Genetyka człowieka 2

Zaburzenia chromosomowe. Dziedziczenie wieloczynnikowe.

Zaburzenia liczby i struktury chromosomów

- Poliploidie, haploidia - u człowieka letalne
- Aneuploidie - w większości letalne
- Zaburzenia struktury
  - Translokacje
  - Inwersje
  - Delecje
  - Chromosomy koliste

Zaburzenia liczby chromosomów

- W przypadku autosomów ciężki i plejotropowy fenotyp
- Główna przyczyna spontanicznych poronień (często nie dochodzi do zagnieżdżenia zarodka)
- W przypadku chromosomów płci (X,Y) fenotyp może być łagodniejszy
- Najwcześniej poznane zaburzenia genetyczne (nie wymagają technik molekularnych)

Zaburzenia chromosomowe

Większość prowadzi do bardzo poważnych zaburzeń i jest letalna – **spontaniczne poronienia**

Wada	Częstość
triploidia	10%
tetraploidia	5%
trisomia	30%
Zespół Turnera (XO)	10%
inne	5%
Razem	60%

Trisomie autosomów

- **Trisomia 21 – zespół Downa**
  - ~1/800 urodzeń, zależnie od wieku matki
  - Częste poronienia samoistne (75%)
  - Zaburzenia rozwojowe, opóźnienie umysłowe
  - Choroby serca, otyłość, cukrzyca, Alzheimer
- Odkrycie: 1958 - Marthe Gautier
  - niesłusznie przypisywane Jérôme Lejeune





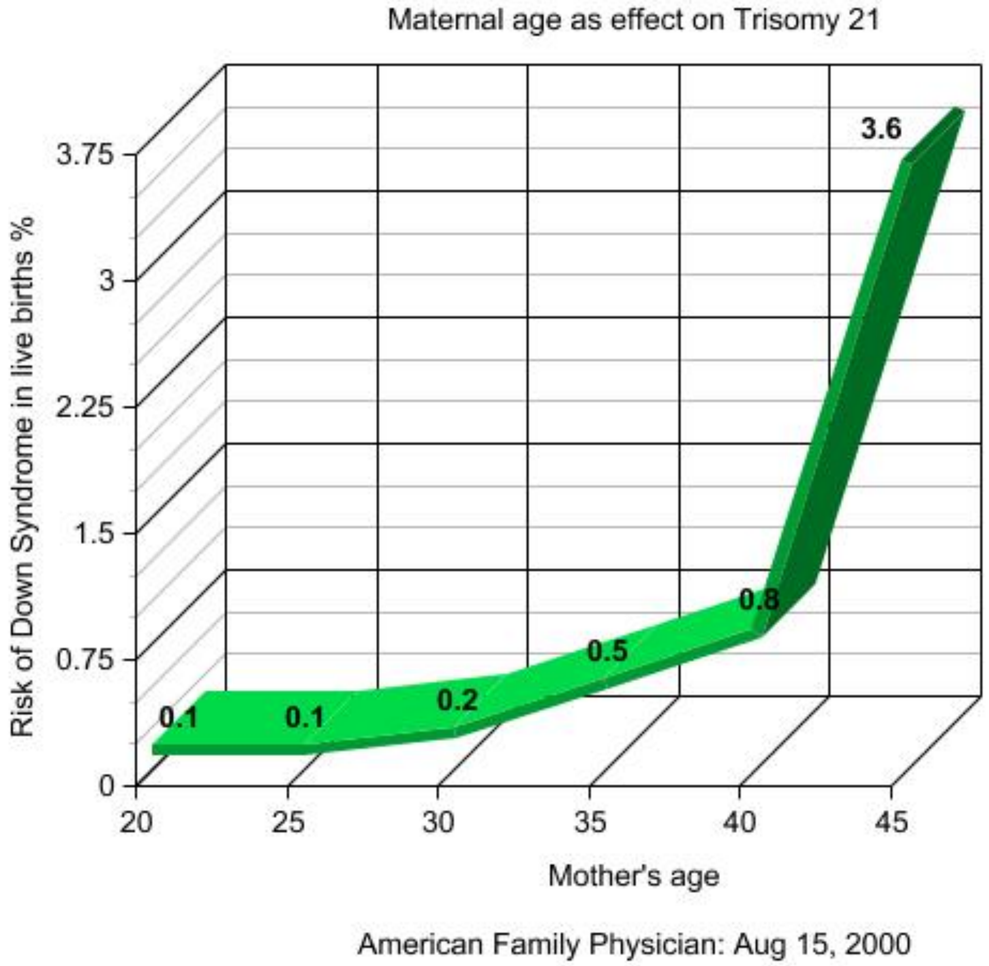
MEDECINE/SCIENCES *2009 ; 25 : 311-6*

Trisomie autosomów

- **Trisomia 13 – zespół Patau**
  - ~1/8000 – 1/120000 urodzeń
  - Wady rozwojowe (przepukliny, serce, czaszka i mózg)
  - Średnia przeżywalność: 2 dni, mniej niż 6 miesięcy, bardzo rzadko kilkanaście lat
- **Trisomia 18 – zespół Edwardsa**
  - 1/3000 – 1/8000 urodzeń
  - Liczne wady rozwojowe, niedorozwój, mikrocefalia, wady serca
  - 5% szans na przeżycie 1 r. ż.

