

Klinická genetiká pro mediky

Nové trendy v klinické genetice: genomická medicína

Petr Hořín

Ústav genetiky FVL VFU Brno, Ceitec VFU

Ústav lékařské genetiky LF MUNI

Ústav experimentální biologie PŘF MUNI



Genomická medicína: příspěvek ke konceptu personalizované precizní medicíny

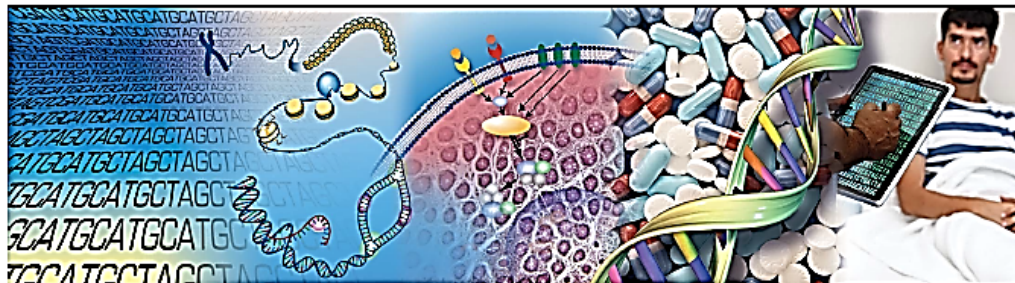
Understanding
the structure of
genomes

Understanding
the biology of
genomes

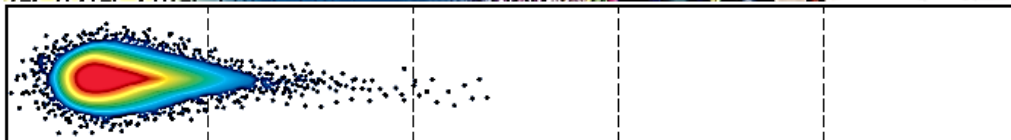
Understanding
the biology of
disease

Advancing
the science of
medicine

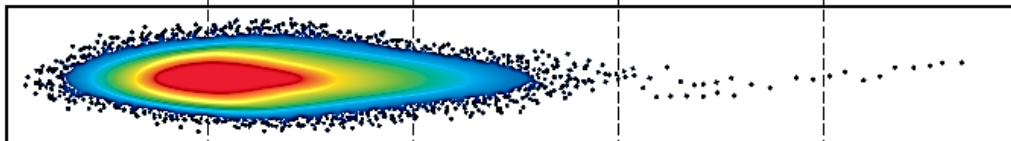
Improving the
effectiveness of
healthcare



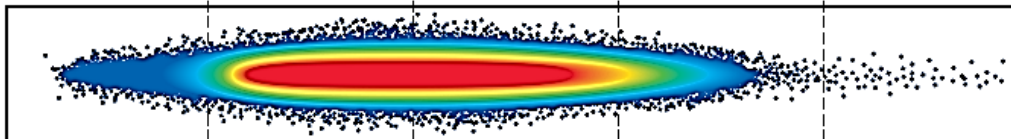
1990–2003
Human Genome Project



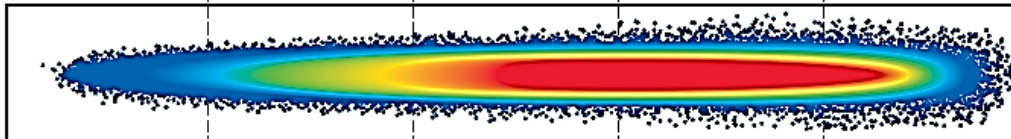
2004–2010



2011–2020



Beyond 2020



Charting a course for genomic medicine
from base pairs to bedside

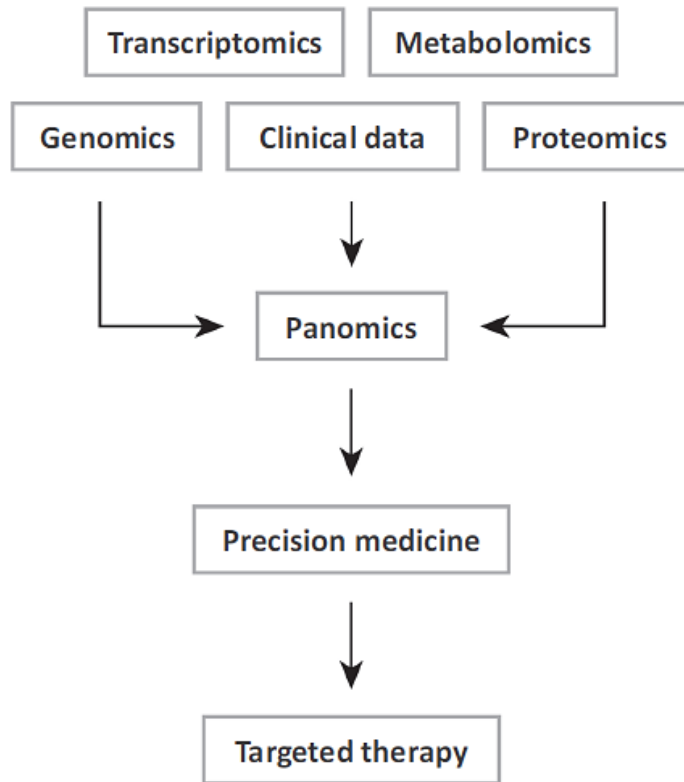
Green et al. 2011

204 | NATURE | VOL 470 | 10 FEBRUARY 2011

Vrchol vaší profesní kariéry



Současná představa o budoucnosti



Trends in Molecular Medicine

Figure 1. Proposed Model of Precision Medicine Approaches. Data from omic subfields are integrated (panomics) to guide patient care in a manner that accounts for the genetic variation of each patient.

Highlights

Genome sequencing costs are rapidly decreasing; within the coming decade we might anticipate that whole-genome sequencing may be affordable for patients.

Automated high-throughput DNA sequencing and peptide sequencing platforms are currently creating terabytes of information, referred to as 'big data'.

Big data are characterized by the three 'V's: a large volume of data, a high velocity of data production occurring in real time, and the variety of data that can encompass multiple omic subfields.

The analysis of big data has the potential to identify novel biomarkers of disease and targets for therapy. The analysis of large-scale datasets may enable the discovery of diagnostic or prognostic makers that are not readily apparent.

The complexity and vastness of data analysis may ultimately require the development of computational platforms to aid in the discovery of biological pathways underlying health and disease.

Panomics for Precision Medicine

Charanjit Sandhu,^{1,*} Alia Qureshi,² and Andrew Emili¹



Připomenutí



Genetika



Genomika



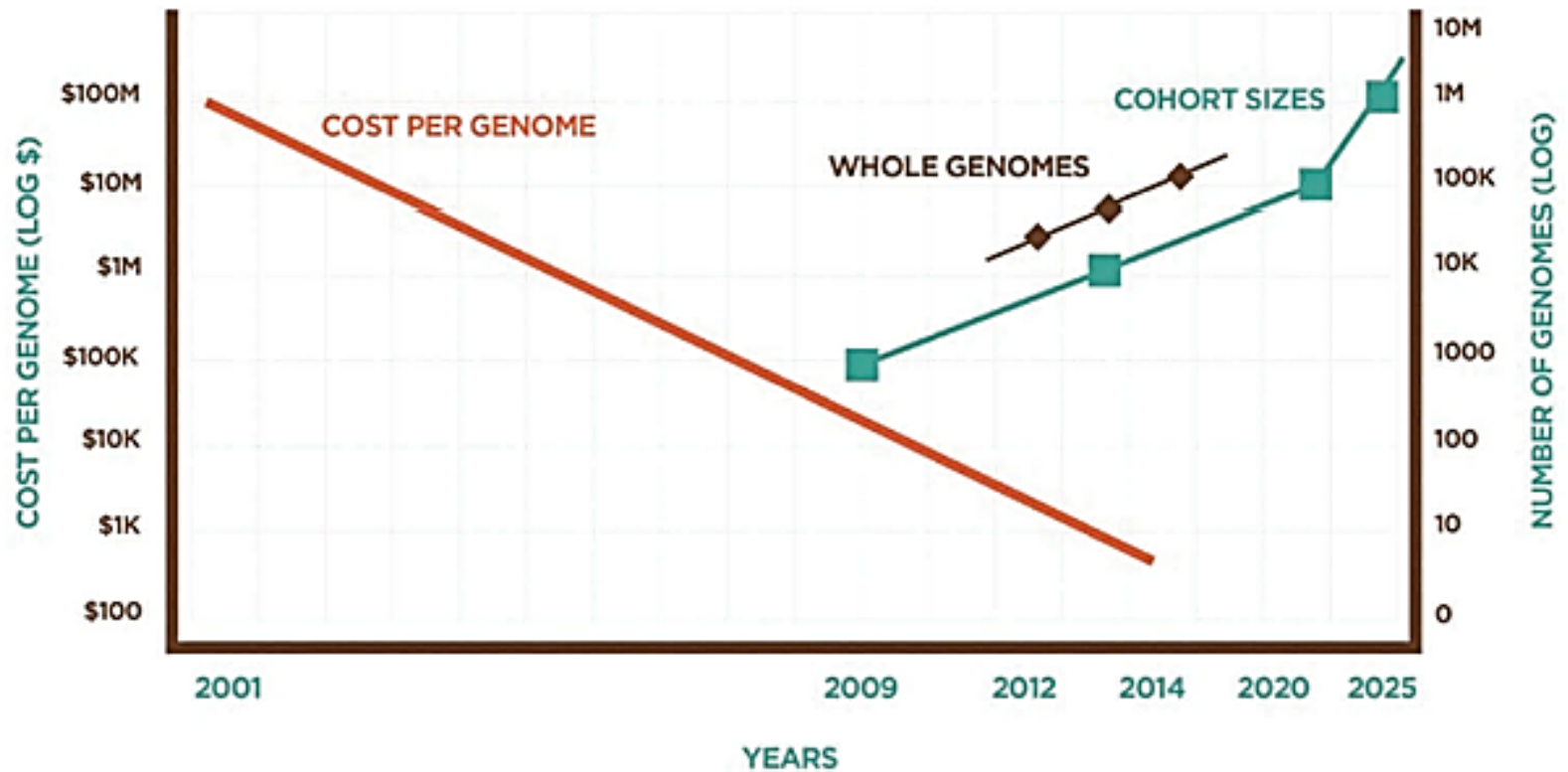
Genomika a holistický přístup: Genom je víc než souhrn genů

```
1atgtgccgc cgcgggcct cctcctgtg gccatcctgg tctcctaaa ccacctggac 61
cacctcagtt tggccaggaa cctccccaca gccacaccag gcccaggaat gttccagtgc 121
ctcaaccact cccaaaacct gctgaggacc gtcagcaaca cgcttcagaa ggccaggcaa 181
accctagaat tctactcctg cacttctgaa gagatcgatc atgaggatat cacaaaagac 241
aagagcagca ccgtggcggc ctgcctcccc ctggaactcg ccccgaaacga gagttgctg 301
gcttccagag agatctcttt cataactaat gggagttgcc tgacccccgg aaaggcctct 361
tctatgatga cgctgtgcct tagcagcatc tatgaggact tgaagatgta ccaggtggag 421
ttcaaggcca tgaatgcaa gctgttgata gatcctcaga ggcagatctt tctggatgag 481
aacatgctga cagccattga caagctgatg caggccctga acttcaacag tgagactgtg 541
ccacaaaagc cctcccttga aggactggat tttataaaa ctaaagtcaa gctctgcatc 601
cttctcatg ccttcagaat ccgcgcagtg accatcaaca ggatgatggg ctatctgaat 661
gcttctaa
```

