

# Genetyka człowieka 2

---

Cechy wieloczynnikowe. Zaburzenia somatyczne i genetyka nowotworów.

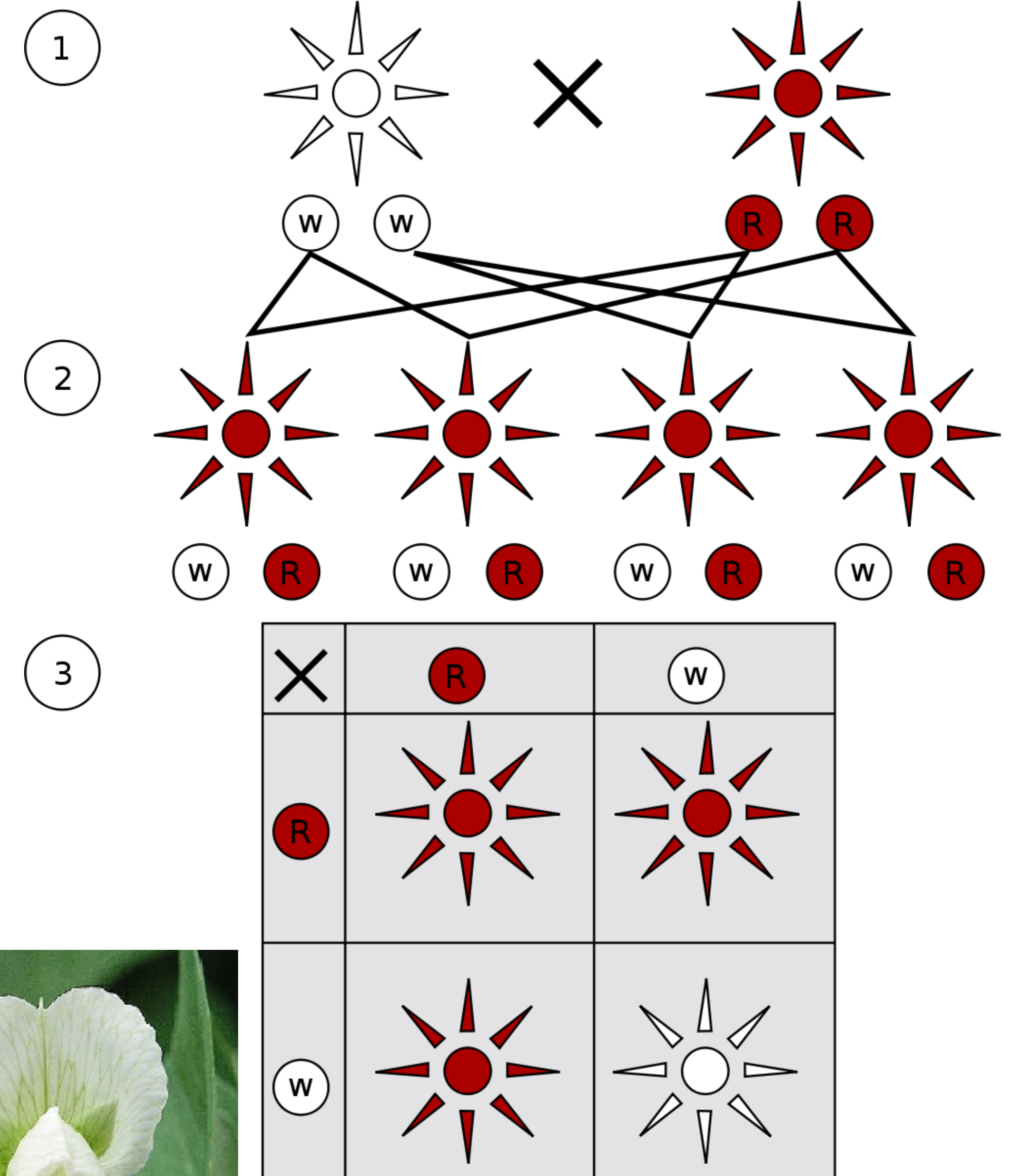
# Dziedziczenie

---

- Mendlowskie - jeden gen = jedna cecha
  - np. allele jednego genu decydują o chorobie Huntingtona
- Bardziej złożone - interakcje kilku - kilkunastu genów
  - np. pigmentacja
- Wieloczynnikowe - interakcje wielu genów i środowiska

# Istota genetyki mendlowskiej ("szkolnej")

- Jeden gen determinujący barwę kwiatu
- Allel "czerwony", allel "biały"
- Jeden gen – jedna cecha
- Wystarczy, że poznamy wszystkie geny, a będziemy mogli opisać, zrozumieć i przewidzieć wszystkie cechy organizmu?



# Istota genetyki mendlowskiej

---

- Prosta analiza genotypu pozwala przewidywać fenotyp
  - krzyżujemy groszek o kwiatach białych i czerwonych, jakie będzie potomstwo F1 i F2 itp.
  - w przypadku nietrywialnych cech zmienności prawidłowej taki wzór dziedziczenia jest rzadko spotykany
  - **cechy wieloczynnikowe** - na fenotyp wpływają interakcje wielu genów i czynników środowiskowych
  - największe wyzwanie współczesnej genetyki, np. w odniesieniu do człowieka

# Wyzwanie genetyki

---

- Cechy determinowane jednogenowo są proste w badaniu
  - jednogenowo dziedziczą się u człowieka rzadkie choroby genetyczne (np. mukowiscydoza)
  - bardzo nieliczne cechy zmienności prawidłowej
- Cechy wieloczynnikowe - nie ma skutecznego aparatu teoretycznego do ich opisu
  - ogromna większość zmienności prawidłowej
  - częste choroby
  - narzędzia statystyczne - korelacje (asocjacje) - ograniczona przydatność, częste nadinterpretacje

# Cechy wieczoczynnikowe 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 <u>powoduje</u> chorobę	Polimorfizmy genów wpływają na ryzyko (zwiększają albo zmniejszają)
Badanie: analiza sprzężeń, sekwencjonowanie	Badanie: metody statystyczne, głównie nieparametryczne
Rzadkie choroby	Wiele częstych chorób i cech prawidłowych

