

Podstawy genetyki IV

Cechy wieloczynnikowe

Cechy wieloczynnikowe - podsumowanie

- Zmienność fenotypu zależy od interakcji wielu (setki, tysiące) zmiennych miejsc genomu oraz środowiska
- Dostępne narzędzia (GWAS) identyfikują warianty genetyczne skorelowane z prawdopodobieństwem wystąpienia cechy, ale nie pozwalają na pełne zrozumienie mechanizmu dziedziczenia, ani na pewną predykcję fenotypu
 - dla niektórych cech (np. wyglądu) predykcja z dobrą, ale nie 100% pewnością
- Większość zmienności człowieka, z wyjątkiem rzadkich chorób jednogenowych

Ważne!!

- Asocjacja to nie jest “gen na...”!
- Czynniki ryzyka nie mają zwykle znaczenia diagnostycznego
 - Zależnie od częstości w populacji (dla rzadkich – mniej)
 - Może być przydatny w diagnostyce różnicowej
- Zawsze należy analizować asocjację na tle ogólnego ryzyka w populacji, jakie są wartości bezwzględne

Testy?

- “Ryzyko wzrasta trzykrotnie”, “ryzyko wzrasta o 200%
 - Z 30% do 90% - ważne
 - Z 0,1% do 0,3% - ????
- Porada praktyczna - testy genetyczne są cennym narzędziem w ręku lekarza.
 - test zlecony przez lekarza i przez niego interpretowany - warto
 - test komercyjny oferowany bezpośrednio odbiorcy - nie warto!

Talent

Jakie zdolności zapisane są w Twoim DNA, w jakim kierunku się doskonalić? Poznaj swój potencjał – sprawdź, jaki talent masz w genach.

690 zł

ZOBACZ WIĘCEJ

Dla Niej

Poznaj tajemnice swoich genów i wykorzystaj je, aby żyć jeszcze lepiej. Bądź sobą – bądź szczęśliwa.

970 zł

ZOBACZ WIĘCEJ

Zrobiliście listę noworocznych postanowień? Genetycy tłumaczą, dlaczego ich nie dotrzymacie

Dostępne badania:

- * ciąża** - pokazuje predyspozycje genetyczne w zakresie przyswajania witamin: kwasu foliowego i witaminy D. To składniki ważne dla matki i dziecka,
- * otyłość** - przeznaczone zarówno dla osób, które borykają się z problemem nadwagi, jak i tych, które chciałyby jej uniknąć. Sprawdza genetyczne predyspozycje do zaburzeń metabolizmu lub złych nawyków żywieniowych,
- * stres** - wskazane dla każdego, kto chce sprawdzić swoje predyspozycje do radzenia sobie ze stresem,
- * talent** - dla każdego, kto chce poznać i zrozumieć otrzymane w genach predyspozycje fizyczne, psychiczne lub intelektualne,

Choroby serca?

temu łatwo mogły określić, na co powinni uważać konkretni zawodnicy. Piłkarz Lilian Thuram zakończył karierę w 2008 roku, po tym jak badania genetyczne wykazały, że ma skłonność do chorób serca. Takie problemy miała jego matka, a brat umarł w młodym wieku na zawał serca. Stwierdził, że nie ma co ryzykować. W końcu lista piłkarzy, którzy zmarli na boisku, jest bardzo długa - mówi naukowiec. Podkreśla też, że badania genetyczne powinny być obowiązkowe. Wprowadzenie ich zaraz po urodzeniu pozwoliłoby uratować wiele osób. - Mam u siebie badania kardio, gdzie oznaczam chromosom 9, czyli rejon, który mocno wpływa na choroby serca. W Polsce każdego dnia umiera na nie 500 osób, a 100 innych ma zawał, który kończy się śmiercią. Dzięki badaniom dowiadujemy się, jak wielkie jest ryzyko wystąpienia tych chorób i jak sobie pomóc. Ludzie kupują zegarki mierzące tętno czy kroki, a nie interesują się genetyką. Przecież badania to taka wydrukowana instrukcja życia.

Choroby serca?

- Lilian Thuram choruje na rodzinną kardiomiopatię rozstrzeniową
- Forma rodzinna (genetyczna) ~50% wszystkich przypadków KR
- Obszar na chromosomie 9 - jeden z kilku powiązanych z chorobą
- Częstość KR: 1/2500 osób



Choroby serca?

- Test chr. 9 wykrywa jeden z kilku genów stosunkowo rzadkiej genetycznej choroby serca
- Wiązanie go z zawałem (zupełnie inna choroba) i innymi częstymi chorobami serca - ????

temu łatwo mogły określić, na co powinni uważać konkretni zawodnicy. Piłkarz Lilian Thuram zakończył karierę w 2008 roku, po tym jak badania genetyczne wykazały, że ma skłonność do chorób serca. Takie problemy miała jego matka, a brat umarł w młodym wieku na zawał serca. Stwierdził, że nie ma co ryzykować. W końcu lista piłkarzy, którzy zmarli na boisku, jest bardzo długa - mówi naukowiec. Podkreśla też, że badania genetyczne powinny być obowiązkowe. Wprowadzenie ich zaraz po urodzeniu pozwoliłoby uratować wiele osób. - Mam u siebie badania kardio, gdzie oznaczam chromosom 9, czyli rejon, który mocno wpływa na choroby serca. W Polsce każdego dnia umiera na nie 500 osób, a 100 innych ma zawał, który kończy się śmiercią. Dzięki badaniom dowiadujemy się, jak wielkie jest ryzyko wystąpienia tych chorób i jak sobie pomóc. Ludzie kupują zegarki mierzące tętno czy kroki, a nie interesują się genetyką. Przecież badania to taka wydrukowana instrukcja życia.