Strukturní a funkční anotace genomu



Genomická medicína: finanční dostupnost



Genomická medicína: miniaturizace a automatizace

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



Genomická medicína v praxi

Genetics
inMedicine | REVIEW

© American College of Medical Genetics and Genomics
Open

Implementing genomic medicine in the clinic: the future is here

Teri A. Manolio, MD, PhD¹, Rex L. Chisholm, PhD², Brad Ozenberger, PhD¹, Dan M. Roden, MD³,
Marc S. Williams, MD^{4,5}, Richard Wilson, PhD⁶, David Bick, MD⁷, Erwin P. Bottinger, MD⁸,
Murray H. Brilliant, PhD⁹, Charis Eng, MD, PhD¹⁰, Kelly A. Frazer, PhD¹¹, Bruce Korf, MD, PhD¹²,
David H. Ledbetter, PhD⁵, James R. Lupski, MD, PhD¹³, Clay Marsh, MD¹⁴, David Mrazek, MD¹⁵,
Michael F. Murray, MD¹⁶, Peter H. O'Donnell, MD¹⁷, Daniel J. Rader, MD¹⁸, Mary V. Relling, PharmD¹⁹,
Alan R. Shuldiner, MD²⁰, David Valle, MD²¹, Richard Weinshilboum, MD²², Eric D. Green, MD, PhD¹
and Geoffrey S. Ginsburg, MD, PhD²³



Genomická medicína v praxi

EXPERT REVIEW OF MOLECULAR DIAGNOSTICS, 2016
VOL. 16, NO. 5, 521–532
<http://dx.doi.org/10.1586/14737159.2016.1146593>



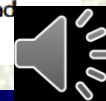
PERSPECTIVE

OPEN ACCESS

Toward clinical genomics in everyday medicine: perspectives and recommendations

Susan K. Delaney^a, Michael L. Hultner^{b†}, Howard J. Jacob^{c†}, David H. Ledbetter^{d†}, Jeanette J. McCarthy^{e†}, Michael Ball^f, Kenneth B. Beckman^g, John W. Belmont^h, Cinnamon S. Blossⁱ, Michael F. Christman^a, Andy Cosgrove^l, Stephen A. Damiani^{k,j}, Timothy Danis^m, Massimo Delledonneⁿ, Michael J. Dougherty^{o,p}, Joel T. Dudley^q, W. Andrew Faucett^d, Jennifer R. Friedman^r, David H. Haase^s, Tom S. Hays^t, Stu Heilsberg^l, Jeff Huber^u, Leah Kaminsky^v, Nikki Ledbetter^d, Warren H. Lee^w, Elissa Levin^q, Ondrej Libiger^x, Michael Lindeman^q, Richard L. Love^m, David C. Magnus^y, AnneMarie Martland^x, Susan L. McClure^z, Scott E. Megill^{aa}, Helen Messier^{ab}, Robert L. Nussbaum^{ac}, Latha Palaniappan^{ad}, Bradley A. Patay^{ae}, Bradley W. Popovich^{af}, John Quackenbush^{ag}, Mark J. Savant^{ah}, Michael M. Su^{ai}, Sharon F. Terry^{aj}, Steven Tucker^{ak}, William T. Wong^{al} and Robert C. Green^{am†}

^aCoriell Institute for Medical Research, Camden, NJ, USA; ^bLockheed Martin, Information Systems & Global Solutions, Rockville, MD, USA; ^cHudsonAlpha Institute for Biotechnology, Huntsville, AL, USA; ^dGeisinger Health System, Danville, PA, USA; ^eDuke University, Center for Applied Genomics and Precision Medicine, Durham, NC, USA; ^fGenoLogics, Redwood City, CA, USA; ^gUniversity of Minnesota, Genomics Center, Minneapolis, MN, USA; ^hBaylor College of Medicine, Children's Nutrition Research Center, Houston, TX, USA; ⁱUniversity of California, San Diego, School of Medicine, La Jolla, CA, USA; ^jMedullan Inc., Cambridge, MA, USA; ^kMission Massimo Foundation, Elsternwick, VIC, Australia; ^lMission Massimo Foundation Inc., Westlake Village, CA, USA; ^mPMed Management, LLC Phoenix, AZ USA; ⁿUniversity of Verona, 37134 Verona, Italy; ^oThe American Society of Human Genetics, Bethesda, MD, USA; ^pDepartment of Pediatrics, University of Colorado School of Medicine, Aurora, CO, USA; ^qIcahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA; ^rUniversity of California, San Diego, Departments of Neurosciences and Pediatrics and Rady Children's Hospital, San Diego, CA, USA; ^sMaxwell Clinic, Clarksville, TN, USA; ^tUniversity of Minnesota, Department of Genetics, Cell Biology and Development, Minneapolis, MN, USA; ^uGoogle Inc., Mountain View, CA, USA; ^vElwood Family Clinic, Elwood, VIC, Australia; ^wLife Letters, Sydney, NSW, Australia; ^xMD Revolution, San Diego, CA, USA; ^yStanford Center for Biomedical Ethics, Stanford School of Medicine, Stanford, CA, USA; ^zGenome magazine, Big Science Media, Plano, TX, USA; ^{aa}Coriell Life Sciences, Camden, NJ, USA; ^{ab}Healix Health, Ltd, West Vancouver, BC, Canada; ^{ac}Invitae Corp., San Francisco, CA, USA; ^{ad}Stanford University, Palo Alto, CA, USA; ^{ae}Scripps Clinic Medical Group, La Jolla, CA, USA; ^{af}Genome British Columbia, Vancouver, BC, Canada; ^{ag}Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA; ^{ah}Savant Wellness, San Francisco, CA, USA; ^{ai}Anthem Blue Cross, Woodland Hills, CA, USA; ^{aj}Genetic Alliance, Washington, DC, USA; ^{ak}Novena Specialist Center, Singapore, Republic of Singapore; ^{al}Cancer Commons, Palo Alto, CA, USA; ^{am}Division of Genetics, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, the Broad Institute, Harvard Medical School and Partners Healthcare Personalized Medicine, Boston, MA, USA



