Klinická genetika pro mediky

Nové trendy v klinické genetice: genomická medicína

Petr Hořín

Ústav genetiky FVL VFU Brno, Ceitec VFU
Ústav lékařské genetiky a genomiky LF MUNI
Ústav experimentální biologie PřF MUNI

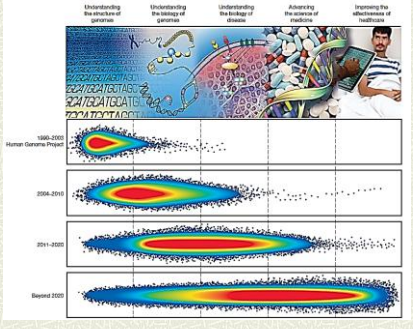
1

Outline

- ✓ *Genomická medicína: motivace pro lékaře*
- ✓ *Genomy, geny, genetická variabilita, nemoci*
- ✓ *Genomika a medicína: nástroje*
- ✓ *Praktické aplikace*

2

Genomická medicína: *predikce z roku 2011*



Charting a course for genomic medicine from base pairs to bedside

Green et al. 2011

3

Genomická medicína v praxi

Genetics inMedicine | REVIEW

© American College of Medical Genetics and Genomics Open

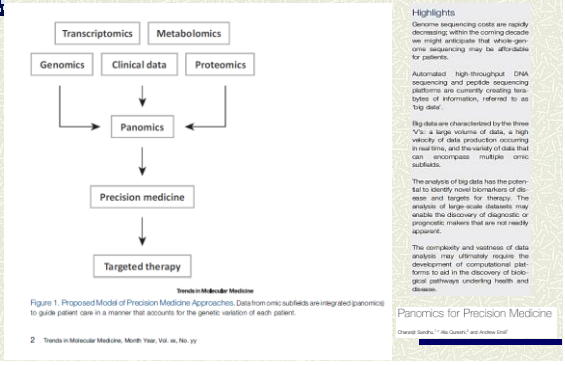
Implementing genomic medicine in the clinic: the future is here

Teri A. Manolio, MD, PhD[1], Rex L. Chisholm, PhD[2], Brad Ozenberger, PhD[1], Dan M. Roden, MD[3], Marc S. Williams, MD[4,5], Richard Wilson, PhD[6], David Bick, MD[7], Erwin P. Bottinger, MD[8], Murray H. Brilliant, PhD[9], Charis Eng, MD, PhD[10], Kelly A. Frazer, PhD[11], Bruce Korf, MD, PhD[12], David H. Ledbetter, PhD[5], James R. Lupski, MD, PhD[13], Clay Marsh, MD[14], David Mrazek, MD[15], Michael F. Murray, MD[16], Peter H. O'Donnell, MD[17], Daniel J. Rader, MD[18], Mary V. Relling, PharmD[19], Alan R. Shuldiner, MD[20], David Valle, MD[21], Richard Weinshilboum, MD[22], Eric D. Green, MD, PhD[1] and Geoffrey S. Ginsburg, MD, PhD[23]

Volume 15 | Number 4 | April 2013 | GENETICS in MEDICINE

4

Personalizovaná medicína



5

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

Taylor & Francis

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. Bloss[i], Michael F. Christman[a], Andy Cosgrove[j], Stephen A. Damiani[k,l], Timothy Danis[m], Massimo Delledonne[n], Michael J. Dougherty[o,p], Joel T. Dudley[q], W. Andrew Faucett[g], Jennifer R. Friedman[r], David H. Haase[s], Tom S. Hays[t], Stu Heilsberg[u], Jeff Huber[v], Leah Kaminsky[w], Nikki Ledbetter[x], Warren H. Lee[m], Elissa Levin[y], Ondrej Libiger[z], Michael Lindeman[a], Richard L. Love[m], David C. Magnus[r], AnneMarie Martland[a], Susan L. McClure[a], 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,†]