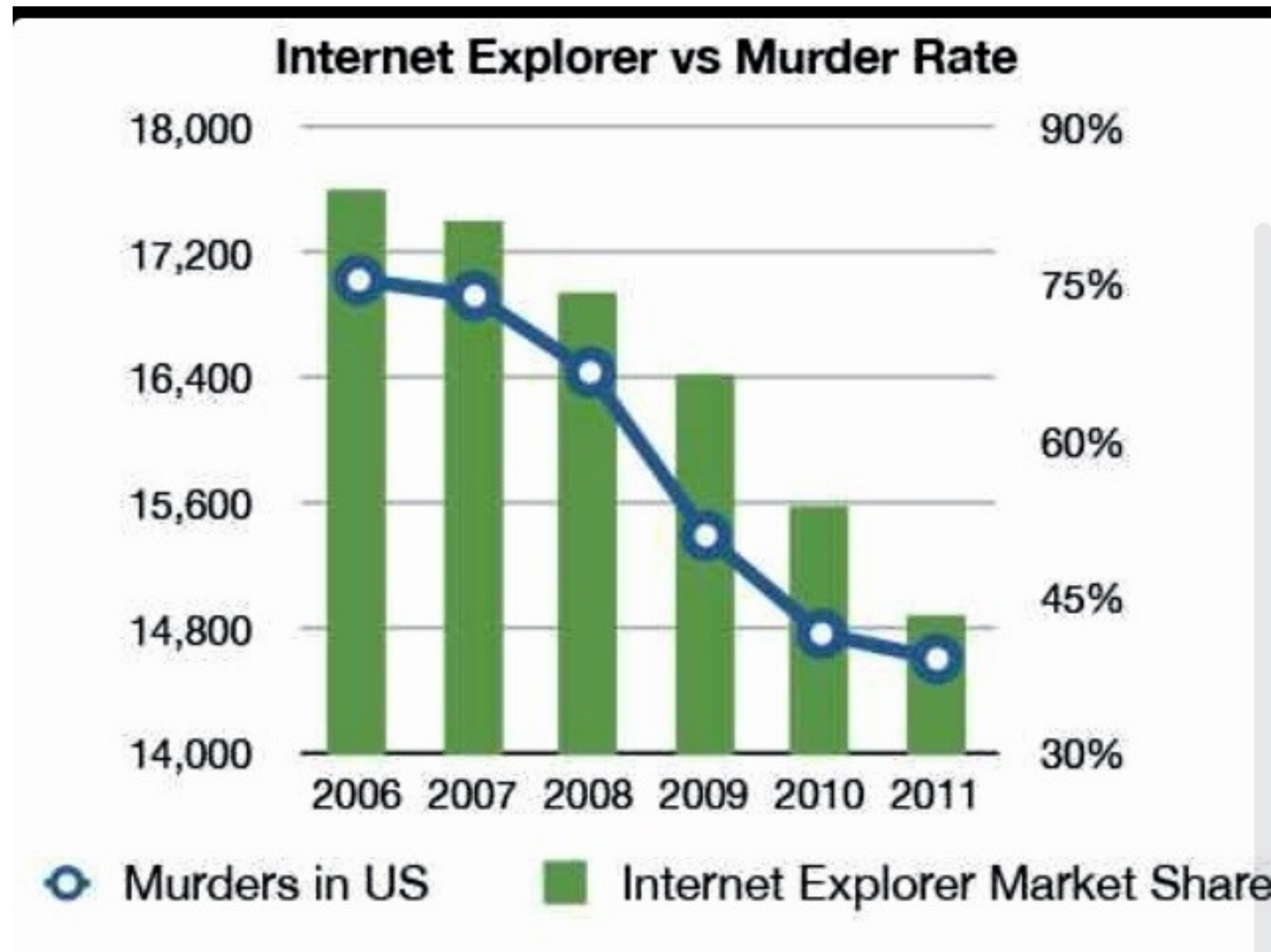
Asocjacje i “geny na...”

- Bardzo wiele doniesień typu “odkryto gen odpowiedzialny za...” w rzeczywistości dotyczy asocjacji
- Wiele testów “predyspozycji genetycznych” opiera się na badaniach asocjacyjnych
- Ich wartość może być wątpliwa
- **Korelacja nie oznacza wynikania**
 - Korelowanie cech rzadkich z częstymi jest bezwartościowe

O korelacji i wynikaniu...



O korelacji i przyczynowości...