Příklad: CGES

Clinical Genome and Exome Sequencing

526 S. K. DELANEY ET AL.

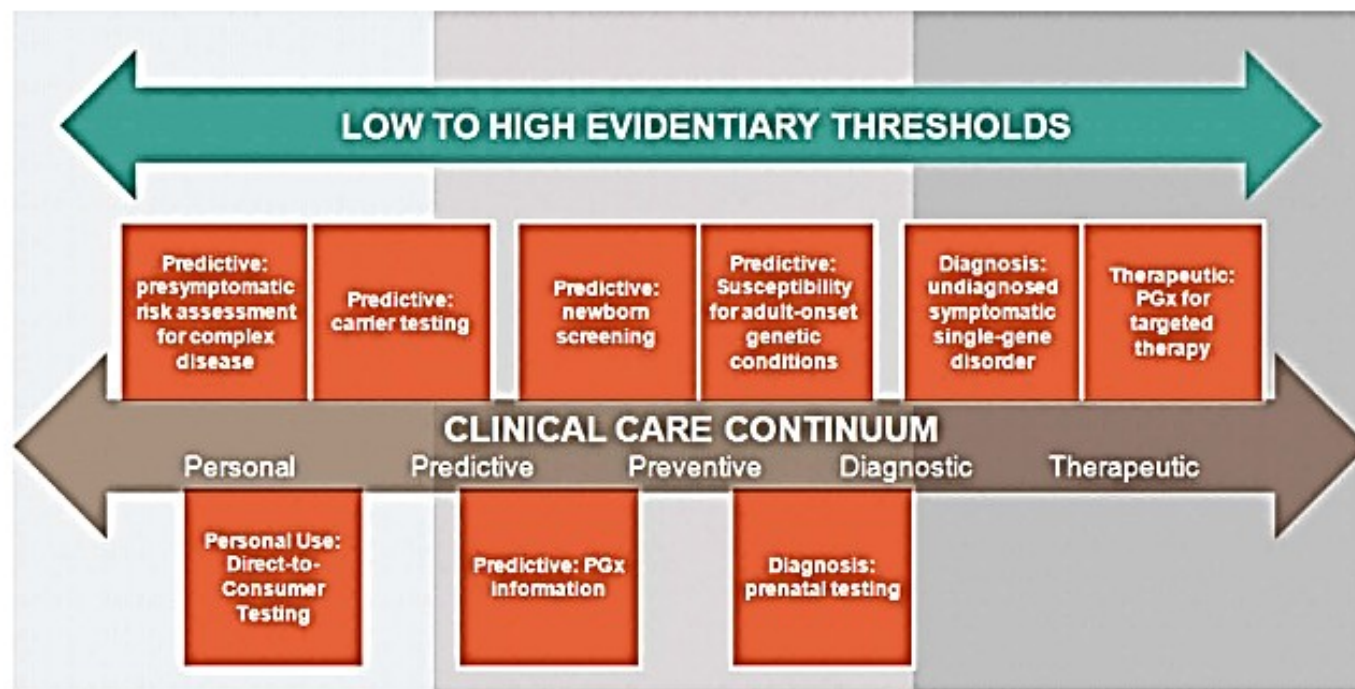


Figure 1. Defining CGES use cases along the clinical care continuum and appropriate evidentiary thresholds for each.



Využití genetického testování


522  S. K. DELANEY ET AL.

Table 1. Summary of genetic testing.

Test type	Purpose description	Current example(s)
Diagnostic testing	To precisely identify a disease and assist in clinical decision-making	Creatine kinase (CK) level testing for Duchenne muscular dystrophy
Predictive testing	To predict the likelihood of developing a disease	<i>HTT</i> gene test for Huntington disease; <i>BRCA</i> gene testing for breast cancer
Carrier testing	To understand the likelihood of passing a genetic disease to a child	<i>CFTR</i> gene testing for cystic fibrosis
Prenatal testing	To identify disease in a fetus	Expanded alpha-fetoprotein (AFP) for risk of neural tube defects, such as spina bifida and Down syndrome
Newborn screening	To determine if a newborn has a disease known to cause problems in health and development	All states must screen for at least 21 disorders by law, and some states test for 30 or more. Metabolic (e.g. classic galactosemia (GALT)), endocrine (e.g. congenital hypothyroidism) and other disorders tested
Pharmacogenomics (PGx) testing	To determine the optimal drug therapy and dose given a person's metabolic response	The vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (<i>VKORC1</i>) test for likely response to the anticoagulant warfarin. <i>TPMT</i> gene testing for likely response to thiopurine immunosuppressive therapies
Research testing	To contribute to our understanding of underlying cause of disease	Genome-wide association studies (GWAS) to determine the association of a variant with a trait



Doporučení pro lékaře

Bowdin S et al.: Recommendations for the integration of genomics into clinical practice. Genet Med. 2016 May 12. doi: 10.1038/gim.2016.17. [Epub ahead of print]

Jedním z těchto doporučení je, aby nejen kliničtí genetici, ale i další poskytovatelé lékařské péče porozuměli výhodám a limitacím CGES natolik, aby dokázali korektně interpretovat klinický význam diagnostikovaných genomických variant



Odborná interpretace jako základ aplikací

Dědičná onemocnění

➤ **Jednoduchá (mendelistická)**

3000 lokusů

➤ **Komplexní**

900 lokusů



Jednoduchý vs. komplexní

- ✓ *Stejná mutace v různých genomech*
- ✓ *Stejný genom v různých prostředích/obdobích vývoje*
- ✓ *Různé genomy v různých prostředích*
- ✓ *Genom vs. mikrobiom*



Různé genomy v různých prostředích

- ✓ *Rozšifrování komplexního znaku: molekulární disekce*
- ✓ *Interpretace a aplikace získaných dat*



Rozšifrování komplexního znaku:

Holistický přístup

Molekulární disekce komplexních znaků



Cíle



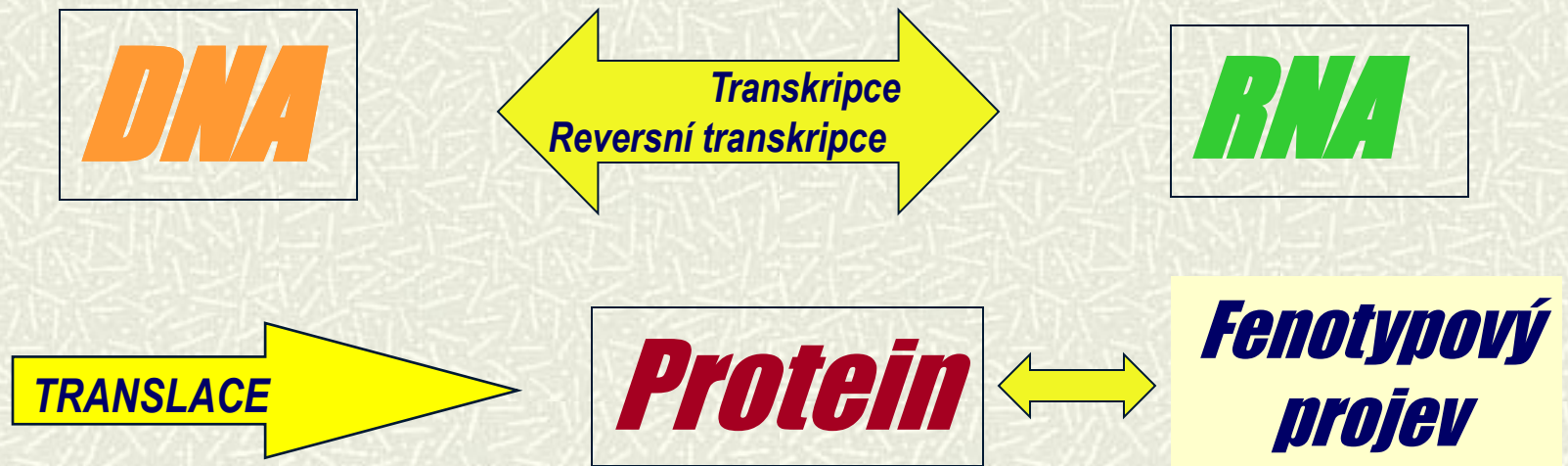
Genetické

Negenetické



Molekulární disekce komplexních znaků

OD FENOTYPU KE GENOTYPU

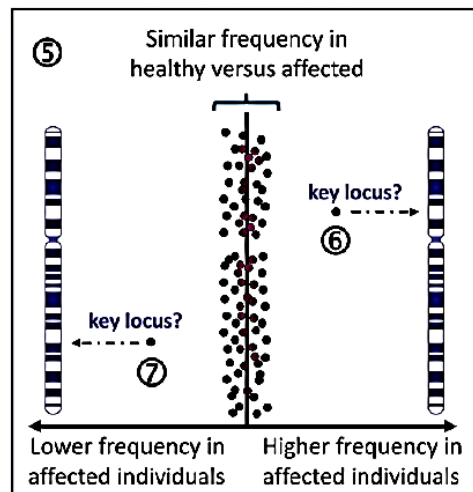
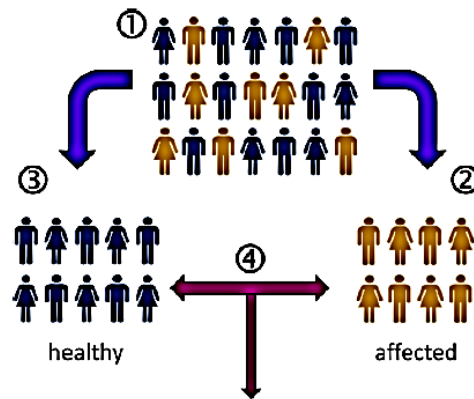


