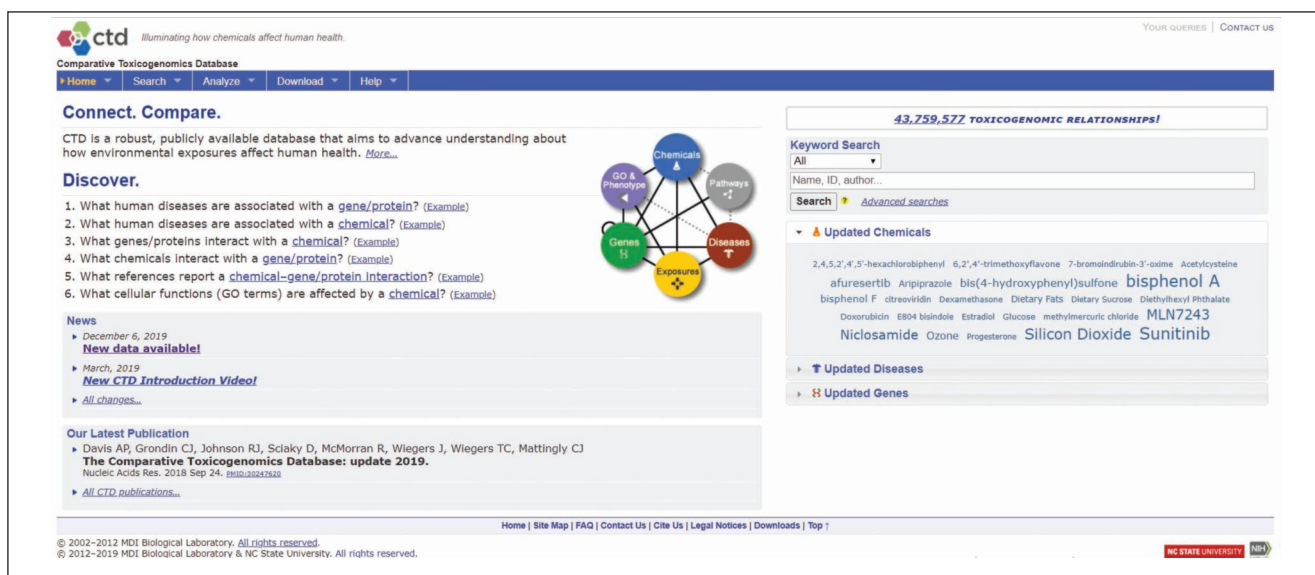
Komparativna toksikogenomika baza podataka je konstruisana 12. novembra 2004. godine kao rezultat saradnje Katedre za biološke nauke Univerziteta u Severnoj Karolini i MDI Biološke laboratorije u američkoj saveznoj državi Mejn. Ova baza integriše podatke koji opisuju odnos između hemikalija, gena/proteina i bolesti ljudi i podržana je od strane Nacionalnog instituta nauka o uticaju životne sredine na zdravlje SAD (engl. *National Institute of Environmental Health Sciences*, USA).

Baza koristi zvanične simbole gena i imena iz baze podataka Entrez - Gene Nacionalnog centra za biotehnologiju i informatiku (NCBI) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez>). Za bolesti CTD koristi termine preuzete iz dve baze podataka - MeSH (engl. *Medical Subject Headings*) i OMIM (engl. *Online Mendelian Inheritance of Man*). Komparativna toksikogenomika baza podataka je prvenstveno usmerena ka hemikalijama prisutnim u životnoj sredini i ishodima relevantnim za zdravlje ljudi, ali pruža i podatke iz studija na životinjama ako je u pitanju gen koji je prisutan i kod ljudi (14).