Wiek matki a zespół Downa

- W ok. 85% nondysjunkcja w oogenezie



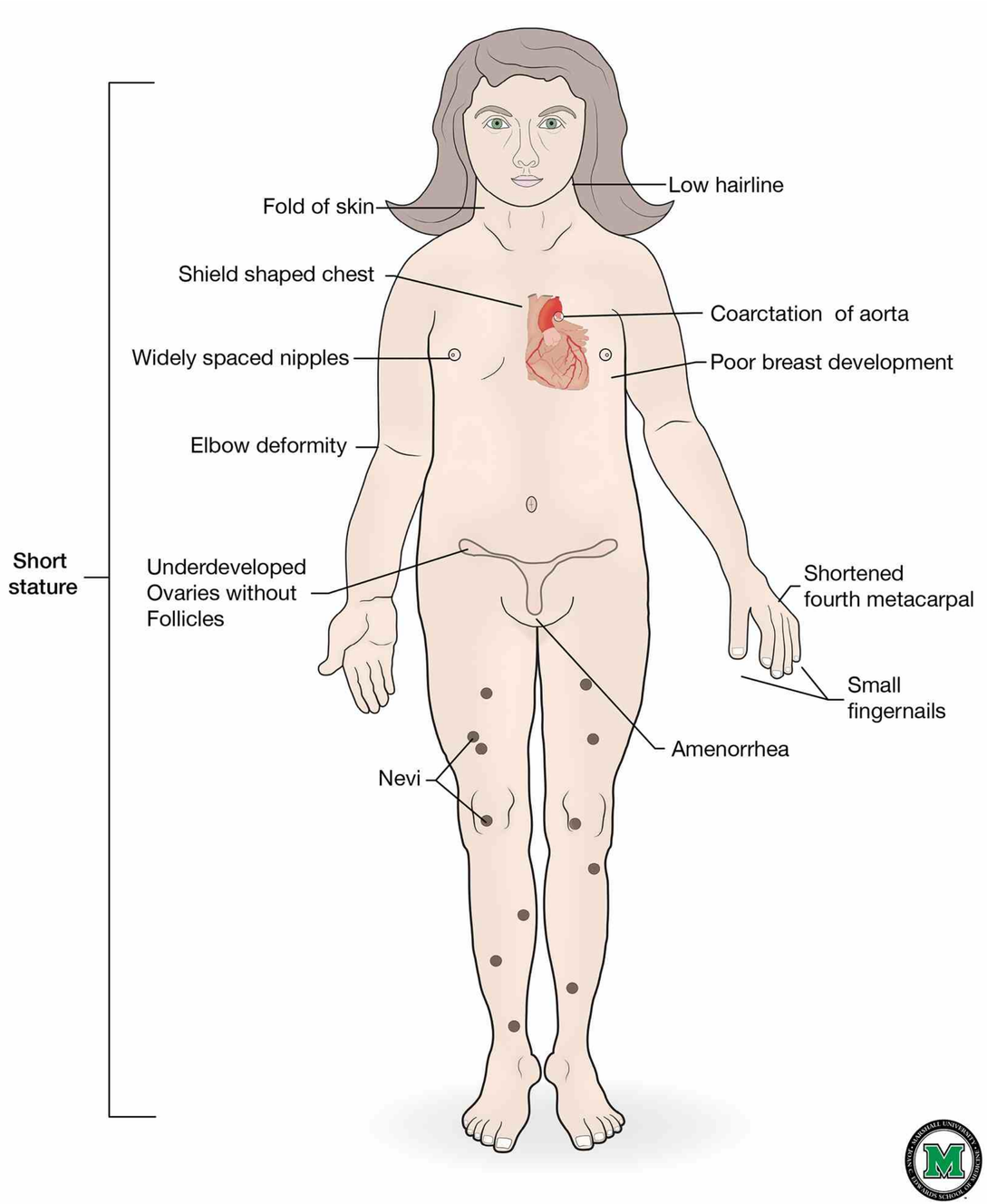
Wikimedia Commons

Zaburzenia liczby chromosomów

- W przypadku autosomów ciężki i plejotropowy fenotyp
- Główna przyczyna spontanicznych poronień (często nie dochodzi do zagnieżdżenia zarodka)
- W przypadku chromosomów płci (X,Y) fenotyp może być łagodniejszy

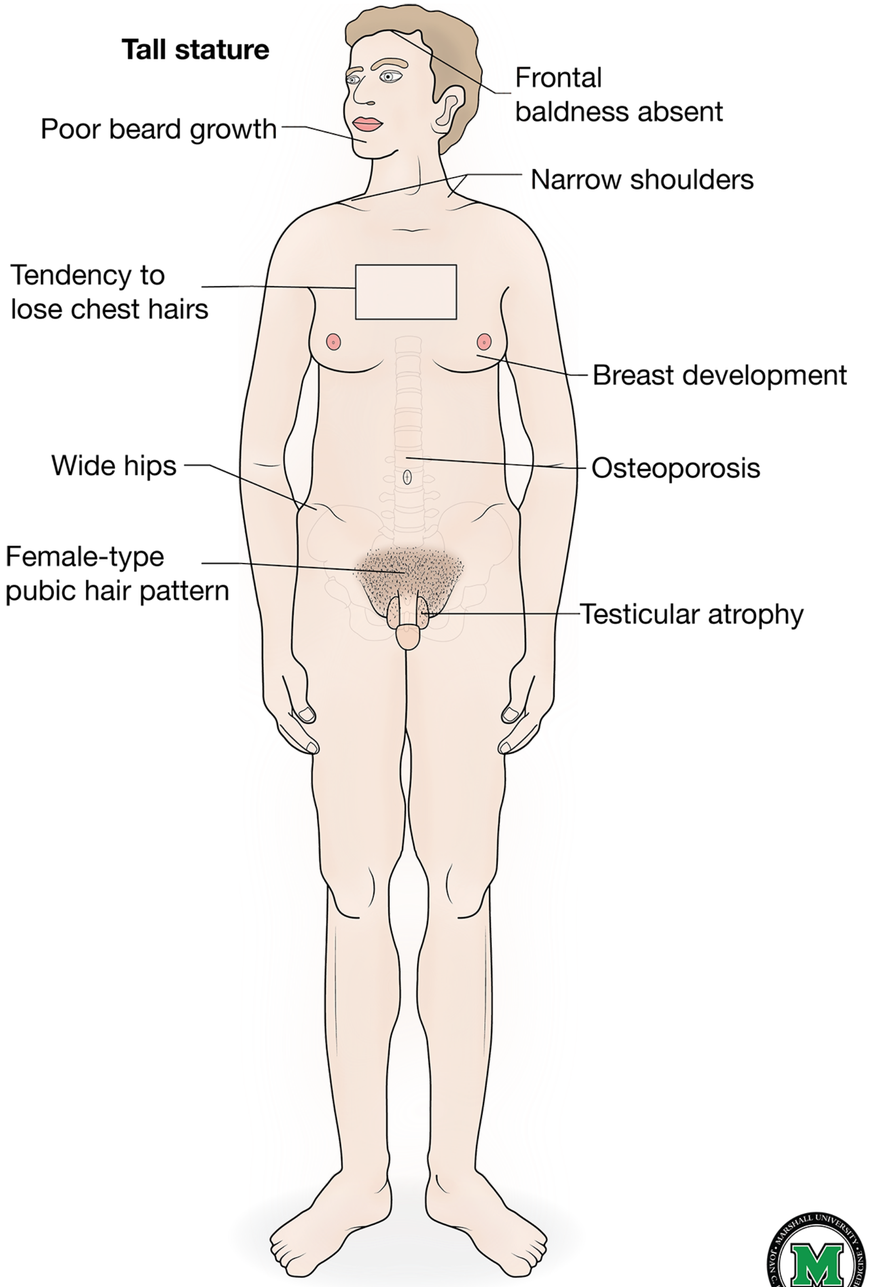
Zaburzenia chromosomów płci - cięższe

- X0 – zespół Turnera
  - ~1/2500 dziewczynek
  - Cukrzyca 2 x częściej, nadciśnienie, osteoporoza, niedoczynność tarczycy, niepłodność, dysmorfologie, wady serca
  - Normalna długość życia
  - IQ na ogół normalne