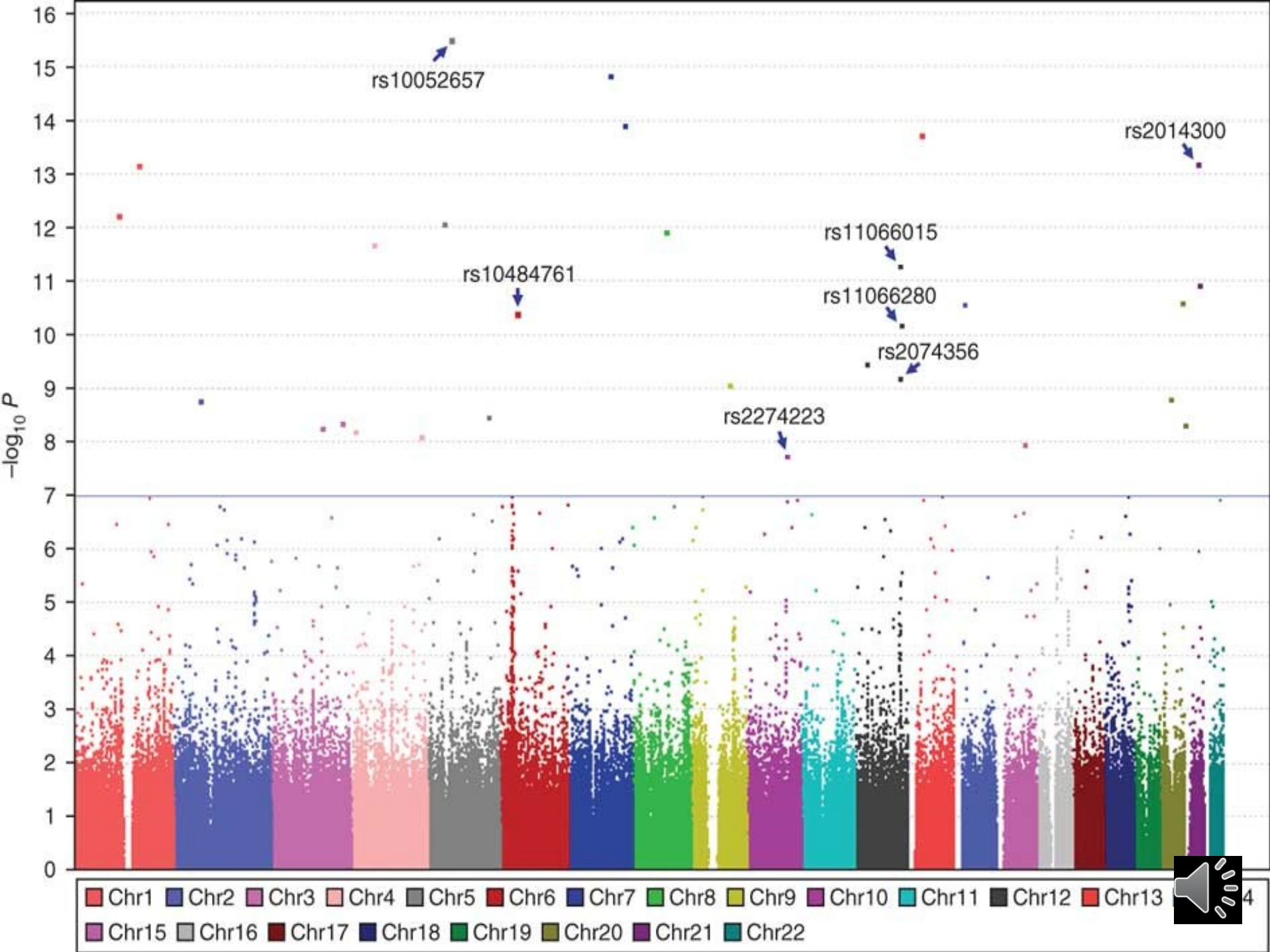
OD GENOTYPU K FENOTYPU



GWAS a komplexní znaky

Essays in Biochemistry (2018) 62 643–723
<https://doi.org/10.1042/EBC20170053>





GWAS

- ✓ Princip: ***hledání rozdílů v polymorfních místech genomů (markerech)***
- ✓ Markery: ***SNP***
- ✓ Postup: ***srovnání skupin extrémních fenotypů***
- ✓ Výsledky: ***kandidátní chromosomální oblasti***
- ✓ Další postup: ***mapování oblasti, kandidátní geny***



Biologická validace: analýza funkce identifikovaných genů



GWAS a molekulární disekce komplexních znaků

Fenotyp

Kandidátní geny

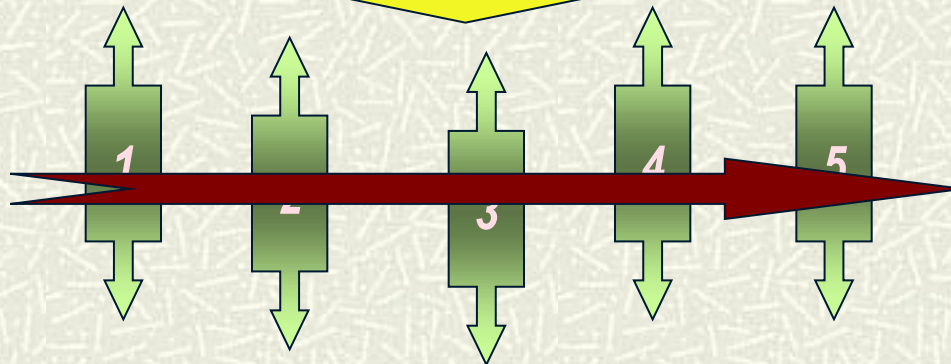
GWAS

cDNA microarray

Kandidátní geny

Kandidátní geny

Genové dráhy
(*custom arrays*)



**Mechanismus
vzniku znaku**
(*nemoci*)



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, PON1, 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