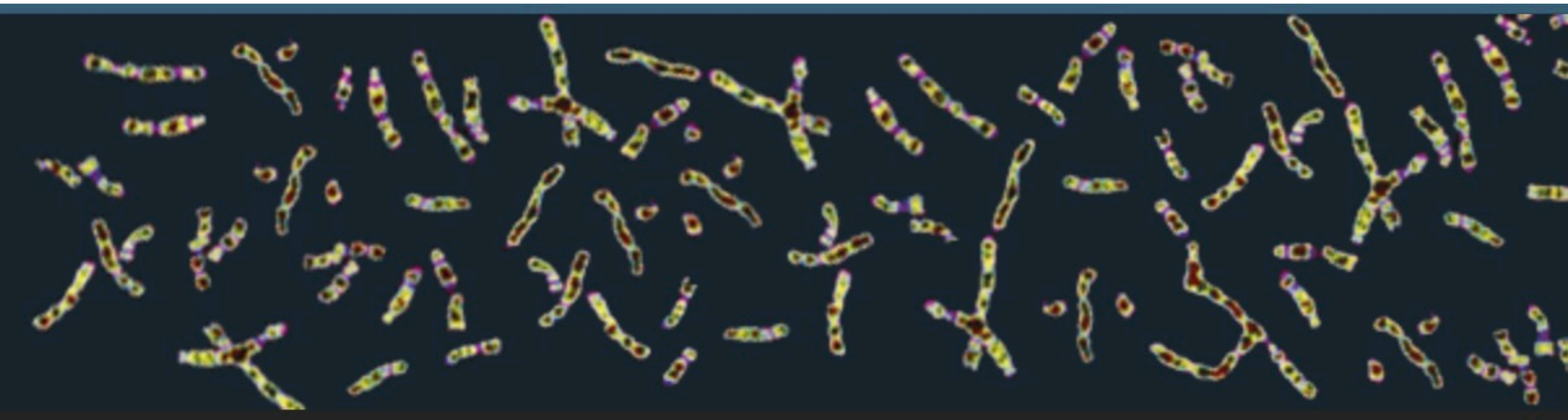
# Terminologia

---

- Polimorfizm - element prawidłowej zmienności genetycznej populacji
- Mutacja - wariant powiązany przyczynowo ze zmiennością patologiczną
- Obecnie rekomendowane terminy zamiast “mutacja”:
  - wariant patogenny
  - wariant potencjalnie patogenny

# IGSR: The International Genome Sample Resource

Providing ongoing support for the 1000 Genomes Project data



[Home](#) [About](#) [Data](#) [Portal](#) [Analysis](#) [Contact](#) [Browser](#) [FAQ](#)



## 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/>



# Różnorodność genetyczna człowieka

---

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

## **A global reference for human genetic variation**

The 1000 Genomes Project Consortium\*

NATURE | VOL 526 | 1 OCTOBER 2015

- 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

## Mediany różnic genomów

**Table 1 | Median autosomal variant sites per genome**

	AFR		AMR		EAS		EUR		SAS	
	Var. sites	Singletons	Var. sites	Singletons	Var. sites	Singletons	Var. sites	Singletons	Var. sites	Singletons
Samples	661		347		504		503		489	
Mean coverage	8.2		7.6		7.7		7.4		8.0	
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

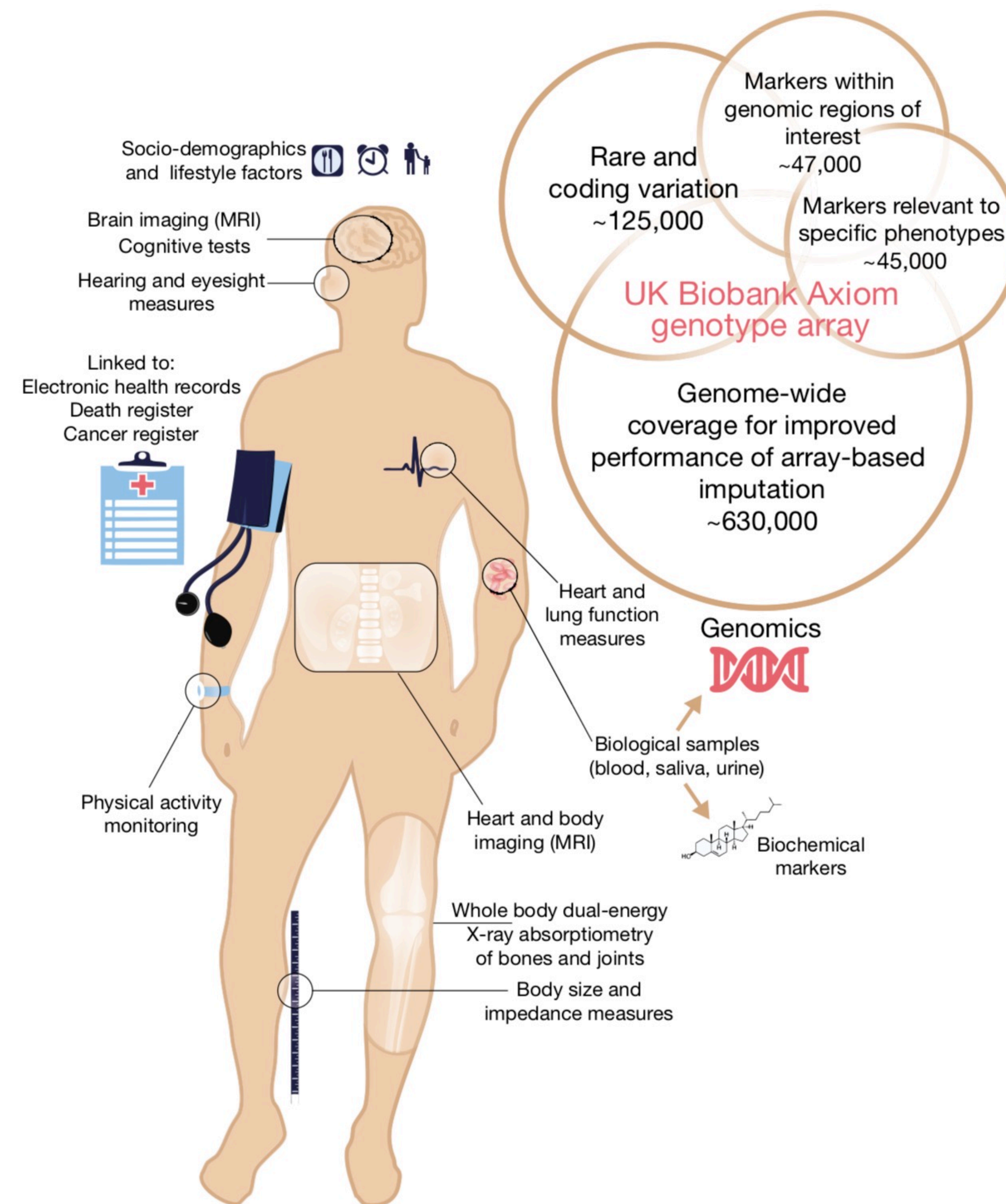
# Nowe dane

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

## The UK Biobank resource with deep phenotyping and genomic data

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

11 OCTOBER 2018 | VOL 562 | NATURE | 207



# Projekt 1000 polskich genomów - zmienność populacji polskiej

---

- 33,4M SNP; 5,9M małych indeli
- 4.48M wariantów/osobę
- Populacja bardzo jednorodna
- Kilka genów, dla których MAF w Polsce wyższy niż w innych populacjach Europy
- np. C2 (składnik układu dopełniacza), MTMR2 (białko związane z miotubularyną, choroba Charcot-Marie-Tooth typ 4B)

*Article*

## **The Thousand Polish Genomes—A Database of Polish Variant Allele Frequencies**

Elżbieta Kaja <sup>1,2,3,+</sup> , Adrian Lejman <sup>1,2,+</sup> , Dawid Sielski <sup>1,2</sup> , Mateusz Sypniewski <sup>1,4</sup> , Tomasz Gambin <sup>5</sup>, Mateusz Dawidziuk <sup>6</sup> , Tomasz Suchocki <sup>7,8</sup> , Paweł Golik <sup>9</sup> , Marzena Wojtaszewska <sup>1,10</sup> , Magdalena Mroczek <sup>11</sup> , Maria Stępień <sup>1,12,13</sup> , Joanna Szyda <sup>7,8</sup> , Karolina Lisiak-Teodorczyk <sup>1</sup> , Filip Wolbach <sup>1</sup>, Daria Kołodziejska <sup>1</sup>, Katarzyna Ferdyn <sup>1,14</sup>, Maciej Dąbrowski <sup>1,15</sup> , Alicja Woźna <sup>1,16</sup>, Marcin Żytkiewicz <sup>17</sup>, Anna Bodora-Troińska <sup>17</sup>, Waldemar Elikowski <sup>17</sup> , Zbigniew J. Król <sup>2</sup>, Artur Zaczyński <sup>2</sup>, Agnieszka Pawlak <sup>2,18</sup>, Robert Gil <sup>2,18</sup>, Waldemar Wierzba <sup>2</sup> , Paula Dobosz <sup>1,2,19</sup> , Katarzyna Zawadzka <sup>1</sup>, Paweł Zawadzki <sup>1,16</sup>  and Paweł Sztromwasser <sup>1,\*</sup> 

*Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 4532. <https://doi.org/10.3390/ijms23094532>

# Różnorodność genetyczna ludzi jest stosunkowo niewielka

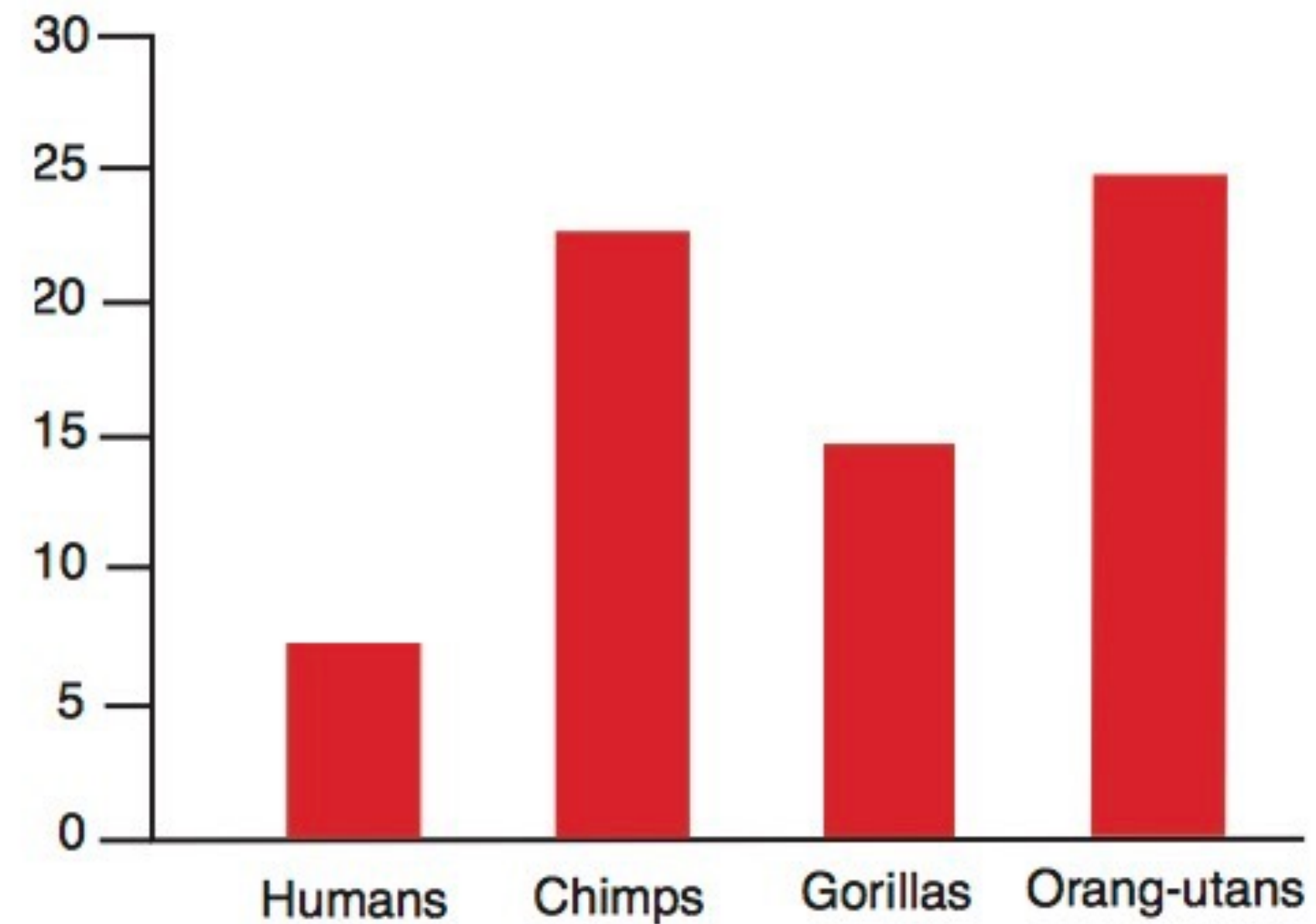
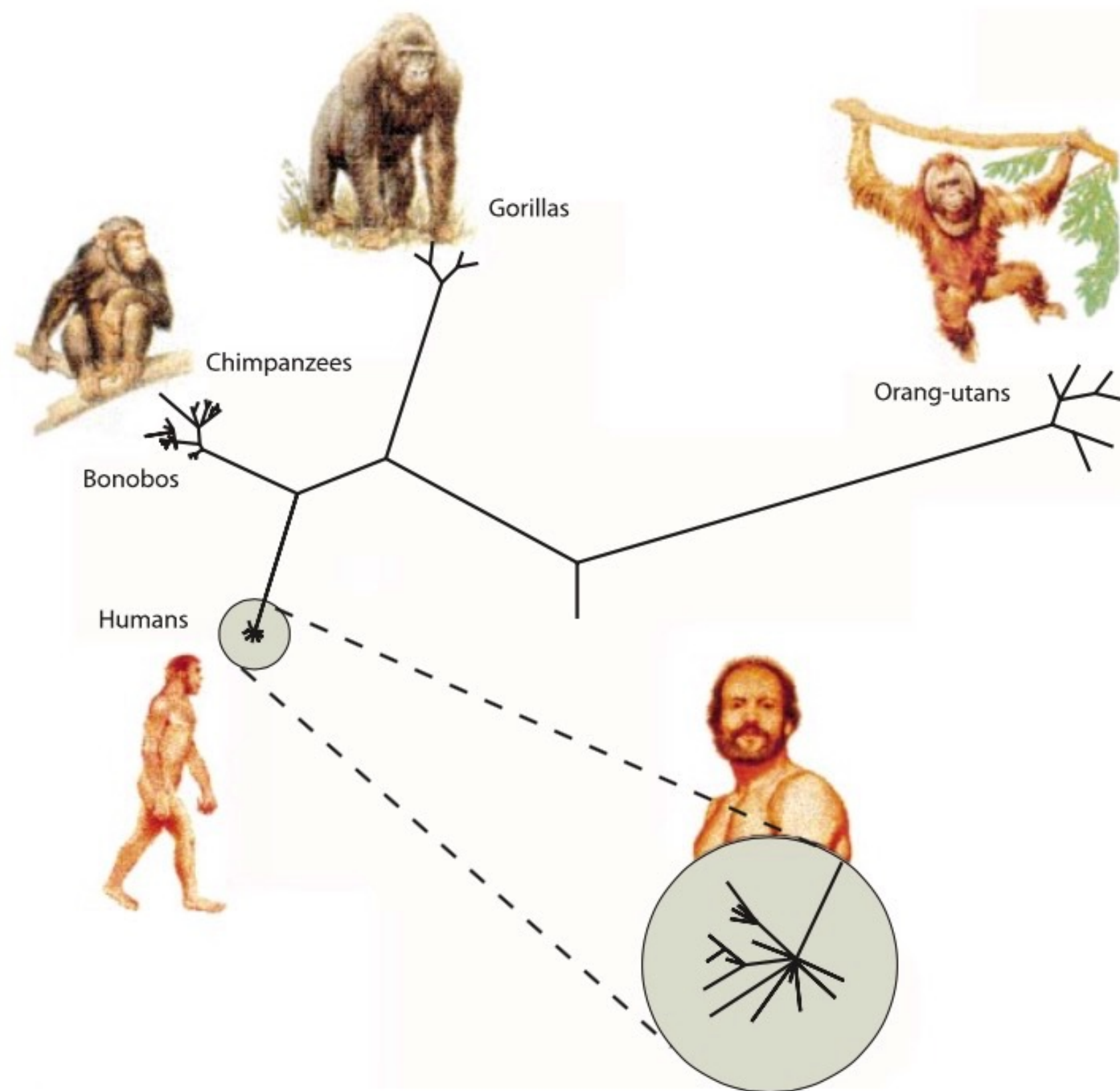