Zaburzenia chromosomów płci - cięższe

- XXY – zespół Klinefeltera
  - ~1/1000 chłopców
  - Długie ręce i nogi
  - 70% lekkie problemy rozwojowe i z uczeniem
  - Piersi (ginekomastia), żeński wzór owłosienia, bezpłodność



Zaburzenia chromosomów płci - lekkie

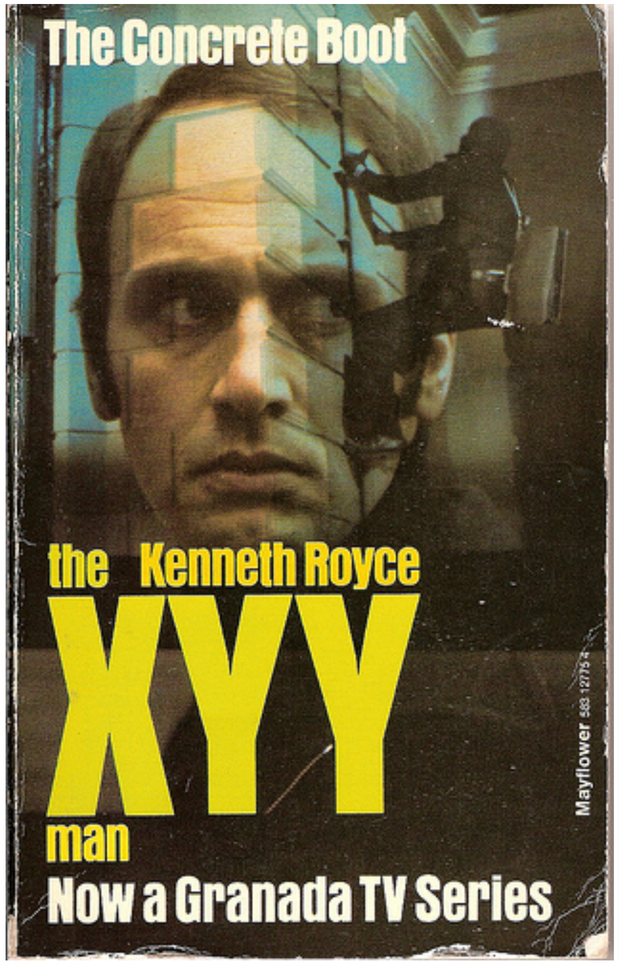
- **XXX**
  - Lekkie objawy ze względu na inaktywację X, zwykle brak ewidentnych zewnętrznych objawów
  - Niekiedy zaburzenia cyklu menstrualnego i umiarkowane problemy rozwoju intelektualnego, wysoki wzrost
  - ~1/1000 dziewczynek
  - bardzo rzadko XXXX i XXXXX (kilkaset przypadków w historii, cięższe objawy)
- **XYY**
  - Zwykle brak ewidentnych zewnętrznych objawów, >90% nie wie, że ma ten kariotyp
  - ~1/1000 chłopców
  - Nieco zwiększone ryzyko opóźnień w nauce, wysoki wzrost, normalny poziom testosteronu
  - Wcześniejsze doniesienia o korelacji z zachowaniem agresywnym - fałszywe

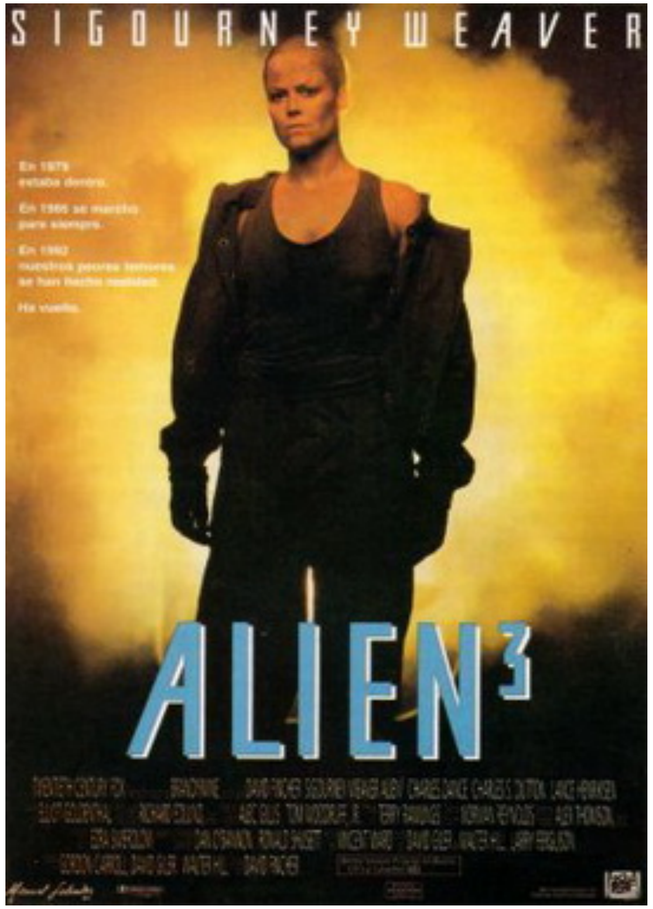
Geny i osobowość

- Przypadek kariotypu XYY
- Zaburzenie liczby chromosomów
- Występuje u ~1/1000 mężczyzn
- >80% nie ma żadnych objawów i nie szuka porady genetycznej
- Badania z lat 60.-70. - postulowana korelacja z agresją, skłonnością do brutalnych zbrodni, itp.
- Na podstawie badań osadzonych w jednym zakładzie psychiatrycznym dla niebezpiecznych przestępców (Wielka Brytania)

XYY - “supersamiec”

- Wyniki pierwszych badań przeniknęły do kultury masowej
- Były próby wykorzystania w sądzie (sprawa Richarda Specka)





XYY - rzeczywistość

- Badania na dużych grupach wybieranych losowo nie potwierdziły korelacji XYY ze skłonnością do popełniania zbrodni i brutalnością
- Korelacja z wysokim wzrostem i skłonnością do trądziku młodzieńczego
- Normalna inteligencja
- Środowisko i wychowanie mają decydujący wpływ na zachowania kryminalne