Cechy wieloczynnikowe

- Choroby jednogenowe są rzadkie lub bardzo rzadkie
- Jednogenowych cech zmienności prawidłowej jest bardzo niewiele
- Podstawą do zrozumienia i przewidywania fenotypu (prawidłowego i chorób) u człowieka są cechy wieloczynnikowe
 - np. nowotwory (nie dziedziczne)
 - choroby serca i układu naczyniowego
 - cukrzyca
 - choroby psychiczne
 - prawidłowa zmienność fenotypowa

Podsumowanie

- Większość cech zmienności prawidłowej i częstych chorób człowieka to cechy wieloczynnikowe
- Badanie pojedynczych genów nie pozwala na przewidywanie fenotypu takich cech
- Genetyka dobrze opisuje i przewiduje dziedziczenie cech jednogenowych
- Nie ma dobrego opisu teoretycznego pozwalającego na przewidywanie dla cech wieloczynnikowych - wyzwanie na kolejne stulecia

Wielogenowe czynniki ryzyka - nowa nadzieja

- GPS - *Genome-wide Polygenic Scores/ PRS (Polygenic Risk Scores)*
- Łączy pojedyncze asocjacje, z których każda ma nieznaczny wpływ na fenotyp w jedną zbiorczą statystykę

SNP	Increasing allele	Allele 1	Allele 2	Genotypic score	Correlation with trait	Weighted genotypic score
SNP 1	T	A	T	1	0.005	0.005
SNP 2	C	G	G	0	0.004	0.000
SNP 3	A	A	A	2	0.003	0.006
SNP 4	G	C	G	1	0.003	0.003
SNP 5	G	C	C	0	0.003	0.000
SNP 6	T	A	T	1	0.002	0.002
SNP 7	C	C	G	1	0.002	0.002
SNP 8	A	A	A	2	0.002	0.004
SNP 9	A	T	T	0	0.001	0.000
SNP 10	C	C	G	1	0.001	0.001
Polygenic score				9		0.023

The new genetics of intelligence

Robert Plomin¹ and Sophie von Stumm²

NATURE REVIEWS | GENETICS

VOLUME 19 | MARCH 2018 | 159

Wielogenowe czynniki ryzyka

- Współczynnik ryzyka wczesnej choroby wieńcowej na podstawie analizy 182 znanych zasocjowanych polimorfizmów
- Jednoznaczna predykcja tylko dla skrajnych wartości
- To nadal nie jest diagnostyka, ale może się przydać w identyfikowaniu grup największego ryzyka

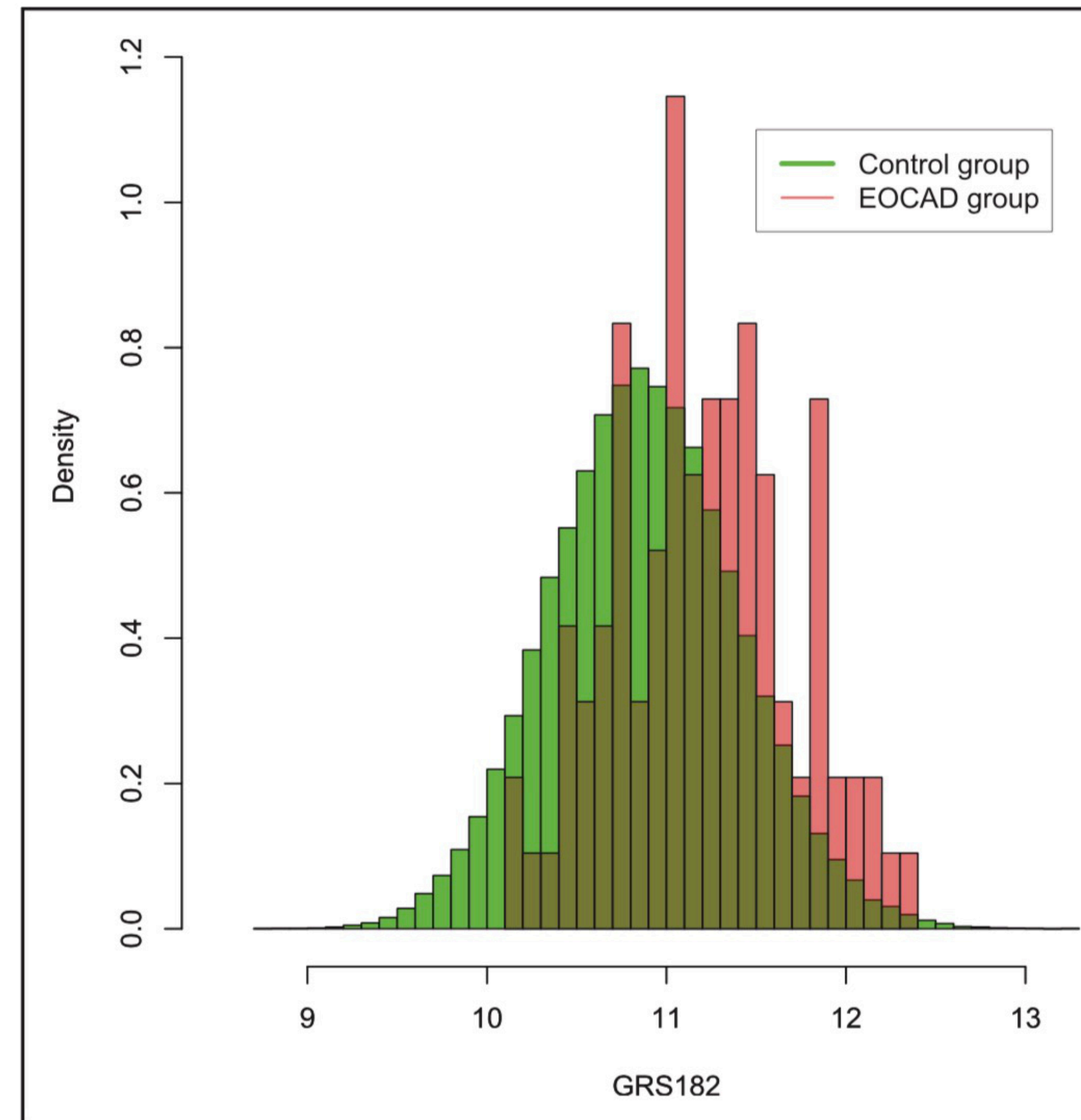
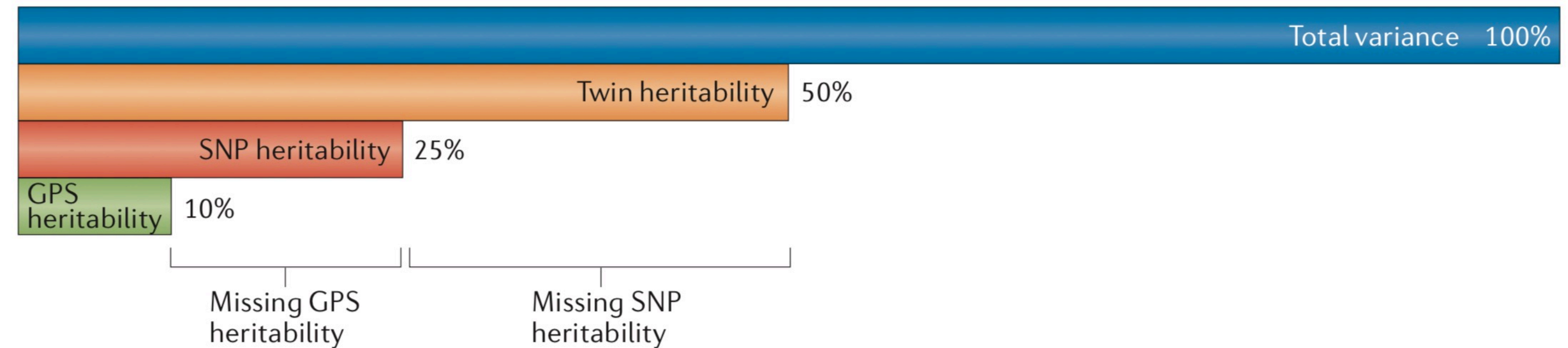