[a]Coriell Institute for Medical Research, Camden, NJ, USA; [b]Lockheed Martin, Information Systems & Global Solutions, Rockville, MD, USA; [c]HudsonAlpha Institute for Biotechnology, Huntsville, AL, USA; [d]Geisinger Health System, Danville, PA, USA; [e]Duke University, Center for Applied Genomics and Precision Medicine, Durham, NC, USA; [f]GenoLogics, Redwood City, CA, USA; [g]University of Minnesota, Genomics Center,, Minneapolis, MN, USA; [h]Baylor College of Medicine, Children's Nutrition Research Center, Houston, TX, USA; [i]University of California, San Diego, School of Medicine, La Jolla, CA, USA; [j]Medullan Inc., Cambridge, MA, USA; [k]Mission Massimo Foundation, Elsternwick, VIC, Australia,; [l]Mission Massimo Foundation Inc., Westlake Village, CA, USA; [m]PMed Management, LLC Phoenix, AZ USA; [n]University of Verona, 37134 Verona, Italy; [o]The American Society of Human Genetics, Bethesda, MD, USA; [p]Department of Pediatrics, University of Colorado School of Medicine, Aurora, CO, USA; [q]Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA; [r]University of California, San Diego, Departments of Neurosciences and Pediatrics and Rady Children's Hospital, San Diego, CA, USA; [s]Maxwell Clinic, Clarksville, TN, USA; [t]University of Minnesota, Department of Genetics, Cell Biology and Development, Minneapolis, MN, USA; [u]Google Inc., Mountain View, CA, USA; [v]Elwood Family Clinic, Elwood, VIC, Australia; [w]Life Letters, Sydney, NSW, Australia; [x]MD Revolution, San Diego, CA, USA; [y]Stanford Center for Biomedical Ethics, Stanford School of Medicine, Stanford, CA, USA; [z]Genome magazine, Big Science Media, Plano, TX, USA; [aa]Coriell Life Sciences, Camden, NJ, USA; [ab]Healia 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

6

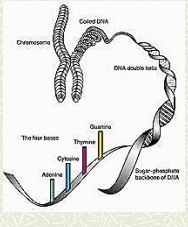
Doporučení pro lékaře

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 genomických vyšetření natolik, aby dokázali korektně interpretovat klinický význam diagnostikovaných genomických variant

7

Genomika: lidský (savčí) genom



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

8

Genomika a holistický přístup: Genom je víc než souhrn genů

1atgtgcccgc cgcgcggcct cctccttgtg gccatcctgg tcctcctaaa 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 ccccgaacga gagttgcctg 301
gcttccagag agatctcttt cataactaat gggagttgcc tgacccccgg aaaggcctct 361
tctatgatga cgctgtgcct tagcagcatc tatgaggact tgaagatgta ccaggtggag 421
ttcaaggcca tgaatgccaa gctgttgata gatcctcaga ggcagatctt tctggatgag 481
aacatgctga cagccattga caagctgatg caggccctga acttcaacag tgagactgtg 541
ccacaaaagc cctcccttga aggactggat ttttataaaa ctaaagtcaa gctctgcatc 601
cttcttcatg ccttcagaat ccgcgcagtg accatcaaca ggatgatggg ctatctgaat 661
gcttcctaa

Strukturní a funkční anotace genomu

9

Postgenomic era

Kompletní sekvence lidského genomu (Human genome project 2001)

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

Anotace genomu

10

Sekvenování dnes

- ✓ *DNA Sanger (1-2 kb)*
- ✓ *DNA NGS (až celé genomy)*
- ✓ *DNA NGS LR: „HiFi“ (50 kb)*
- ✓ *DNA exom*
- ✓ *RNA Iso seq: full-length cDNA, PacBio SMRT sekvenování*

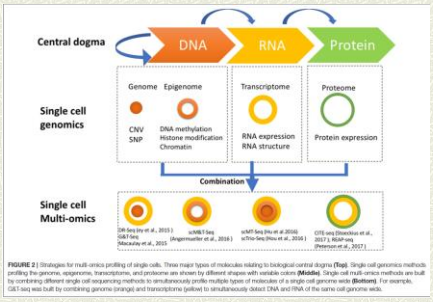
11

Nová genomika

- ✓ *T2T genome(s)*
- ✓ *Multi omics*
- ✓ *Pangenomics, pangenomes*

12

Multiomics



https://doi.org/10.3389/fcell.2018.00028

13

Multiomics:

Souhra všech biologických úrovní

- ✓ *Genom*
- ✓ *Epigenom*
- ✓ *Transkriptom*
- ✓ *Proteom*
- ✓ *Metabolome*
- ✓ *Mikrobiom*

Regulační okruhy u komplexních fenotypů

14

Pangenomes

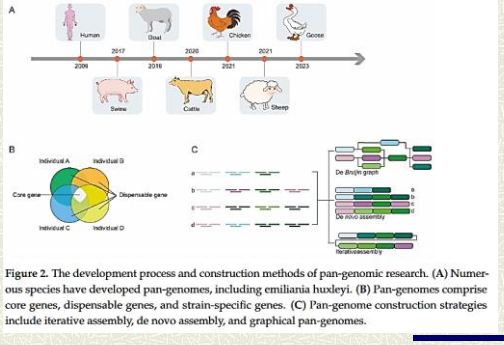
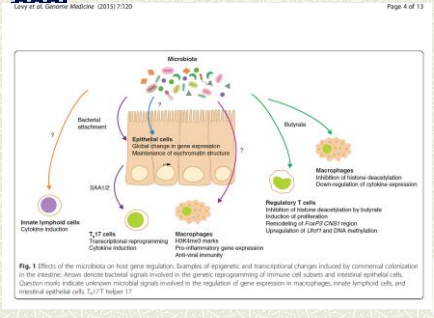
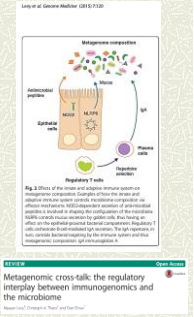


Figure 2. The development process and construction methods of pan-genomic research. (A) Numerous species have developed pan-genomes, including emiliania huxleyi. (B) Pan-genomes comprise core genes, dispensable genes, and strain-specific genes. (C) Pan-genome construction strategies include iterative assembly, de novo assembly, and graphical pan-genomes.

15

Microbiome and immunogenome





Metagenomic cross-talk: the regulatory interplay between immunogenomics and the microbiome

16

Nemoc:
reakce organismu na patogenní noxu

- ✓ *Návrat k homeostáze ovlivněný charakterem noxy, prostředím, aktuálním stavem organismu a jeho genetickým založením*
- ✓ *Ze své podstaty je individuálně variabilní a manifestuje se jako individuálně variabilní symptomatologie*
- ✓ *Část této variability je genetická*
- ✓ *Potřeba personalizované/precizní medicíny*

17

Nemoci a geny

Individuální variabilita genomu:
mutace a polymorfismus

- ✓ *Mutace jako příčina dědičných nemocí*
- ✓ *Genetický polymorfismus jako příčina variability v odolnosti a vnímavosti k nemocem*

18

Dědičná onemocnění

Úloha genomu ve vzniku nemocí
0.6% VCHA, 8% Mendelistická DO, 90% Multifaktoriální DO, 1.4% jiný než genetický problém

- ✓ Jednoduchá (mendelistická) *3000 lokusů*
- ✓ Komplexní *před 10 lety 900 lokusů, dnes tisíce*

19

Dědičnost nemocí a vnímavosti k nemocem

- ✓ Mendelistická: *jednotlivé mutace se silným účinkem na fenotyp*
- ✓ Komplexní: *interakce polymorfních variant (SNP) mnoha genů*

20

Polymorfismus genomu: *Single nucleotide polymorphisms (SNPs)*

- ✓ *Nukleotidová sekvence*

cgcgcggcctcttgtggccatcctggtcctcctaaaccacctggac

cgcgcggcctcttgtggtcatcctggtcctcctaaaccacctggac

- ✓ *Alely*

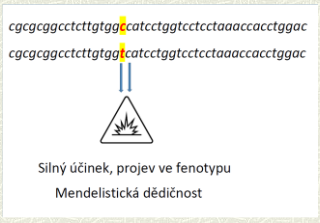
C, T

- ✓ *Genotypy*

CC, CT, TT

21

Mendelistická vs. nemendelistická dědičnost, jednoduché vs. komplexní znaky



22

Nové trendy

- ✓ *Genomy a nemoci: genomická medicína*
- ✓ *Mendelistická dědičná onemocnění: masivní genetická testování*
- ✓*Komplexní znaky a jejich dědičnost v medicíně: molekulární disekce, markery*
- ✓*Genetická odolnost/vnímavost k onemocněním: infekční choroby*