HOLISTICKÝ PŘÍSTUP

Možnost řešení komplexních
problémů

PATOGENEZE NEMOCÍ



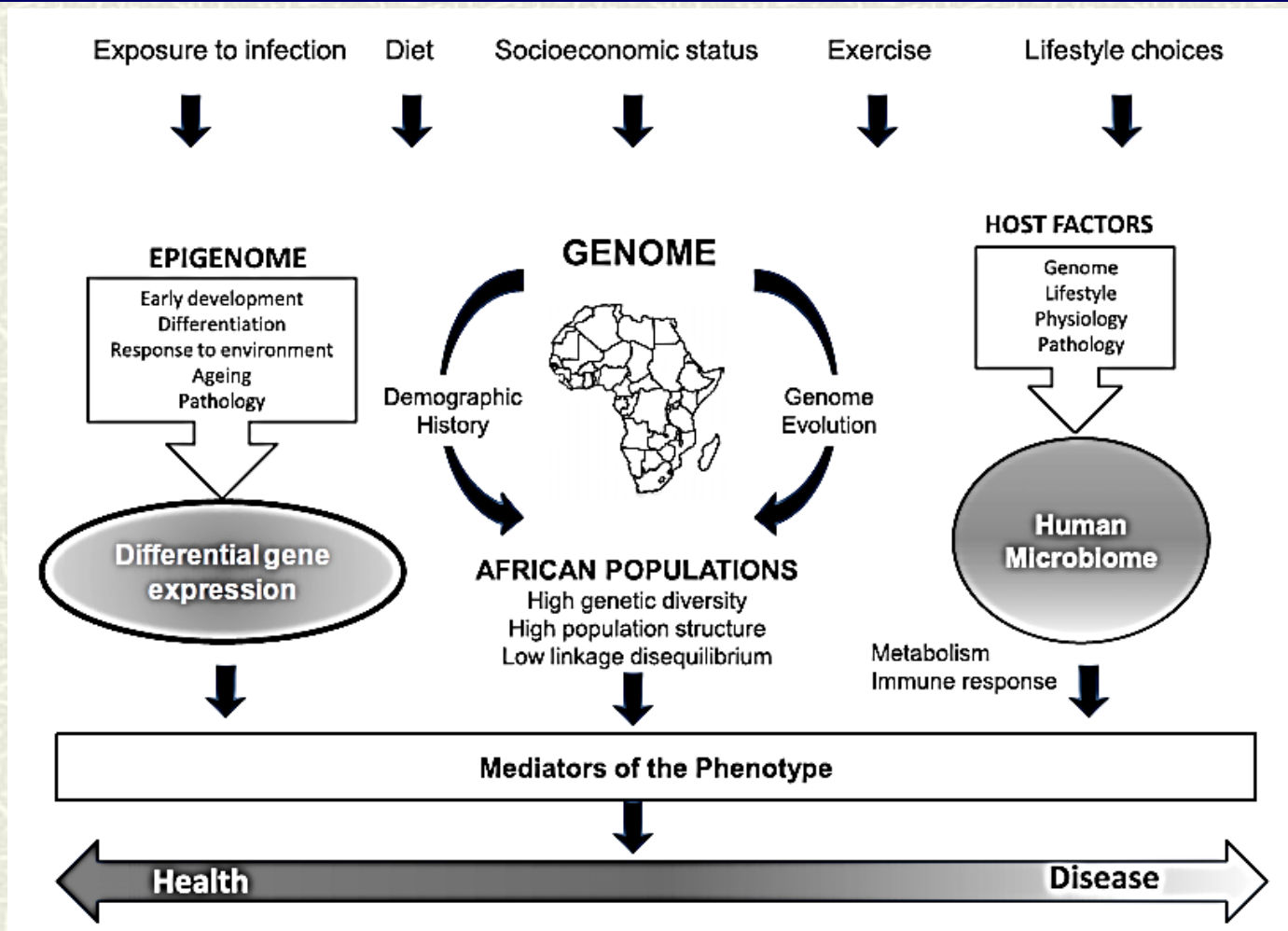
Nemoc

Reakce organismu na patogenní noxu

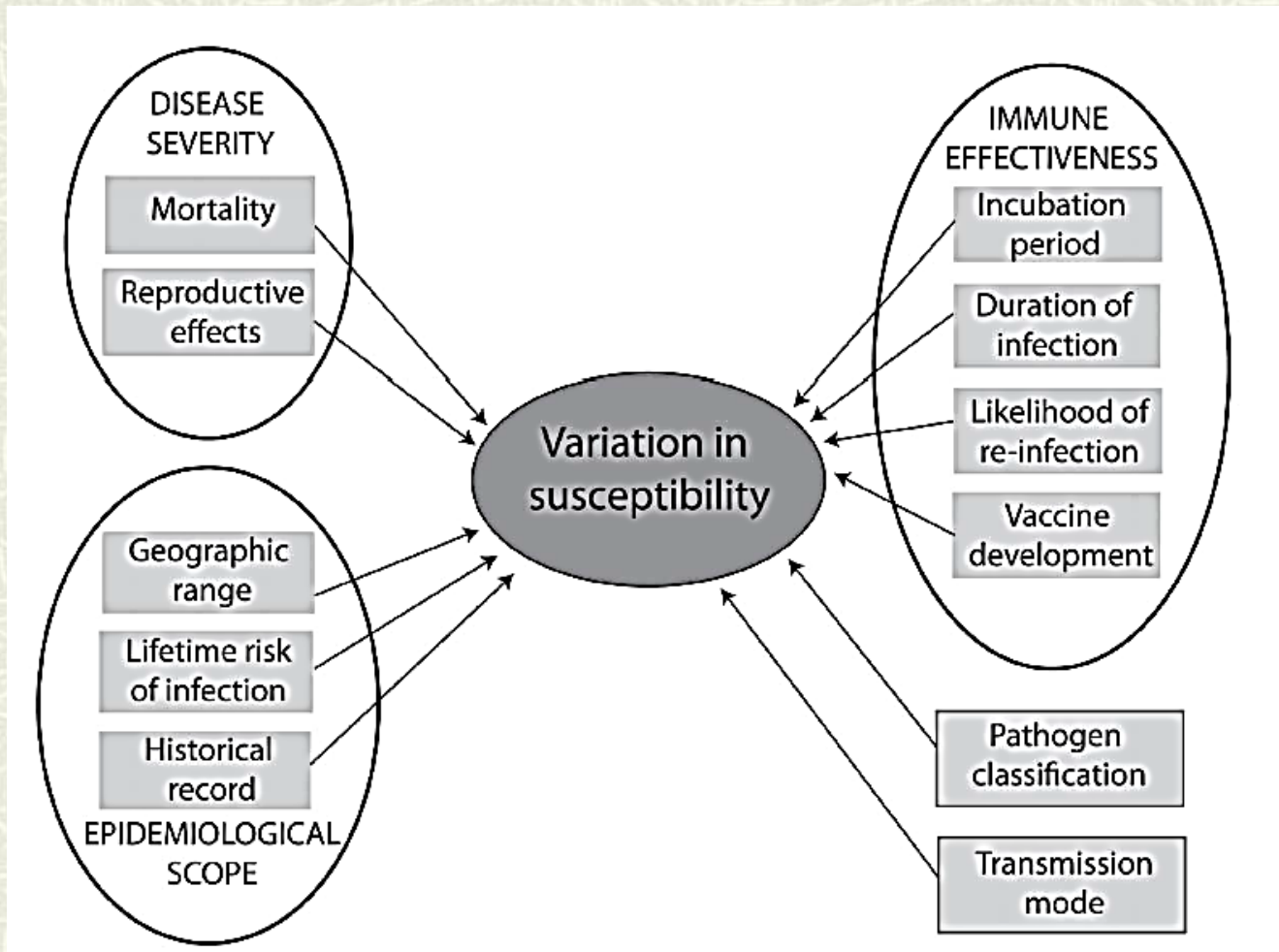
Ovlivněná charakterem noxy, prostředím a aktuálním stavem organismu a jeho genetickým založením



Jeden příklad za všechny: genetika vnímavosti k infekcím



Vnímavost k infekci jako komplexní znak



Význam definice fenotypu

***Resistance: schopnost omezit replikaci
patogena v hostitelském organismu**

vs.

**Tolerance: schopnost udržet homeostázu za
přítomnosti patogena v organismu**

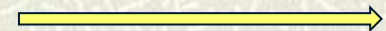
Susceptibilita

Tolerance, nosičství

Resistance



Negenetické vlivy, přírodní a umělá selekce



Genetická odolnost/vnímavost (resistance/susceptibility) k onemocněním

- ✓ Geny ovlivňující zdravotní stav (v interakci s prostředím)
- ✓ Jejich polymorfismy nejsou příčinou onemocnění, ale ovlivňují reakci na (environmentální) patogenní faktory
- ✓ Evoluční kontext a význam
- ✓ V praxi většinou relativní pojem



Infekční onemocnění

PATOGEN

HOSTITEL

Prostředí

VARIABILITA

VARIABILITA

NEMOC

Individuální variabilita v manifestaci onemocnění



Infekční nemoc jako výsledek interakce hostitele a patogena

- ✓ *Nemoc jako obranná reakce*
- ✓ *Často jedinečná kombinace hostitele a patogena*
- ✓ *Individuální rozdíly v použití různých imunologických mechanismů v reakci na téhož patogena*
- ✓ *Symptomatologie určena převážně patogenem nebo převážně hostitelem*



Infekční nemoc jako výsledek interakce hostitele a patogena

„The infection must be seen in the context of the countermeasures produced by the parasite, and judged as a dynamic interaction of host and parasite rather than the clearance of an inert antigen by the host immune response“



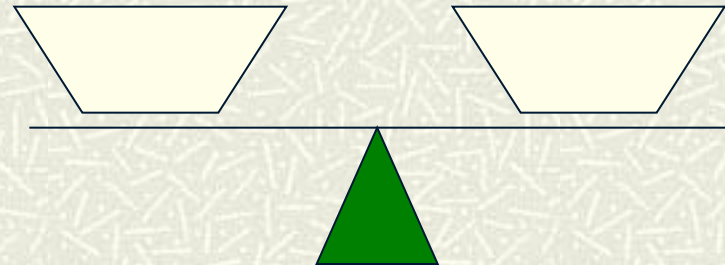
Nejednoznačný význam variability v imunitní odpovědi: silná nebo slabá?



*Skylla and Charybda
odolnosti/vnímatavosti k nemocem*

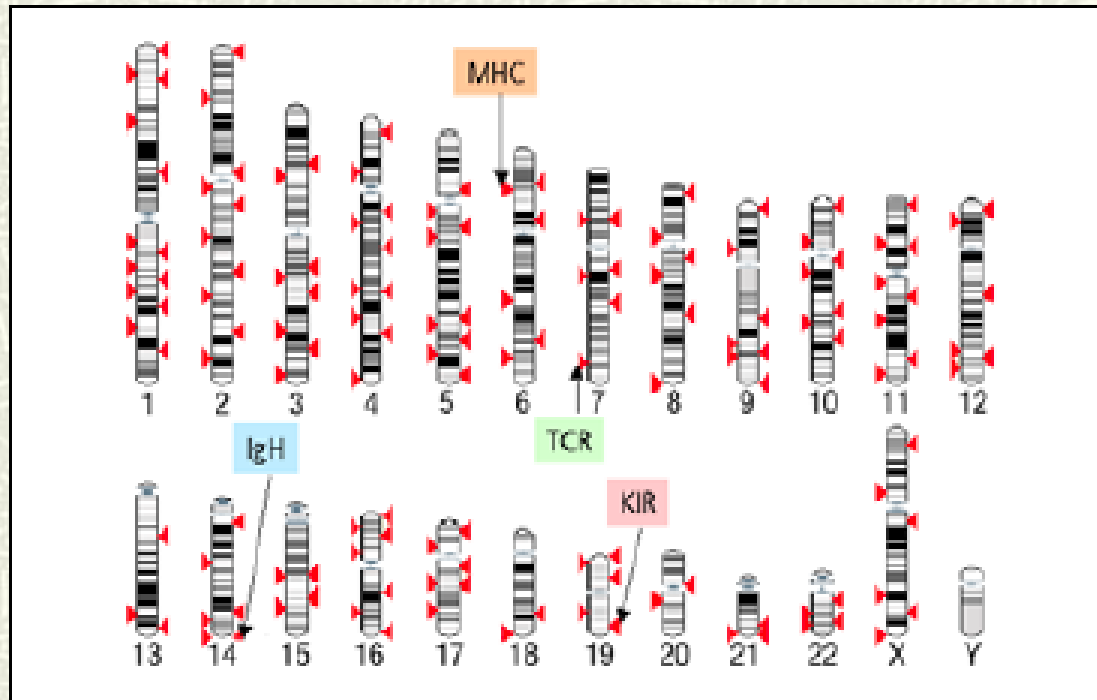
*Protektivní imunita
Resistance k infekci*

*Autoimunita, alergie
Zánět*



Geny obranyschopnosti

Imunogenom: 5% genomu



Imunogenom: definice

- ✓ *Geny účastníci se obrany organismu, geny imunitní odpovědi, IR geny*
- ✓ *Imunom: soubor produktů IR genů*
- ✓ *Geny stejného biologického významu, ale mnoha různých funkcí*