Figure 1. Distribution of genetic risk score based on the presence of 182 independent variants associated with coronary artery disease (GRS182) in the UK Biobank cohort according to early-onset coronary artery disease (EOCAD) status.

Nadal brakująca odziedziczalność

- Dla inteligencji odziedziczalność szacowana na ~50%
- Odziedziczalność zależna od SNP ~25%
- maksimum, które można wyjaśnić GPS
- Obecnie ~10%

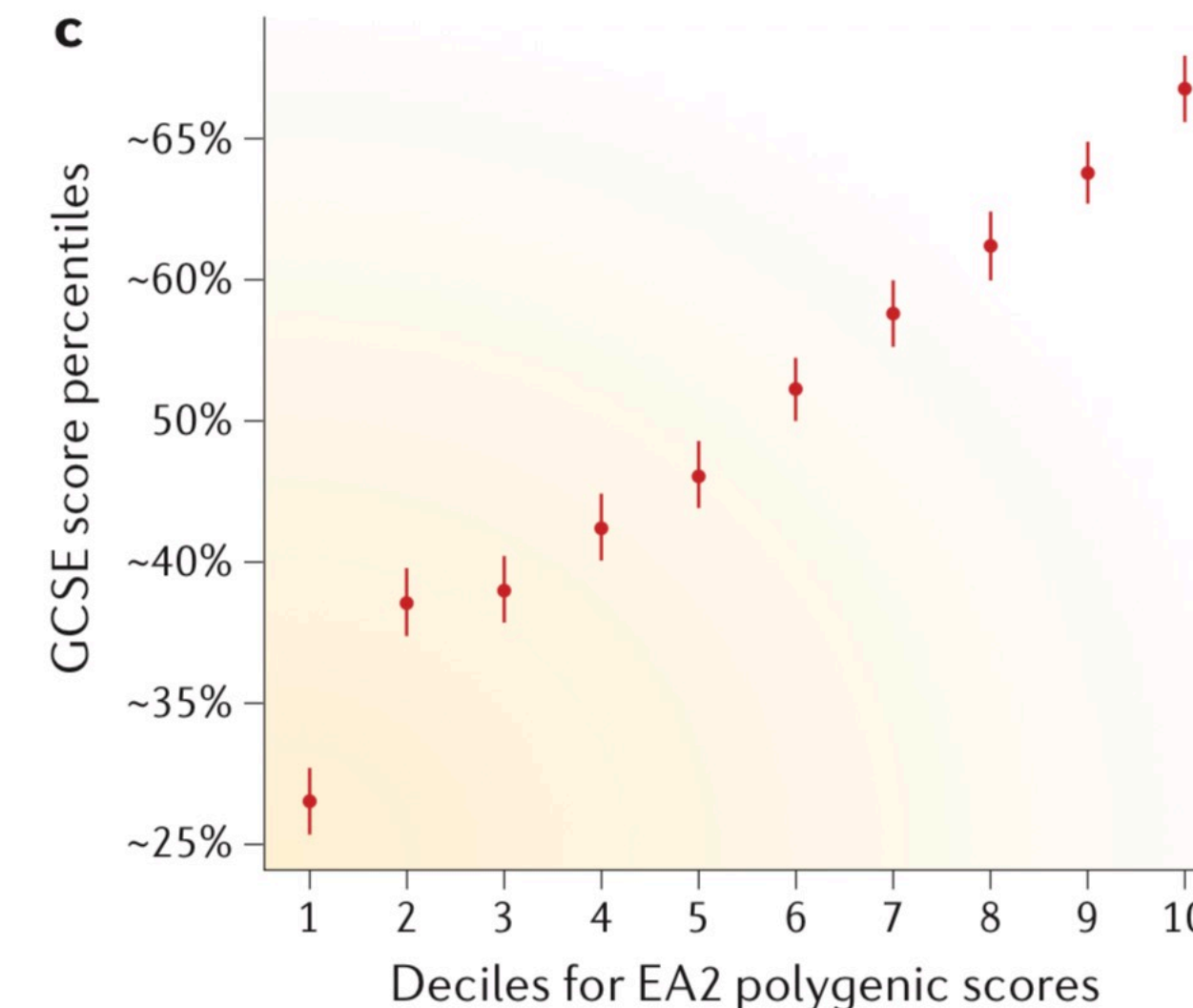