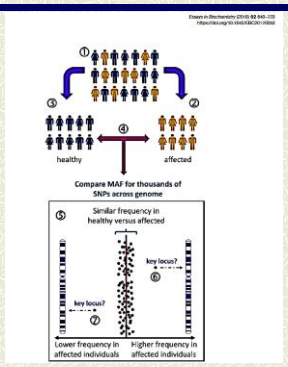
23

Genomická medicína: miniaturizace a automatizace

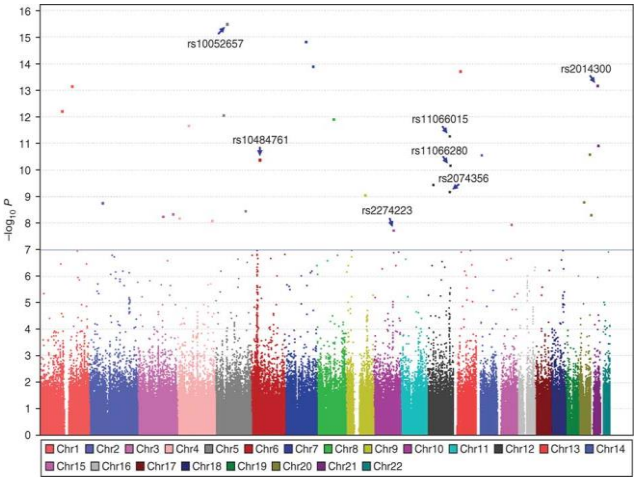
http://www.humgen.nl/SNP_databases.html

24

Hledání kauzálních genů a polymorfismů: GWAS



25



26

HOLISTICKÝ PŘÍSTUP

Možnost řešení komplexních problémů:

Příčiny a patogeneze nemocí

27

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

28

ARTICLES

nature genetics

A genome-wide association study with 1,126,563 individuals identifies new risk loci for Alzheimer's disease

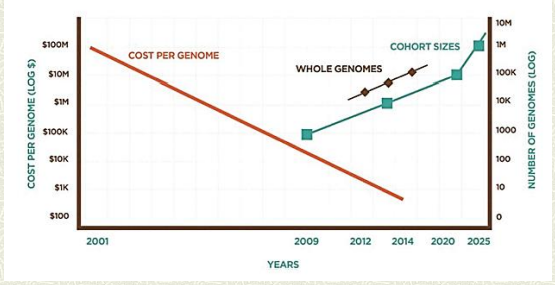
29

Možnosti genomiky

Mechanismy/ Dráhy → Geny → Markery

30

Genomická medicína: finanční dostupnost



S. K. DELANEY ET AL

31

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	*HTT* gene test for Huntington disease; *BRCA* gene testing for breast cancer
Carrier testing	To understand the likelihood of passing a genetic disease to a child	*CFTR* 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 (*VKORC1*) test for likely response to the anticoagulant warfarin. *TPMT* 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

Etická východiska: jak naložit s informacemi získanými genomickými metodami

32

Genomická diagnostika

- ✓ Masivní vyšetření heterozygotnosti u AR DO (carrier test): *Přenašečství více než 830 nejčastějších mutací 77 genů způsobujících přes 60 AR DO (cystická fibróza, spinální svalová atrofie, vrozené vady metabolismu, poruchy zraku a sluchu, choroby pohybového aparátu a kůže.*
- ✓ panel „CZECANCA“ (CZEch CAncer paNel for Clinical Application 226 genů asociovaných s dědičnými nádorovými onemocněními)
- ✓ Exomové sekvenování, celogenomové sekvenování