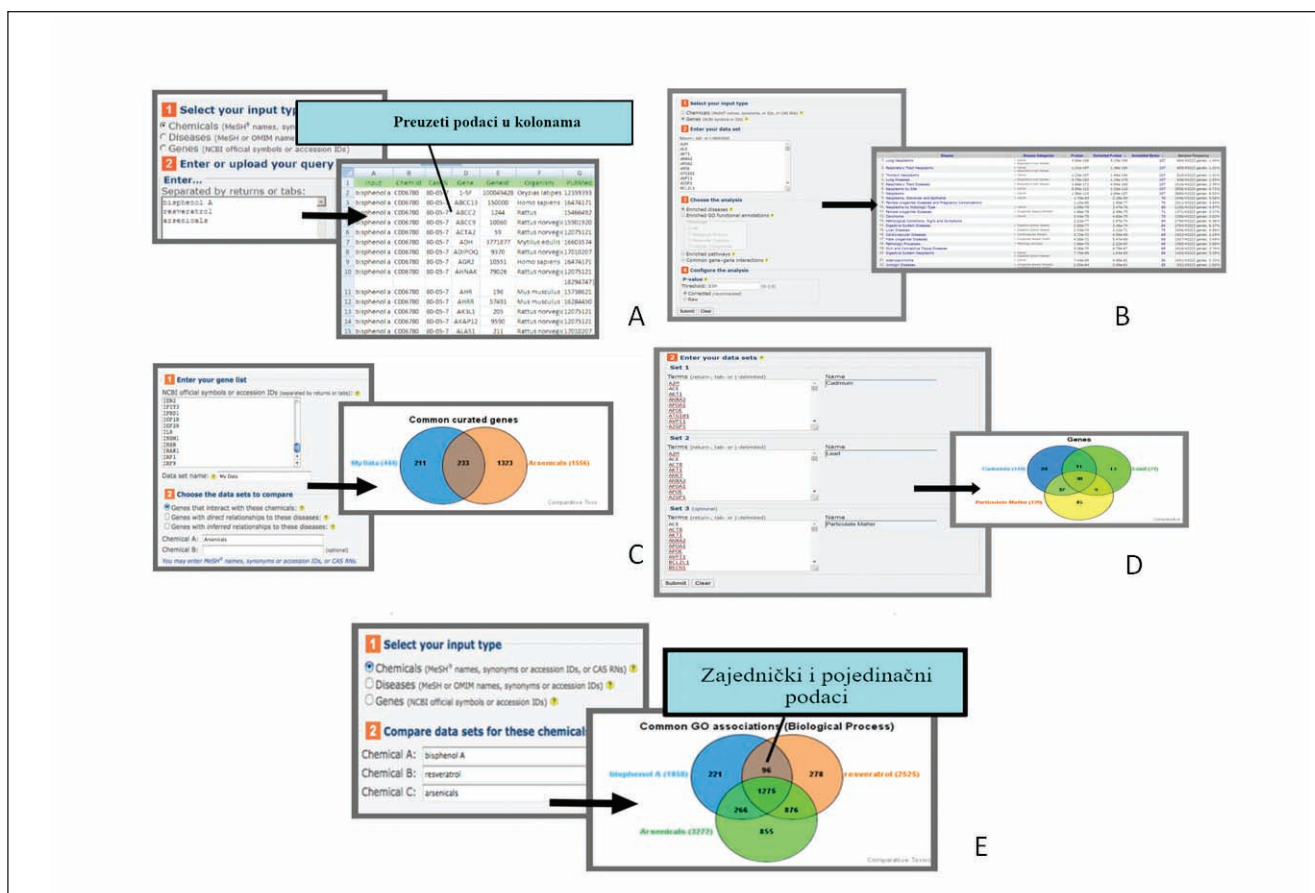
Ova baza je kreirana od strane stručnjaka na osnovu pregleda naučne literature i informacija iz drugih izvora. Tekst se transformiše i dopunjuje, a tabele, slike i dodatni materijali se uređuju kako bi podaci u CTD bazi bili integrisani i dostupni primenom javne internet aplikacije. Ovakav pristup omogućava tačnost, kohezivnost i pristupačnost informacija. Prema najnovijim informacijama, ova baza sadrži više od 43 miliona toksikogenomikih podataka i taj broj je u stalnom porastu. Tokom 2010. godine baza je sadržala preko 240 300 molekularnih interakcija između 5 900 hemikalija i 17 300 gena/proteina, dok je u decembru 2019. godine broj podataka značajno porastao i baza sadrži 2 045 144 molekularnih interakcija između 13 378 hemikalija i 50 428 gena/proteina (15,16). U Tabeli I prikazani su tip i broj podataka koje je baza imala u decembru 2019. godine. Baza se konstantno dopunjuje novim informacijama koje se ažuriraju na mesečnom nivou.