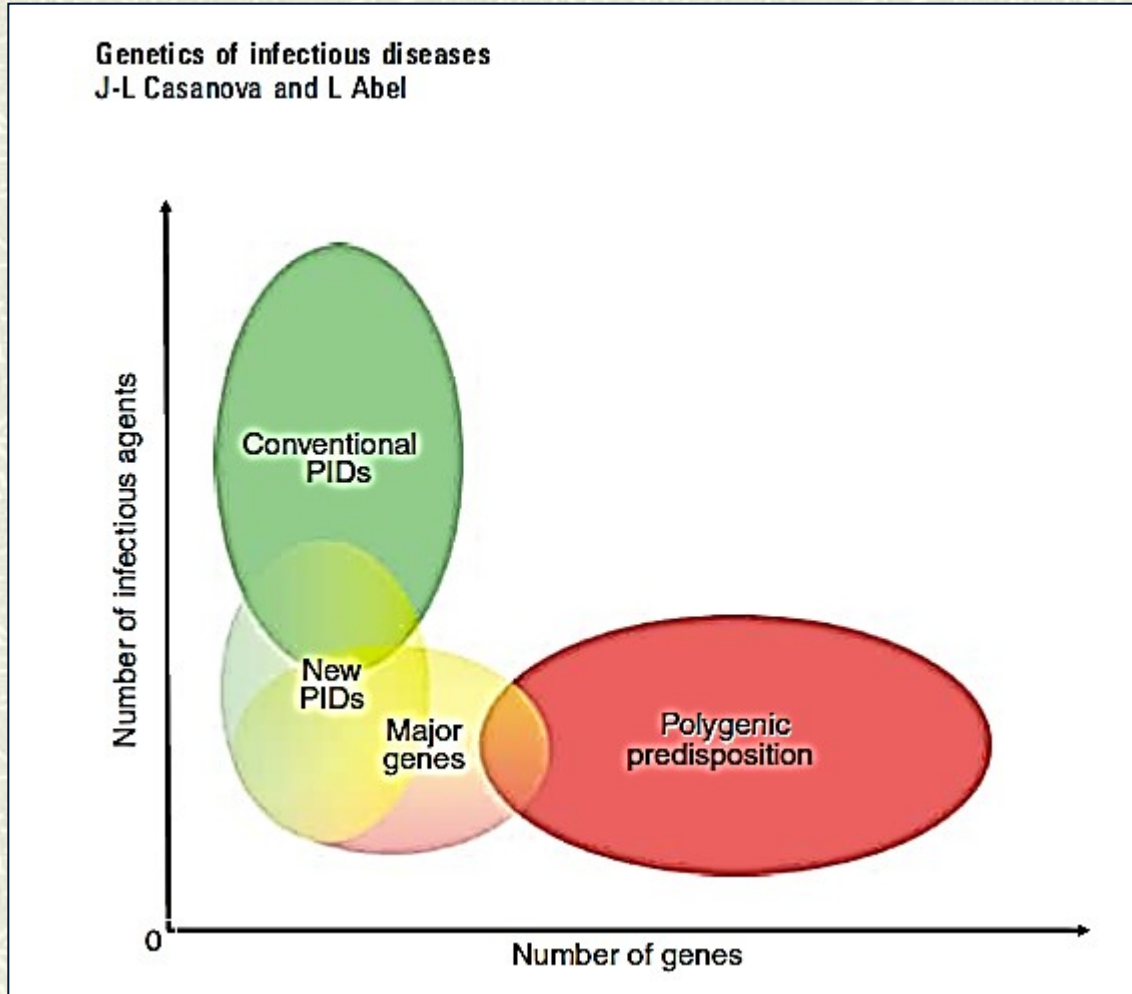


Genomická analýza imunogenomu

- ✓ *Imunitní funkce jako jednoduché nebo komplexní znak(y)*
- ✓ *Imunitní funkce jako základ obrany proti infekčním nemocem*



Typy dědičnosti vnímavosti k infekcím



Casanova, Abel EMBO J 2007



Mendelistická dědičnost

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	IFNGR1, IFNGR2, STAT1, NEMO, IL12B, IL12RB1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Invasive disease	IRAK-4 deficiency	IRAK4
Epstein-Barr virus	X-linked lymphoproliferative disease	SAP deficiency	SH2D1A
Human papillomavirus	Epidemodysplasia verruciformis	EVER1 or EVER2 deficiency	EVER1, EVER2
<i>Plasmodium vivax</i>	Natural resistance	Lack of receptor for pathogen	DARC
Human immunodeficiency virus-1	Natural resistance	Lack of receptor for pathogen	CCR5
Norovirus	Natural resistance	Lack of receptor for pathogen	FUT2



Komplexní dědičnost: GWAS a infekce u lidí

Table 1 Genetic loci identified by genome-wide association studies for host susceptibility to infectious diseases

Disease	Pathogen	Gene or locus	Biological mechanism
AIDS ¹	Human immunodeficiency virus-1	Major histocompatibility complex, class I (<i>HLA-B-HLA-C</i>), <i>CCR5</i>	Acquired immunity, deletion of viral co-receptor
Hepatitis B ²	Hepatitis B virus (HBV)	Major histocompatibility complex, class II (<i>HLA-DP</i>)	Acquired immunity
Hepatitis C ^{3,4}	Hepatitis C virus (HCV)	<i>IL28B</i>	Innate immunity
Leprosy ⁵	<i>Mycobacterium leprae</i>	Major histocompatibility complex, class II (<i>HLA-DR-DQ</i>), <i>NOD2</i> , <i>TNFSF15</i> , <i>RIPK2</i> , <i>CCDC122</i> and <i>C13orf31</i>)	Acquired and innate immunity, and unknown mechanisms
Tuberculosis ⁸	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	18q11.2 (<i>GATA6</i> , <i>CTAGE1</i> , <i>RBBP8</i> , <i>CABLES1</i>)	Unknown
Meningococcal disease ⁷	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>CFH</i> , <i>CFHR3</i> , <i>CFHR1</i>	Innate immunity



Netranslatovaný genom a vnímavost k infekcím

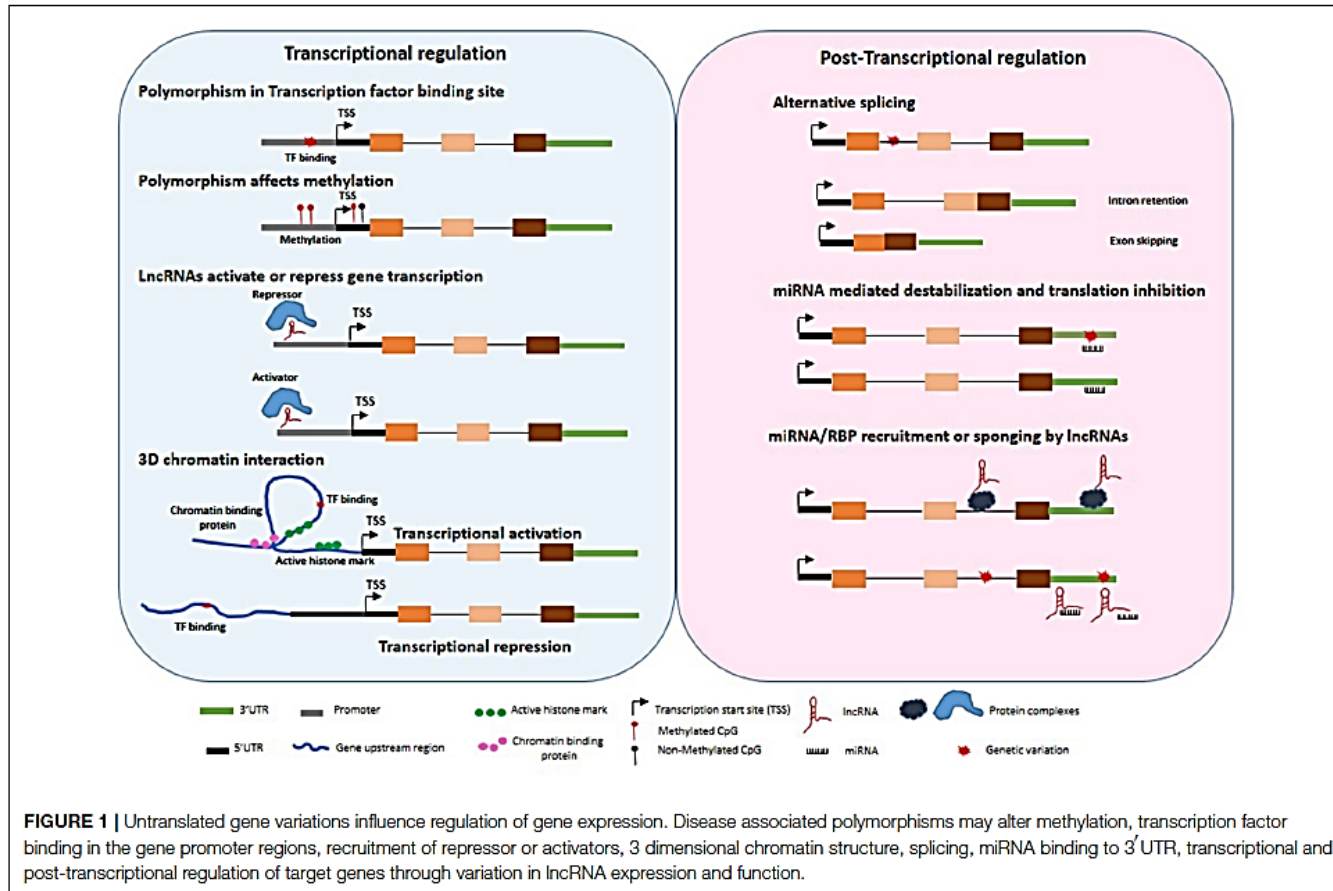
- ✓ *Většina hitů GWAS mimo protein kódující oblasti*
- ✓ *Řada SNPs v regulačních oblastech genů*
- ✓ *Vliv na expresi a nemoci, včetně infekcí*



Netranslatovaný genom a vnímavost k infekcím

Ramsuran et al.