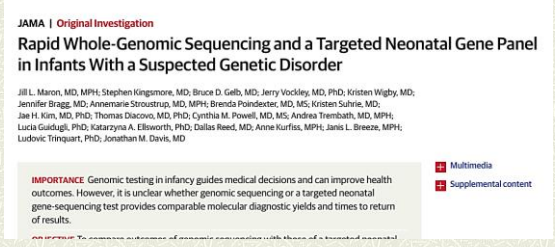
33

Molekulární diagnostika: neinvazivní vyšetření plodu

- ✓ Vyšetření volné fetální DNA v mateřské krvi
- ✓Alternativa k aminocentéze a vyšetření choriových klků na základě výsledků prenatálního skríningu
- ✓Možnost celogenomového sekvenování plodu

34

Molekulární diagnostika: neinvazivní vyšetření plodu



JAMA | Original Investigation

Rapid Whole-Genomic Sequencing and a Targeted Neonatal Gene Panel in Infants With a Suspected Genetic Disorder

Jill L. Maron, MD, MPH; Stephen Kingsmore, MD; Bruce D. Gelb, MD; Jerry Vockley, MD, PhD; Kristen Wigby, MD; Jennifer Bragg, MD; Annemarie Stroustrup, MD, MPH; Brenda Poindexter, MD, MS; Kristen Suhrie, MD; Jae H. Kim, MD, PhD; Thomas Dacovo, MD, PhD; Cynthia M. Powell, MD, MS; Andrea Trembath, MD, MPH; Lucia Guidugli, PhD; Katarzyna A. Ellsworth, PhD; Dallas Reed, MD; Anne Kurfiss, MPH; Janis L. Breeze, MPH; Ludovic Trinquart, PhD; Jonathan M. Davis, MD

IMPORTANCE Genomic testing in infancy guides medical decisions and can improve health outcomes. However, it is unclear whether genomic sequencing or a targeted neonatal gene-sequencing test provides comparable molecular diagnostic yields and times to return of results.

Multimedia

Supplemental content

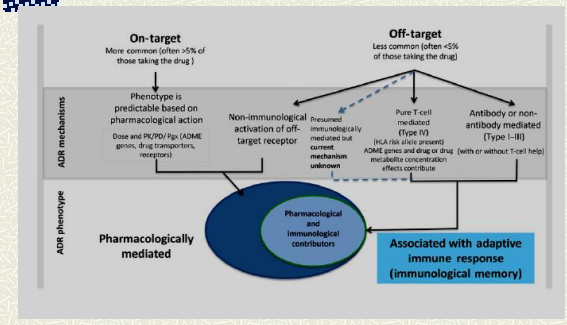
35

Preimplantační genetická diagnostika

- ✓V kontextu asistované reprodukce (punkce blastocysty po IVF)
- ✓Diagnostika u embryí: cílená na základě rodinné anamnézy nebo skríning nejčastějších mutací u darovaných embryí
- ✓Selekce embryí