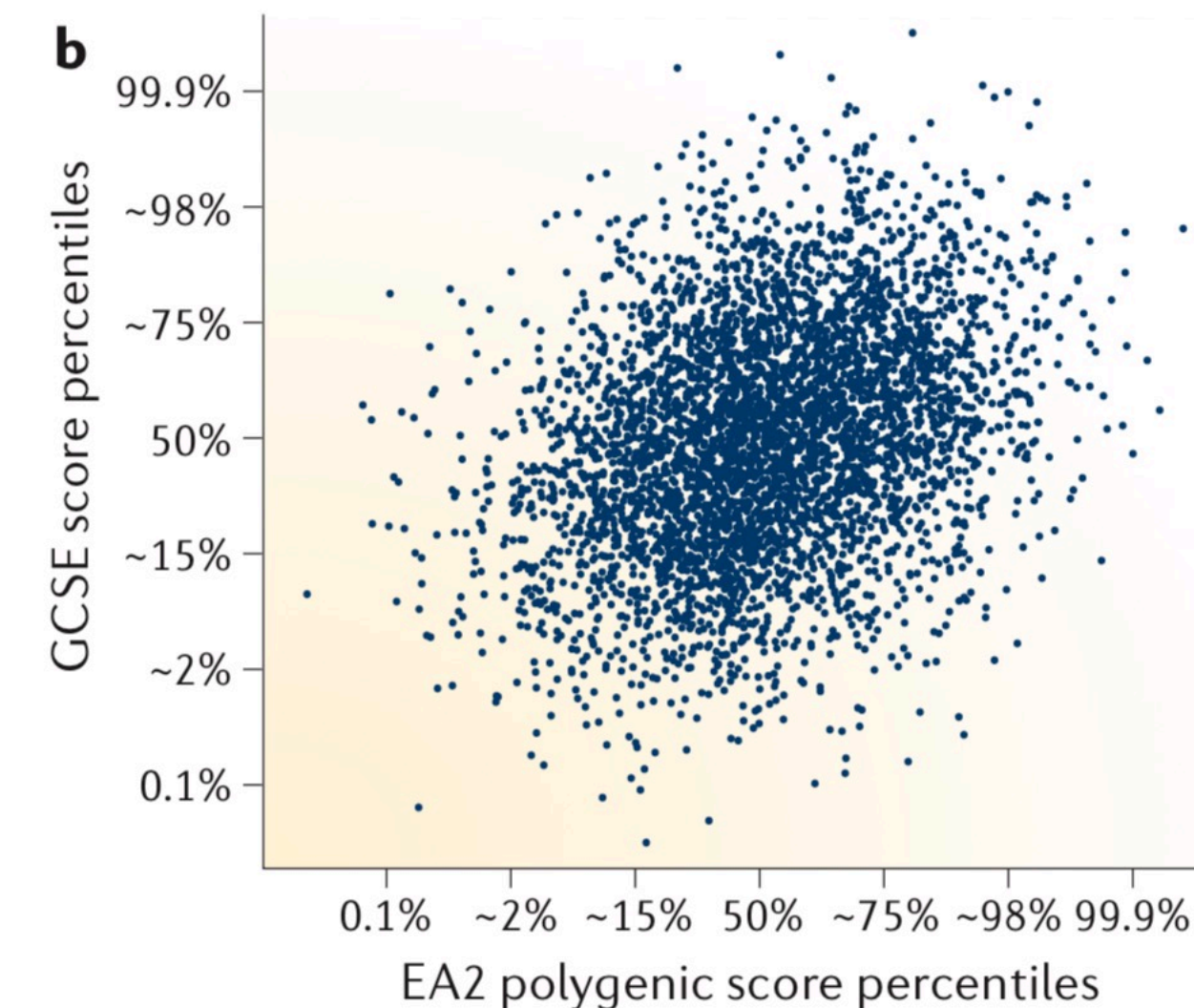
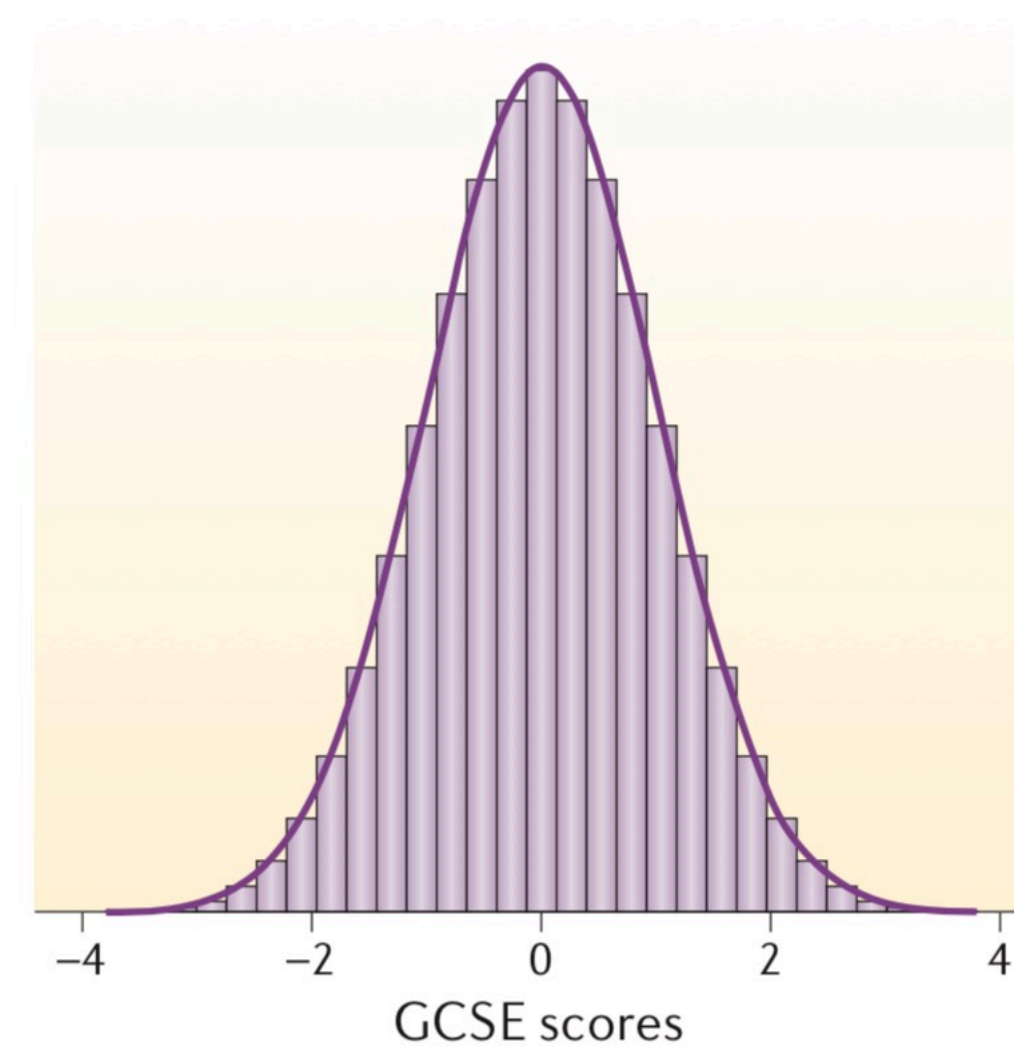
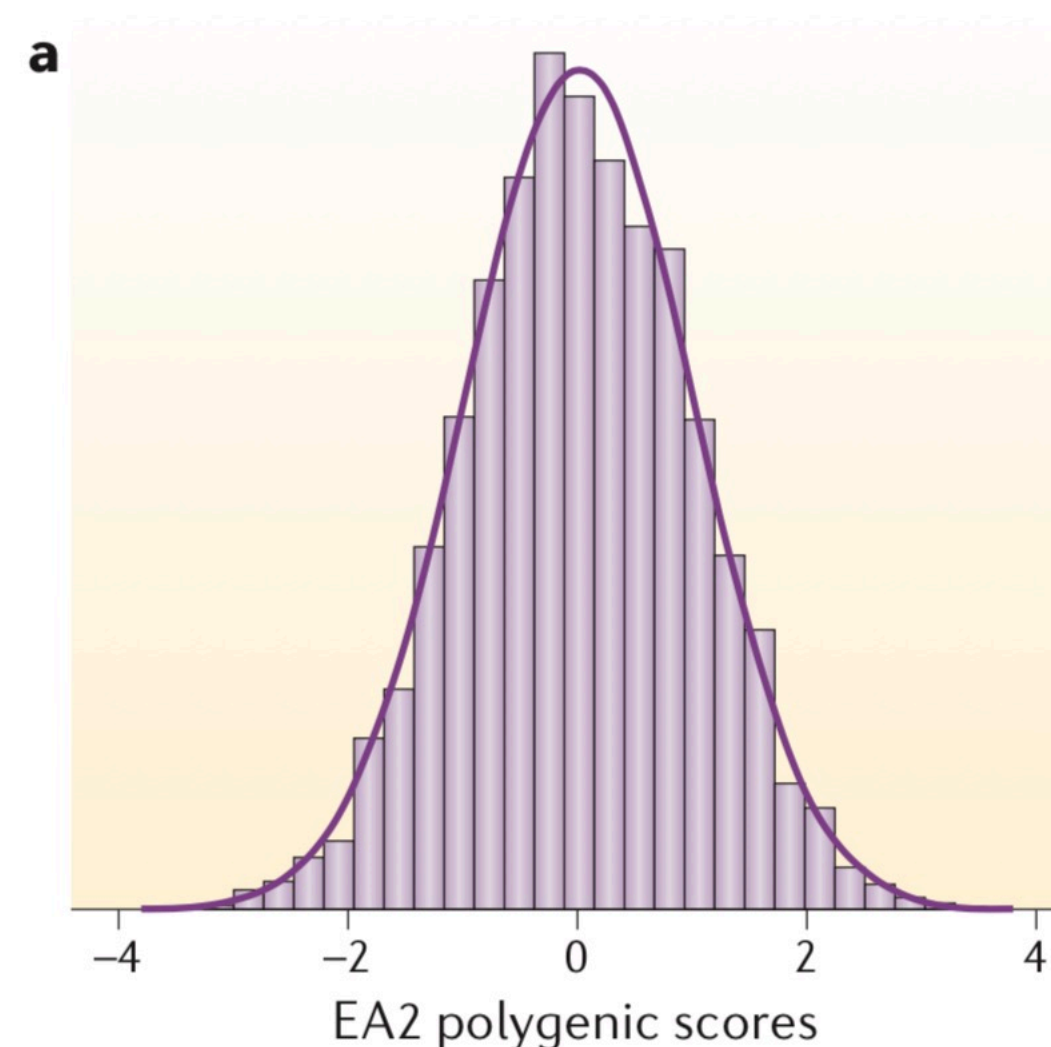
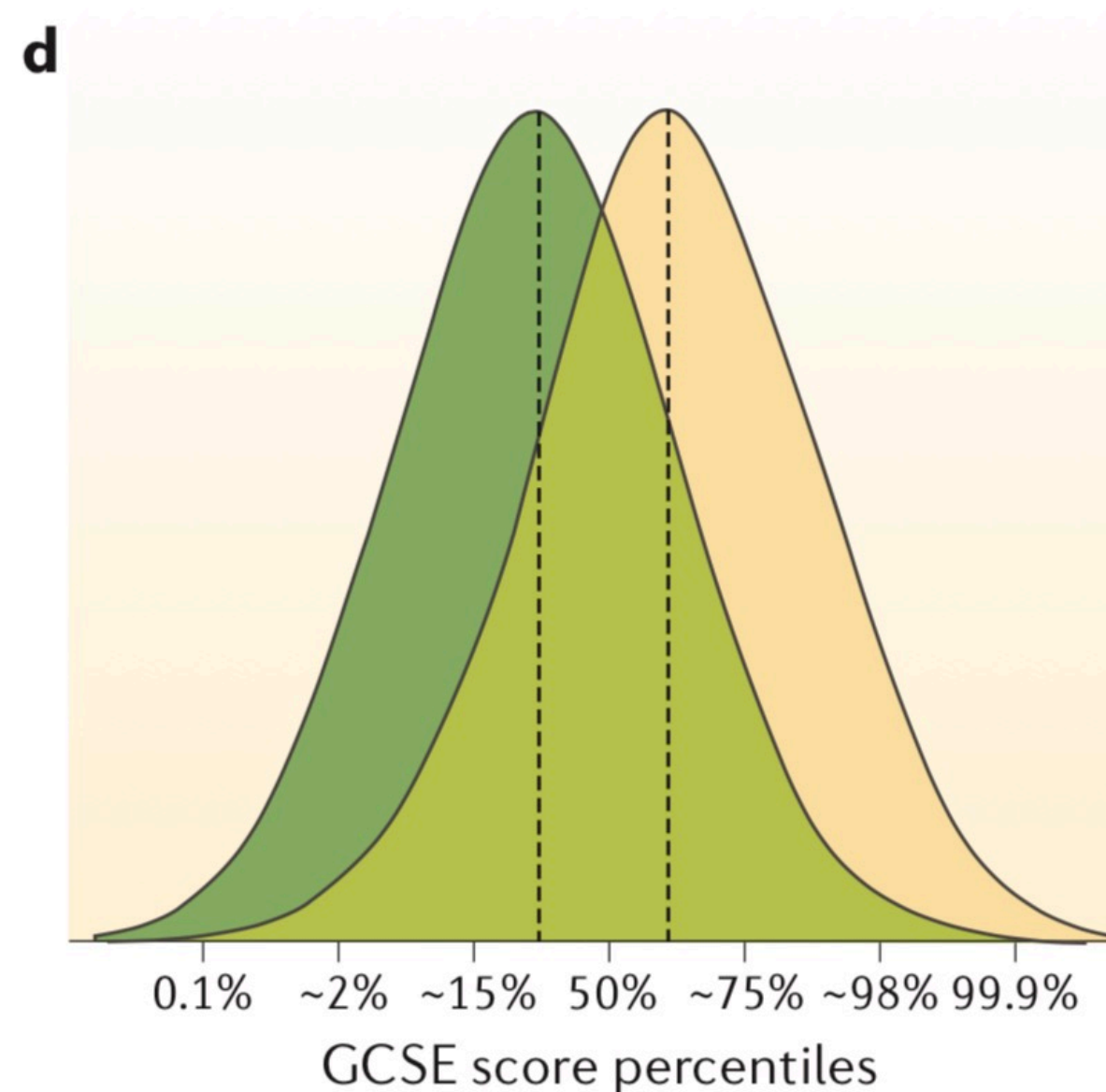