Tabela I Tip i broj podataka u CTD bazi (decembar 2019)

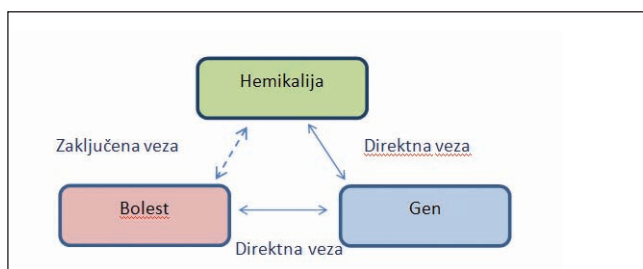
Tip podatka	Broj podataka
hemikalija	13 378
gen	50 428
bolest	5 805
hemikalija-gen interakcija	2 045 144
gen-bolest interakcija	27 018 815
hemikalija-bolest interakcija	2 740 198
interakcije zasnovane na fenotipu	219 986
podaci o izloženosti	150 230



Slika 1. Početna internet stranica CTD baze (dostupno na: <https://ctdbase.org/>)



Slika 2. Prikaz rezultata dobijenih u CTD bazi: A-Batch Query alatom; B-Set Analyzer alatom; C-MyGeneVen alatom; D-MyVen alatom; E-VennViewer alatom.



Slika 3. Direktna i indirektna (zaključena) povezanost podataka o hemikalijama, genima i bolestima

### PRISTUP CTD BAZI I ALATIMA

Bazi se pristupa putem internet adrese <http://ctdbase.org/>. Početna stranica ima izgled kao na slici 1. Toksikogenomička analiza podataka vrši se pretragom na osnovu unosa ključnih reči. One mogu sadržati: naziv hemikalije, bolesti, gena, hemikalija-gen interakcije, hemikalija-fenotip interakcije, a takođe se mogu dobiti informacije o nazivima referenci, izrazima vezanim za ontologiju gena, metaboličkim putevima, organizmima na kojima su testirane interakcije, detaljima o izloženosti hemikalijama (14).

Baza sadrži pet alata (*Batch Query*, *Set Analyzer*, *MyGeneVen*, *MyVenn*, *VennViewer*) koji omogućavaju izdvajanje podataka i njihova funkcija će u daljem tekstu biti opisana.

*CTD Batch Query* alat omogućava preuzimanje prilagođenih podataka vezanih za skup hemikalija, bolesti, gena, pojmova ontologije gena ili referenci. Ovaj alat se koristi za preuzimanje svih interakcija od interesa (Slika 2A) (17).

*CTD Set Analyzer* vrši analize zasnovane na setovima gena ili hemikalija i generiše metaboličke puteve u kojima oni učestvuju. Na ovaj način se dobijaju metabolički putevi koje regulišu izabrani geni, a povezani su sa razvojem posmatrane bolesti (Slika 2B) (18).

*CTD MyGeneVen* upoređuje listu gena sa genomom povezanim sa najviše dve hemikalije ili bolesti (Slika 2C) (19).

*CTD MyVenn* daje uvid u povezanost između traženih lista CTD hemikalija, bolesti, gena, ontologije gena, metaboličkih puteva (Slika 2D) (20).

*CTD VennViewer* formira dijagram na osnovu koga je moguće uporediti skupove podataka o povezanosti posmatranih hemikalija, gena i bolesti. Moguće je uneti najviše tri hemikalije, nakon čega se određuju preklapanja i jedinstveni skupovi podataka za intereagujuće gene, bolesti, metaboličke puteve za ispitivane hemikalije (Slika 2E) (21).