Role of the Untranslated Genome in Infections and Immunity





Mechanismy nemocí

- ✓ Infekce
- ✓ Alergie
- ✓ Autoimunita
- ✓ Komplexní imunopatologie




Příklady

- ✓ Noroviry, rotaviry (*FUT2*)
- ✓ AIDS (CCR5)
- ✓ Malárie (Duffy)
- ✓ COVID 19 (*ABO, IFN typ 1*)



The role of host genetics in the immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 susceptibility and severity

Inna G. Ovsyannikova | Iana H. Haralambieva | Stephen N. Crooke |
Gregory A. Poland  | Richard B. Kennedy

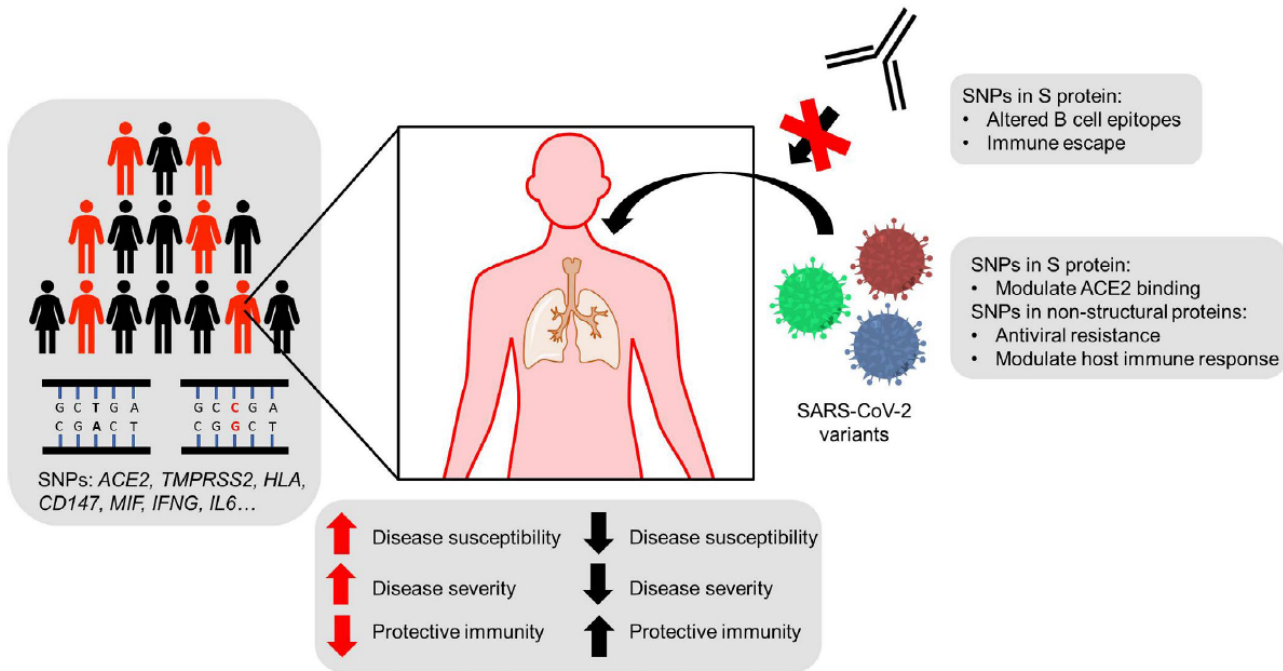
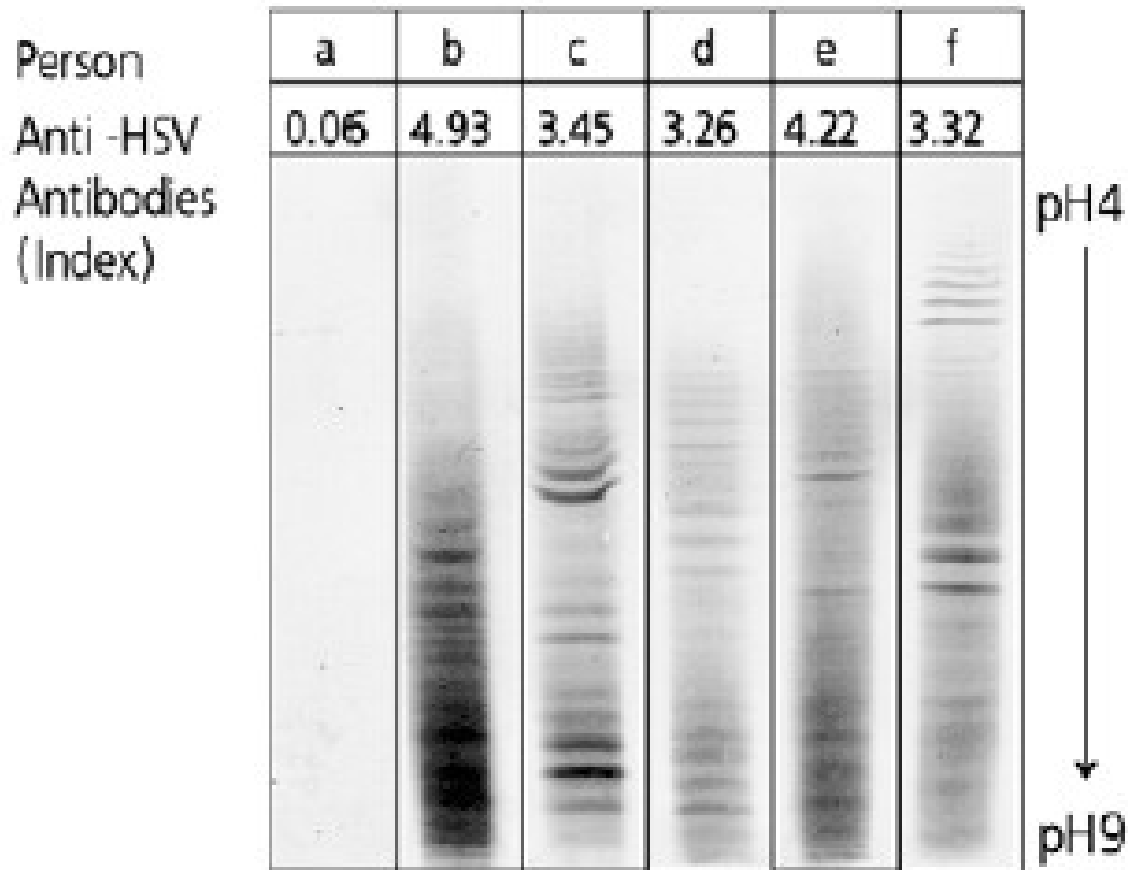


FIGURE 1 The impact of host genetics and viral variation on SARS-CoV-2 infection and COVID-19 severity. Individuals in the population harbor single nucleotide polymorphisms (SNPs) across a variety of genes (eg, *ACE2*, *TMPRSS2*, *HLA*, *CD147*, *MIF*, *IFNG*, *IL6*) that have been implicated in the pathology and immunology of SARS-CoV-2 and other pathogenic coronaviruses. These and other genetic variants may modulate disease susceptibility, increase or decrease disease severity, alter the variety of symptoms developed, and affect the magnitude and/or quality of the immune responses against SARS-CoV-2. In addition to host genetic variation, genetic variants of SARS-CoV-2 (and other pathogenic coronaviruses) can exhibit differences in biological activity. Single amino acid mutations in the spike glycoprotein can modulate ACE2 binding or alter B cell epitopes to promote immune escape or render monoclonal antibodies ineffective, while mutations in non-structural/accessory proteins can promote the development of resistance to antivirals, alter T cell epitopes, disrupt cell mediated immunity, and modulate host cellular interactions with viral particles