Fig. 11 DNA sequence diversity within humans and great apes. Values are based on the number of variable positions within each species taking the number of sequences determined into account (Watterson's diversity estimator,  $\theta_w$ ).

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

Przyczyna – szybka ekspansja populacji prehistorycznych

# Allele - terminologia

---

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

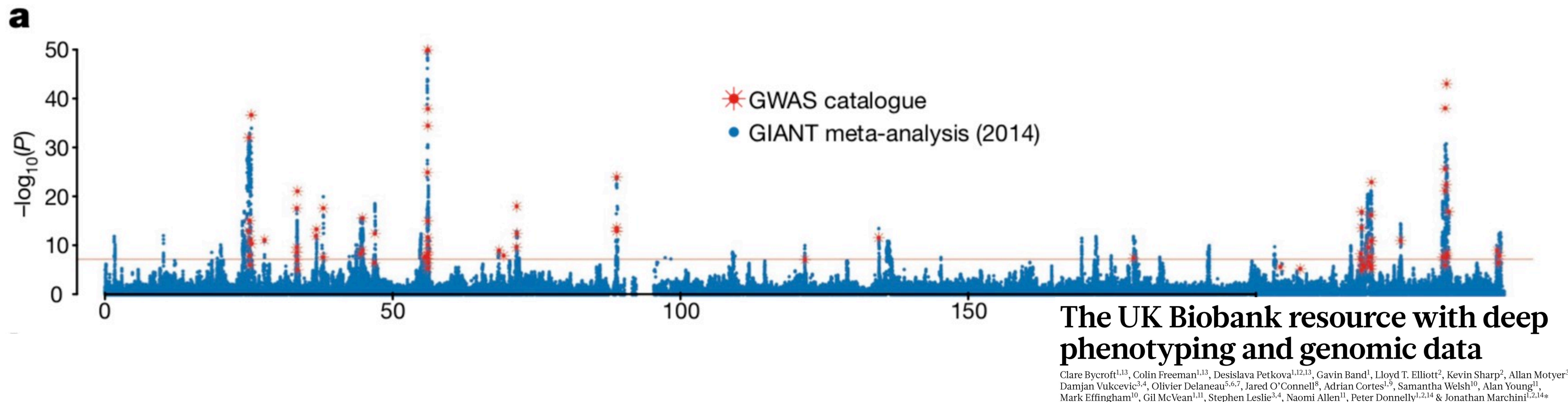
# Asocjacja

---

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

# Badanie GWAS

- GWAS – *genome-wide association studies*
- Poszukiwanie korelacji fenotypu z polimorfizmami w całym genomie





# Genetyczne czynniki ryzyka

---

- Badania GWAS (*Genome-Wide Association Studies*) – asocjacje na skalę genomu
  - Tradycyjnie: panele miejsc polimorficznych zidentyfikowanych w projektach sekwencjonowania (np. projekt 1000 genomów)
  - Od niedawna: indywidualne sekwencjonowanie (wykrywa też polimorfizmy wcześniej nieznanne)
- Korelacja wariantów genetycznych z ryzykiem choroby
- Znajduje się wiele korelacji, ale żadna nie może być decydującym czynnikiem (b. niska penetracja)
- Tajemnica brakującej odziedziczalności

## Asocjacja - przykład

---

HLA-B27 i choroby autoimmunologiczne, np. zeszywniające zapalenie stawów

	Chorzy	Zdrowi
HLA-B27 +	90	1000
HLA-B27 -	10	9000

Ryzyko 8%

Ryzyko 0,11%

Stosunek ryzyka względnego  
(*odds ratio*) = 8%/0,11%  $\approx 70x$

Istotność (test Fishera):  $p \approx 2 \cdot 10^{-76}$

# Ważne!!

---

- Asocjacja to nie jest “gen na...”! - to nie jest dziedziczenie jednogenowe!
- 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

# Interpretacje

---

- “Ryzyko wzrasta trzykrotnie”, “ryzyko wzrasta o 200%”
  - Z 30% do 90% - ważne
  - Z 0,01% do 0,03% - ?????