36

Farmakogenetika: ADR



37

Farmakogenetika v praxi

Inhibitory protonové pumpy: Dexlansoprazol (A02BC06), Lansoprazol (A02BC03), Omeprazol (A02BC01), Pantoprazol (A02BC02), Rabeprazol (A02BC04); **Antiemetika:** Dronabinol (A04AD10), Metoklopramid (A03FA01), Ondansetron (A04AA01), Tropisetron (A04AA03); **Perorální antidiabetika:** Glibenklamid (A10BB01); **Antiagregancia/Antikoagulancia:** Avatrombopag (B02BX08), Klopidogrel (B01AC04), Warfarin (B01AA03); **Antiarytmika:** Flecainid (C01BC04), Propafenon (C01BC03); **Hypotenziva:** ACE Inhibitory (C09AA), Hydrochlorothiazid (C03EA01); **Inhibitory HMG-COA reduktázy (statiny):** Atorvastatin (C10AA05), Pravastatin (C10AA03), Rosuvastatin (C10AA07), Simvastatin (C10AA01); **Gynekologika:** Fibanserin (G02CX02), Hormonální antikoncepce (G03A); **Antiinfekční látky:** Flucloxacilin (J01CF05), Vorikonazol (J02AC03); **Tuberkulostatika:** Ethambutol (J04AK02), Isoniazid (J04AC01), Pyrazinamid (J04AM05), Rifampicin (J04AB03); **Antivirotika:** Abacavir (J05AF06), Efavirenz (J05AG03), Nevirapin (J05AG01), Peginterferon alfa-2a/b (L03AB11), Ribavirin (J05AP01), Telaprevir (J05AP02); **Cytostatika:** Asparaginasa (L01XX02), Erdafitinib (L01EX16), Fluorouracil (L01BC02), Gefitinib (L01EB01), Gemcitabin (L01BC05), Irinotecan (L01CE02), Kapecitabin (L01BC06), Lapatinib (L01EH01), Merkaptopurin (L01BB02), Methotrexat (L01BA01), Platinové preparáty (L01XL01X), Tamoxifen (L02BA01), Tegafur (L01BC03), Tioguanin (L01BB03); **Imunoterapeutika:** Azathioprin (L04AX01), Etanercept (L04AB01), Siponimod (L04AA42), Takrolimus (L04AD02); Takrolimus (L04AD02), Ustekinzubab (L04AC05); **Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID):** Celekoxib (M01AH01), Flurbiprofen (M01AE09), Ibuprofen (M01AE01), Lornoxicam (M01AC05), Meloxikam (M01AC06), Piroxikam (M01AC01), Tenoxicam (M01AC02); **Urikostatika:** Allopurinol (M04AA01), Rasburicasa (V03AF07); **Inhalační anestetika:** Inhalační anestetika (N01AB), Mivacurium (M03AC10), Succinylcholin (M03AB01); **Analgetika:** Dihydrokodein (N02AA08), Fentanyl (N01AH01), Fentanyl (N01AH01), Kodein (N02AJ09), Lofexidin (N07BC04), Oxykodon (N02AA05), Tramadol (N02AX02); **Antiepileptika:** Brivaracetam (N03AX23), Fenytoin (N03AB02), Fenytoin (N03AB02), Karbamazepin (N03AF01), Oxcarbazepin (N03AF02); **Jiná psychofarmaka:** Aripiprazol (N05AX12), Brexpiprazol (N05AX16), Clobazam (N05BA09), Clozapin (N05AH02), Iloperidon (N05AX14), Thioridazin (N05AC02), Venlafaxin (N06AX16), Vortioxetin (N06AX26); **Tricyklická antidepresiva:** Amitriptylin (N06AA09), Clomipramin (N06AA04), Doxepin (N06AA12), Imipramin (N06AA02), Nortriptylin (N06AA10), Trimipramin (N06AA06); **Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI):** Citalopram (N06AB04), Escitalopram (N06AB10), Sertralin (N06AB06), Fluvoxamin (N06AB08), Paroxetin (N06AB05); **Jiná léčiva nervového systému:** Amifampridin (N07XX05), Atomoxetin (N06BA09), Pimozid (N05AG02), Tetrabenazin (N07XX06), Valbenazin (N07XX13); **Antimalarika:** Primachin (P01BA03), Tafenochin (P01BA07)

38

Odolnost/vnímavost k onemocněním
Modelový příklad - genetika vnímavosti k infekcím

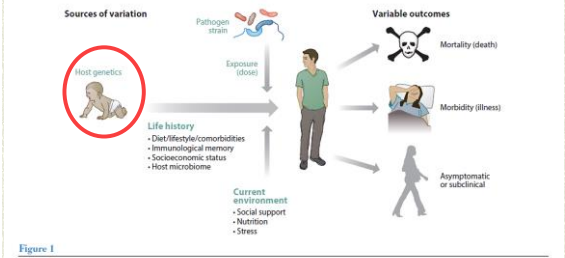


Figure 1
Sources of variable infection outcomes. Host genetics, which is fixed at conception; life history; and current environment generate differing susceptibilities in exposed individuals. Beyond host susceptibility, pathogen genetics (virulence) as well as dose also contributes to a wide range of clinical outcomes from most infectious diseases.

39

Význam definice fenotypu

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

vs.