### ZNAČAJ CTD BAZE

Osnovni korak u razumevanju efekata hemikalija na gene jeste razumevanje njihovih interakcija. CTD baza sadrži pojedinačne i nezavisne podatke iz četiri oblasti: interakcije hemikalija sa genima, interakcije gena sa bolestima, uticaj fenotipa na razvoj bolesti i podatke o izloženosti. Pruža uvid u strukturu hemikalije, tip interakcije koje je ostvarena sa ispitivanim genom, tip organizma na kome je vršeno ispitivanje i referencu. Osim toga, omogućava detaljnije ispitivanje na koji način je pretraživani gen/hemikalija povezan sa nastankom određene bolesti, odnosno da li je povećana ili smanjena ekspresija ili funkcija određenog proteina. Jedinstvena karakteristika baze je i mogućnost razlikovanja direktne i indirektno (zaključene) povezanosti dejstva hemikalija na gen i razvoj bolesti. Naime, zaključak o direktnoj povezanosti dejstva hemikalije na gen i razvoja bolesti donosi se na osnovu informacija iz relevantne literature koja služi kao osnova podataka sadržanih u bazi, dok se njihova indirektna povezanost izvodi integrisanjem pojedinačnih podataka o hemikalija-gen i gen-bolest interakcijama. Na primer, ako hemikalija ostvaruje interakciju sa određenim genom (direktna povezanost hemikalija-gen) i taj gen je povezan sa ispitivanom bolešću (posredstvom određenih molekularnih mehanizmama ili biomarkera), onda se kaže da hemikalija ostvaruje indirektnu (zaključenu) vezu s bolešću (slika 3) (22,23). Ovakav pristup omogućava korisnicima baze kompleksniju analizu toksikogenomičkih podataka i čini je informativnijim izvorom podataka od skupa pojedinačnih interakcija (16). Tome je doprinela i mogućnost baze da se na osnovu ispitivane hemikalije/gena dobije lista dodatnih hemikalija/gena koji ostvaruju iste/slične interakcije i tako vrši poređenje toksikogenomičkih profila zasnovano na hemikalija-gen interakcijama, a ne samo na osnovu molekulske strukture (15). Stoga se analizom toksikogenomičkih

podataka u CTD bazi otkrivaju direktni i zaključeni odnosi između podataka i pruža mogućnosti za generisanje potencijalnih veza između izloženosti hemikalijama iz životne sredine i zdravstvenih ishoda kod ljudi (24).

Komparativna toksikogenomička baza pruža mogućnost istraživanja uticaja smeša (dve ili, najviše tri supstance) hemikalija na gene i njihovu povezanost sa bolestima u cilju boljeg razumevanja mehanizama toksičnosti smeša i identifikacije potencijalnih biomarkera toksičnosti pri izloženosti smeši hemikalija (25-31). Ovo predstavlja poseban značaj jer se u naučnim krugovima poslednjih godina dosta polemise o proceni rizika za svaku hemikaliju posebno zbog toga što su ljudi izloženi ne pojedinačnoj supstanci, nego većem broju supstanci u isto vreme. Veruje se da pristup procene rizika za pojedinačnu hemikaliju ima manji značaj, kao i da bi procena bila tačnija kada bi svi putevi izloženosti bili posmatrani zajedno, a zatim se poredili sa podacima dobijenim iz studija koje se odnose na pojedinačne hemikalije. Implicira se na to da se štetni efekti koji se ne bi javili u kontaktu sa pojedinačnim hemikalijama mogu javiti kod ljudi koji su izloženi većem broju supstanci i da je njihov toksični potencijal u smeši znatno pojačan (32).

Još jedan značaj CTD baze ogleda se u činjenici što pruža mogućnost uočavanja efekata na molekularnom, ćelijskom ili fiziološkom nivou. Naime, mnoga toksikološka istraživanja ne uzimaju u obzir samo razvoj bolesti kao krajnju tačku toksičnog efekta određene hemikalije, već opisuju promene na molekularnom, ćelijskom ili fiziološkom nivou (signalna transdukcija, proliferacija ćelija, apoptoza, aktivacija imunog sistema) (33). CTD baza pruža mogućnost identifikacije potencijalnih genskih biomarkera koji su odgovorni za nastanak karcinoma. U najnovijoj studiji Deng i saradnika (2019) koja obuhvata bioinformatičku analizu u CTD bazi pokazano je da bi izmenjen mitotički ćelijski ciklus i epitelno-mezenhimska tranzicija koji su uslovljeni izmenama u ekspresiji gena (CDK1, CCNA2, TOP2A, CCNB1, KIF11 i MELK) mogli biti potencijalni mehanizmi progresije karcinoma dojke (34). Takođe, i rezultati toksikogenomičke analize podataka Zhang i saradnika (2019) pokazuju da poremećaj odvijanja procesa oksidativne fosforilacije, metabolizma azota, apsorpcije minerala i sinteze proteina mogu značajno doprineti napredovanju kolorektalnog karcinoma i da povećana ekspresija EIF3H može predstavljati potencijalni biomarker razvoja ove bolesti (35). Ispitivanje toksičnog potencijala smeše hemikalija u CTD bazi pokazuje koji su geni zajednički za dejstvo toksičnih metala, kadmijuma i olova, a čija se izmenjena ekspresija dovodi u vezu sa razvojem karcinoma pluća (25). Takođe, baza pruža mogućnost identifikacije seta gena kao potencijalnih biomarkera za razvoj određenih bolesti, kao što je u slučaju sa izloženošću ftalatima i nastankom dijabetesa (26).