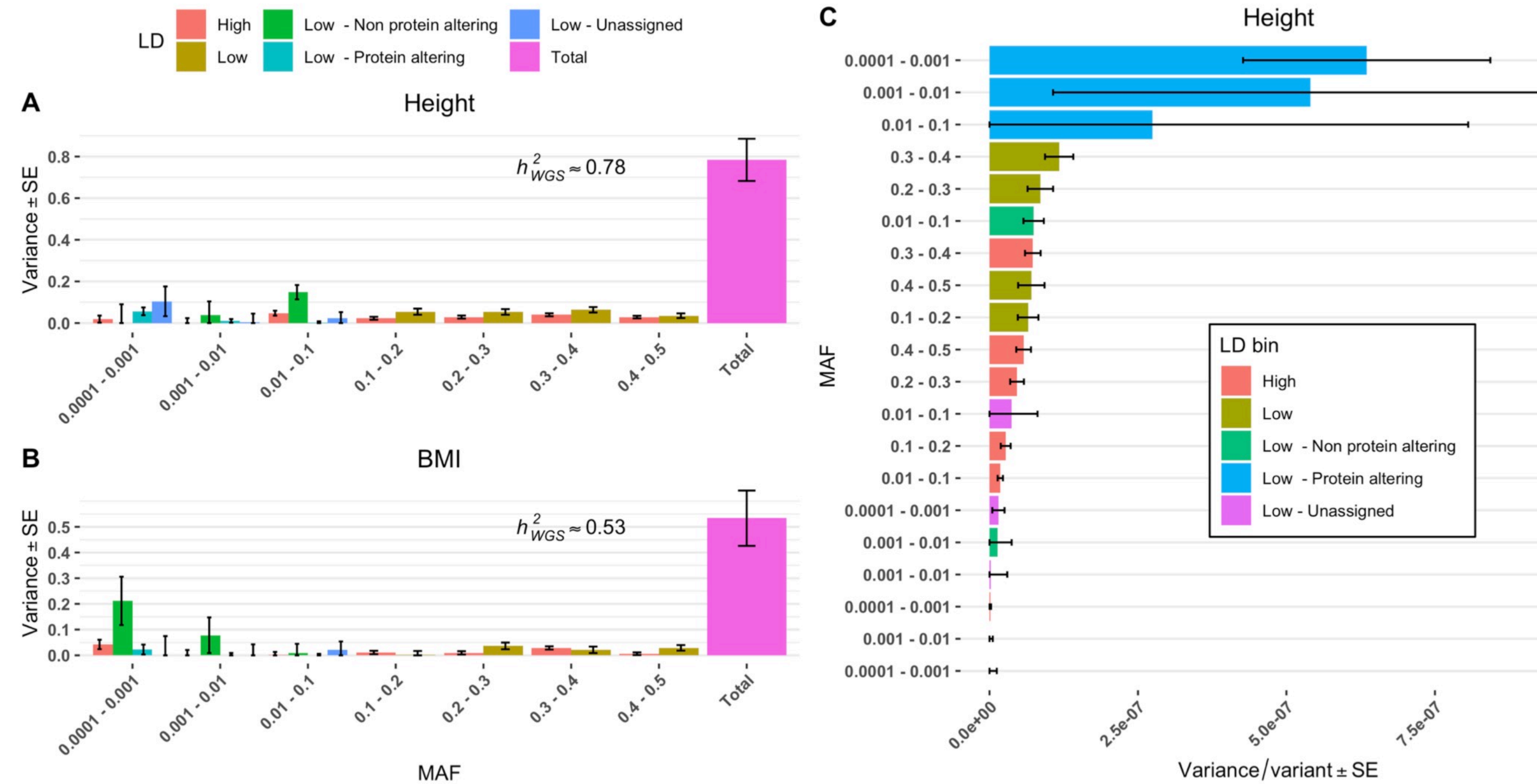
# Luka odziedziczalności

---

- “Missing heritability”
- Klasyczne badania wykazują znaczną odziedziczalność wielu cech wieloczynnikowych
- Badania asocjacyjne wykazują jedynie niewielki wzrost prawdopodobieństwa dla danego polimorfizmu (np. badania asocjacji tłumaczą tylko 5% różnic wzrostu)

# Luka odziedziczalności - wyjaśnienia

- **Interakcje genetyczne wielu polimorfizmów**
- **Polimorfizmy rzadkie i bardzo rzadkie**- nie były wykrywane w klasycznych analizach asocjacji, wymagają sekwencjonowania całych genomów w dużych populacjach



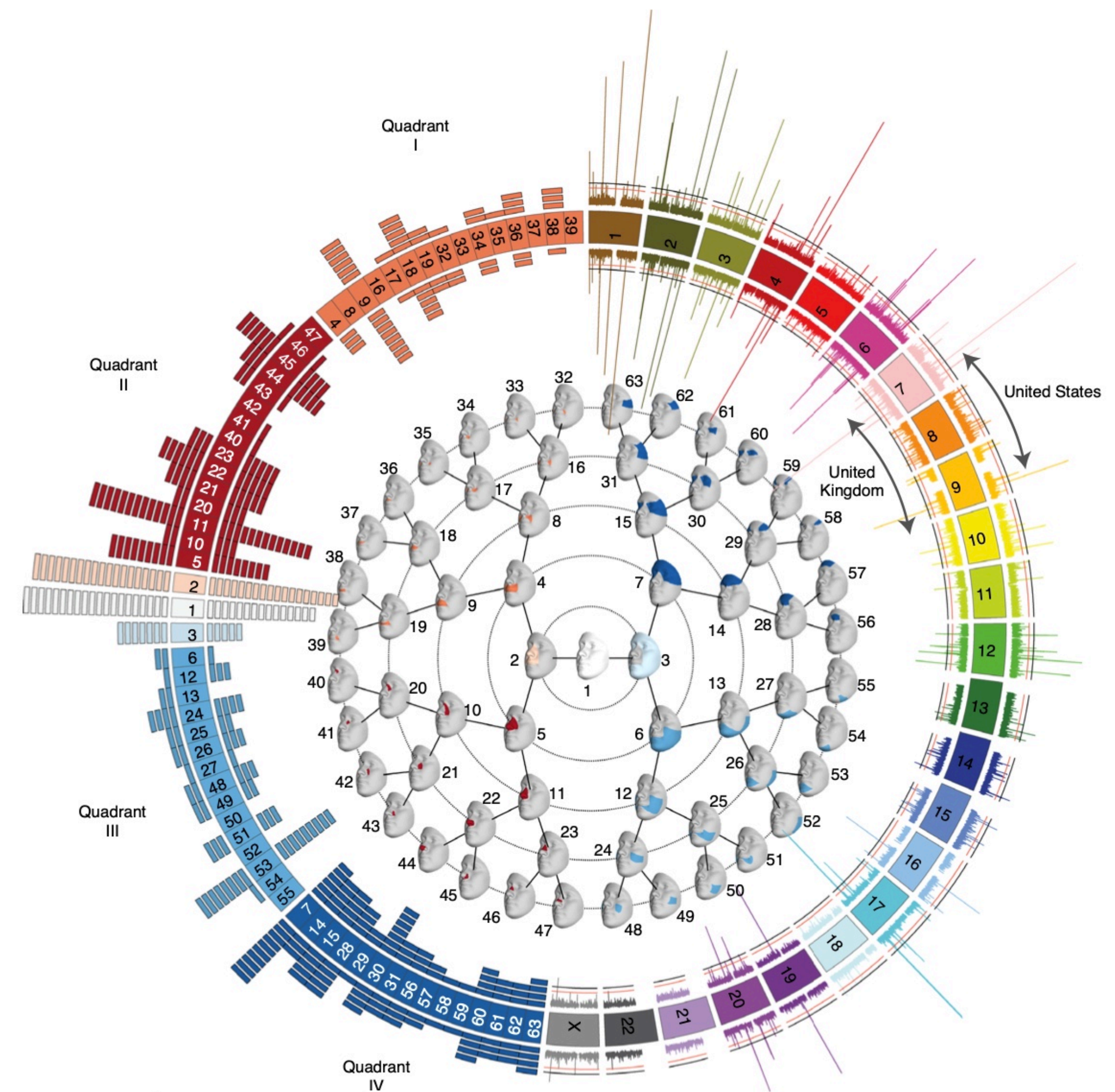
bioRxiv preprint first posted online Mar. 25, 2019; doi: <http://dx.doi.org/10.1101/588020>. The copyright holder for this preprint (which was not peer-reviewed) is the author/funder, who has granted bioRxiv a license to display the preprint in perpetuity. It is made available under a [CC-BY-NC-ND 4.0 International license](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