Variabilita antiinfekční imunitní odpovědi u člověka

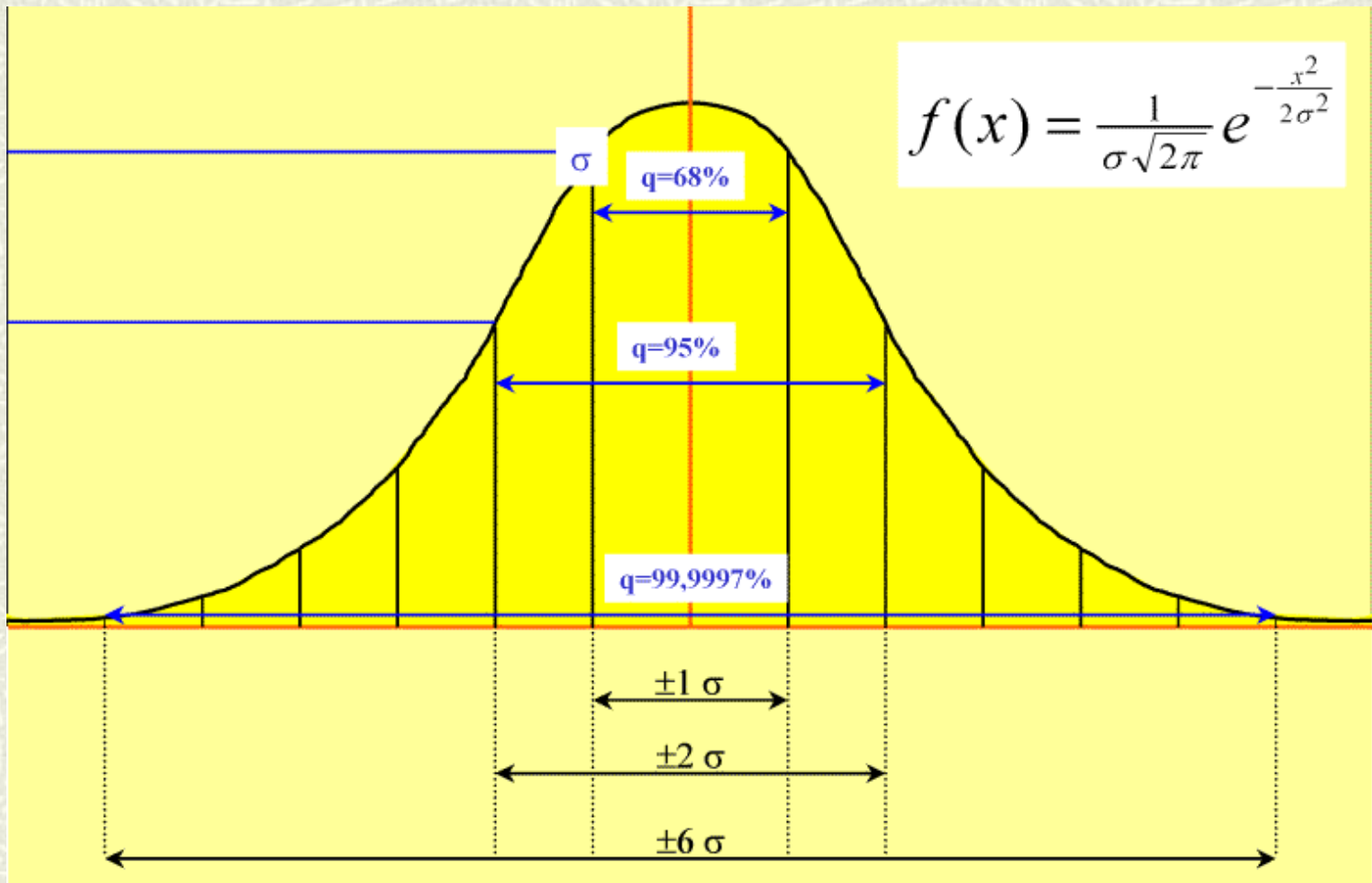


Vakcinace a genetika

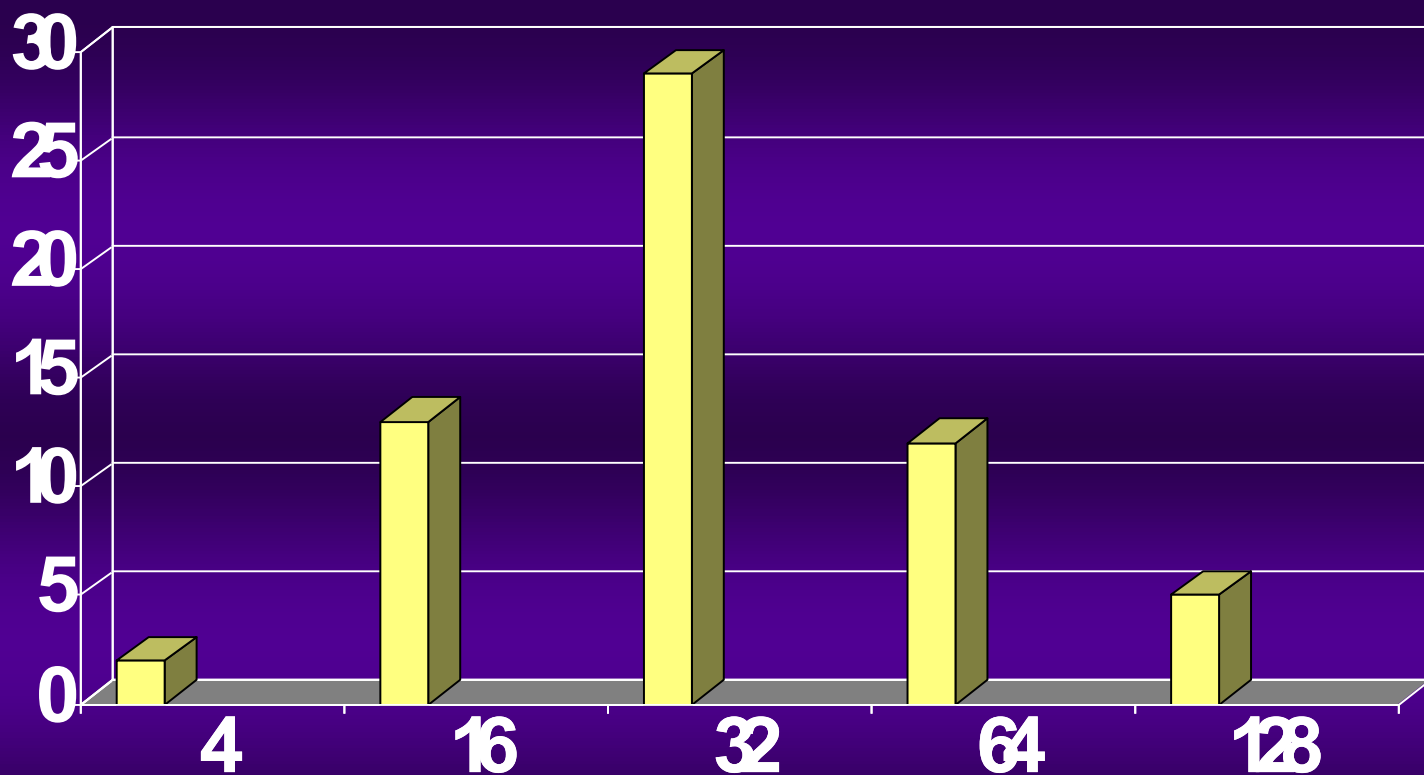
- ✓ *Individuální variabilita imunitní odpovědi po vakcinaci*
- ✓ *Využití genetických principů při produkci nových vakcín, farmakogenomika*



Postvakcinační imunitní odpověď: Gaussovská distribuce



POSTVAKCINAČNÍ TITRY NEUTRALIZAČNÍCH PROTIŁÁTEK (N=61)



Genetics of vaccination

Table 3. Heritability estimates of vaccination responses in twin studies

Vaccine	Parameter	DZ ^a	MZ ^a	Population	Age	Study	Heritability, %	95% CI %	References
Measles	antibody	55	45	USA ^b	2–18 years	cross-sectional	89	≥ 52 ^c	18
Mumps	antibody	55	45	USA ^b	2–18 years	cross-sectional	39	≥ 2 ^c	18
Rubella	antibody	55	45	USA ^b	2–18 years	cross-sectional	46	≥ 5 ^c	18
HAV	antibody	95	96	Germany	18–65 years	prospective	36	–2–73	15
HBsAg	antibody	95	96	Germany	18–65 years	prospective	61	41–81	15
HBsAg	antibody	159	48	Gambia	5 months	prospective	77	63–85	12 ^d
Polio	antibody	159	48	Gambia	5 months	prospective	60	43–73	12
Tetanus	antibody	159	48	Gambia	5 months	prospective	44	16–70	12
Tetanus	IL-13	159	48	Gambia	5 months	prospective	64	50–75	12
Diphtheria	antibody	159	48	Gambia	5 months	prospective	49	17–77	12
Hib	antibody	147	43	Gambia	5 months	prospective	51	32–66	14
Pertussis									
Pertactin	IFN- γ	159	48	Gambia	5 months	prospective	53	35–67	12
FHA	IFN- γ	159	48	Gambia	5 months	prospective	65	50–76	12
Toxin	IL-13	159	48	Gambia	5 months	prospective	57	40–71	12
BCG									
PPD	IFN- γ	159	48	Gambia	5 months	prospective	41	10–71	12
KMTB	IFN- γ	159	48	Gambia	5 months	prospective	39	3–71	12
PPD	IL-13	159	48	Gambia	5 months	prospective	46	5–75	12
Hsp65	IL-13	159	48	Gambia	5 months	prospective	50	29–67	12



Immunogenom a precision medicine

Leading Edge
Essay

Cell

Infectogenomics: Insights from the Host Genome into Infectious Diseases

Paul Kellam¹ and Robin A. Weiss^{1,*}

¹MRC/UCL Centre for Medical Molecular Virology, Division of Infection & Immunity, University College London, London W1T 4JF, UK

*Contact: r.weiss@ucl.ac.uk

DOI 10.1016/j.cell.2006.02.003

Five years into the human postgenomic era, we are gaining considerable knowledge about host-pathogen interactions through host genomes. This “infectogenomics” approach should yield further insights into both diagnostic and therapeutic advances, as well as normal cellular function.

Cell 124, February 24, 2006 ©2006 Elsevier Inc.



Genetika infekčních nemocí u lidí

(Quintana-Murci et al. *Nature Immunology* 8, 2007: 1165-1171)

- ✓ Klinická: definice genů a alel zodpovědných za individuální vnímavost k infekci: *PIDs*
- ✓ Epidemiologická: definice genů a alel zodpovědných za vnímavost populace k infekci: *asociace, GWAS*
- ✓ Evoluční: studium genů selektovaných předchozími infekcemi: *evoluce/speciace, diverzita populací*



Vývoj člověka, imunogenom, selekce



<http://ancients-bg.com/wp-content/uploads/2016/04/0021.jpg>



- ✓ *Migrace a sympatrie hominoidních populací, odlišné infekce*
- ✓ *Nižší diversita genomu i většiny IR genů u Neandrtálců*
- ✓ *Vyšší diversita MHC*
- ✓ *Archaické neandrtálské haplotypy TLR6-TLR1-TLR10*
- ✓ *Balancovaná selekce v lokusech OAS*



Odborná interpretace jako základ aplikací

Etická východiska: jak naložit s informacemi
získanými genomickými metodami



Využitelnost v praxi

Minimální varianta

- ✓ *Kdy a kam referovat pacienta ke genetickému vyšetření - indikace a interpretace*
- ✓ *Kdy nereferovat pacienta ke genetickému vyšetření*