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

Susceptibilita	*Tolerance, nosičství*	*Resistence*

Negenetické vlivy, přírodní a umělá selekce

40

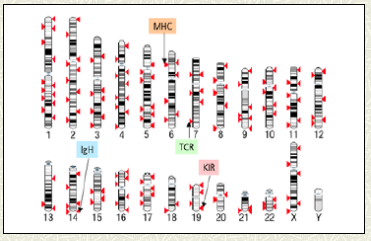
Odolnost vs. vnímavost (resistence vs. susceptibilita) k onemocněním

- ✓ *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*

41

Geny obranyschopnosti

Imunogenom: 5% genomu



42

Mendelistická dědičnost

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

Infectious agent	Clinical phenotype	Immunological phenotype	Gene
Neisseria	Invasive disease	MAC deficiency	*C5*, *C6*, *C7*, *C8A*, *C8B*, *C8G*, *C9*
	Invasive disease	Properdin deficiency	*PFC*
Mycobacteria	MSMD	IL-12/23–IFN-γ deficiency	*IFNGR1*, *IFNGR2*, *STAT1*, *NEMO*, *IL12B*, *IL12RB1*
	Disseminated tuberculosis		
Streptococcus pneumoniae	Invasive disease	IRAK-4 deficiency	*IRAK4*
Epstein-Barr virus	X-linked lymphoproliferative disease	SAP deficiency	*SH2D1A*
Human papillomavirus	Epidermodysplasia verruciformis	EVER1 or EVER2 deficiency	*EVER1*, *EVER2*
Plasmodium vivax	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*

Picard et al Curr Opin Immunol 2006

43

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 (*HLA-B–HLA-C*), *CCR5*	Acquired immunity, deletion of viral co-receptor
Hepatitis B[2]	Hepatitis B virus (HBV)	Major histocompatibility complex, class II (*HLA-DP*)	Acquired immunity
Hepatitis C[3,4]	Hepatitis C virus (HCV)	*IL28B*	Innate immunity
Leprosy[5]	*Mycobacterium leprae*	Major histocompatibility complex, class II (*HLA-DR–DQ*), *NOD2*, *TNFSF15*, *RIPK2*, *CCDC122* and *C13orf31*)	Acquired and innate immunity, and unknown mechanisms
Tuberculosis[6]	*Mycobacterium tuberculosis*	18q11.2 (*GATA6*, *CTAGE1*, *RBBP8*, *CABLES1*)	Unknown
Meningococcal disease[7]	*Neisseria meningitidis*	*CFH*, *CFHR3*, *CFHR1*	Innate immunity

De Bakker, Telenti 2010

44

Mechanismy nemocí

- ✓ Infekce
- ✓ Alergie, *ADR*
- ✓ Autoimunita
- ✓ Komplexní imunopatologie

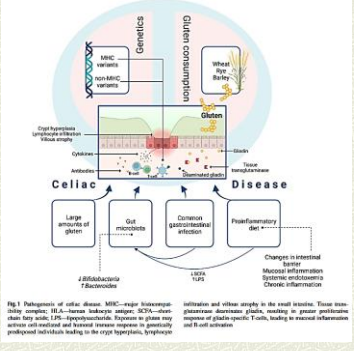
45

Příklady

- ✓Noroviry, rotaviry (*FUT2)*
- ✓AIDS (CCR5)
- ✓Malárie (Duffy)
- ✓*COVID 19*

46

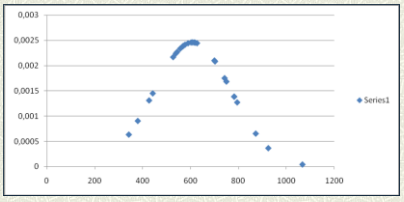
Komplexní patogeneze: celiakie



47

Vakcinace a genetika

Individuální variabilita imunitní odpovědi po vakcinaci

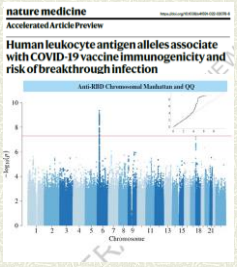


48

Genetika vakcinace

Table 3. Heritability estimates of vaccination responses in twin studies

Vaccine	Parameter	DZ[a]	MZ[a]	Population	Age	Study	Heritability, %	95% CI %	Reference
Measles	antibody	55	45	USA[b]	2–18 years	cross-sectional	89	≥32[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	≥3[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	5–73	12
Hsp65	IL-13	159	48	Gambia	5 months	prospective	50	29–67	12



49

Využitelnost v praxi

Minimální varianta

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

50