## Recovery of trait heritability from whole genome sequence data

Pierrick Wainschtein<sup>1</sup>, Deepti P. Jain<sup>2</sup>, Loic Yengo<sup>1</sup>, Zhili Zheng<sup>1</sup>,  
 TOPMed Anthropometry Working Group, Trans-Omics for Precision Medicine Consortium,  
 L. Adrienne Cupples<sup>3</sup>, Aladdin H. Shadyab<sup>4</sup>, Barbara McKnight<sup>2</sup>, Benjamin M. Shoemaker<sup>5</sup>,  
 Braxton D. Mitchell<sup>6,33</sup>, Bruce M. Psaty<sup>7,8</sup>, Charles Kooperberg<sup>9</sup>, Dan Roden<sup>10</sup>, Dawood  
 Darbar<sup>11</sup>, Donna K. Arnett<sup>12</sup>, Elizabeth A. Regan<sup>13</sup>, Eric Boerwinkle<sup>14</sup>, Jerome I. Rotter<sup>15</sup>,  
 Matthew A. Allison<sup>16</sup>, Merry-Lynn N. McDonald<sup>17</sup>, Mina K Chung<sup>18</sup>, Nicholas L. Smith<sup>7,8,34</sup>,  
 Patrick T. Ellinor<sup>19,20</sup>, Ramachandran S. Vasan<sup>3</sup>, Rasika A. Mathias<sup>21</sup>, Stephen S. Rich<sup>22</sup>,  
 Susan R. Heckbert<sup>7</sup>, Susan Redline<sup>23</sup>, Xiuqing Guo<sup>15</sup>, Y.-D Ida Chen<sup>15</sup>, Ching-Ti Liu<sup>24</sup>,  
 Mariza de Andrade<sup>35</sup>, Lisa R. Yanek<sup>37</sup>, Christine M. Albert<sup>19,25,26</sup>, Ryan D. Hernandez<sup>27,36</sup>,  
 Stephen T. McGarvey<sup>28</sup>, Kari E. North<sup>29</sup>, Leslie A. Lange<sup>30</sup>, Bruce S. Weir<sup>2</sup>, Cathy C.  
 Laurie<sup>2</sup>, Jian Yang<sup>1,31,32,\*</sup>, Peter M. Visscher<sup>1,32,\*</sup>

# Architektura genetyczna

- Typowe współczesne badania cech wieloczynnikowych identyfikują tzw. “architekturę genetyczną” cechy
- Lista polimorfizmów powiązanych z daną cechą
- Identyfikacja kluczowych genów
- Identyfikacja silnych sygnałów epistazy
- Nadal brak modelu relacji genotyp-fenotyp



## Insights into the genetic architecture of the human face

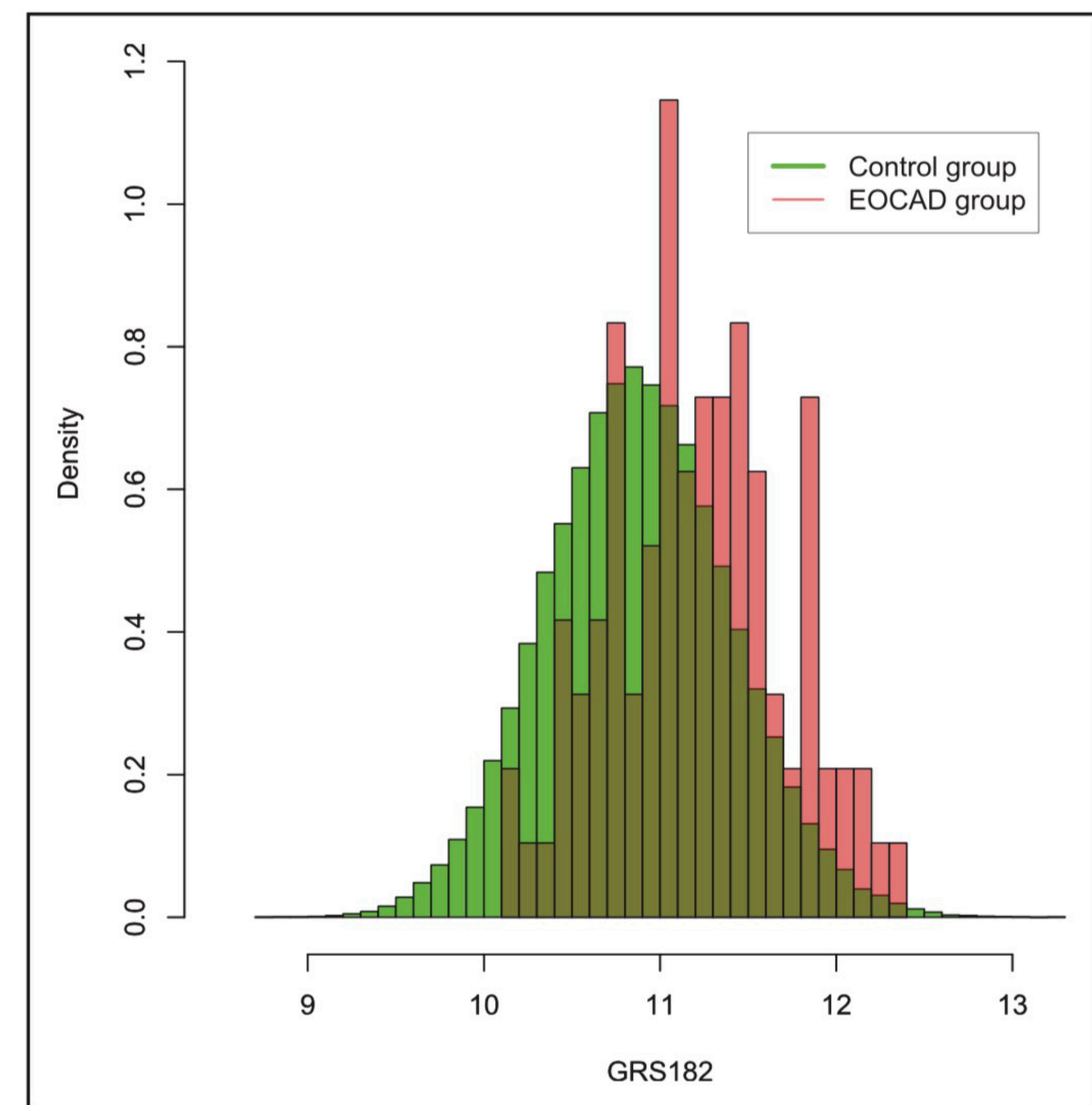
*Nature Genetics* 53, 45–53(2021)

Julie D. White<sup>1,19</sup>, Karlijne Indenleef<sup>2,3,19</sup>, Sahin Naqvi<sup>4,5</sup>, Ryan J. Eller<sup>6</sup>, Hanne Hoskens<sup>3,7</sup>, Jasmien Roosenboom<sup>8</sup>, Myoung Keun Lee<sup>8</sup>, Jiarui Li<sup>2,3</sup>, Jaaved Mohammed<sup>4</sup>, Stephen Richmond<sup>9</sup>, Ellen E. Quillen<sup>10,11</sup>, Heather L. Norton<sup>12</sup>, Eleanor Feingold<sup>13</sup>, Tomek Swigut<sup>4</sup>, Mary L. Marazita<sup>8,13</sup>, Hilde Peeters<sup>7</sup>, Greet Hens<sup>14</sup>, John R. Shaffer<sup>8,13</sup>, Joanna Wysocka<sup>4,15,16</sup>, Susan Walsh<sup>6</sup>, Seth M. Weinberg<sup>8,13,17</sup>, Mark D. Shriver<sup>1</sup> and Peter Claes<sup>2,3,7,18</sup>

The human face is complex and multipartite, and characterization of its genetic architecture remains challenging. Using a multivariate genome-wide association study meta-analysis of 8,246 European individuals, we identified 203 genome-wide-significant signals (120 also study-wide significant) associated with normal-range facial variation. Follow-up analyses indicate that the regions surrounding these signals are enriched for enhancer activity in cranial neural crest cells and craniofacial tissues, several regions harbor multiple signals with associations to different facial phenotypes, and there is evidence for potential coordinated actions of variants. In summary, our analyses provide insights into the understanding of how complex morphological traits are shaped by both individual and coordinated genetic actions.