CTD baza je razvila i dodatne segmente koji ispituje ekspoziciju hemikalijama iz životne sredine i uticaj hemikalija na fenotip sa ciljem da se identifikuju premorbidni biomarkeri, te tako spreči razvoj bolesti i unapredi tretman ljudi (33,36). Podaci o izloženosti hemikalijama koji su dobijeni iz različitih vrsta studija su centralizovani, standardizovani i organizovani u CTD bazi što je veoma važno za razumevanje i karakterizaciju ekspozoma-ukupnog uticaja životne sredine na pojednca, od prenatalnog perioda nadalje, odno-

sno relacije hemijski stresor-receptor-promena na molekularnom nivou-ishod (24,37). CTD objašnjava kako hemikalije utiču na ispoljavanje određenih fenotipa, koristeći termine iz relevantnih rečnika, kroz sledeće komponente: hemikalija, kvalifikator akcije, fenotipski entitet, taksonomska grupa, anatomija (13). Navode se tri primera ispitivanja u CTD bazi, poput uticaja emisije iz vozila na izmenjenu migraciju leukocita, zatim ulogu kadmijuma u uticaju na fenotipe koji prethode Alzheimer-ovoj bolesti, kao i povezanost metaboličkih fenotipa uzrokovanih arsenom sa razvojem dijabetesa (33).

Koncept puteva neželjenih ishoda (engl. *Adverse Outcome Pathways*, AOP) privlači sve veću pažnju u istraživanjima iz oblasti toksikologije (24,38). Terminološki putevi neželjenih ishoda jesu relativno nov pojam, ali suštinski koncept razmatranja svih mehanizama počev od prvih molekularnih interakcija do krajnjih negativnih ishoda poznat je već decenijama i ima veliki značaj (39). Put neželjenih ishoda je definisan kao proces koji započinje molekularnim događajem, razvija se kroz niz ključnih događaja da bi konačno doveo do negativnog ishoda (40).

Koristeći sva četiri modula CTD baze moguće je generisati prediktivnu mrežu puteva neželjenih ishoda (AOP). Interakcija hemikalija-gen odgovara molekularnom inicijalnom događaju (engl. *Molecular Initiating Event*, MIE), interakcija hemikalija-fenotip opisuje ključne događaje (engl. *Key Events*, KE) u promeni funkcije, uticaj hemikalija i gena na razvoj bolesti odgovara pojavi neželjenog ishoda (engl. *Adverse Outcome*, AO) dok podaci o izloženosti odgovaraju pojavi štetnog ishoda/uticaju stresora na nivou populacije (engl. *Population Outcome*, PO) (33). Na ovaj način se pruža jedinstvena mogućnost za istraživanje ćelijskih i sistemskih fenotipa pre bolesti i omogućava korisnicima da predvide puteve negativnog ishoda (povezujući hemijski-molekularne događaje sa fenotipskim ključnim događajima, bolestima i zdravstvenim ishodima na nivou populacije). Ovakva ažuriranja i dalje poboljšavaju CTD bazu i pomažu u formulisanju novih hipoteza koje se mogu testirati o etiologiji i mehanizmima koji stoje u osnovi bolesti na koje utiču hemikalije iz životne sredine (13).

#### OGRANIČENJA CTD BAZE PODATAKA

Na osnovu dobijenih podataka iz CTD baze moguće je doneti preliminarne zaključke koji bliže objašnjavaju povezanost hemikalija iz životne sredine, gena i bolesti kod ljudi, ali ne i doneti konačan zaključak uzimajući u obzir

pojedine interakcije, zbog raznolikosti organizama na kojima su vršena istraživanja koja čine osnovne informacije u bazi (22).

