

Klinická genetika pro mediky

Úvodní přednáška

Proč klinická genetika?

1. Úloha genomu ve vzniku nemocí: 0.6% VCHA, 8% Mendel DO, 90% Multifakt, 1.4% jiný než genetický problém
2. Využití poznatků genetiky v diagnostice, terapii, prevenci a profylaxi nemocí

Co se zde nebude učit:

Mendel, hrachy, buňky, nukleotidy – biologie, biochemie, patologická fyziologie atd.

Co se zde bude učit:

Aplikace v klinické praxi

Cave: Aplikovat mohou pouze to, co znám

Nemoc

Reakce organismu na patogenní noxu

Ovlivněná charakterem noxy, prostředím a aktuálním stavem organismu a jeho genetickým založením



Nová medicína

„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.

Nové trendy v medicíně

- ☒ **Metodický potenciál**
- ☒ **Praktická aplikace:**
diagnostika, terapie, profylaxe a prevence

Metodické přístupy: Zmatení pojmů

- *Genetika*
- *Genomika*

Historie

☒ **Období redukcionismu**



☒ **Období holistické**

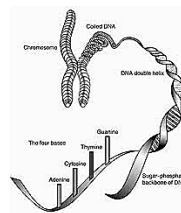
„Celek je víc než souhrn jeho částí.“

Aristoteles, *Metafysica*



Jan Smuts, *Holism and Evolution*, 1926

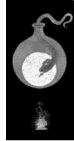
GENOM



- > 1m DNA
- 24 chromosomů, mtDNA
- > 3,100,000,000 bp
- 20,000–25,000 protein kódujících genů (< 2% genomu)
- > 5 MG SNPs
- „Junk“ DNA: RNA, repetice, ??

Genomika a holistický přístup: Genom je víc než souhrn genů

1atgtgccgc cgcgcggcct cctctctgtg gccatcttg tctctctaaa ccacctggac
61 cacctcagtt tggccaggaa cctcccaca gccacaccag gcccaggaat
gttcagtg 121 ctaaccact ccaaaaact gctgaggacc gtcagcaaca
cgcttcagaa ggcaggcaa 181 accctagaat tclactctg cactctgaa
gagatgata atgaggatat cacaaaagac 241 aagagcagca cogtggcggc
ctgcctccc ctggaactcg cccgaacga gagttgcctg 301 gcttcagag
agatcttt cataactat gggagttgcc tgaccocgg aaagcctct 361
tctatgatga cgtctgacct tagcagcacc tatgaggact tgaagatgta ccaggtgag
421 tcaaggcca tgaatgcaa gctgtgata gatctcaga gccagatctt
ctggatgag 481 aacatgctga cagccatga caagctgat caggccctga
actcaacag tgagactgtg 541 ccacaaaagc cctccctga aggactggat
tttataaaa ctaaagtcaa gctctgacc 601 ctctctatg ccttcagaat
ccgcgcagtg accatcaaca ggatgatgg ctatctaat 661 gcttctaa



Postgenomická éra

Období, kdy jsou známy kompletní sekvence genomů významných organismů (lidský genom 2001)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Genomes/>

- Období **anotace** genomu
- Období rozvoje tzv. „high throughput“ technik

GENOMIKA A PROTEOMIKA

**Systematická a
komplexní analýza
genomu a proteomu**

Variabilita genomu: polymorfismus DNA

Normální a patologická variabilita

- Sekvenční: *SNP, indel*
- Repetitivní: *msat, CNV*

Sekvenční polymorfismus

Single nucleotide polymorphisms (SNPs)

cgcgggcctcctctgtggccatcctggctcctctaaaccacctggac

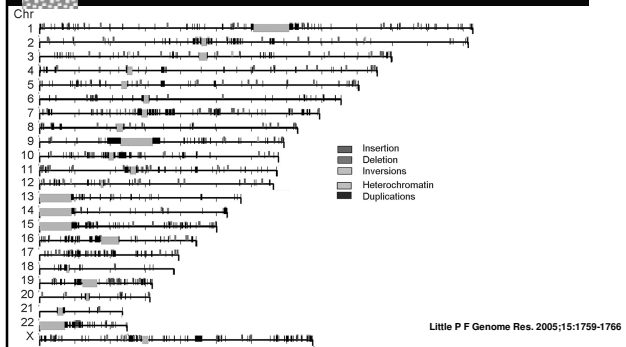
cgcgggcctcctcctgtggcatcctggctcctctaaaccacctggac