Cechy wieloczynnikowe

Różnorodność genetyczna człowieka

- Projekt “1000 genomów” – poszukiwanie różnic w genomach różnych ludzi (2500 osób)
- Dane (2015):
  - 84,7 mln. miejsc zmiennych (SNP)
  - 3,6 mln. indeli
  - 60 000 wariantów strukturalnych (duże delecje/insercje, rearanżacje)

- Więcej nukleotydów, niż w całym genomie drożdży

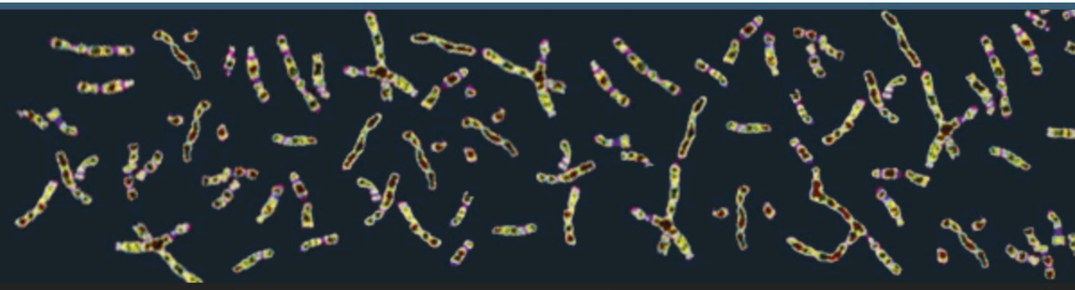
A global reference for human genetic variation

The 1000 Genomes Project Consortium*

NATURE | VOL 526 | 1 OCTOBER 2015

IGSR: The International Genome Sample Resource

Providing ongoing support for the 1000 Genomes Project data



IGSR and the 1000 Genomes Project



Populations: - African; - American; - East Asian; - European; - South Asian;

The International Genome Sample Resource (IGSR) was established to ensure the ongoing usability of data generated by the 1000 Genomes Project and to extend the data set. More information is available about the IGSR.