Iako baza sadrži veliki broj toksikogenomičkih podataka i stalno se dopunjuje kao potencijalni nedostatak može se navesti i ograničen broj najnovijih podataka koji su još u fazi istraživanja.

Zahtev za standardizovanje formata za čuvanje i razmenu podataka, izazov stvaranja standardizovane nomenklature i deskriptora bioloških podataka, tehnički problemi u učitavanju podataka, neophodnost definisanja parametara koji procenjuju i beleže kvalitet podataka, razvoj standardizovanih analitičkih pristupa su opšti faktori ograničenja u bionformatici i neophodno je uzeti ih u obzir prilikom postavljanja hipoteze zasnovane na podacima iz toksikogenomičkih baza (10).

#### ZAKLJUČAK

Komparativna toksikogenomička baza podataka (CTD baza) predstavlja trenutno najkompleksniji izvor podataka koji povezuje hemikalije, njihove interakcije sa genima sa uticajem fenotipa na razvoj bolesti. Sadrži pojedinačne i nezavisne podatke iz četiri oblasti: hemikalija-gen interakcije, hemikalija-bolest i gen-bolest povezanost, hemikalija-fenotip interakcije i podatke o izloženosti čijom integracijom toksikolozi kompjuterski mogu da predvide puteve neželjenih ishoda, povezujući hemijsko-genske molekularne događaje sa fenotipskim ključnim događajima i razvojem bolesti kod ljudi. Sadrži pet alata (*Batch Query*, *Set Analyzer*, *MyGeneVen*, *MyVenn*, *VennViewer*) koji otkrivaju direktne i indirektne (zaključene) veze između podataka i pružaju mogućnost za predviđanje veza između izloženosti hemikalijama iz životne sredine i zdravstvenih ishoda kod ljudi detaljnom analizom mehanizama toksičnosti, identifikacijom biomarkera i mogućnošću ispitivanja dve ili više hemikalija što predstavlja ogroman značaj u ispitivanju toksičnosti smeša. Rezultati dobjeni pomoću CTD baze uz određene nepouzdanosti bioinformatičkih podataka predstavljaju osnovu za dalja *in vivo* ispitivanja ili će pak, u budućnosti, biti kombinovani sa novim tehnologijama, kao što su modeli ljudskog tela, kako bi se stvorilo sveobuhvatno razumevanje toksičnosti na nivou sistema koji smanjuje potrebu za *in vivo* procenom toksičnosti na animalnim modelima.

#### ZAHVALNICA

Rad je delimično finansiran od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (projekat III46009).

#### Abstract

Nowaday, the importance of environmental chemicals on the development of diseases and their detrimental effect on human health is becoming increasingly important. Particular consideration is given to the influence of the environmental chemicals on disease development through interactions with genes. The Comparative Toxicogenomics Database (CTD database) contributes to a better understanding of the chemical-gene-disease relationship. The CTD database is a unique data source, publicly available at <http://CTD.mdibl.org> which links chemical substances, their interactions with genes with the influence of phenotype on disease development, and enables the construction of adverse outcome pathways networks. The database provides a detailed analysis of the toxicity mechanisms, the identification of biomarkers and the ability to test the effects of two or more chemical substances, which is of great importance in testing the toxicity of mixtures and is the starting point for further testing. The aim of this paper is to present the CTD database with an overview of its practical application as well as to review the information provided by the database using available tools.