The new genetics of intelligence

Robert Plomin¹ and Sophie von Stumm²

To nadal nie jest diagnostyka

- Zależność wyników w nauce (test GCSE) od GPS dla inteligencji
- Nakładanie się rozkładów GCSE dla najwyższego i najniższego decyla GPS:



The new genetics of intelligence

Robert Plomin¹ and Sophie von Stumm²

Genetyka zachowania

- **Odziedziczalne aspekty behawioru zwierząt to cechy wieloczynnikowe!**

“Trzy prawa” genetyki zachowania (człowieka)

- Turkheimer & Gottesman, 1991
- I - wszystkie cechy zachowania człowieka są odziedziczalne
 - nie oznacza to, że zmienność środowiska nie ma wpływu, ale dla każdej cechy genotyp ma jakiś (większy czy mniejszy) wpływ

“Trzy prawa” genetyki zachowania (człowieka)

- II - dla podobieństwa między rodzeństwem większe znaczenie ma wspólny genotyp, niż wspólne wychowanie
 - dotyczy podobieństwa w obrębie tej samej rodziny!

“Trzy prawa” genetyki zachowania (człowieka)

- III - większości różnic w zachowaniu między różnymi ludźmi nie da się przypisać zróżnicowaniu genetycznemu
 - różnice środowiska - w większości losowe zdarzenia życiowe

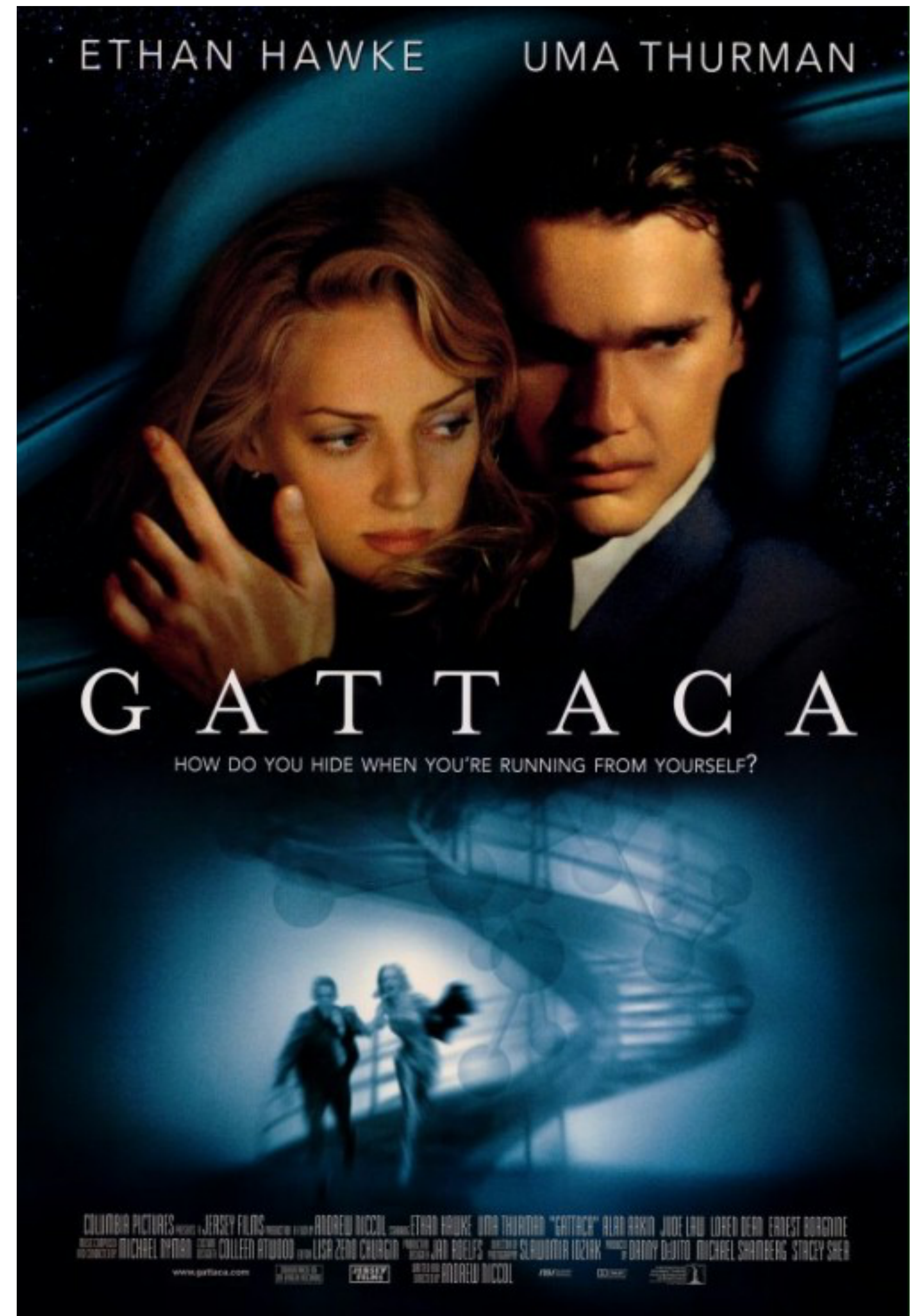
“Jeden gen – jedna cecha”?

- Proste przełożenie jednego genu na jedną cechę fenotypową (jak u Mendla) zdarza się rzadko
- Na powstanie wielu cech wpływają interakcje wielu różnych genów
- Powstają złożone sieci współzależności – złożoność budowana przez oddziaływania i kombinacje, a nie liczbę elementów składowych



Determinizm genetyczny

- Czy da się przewidzieć fenotyp na podstawie genotypu?
- Dla prostszych cech o dużej odziedziczalności - pewnie tak?
- Dla bardziej złożonych - nierealne?
- Które cechy należą do tych kategorii?



Determinizm genetyczny?

- Systemy złożone o wielu składowych i nieliniowych zależnościach są nieprzewidywalne, mimo że ich składowe są deterministyczne
- Genom to bardzo złożony system
- Oddziaływanie środowiska wprowadza dodatkowe zmienne