# Wielogenowe współczynniki ryzyka

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

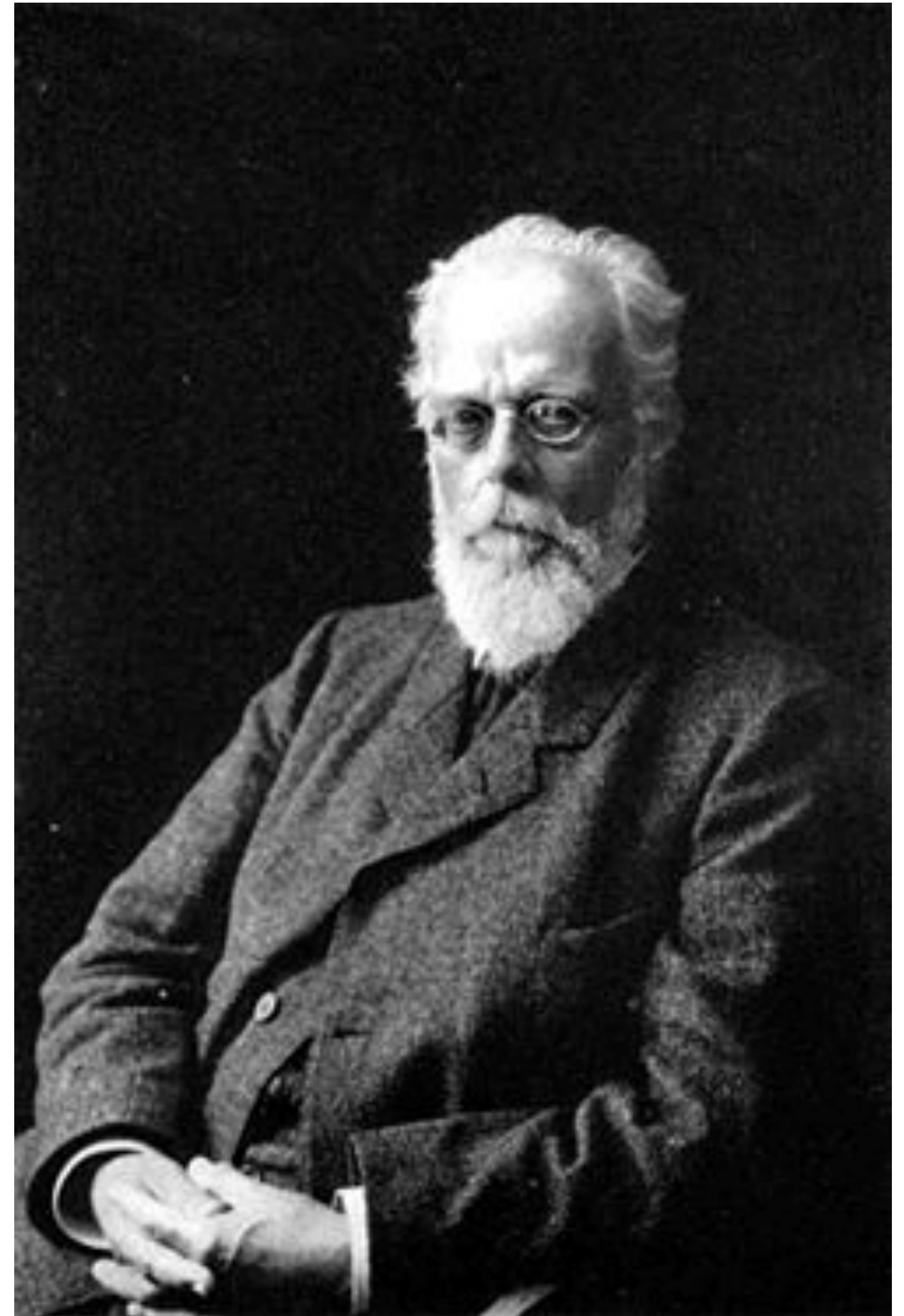


# Genetyka nowotworów

# Linia płciowa i soma

---

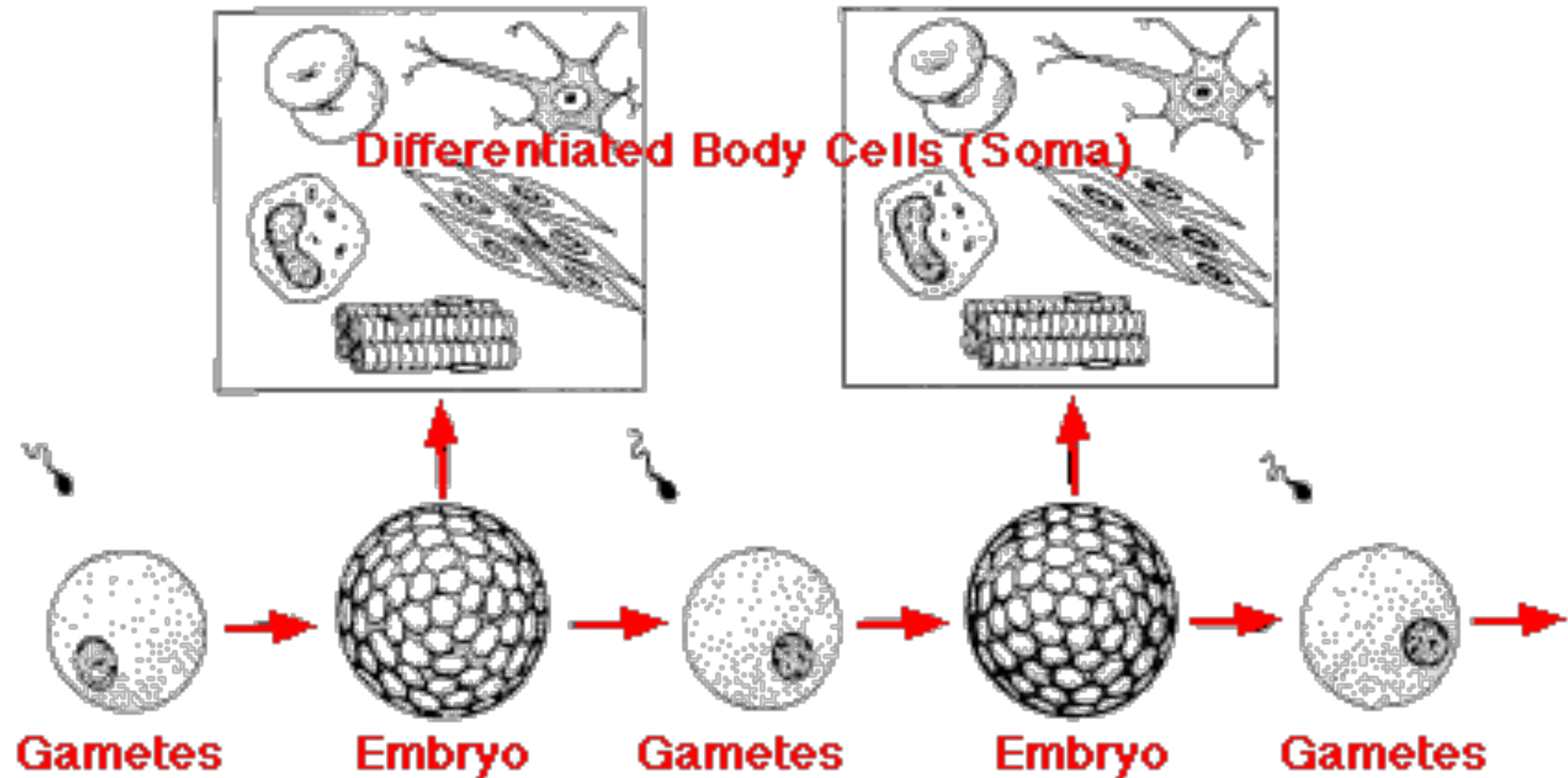
- U zwierząt są dwie grupy komórek
  - somatyczne - budują organizm, ale nie są przekazywane potomstwu
  - linii płciowej (plazmy zarodkowej) – tworzą gamety, ich genom przekazywany jest potomstwu
- Komórki somatyczne mają ograniczoną liczbę podziałów
  - tzw. granica Hayflicka
  - wyjątek – komórki macierzyste (granica zniesiona lub bardzo odsunięta) i **komórki nowotworowe**