Links

Announcements

IGSR Sample Collection Principles

1000 Genomes Project Publications

File formats

Software tools

Download data

User survey

Twitter

http://www.internationalgenome.org/

Projekt 1000 genomów

A global reference for human genetic variation

The 1000 Genomes Project Consortium*

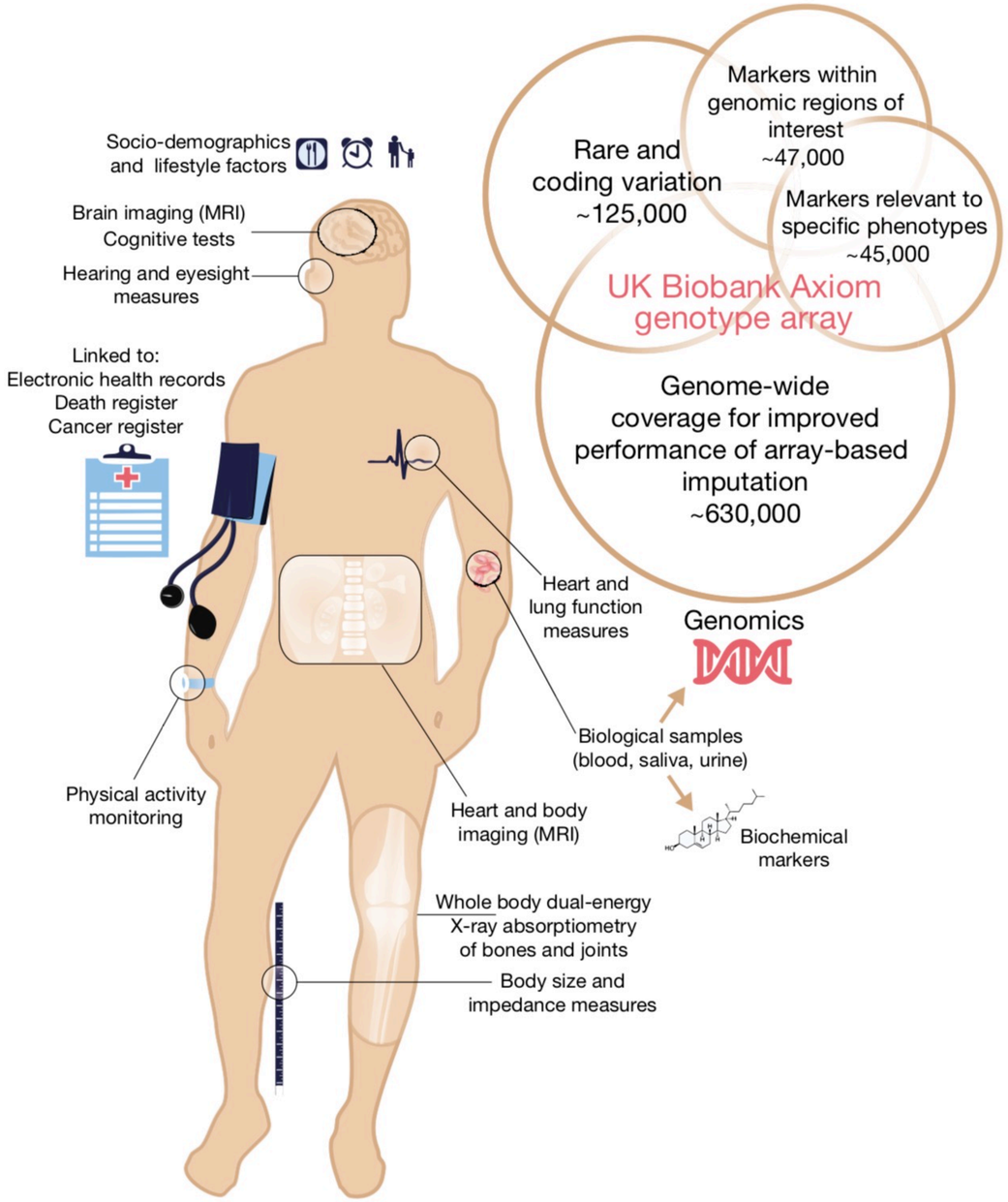
NATURE | VOL 526 | 1 OCTOBER 2015

Table 1 | Median autosomal variant sites per genome

	AFR		AMR		EAS		EUR		SAS	
Samples	661		347		504		503		489	
Mean coverage	8.2		7.6		7.7		7.4		8.0	
	Var. sites	Singletons	Var. sites	Singletons	Var. sites	Singletons	Var. sites	Singletons	Var. sites	Singletons
SNPs	4.31M	14.5k	3.64M	12.0k	3.55M	14.8k	3.53M	11.4k	3.60M	14.4k
Indels	625k	-	557k	-	546k	-	546k	-	556k	-
Large deletions	1.1k	5	949	5	940	7	939	5	947	5
CNVs	170	1	153	1	158	1	157	1	165	1
MEI (Alu)	1.03k	0	845	0	899	1	919	0	889	0
MEI (L1)	138	0	118	0	130	0	123	0	123	0
MEI (SVA)	52	0	44	0	56	0	53	0	44	0
MEI (MT)	5	0	5	0	4	0	4	0	4	0
Inversions	12	0	9	0	10	0	9	0	11	0
Nonsynon	12.2k	139	10.4k	121	10.2k	144	10.2k	116	10.3k	144
Synon	13.8k	78	11.4k	67	11.2k	79	11.2k	59	11.4k	78
Intron	2.06M	7.33k	1.72M	6.12k	1.68M	7.39k	1.68M	5.68k	1.72M	7.20k
UTR	37.2k	168	30.8k	136	30.0k	169	30.0k	129	30.7k	168
Promoter	102k	430	84.3k	332	81.6k	425	82.2k	336	84.0k	430
Insulator	70.9k	248	59.0k	199	57.7k	252	57.7k	189	59.1k	243
Enhancer	354k	1.32k	295k	1.05k	289k	1.34k	288k	1.02k	295k	1.31k
TFBSs	927	4	759	3	748	4	749	3	765	3
Filtered LoF	182	4	152	3	153	4	149	3	151	3
HGMD-DM	20	0	18	0	16	1	18	2	16	0
GWAS	2.00k	0	2.07k	0	1.99k	0	2.08k	0	2.06k	0
ClinVar	28	0	30	1	24	0	29	1	27	1

Nowe dane

- Obecnie koszt sekwencjonowania pojedynczego genomu <1000$
- UK BioBank: ~500 000 osób



The UK Biobank resource with deep phenotyping and genomic data

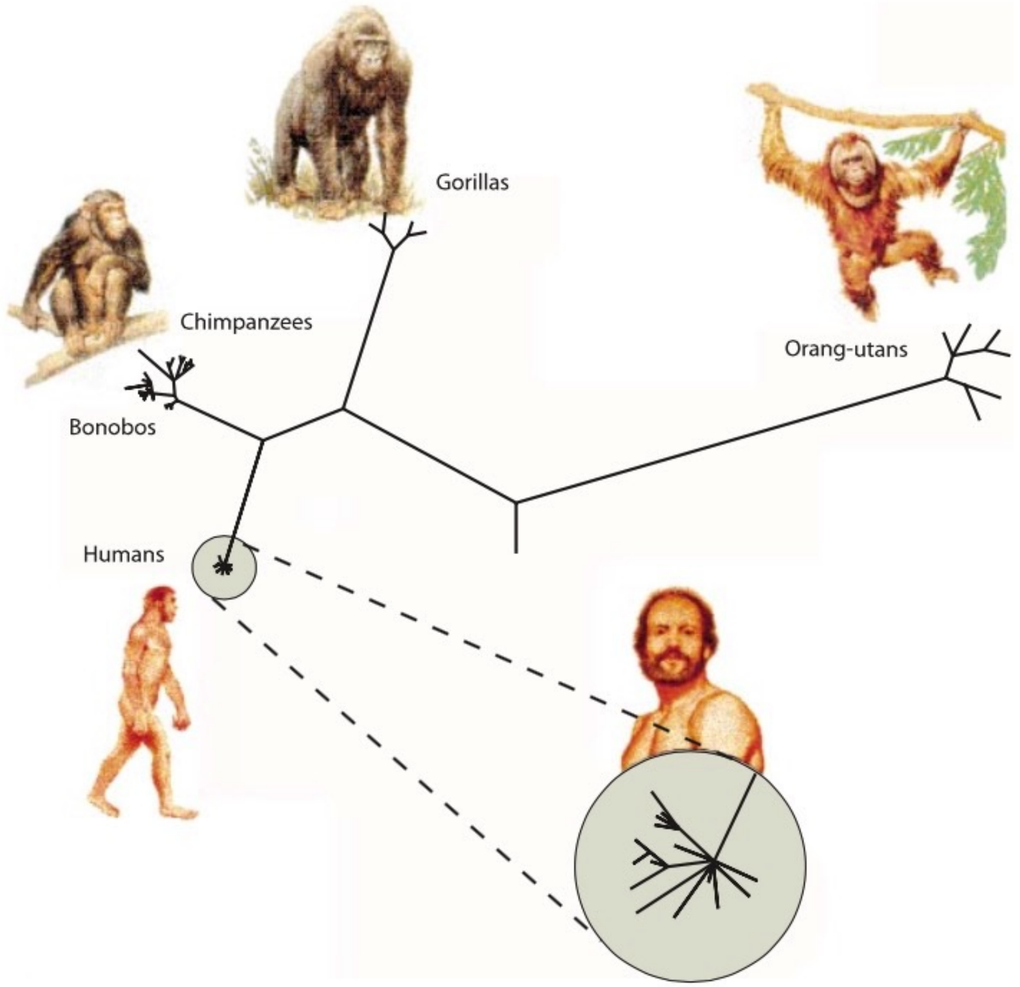
Clare Bycroft[1,13], Colin Freeman[1,13], Desislava Petkova[1,12,13], Gavin Band[1], Lloyd T. Elliott[2], Kevin Sharp[2], Allan Motyer[3], Damjan Vukcevic[3,4], Olivier Delaneau[5,6,7], Jared O'Connell[8], Adrian Cortes[1,9], Samantha Welsh[10], Alan Young[11], Mark Effingham[10], Gil McVean[1,11], Stephen Leslie[3,4], Naomi Allen[11], Peter Donnelly[1,2,14] & Jonathan Marchini[1,2,14]*

11 OCTOBER 2018 | VOL 562 | NATURE | 207

Metody badania

- Mikromacierze - panele znanych SNP
  - zaleta: standaryzacja
- Sekwencjonowanie
  - zaleta: wykrywanie alleli bardzo rzadkich