## LITERATURA

1. Olden K, Wilson S. Environmental health and genomics: Visions and implications. *Nature Review Genetics*. 2000;1(2):149–153.
2. Calafat AM, Ye X, Silva MJ, Kuklenyik Z, Needham LL. Human exposure assessment to environmental chemicals using biomonitoring. *International Journal of Andrology*. 2006;29:166–171.
3. Dixon K, Kopras E. Genetic alterations and DNA repair in human carcinogenesis. *Seminars in Cancer Biology*. 2004;14:441–448.
4. Dolinoy DC, Jirtle RL, Carolina N. Review Article Environmental Epigenomics in Human Health and Disease. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2008;49:4–8.
5. Delaney JC, Essigmann JM. Biological Properties of Single Chemical - DNA Adducts : A Twenty Year Perspective. *Chemical Research in Toxicology*. 2008; 21:232–52.
6. McKusick VA. Genomics: Structural and Functional Studies of Genomes. *Genomics*. 1997;45:244–249.
7. Gentleman RC, Carey VJ, Bates DM, Bolstad B, Dettling M, Dudoit S, et al. Bioconductor : open software development for computational biology and bioinformatics. *Genome Biology*. 2004;5(10):R80.
8. Raies AB, Bajic VB. In silico toxicology : computational methods for the prediction of chemical toxicity. *WIREs Computational Molecular Science*. 2016;6:147–72.
9. Javorac D, Baralić K, Bulat Z, Đukić-Ćosić, Danijela Antonijević B. In silico metodologija u toksikologiji: softveri za predviđanje toksičnosti. *Arhiv za farmaciju*. 2019;69(1):28–38.
10. Mattes WB, Pettit SD, Sansone S, Bushel PR, Waters MD. Mini-Monograph | Database Development in Toxicogenomics: Issues and Efforts. *Genomics and Risk Assessment* 2004;4:495–505.
11. Mattingly CJ. Chemical databases for environmental health and clinical research. *Toxicology Letters*. 2009;186:62–65.
12. Waters MD, Fostel JM. Toxicogenomics and systems toxicology : aims and prospects. *Nature Reviews Genetics*. 2004;5:936–48.
13. Davis AP, Grondin CJ, Johnson RJ, Sciaky D, McMorran R, Wieggers J, et al. The Comparative Toxicogenomics Database: update 2019. *Nucleic Acids Research*. 2019;1–7.
14. Davis AP, Murphy CG, Saraceni-richards CA, Rosenstein MC, Wieggers TC, Mattingly CJ. Comparative Toxicogenomics Database: a knowledgebase and discovery tool for chemical – gene – disease networks. *Nucleic Acids Research*. 2009;37:786–92.
15. Davis AP, King BL, Mockus S, Murphy CG, Saraceni-Richards C, Rosenstein M, et al. The Comparative Toxicogenomics Database : update 2011. *Nucleic Acids Research*. 2011;39:1067–72.
16. Comparative Toxicogenomics Database. Dostupno na: <https://ctdbase.org/>; poslednji pristup decembar 2019.
17. Comparative Toxicogenomics Database analysis tools: Batch Query. Dostupno na: <https://ctdbase.org/tools/>; poslednji pristup decembar 2019.
18. Comparative Toxicogenomics Database analysis tools: Set Analyzer. Dostupno na: <https://ctdbase.org/tools/>; poslednji pristup decembar 2019.
19. Comparative Toxicogenomics Database analysis tools: MyGeneVen. Dostupno na: <https://ctdbase.org/tools/>; poslednji pristup decembar 2019.
20. Comparative Toxicogenomics Database analysis tools: MyVenn. Dostupno na: <https://ctdbase.org/tools/>; poslednji pristup decembar 2019.
21. Comparative Toxicogenomics Database analysis tools: VennViewer. Dostupno na: <https://ctdbase.org/tools/>; poslednji pristup decembar 2019.
22. Davis AP, Murphy CG, Rosenstein MC, Wieggers TC, Mattingly CJ. The Comparative Toxicogenomics Database facilitates identification and understanding of chemical-gene-disease associations: arsenic as a case study. *BMC Medical Genomics*. 2008;12:1–12.
23. Wieggers TC, Davis AP, Cohen KB, Hirschman L, Mattingly CJ. Text mining and manual curation of chemical-gene-disease networks for the Comparative Toxicogenomics Database (CTD). *BMC Bioinformatics*. 2009;12:1–12.
24. Grondin CJ, Davis AP, Wieggers TC, Wieggers JA, Mattingly CJ. Accessing an Expanded Exposure Science Module at the Comparative Toxicogenomics Database. *Environmental Health Perspectives*. 2018;1–5.