Insertions/deletions (indels)

cgcgggcctcctcctgtggccatcctggctcctctaaaccacctggac

cgcgggcctcctcctgtgg-----ctggctcctctaaaccacctggac

139 insertions, 102 deletions, and 56 inversions on each human chromosome



Repetitivní polymorfismus

Mikrosatelity (STR)

cgcgggcctcctcctgtggcacacacacacacatcctggctcctctaaaccacctgga

cgcgggcctcctcctgtggcacacacacacacatcctggctcctctaaaccacctgga

Copy number variants (CNV)

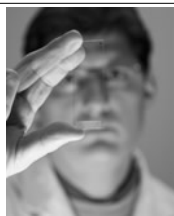
>1 kb – 1Mgb

GENOMIKA A PROTEOMIKA

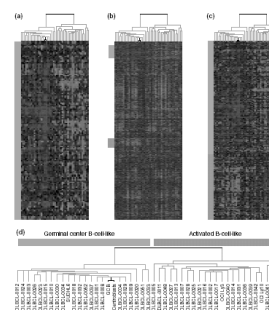
Miniaturizace a automatizace

Single nucleotide polymorphisms (SNPs)

http://www.humgen.nl/SNP_databases.html



cDNA microarrays



(Perou et al., 2000)

GENOMIKA V BIOMEDICÍNĚ

Rozvoj genetických a
molekulárních metod



Analýza komplexních jevů

Genomika v medicíně

Rozvoj genetických a
molekulárních metod



Genetické Negenetické

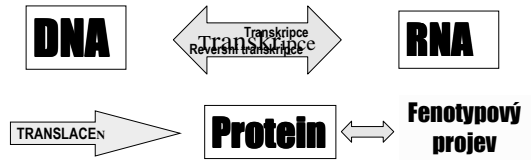
NEW BIOLOGY:

HOLISTICKÝ PŘÍSTUP

↓
Možnost řešení
komplexních problémů
PATOGENEZE

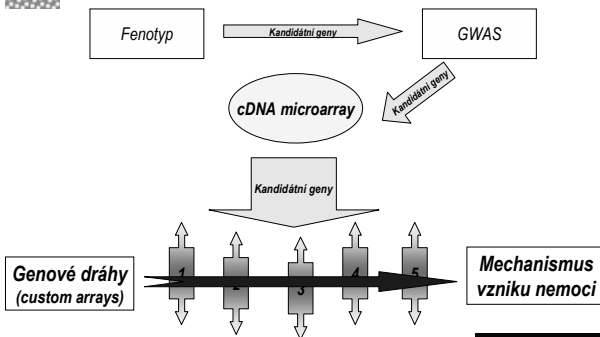
GENOMICKÉ PŘÍSTUPY: komplexní analýza

OD FENOTYPU KE GENOTYPU



OD GENOTYPU K FENOTYPU

GWAS a molekulární disekce komplexních znaků



Genové dráhy a mechanismus nemoci (patogeneze)

<http://www.polygenicpathways.co.uk/>

| Family | Gene |
|-------------------------------------|--|
| Cholesterol and lipoprotein-related | A2M, ABCA1, APOA1, APOA4, APOC1, APOC2, APOC3, APOE, CD36, CETP, HMGCR, LDLR, LIPA, LRP1, LRP6, LPA, LPL, OLR1, SREBF1 |
| Cytokines | CCL2, CCR2, IL1B, IL1RN, IL6, IL18, TGFB1, TNF |
| Oxidative stress | ALDH2, GSTM1, GSTT1, HFE, MPO, NOS3, PONI, PON2 |
| Nuclear receptor and related | CYP19A1, ESR1, PPARA |
| Proteases | ACE, CST3, MMP1, MMP3, SERPINE1 |
| Miscellaneous | BCHE, CBS, CD14, CRP, GNB3, HLA-A2, HTR6, ICAM1, MEF2A, MTHFR, PTGS2, TLR4 |