Różnorodność genetyczna ludzi jest stosunkowo niewielka



2 Phylogenetic tree of 70 human, 30 chimpanzee, 5 bonobo, 11 gorilla and 14 orang-utan Xq13.3 DNA sequences.

Kassemann & Pääbo, 2002, J. Int. Med. 251:1-18

Różnorodność genetyczna ludzi jest stosunkowo niewielka

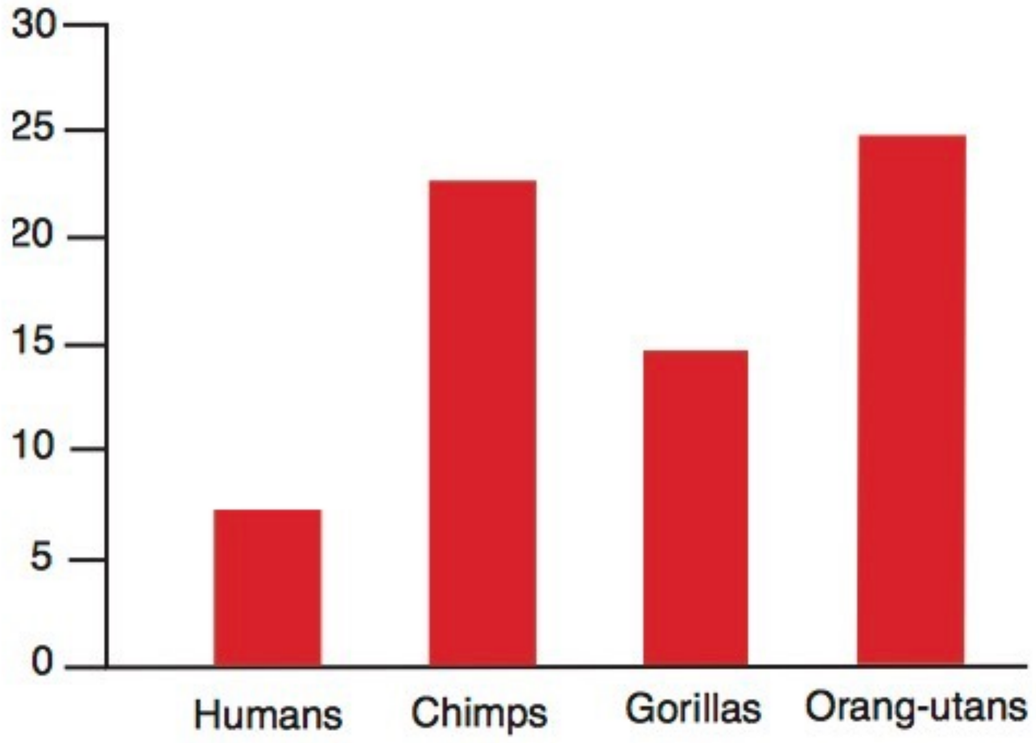


Fig. 11 DNA sequence diversity within humans and great apes. Values are based on the number of variable positions within each species taking the number of sequences determined into account (Watterson's diversity estimator, θ_w).

Kassemann & Pääbo, 2002, J. Int. Med. 251:1-18

Jak dziedziczą się cechy człowieka?

- Mendlowskie - jeden gen = jedna cecha - **jednogenowe**
  - zmienność konkretnego genu decyduje o fenotypie konkretnej cechy
  - w przypadku chorób - tzw. mutacje sprawcze
- **Wielogenowe (oligogenowe)** - zależne od współdziałania kilku - kilkunastu genów
  - np. kolor oczu, włosów
- **Wieloczynnikowe** - zależą od współdziałania wielu (setek, tysięcy) genów i środowiska

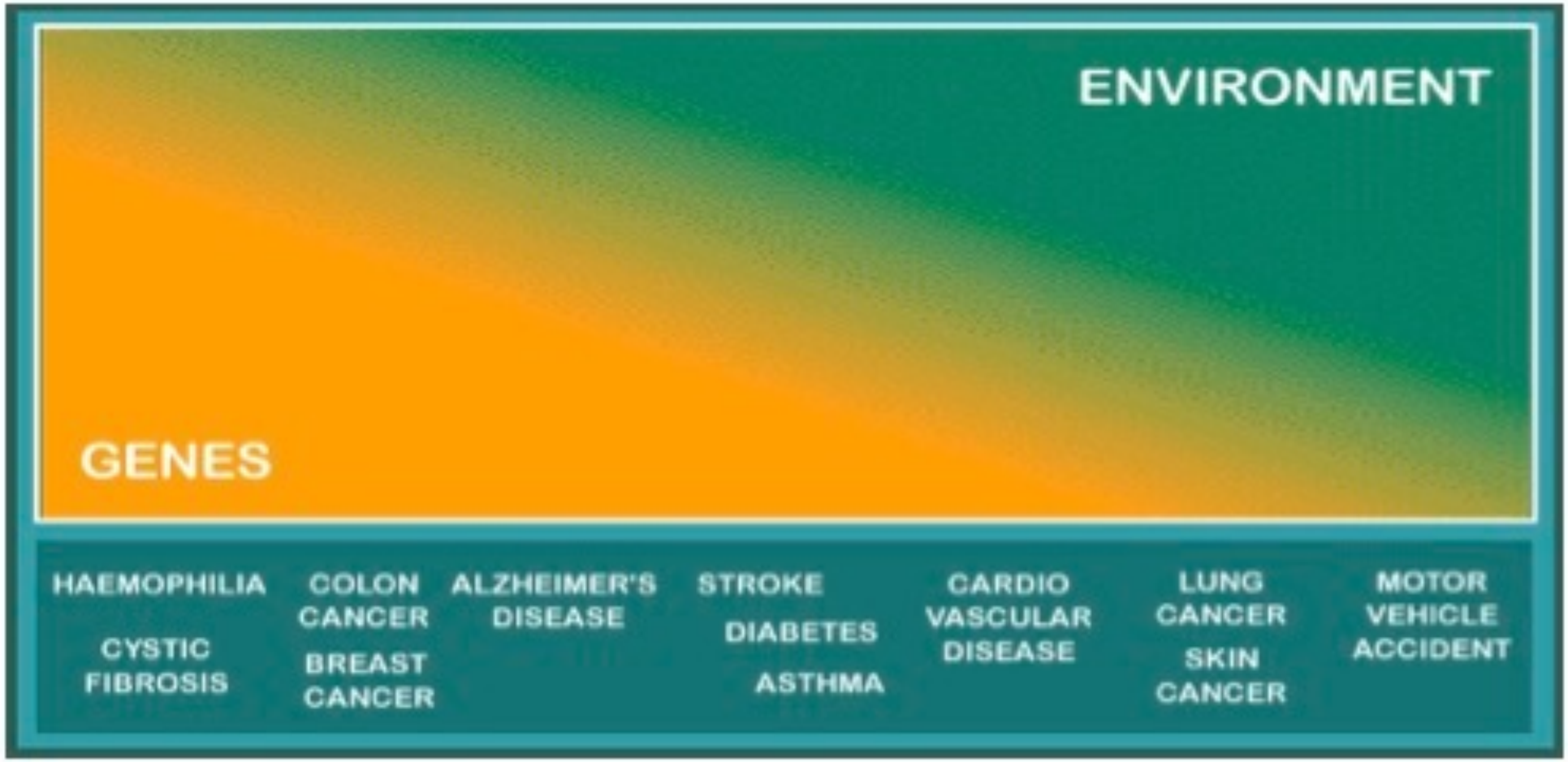
Jak dziedziczą się cechy człowieka?