25. Živančević KS, Baralić K, Jovanović D, Jovanović A, Antonijević B, Bulat Z, Čurčić M, Buha Đorđević A, Javorac A, Matović V, Đukić-Ćosić D. Cadmium and lead mixture and lung cancer development: toxicogenomic data mining approach. *Toxicology Letters*. 2019;314S1:S237.
26. Živančević K, Baralić K, Đukić-Ćosić D. The influence of phthalates (diethylhexyl phthalate (DEHP) and dibutyl phthalate (DBP)) exposure on diabetes mellitus type 2 development – analysis of toxicogenomic data. Publications Office of the European Union, JRC Summer School 2019, Non-animal approaches in science : challenges & future directions, Ispra, Italy, 21-24 May, 2019.
27. Baralić K, Živančević K, Čurčić M, Bulat Z, Buha Đorđević A, Matović V, Jovanović D, Đukić-Ćosić D. Toxicogenomics analysis of phthalates and bisphenol A mixture: Lung cancer. IUTOX 15th International Congress of Toxicology Book of Abstracts, Honolulu, Hawaii, USA, July 15–18, 2019.
28. Đukić-Ćosić D, Baralić K, Živančević K, Javorac D, Kotur-Stevuljević J, Antonijević E, Antonijević B, Matović V. Environmental chemicals and alterations in telomere maintenance as a factor in human diseases: Toxicogenomic data mining. IUTOX 15th International Congress of Toxicology Book of Abstracts, Honolulu, Hawaii, USA, July 15–18, 2019.
29. Baralić K, Jorgovanović D, Čurčić M, Antonijević E, Živančević K, Antonijević B, Đukić-Ćosić D. Toksikogenomički metod ispitivanja veze živa-gen-razvoj bolesti. *Arhiv za farmaciju*. 2018;68(3):445.
30. Baralić K, Živančević K, Antonijević B, Bulat Z, Čurčić M, Antonijević E, Javorac D, Matović V, Đukić-Ćosić D. Roles of Nrf2 protein in environmental chemicals' toxicity: Toxicogenomics data mining. *Toxicology Letters*. 2019;314S1:S80.
31. Baralić K, Jorgovanović D, Jennen D, Đukić-Ćosić D. Phthalates (diethylhexyl phthalate (DEHP) and dibutyl phthalate (DBP)) and Obesity: a Toxicogenomics Approach. Book of abstracts of the 10th Congress of Toxicology in Developing Countries (CTDC10) and 12th Congress of the Serbian Society of Toxicology (12th SCT) April 18-21, 2018 Belgrade, Serbia
32. Groten JP, Feron VJ, Sühnel J. Toxicology of simple and complex. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2001;22(6):316–22.
33. Davis AP, Wieggers TC, Wieggers J, Johnson RJ, Grondin CJ, Mattingly CJ. Chemical-induced phenotypes at CTD help inform the pre-disease state and construct adverse outcome pathways. *Toxicological Sciences*. 2018;165(1):145–156.
34. Deng J-L, Xu Y-h and Wang G (2019) Identification of Potential Crucial Genes and Key Pathways in Breast Cancer Using Bioinformatic Analysis. *Frontiers in Genetics*. 2019;10:695.
35. Zhang Y, Wu W, Qu H. Integrated Analysis of the Gene Expression Changes during Colorectal Cancer Progression by Bioinformatic Methods. *Journal of Computational Biology*. 2019;26(10):1168–76.
36. Igarashi Y, Nakatsu N, Yamashita T, Ono A, Ohno Y, Urushidani T, et al. Open TG-GATEs: A large-scale toxicogenomics database. *Nucleic Acids Research*. 2015;43(D1):D921–7.
37. Stingone JA, Buck Louis GM, Nakayama SF, Vermeulen RCH, Kwok RK, Cui Y, et al. Toward Greater Implementation of the Exposome Research Paradigm within Environmental Epidemiology. *Annual Review of Public Health*. 2017;38(1):315–27.
38. Vinken M, Knapen D, Vergauwen L, Hengstler JG, Angrish M, et al. Adverse outcome pathways : a concise introduction for toxicologists. *Archives of Toxicology*. 2017;91(11):3697–3707.
39. Bolt HM. Adverse outcome pathways. *Archives of Toxicology*. 2017;91(12):4023–4.
40. Leist M, Ghallab A, Graepel R, Marchan R, Hassan R, Bennekou SH, et al. Adverse outcome pathways: opportunities, limitations and open questions. *Archives of Toxicology*. 2017;91(11):3477–505.

■ The paper was received / Rad primljen: 05.12.2019.

Accepted / Rad prihvaćen: 9.12.2019.