Genes associated with both atherosclerosis/hypercholesterolaemia and Alzheimer's

Klinické aplikace

- Diagnostika
- Terapie
- Profylaxe
- Prevence

Diagnostika: dědičná onemocnění

- Jednoduchá (mendelistická)
3000 lokusů
- Komplexní
900 lokusů

Terapie

- Farmakogenetika
- (Farmakogenomika)

Zmatení pojmů

- *Farmakogenetika*
 - *Farmakogenomika*
- 

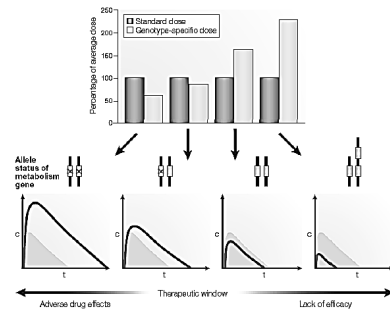
FARMAKOGENETIKA

Studium individuální genetické variability v reakci na léčiva
Favismus: deficiencie glukózo-6-fosfát dehydrogenázy
Boby, primachin atd.

1959 ... poprvé použit termín
„pharmacogenetics“
1998 ... poprvé použit termín
„pharmacogenomics“



Farmakogenetika: využití v praxi



Profylaxe

- (Farmakogenetika)
- Farmakogenomika

Farmakogenomika

- Nová léčiva
- Nové vakcíny

Prevence/Terapie

➤ Imunogenetika

Infekční onemocnění

PATOGEN

HOSTITEL

Prostředí

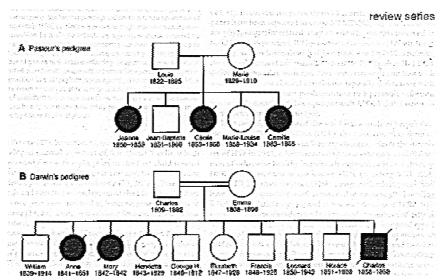
VARIABILITA

VARIABILITA

NEMOC

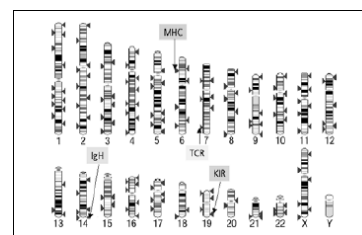
Manifestace onemocnění v populaci

Genetika infekcí v rodinách

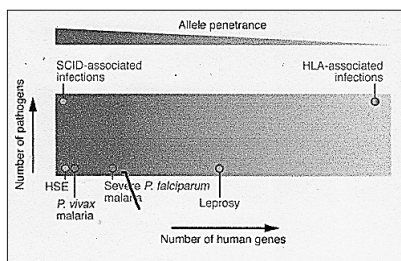


Geny zdraví a nemoci

Imunogenom: 5% genomu



Imunogenom a infekce



Alcais et al. J Clin Investig 2009

Mendelistická dědičnost

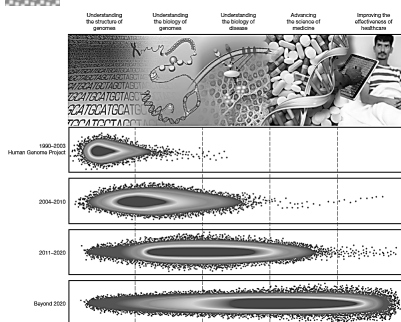
Table 1

Mendelian disorders of immunity to infection associated with predisposition or resistance to specific infections