- Mendlowskie - jeden gen = jedna cecha
  - dobrze potrafimy identyfikować geny, analizować dziedziczenie, wykrywać mutacje i przewidywać fenotyp, możliwe modyfikacje
- Wielogenowe (oligogenowe) - zależne od działania kilku - kilkunastu genów
  - potrafimy analizować i przewidywać fenotyp, ale nie ze 100% dokładnością
- Wieloczynnikowe - zależą od współdziałania wielu (setek, tysięcy) genów i środowiska
  - nie potrafimy dobrze przewidywać, dopiero zaczynamy poznawać złożoność i odkrywać korelacje statystyczne

Jak dziedziczą się cechy człowieka?

- Mendlowskie - jeden gen = jedna cecha
  - znamy wiele chorób, które tak się dziedziczą, ale są to choroby rzadkie
  - tylko pojedyncze przykłady cech zmienności prawidłowej
- Wieloczynnikowe - zależą od współdziałania wielu (setek, tysięcy) genów i środowiska
  - praktycznie wszystkie aspekty zmienności prawidłowej
  - większość często występujących chorób

Cechy wieloczynnikowe



Na przykład wzrost

- W determinowaniu wzrostu człowieka bierze udział około 200 genów



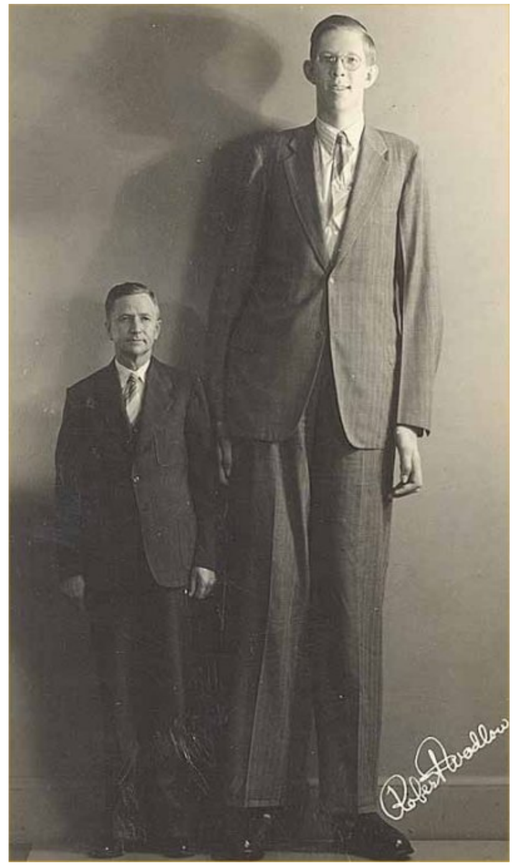
Defekty a zmienność prawidłowa

- Achondroplazja
- Mutacja pojedynczego genu *FGFR3* u człowieka
- cecha mendlowska, dominująca (letalna u homozygot)
- niski wzrost, nieproporcjonalnie krótkie kończyny



Defekty a zmienność prawidłowa

- Czy gen *FGFR3* wystarczy do zrozumienia genetyki różnic wzrostu u ludzi?
- Nie - to nie jest cecha jednogenowa
- W odziedziczalną zmienność wzrostu zaangażowane jest ponad 200 genów



GIANT (Genetic Investigation of Anthropometric Traits), Lango et al. Nature. 2010 467(7317):832-8.

Defekty a zmienność prawidłowa

- To, że mutacja jakiegoś pojedynczego genu całkowicie zaburza działanie jakiegoś systemu nie oznacza, że
  - jest on jedynym czynnikiem odpowiadającym za ten system
  - odgrywa on istotną rolę w prawidłowej (populacyjnej) zmienności tej cechy

Cechy wieloczynnikowe

- Częste choroby, odziedziczalna część ryzyka
  - np. nowotwory (nie dziedziczne)
  - choroby serca i układu naczyniowego
  - cukrzyca
  - choroby psychiczne
- Prawidłowa zmienność fenotypowa

- Za odziedziczalność muszą też odpowiadać częste warianty sekwencyjne (częste polimorfizmy)

Cechy wieloczynnikowe a mendlowskie

Mendlowskie	Wieloczynnikowe
Proste dziedziczenie, allele pojedynczych genów, wysoka penetracja	Złożone dziedziczenie: wiele czynników (genetycznych i środowiskowych), każdy z nich osobno ma niską penetrację
Mutacja powoduje chorobę	Polimorfizymy genów wpływają na ryzyko (zwiększają albo zmniejszają)
Badanie: analiza sprzężeń, sekwencjonowanie	Badanie: metody statystyczne, głównie nieparametryczne
Rzadkie choroby	Wiele częstych chorób i cech prawidłowych

Allele - terminologia

- Częste (*common*): >5% częstość allelu rzadszego (MAF - *Minor Allele Frequency*)
    - praktycznie nie ma wśród nich alleli sprawczych
- Niskiej częstości (*low-frequency*): 5%> MAF >0,5%
- Rzadkie (*rare*): MAF<0,5%

Genetyka częstych chorób

- Za dziedziczną składową częstych chorób i cech zmienności prawidłowej odpowiadają głównie polimorfizmy z MAF>0,5%, ale efekty każdego z nich pojedynczo są niewielkie

- Rzadkie (MAF<0,5%) allele o większym ryzyku

  - Rzadkie allele o większym ryzyku odpowiadają za 1-10% przypadków (zależnie od choroby) i mogą dawać przypadki rodzinne

    - np. rodzinne: hipercholesterolemia, nowotwory, Alzheimer

Odziedziczalność

- Za każdy fenotyp odpowiada interakcja genotypu ze środowiskiem
- Odziedziczalność (H^2): proporcja zmienności fenotypowej wyjaśnianej zmiennością genetyczną w populacji
- Niekiedy wyróżniana odziedziczalność *sensu stricto* (h^2): rola addytywnych czynników genetycznych
- Odziedziczalność GWAS: wyjaśniana przez polimorfizmy nukleotydowe w populacji