| Infectious agent | Clinical phenotype | Immunological phenotype | Gene |
|---------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|--|
| <i>Neisseria</i> | Invasive disease | MAC deficiency | C5, C6, C7, C8A, C8B, C8G, C9 |
| <i>Mycobacteria</i> | Invasive disease | Properdin deficiency | PFC |
| | MSMD Disseminated tuberculosis | IL-12/23-IFN- γ deficiency | <i>IFNGR1, IFNGR2, STAT1, NEMO, IL12B, IL12RB1</i> |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | Invasive disease | IRAK-4 deficiency | <i>IRAK4</i> |
| Epstein-Barr virus | X-linked lymphoproliferative disease | SAP deficiency | <i>SH2D1A</i> |
| Human papillomavirus | Epidemiology verrucciformis | EVER1 or EVER2 deficiency | <i>EVER1, EVER2</i> |
| <i>Plasmodium vivax</i> | Natural resistance | Lack of receptor for pathogen | <i>DARC</i> |
| Human immunodeficiency virus-1 | Natural resistance | Lack of receptor for pathogen | <i>CCR5</i> |
| Norovirus | Natural resistance | Lack of receptor for pathogen | <i>FUT2</i> |

Picard et al. Curr Opin Immunol 2006

Budoucnost



Green et al. 2011

24 | NATURE | VOL. 470 | 16 FEBRUARY 2011

Charting a course for genomic medicine from base pairs to bedside

Budoucnost klinické genetiky (vrchol vaší aktivní kariéry)

- *Nádory*
- *Farmakogenomika*
- *Genomická medicína*
- *Prenatální diagnostika*
- *Informační systémy v genomické medicíně*

Imperatives for genomic medicine



Opportunities for genomic medicine will come from simultaneously acquiring foundational knowledge of genome function, insights into disease biology and powerful genomic tools. The following imperatives will capitalize on these opportunities in the coming decade.

Making genomics-based diagnostics routine. Genomic technology development so far has been driven by the research market. In the next decade, technology advances could enable a clinician to acquire a complete genomic diagnostic panel (including genomic, epigenomic, transcriptomic and microbiomic analyses) as routinely as a blood chemistry panel.

Defining the genetic components of disease. All diseases involve a genetic component. Genome sequencing could be used to determine the genetic variation underlying the full spectrum of diseases, from rare Mendelian to common complex disorders, through the study of upwards of a million patients; efforts should begin now to organize the necessary sample collections.

Comprehensive characterization of cancer genomes. A comprehensive genomic view of all cancers¹⁻⁷ will reveal molecular taxonomies and altered pathways for each cancer subtype. Such information should lead to more robust diagnostic and therapeutic strategies and a roadmap for developing new treatments^{8,9}.

Practical systems for clinical genomic informatics. Thousands of genomic variants associated with disease risk and treatment response are known, and many more will be discovered. New models for capturing and displaying these variants and their phenotypic consequences should be developed and incorporated into practical systems that make information available to patients and their health care providers, so that they can interpret and reinterpret the data as knowledge evolves.

The role of the human microbiome in health and disease. Many diseases are influenced by the microbial communities that inhabit our bodies (the microbiome)¹⁰. Recent initiatives^{10a,10b} (<http://www.human-microbiome.org>) are using new sequencing technologies to catalogue the resident microflora at distinct body sites, and studying correlations between specific diseases and the composition of the microbiome^{10a}. More extensive studies are needed to build on these first revelations and to investigate approaches for manipulating the microbiome as a new therapeutic approach.

Výzvy (challenges) na vrcholu vaší aktivní kariéry

Varianta maximální:
 Nové diagnostické postupy: indikace, interpretace (DTC)
 Nová léčiva, nové terapeutické postupy: indikace, limitace, interpretace
 Nové problémy etické, právní, sociální, psychologické

Varianta minimální:
 1. Kdy a kam referovat pacienta ke genetickému vyšetření
 Indikace a interpretace (více pro mě než pro pacienta)
 2. Kdy nereferovat pacienta ke genetickému vyšetření

Varianta velmi pravděpodobná: personalizovaná medicína a její genetický princip

NOVÁ BIOLOGIE

HOLISTICKÝ PŘÍSTUP

↓

NOVÁ MEDICÍNA

personalizace medicíny

Take home message

*Adaptors survive,
 survivors adapt*