Różnice między odziedziczalnością a ryzykiem indywidualnym

- Mutacje *BRCA1* i *BRCA2* odpowiadają za ~5% przypadków raka piersi
  - odziedziczalność w populacji jest nieznaczna
- Osoby z mutacjami: istotny wzrost ryzyka zachorowania

Odziedziczalność - oszacowanie

- badania bliźniąt
  - monozygotyczne (MZ) vs. dizygotyczne (DZ)
- agregacja rodzinna
  - częstość objawów u krewnych I stopnia przewyższa obserwowaną u dalszych krewnych i osób niespokrewnionych

Nieporozumienia dotyczące odziedziczalności

- Nie jest to miara udziału cech dziedzicznych w fenotypie
  - jest to miara udziału cech dziedzicznych w zmienności fenotypu
  - kowariancja genotypu i fenotypu

Nieporozumienia dotyczące odziedziczalności

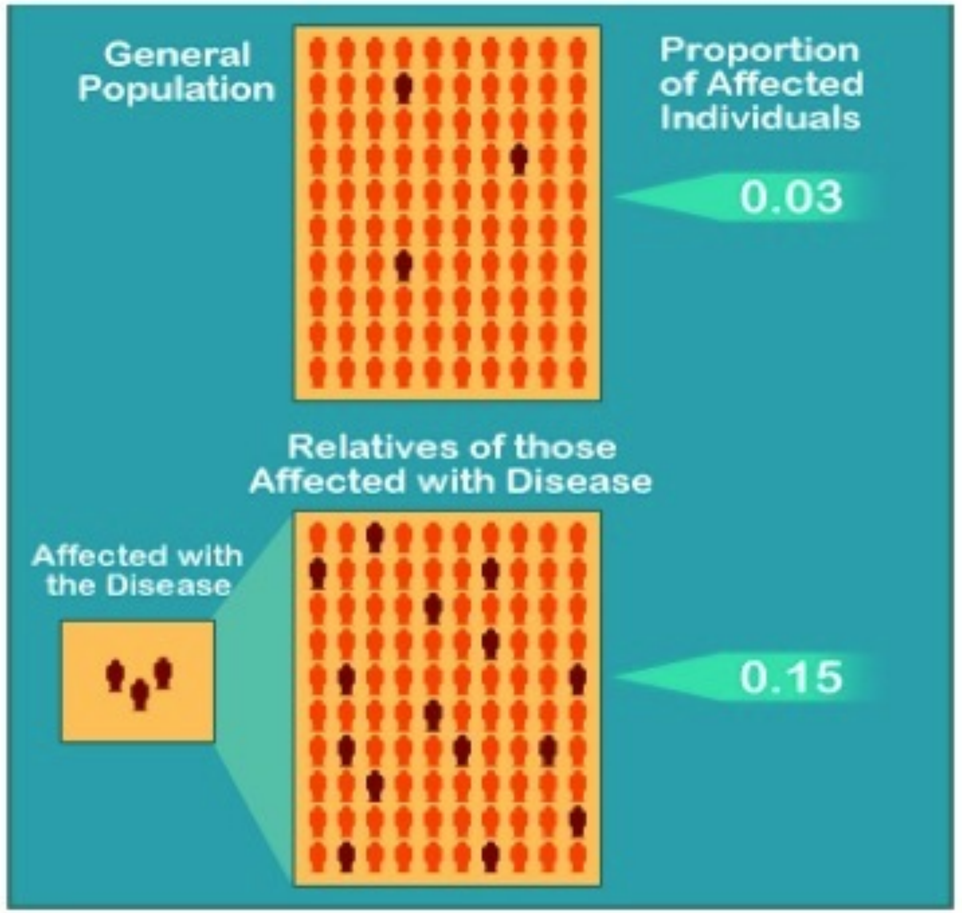
- Nie jest to miara podobieństwa potomstwa i rodziców
  - np. typowe choroby autosomalne recesywne: chore dzieci zdrowych rodziców, 100% odziedziczalność

Nieporozumienia dotyczące odziedziczalności

- Nie jest to własność cechy ani osobnika, tylko populacji
  - zależy od struktury populacji, środowiska itp.
  - W populacji jednolitej genetycznie (klony) całość zmienności cechy jest spowodowana zmianami środowiska - 0% odziedziczalności
  - wzrost: odziedziczalność zależy od dobrobytu populacji (wysoka w populacjach dobrze odżywionych, niska w czasach głodu)

Agregacja rodzinna

- Czy cecha występuje częściej u krewnych osób mających tę cechę



Agregacja rodzinna

- Choroby afektywne (ostre cykliczne zaburzenia nastroju)
  - jednobiegunowa (epizody depresyjne)
  - dwubiegunowa (epizody maniakalne i depresyjne)

Agregacja rodzinna

- Choroba jednobiegunowa
  - ryzyko w populacji ~3 % (mężczyźni) ~5-9% (kobiety)
  - krewni I stopnia osoby chorej – ryzyko ~10%
  - stosunkowo mała odziedziczalność
- Choroba dwubiegunowa
  - ryzyko w populacji ~1%
  - krewni I stopnia osoby chorej – ryzyko ~ 20%
  - istotna odziedziczalność

Agregacja rodzinna

$$\lambda_S = \frac{\text{ryzyko dla krewnych 1 stopnia chorych}}{\text{ryzyko w populacji}}$$

λ_S – *recurrence risk ratio*

Np.

populacja	***0,8***
krewni I stopnia chorych	***8,5***

$\lambda_S = 10,6$

Agregacja rodzinna

- Przykładowe wartości λ_S
- Choroby mendlowskie:
  - mukowiscydoza: 0,25/0,0004 = 500
  - choroba Huntingtona: 0,5/0,0001 = 5000
- Choroby wieloczynnikowe
  - autyzm: ~ 110
  - stwardnienie rozsiane: ~25
  - schizofrenia: ~10
  - cukrzyca typ I (IDDM): ~15
  - cukrzyca typ II (NIDDM): ~3,5

Asocjacja

- Nieprzypadkowe współwystępowanie czynników (alleli i fenotypów) na poziomie populacji
    - Czy zawsze asocjacja oznacza zależność przyczynową?
    - Czy każda asocjacja ma wartość diagnostyczną?
    - Czy asocjacja odkrywa “gen na ....”?