August Weismann (1834-1914)

# Linia płciowa i soma

- U człowieka embrion płci żeńskiej oddziela komórki linii płciowej w 15 tygodniu od zapłodnienia (pozostają zatrzymane w profazie I)



# Zjawiska związane ze zmianami w genomie komórek somatycznych

---

- Starzenie się
- Nowotwory

# Choroba nowotworowa

---

- Niekontrolowana proliferacja komórek
- Przerzuty
  - proliferacja bez przerzutów – nowotwór łagodny

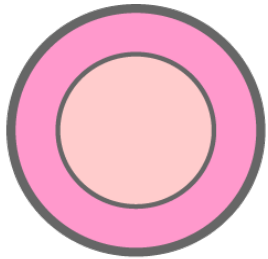
# Nie każdy nowotwór to “rak”

---

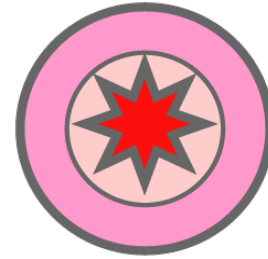
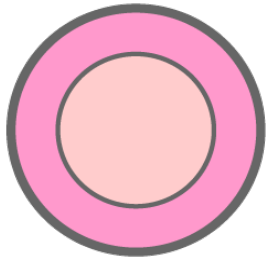
- Rak (*carcinoma*) – nowotwór złośliwy tkanki nabłonkowej
- Mięsak (*sarcoma*) - nowotwór złośliwy tkanki nienabłonkowej (włókniakomięsak, kostniakomięsak itp.)
- Chłoniak (*lymphoma*) - nowotwór złośliwy układu chłonnego
- Białaczka – komórki krwiotwórcze szpiku, różne krwinki białe
- Potworniak (*teratoma*) - nowotwór złośliwy komórek zarodkowych (pluripotencjalnych)
- Glejak (*glioma*) - nowotwór złośliwy komórek glejowych

# Nowotwory są klonalne

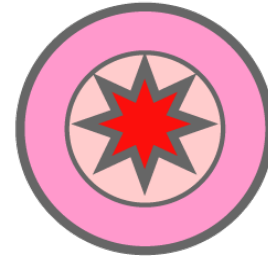
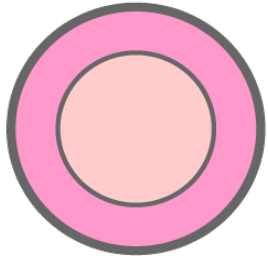
Komórka prawidłowa



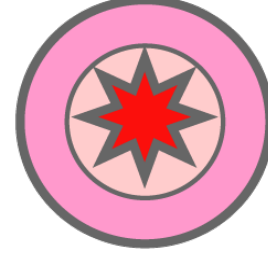
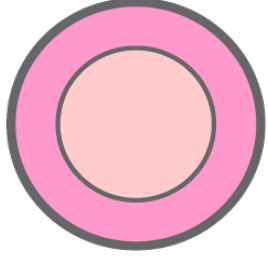
Pierwsza mutacja



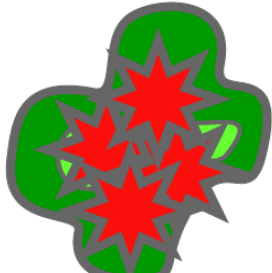
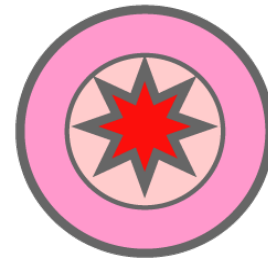
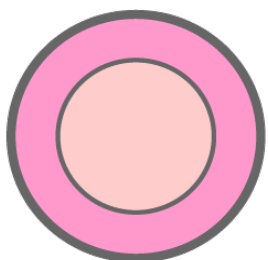
Druga mutacja



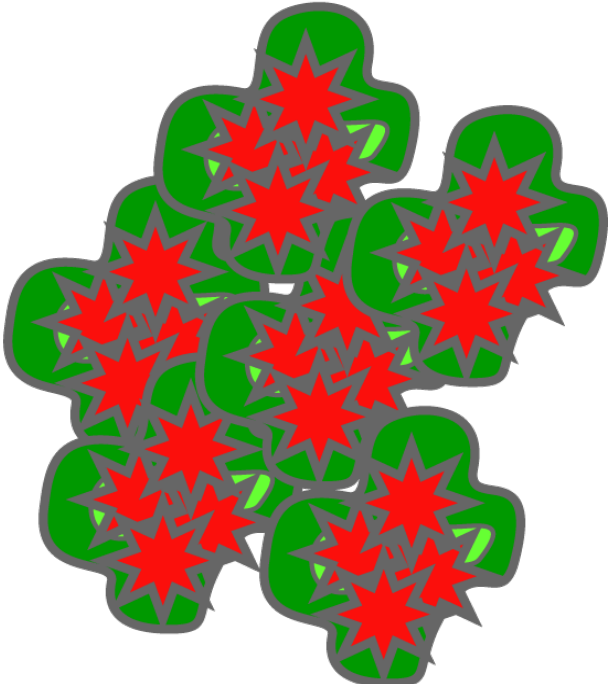
Trzecia mutacja



Kolejne mutacje



Komórki nowotworowe



Arasat by Johannes Veljic © 2014.

# Stany przednowotworowe i nowotworowe

---

- Mutacja
- Hiperplazja (przerost) – zwiększenie liczby komórek
- Dysplazja - zmiany cytologiczne oraz zaburzenia w architekturze tkanki
- Rak *in situ* (guz)
- Rak przerzutowy (złośliwy)



# Etapy rozwoju nowotworu

---

- Inicjacja – aktywacja onkogenów, zmiany ekspresji
- Promocja – utrwalenie zmian genetycznych, destabilizacja genomu
- Progresja – namnażanie *in situ*
- Inwazja – angiogeneza, przełamanie błony podstawnej, infiltracja, wejście do krwiobiegu
- Przerzuty – wtórne ogniska
- Nowotwór jest procesem mikroewolucyjnym – komórki konkurują o zasoby organizmu

# Rozwój nowotworu

- Jedna komórka zaczyna

- Milion komórek rozwija

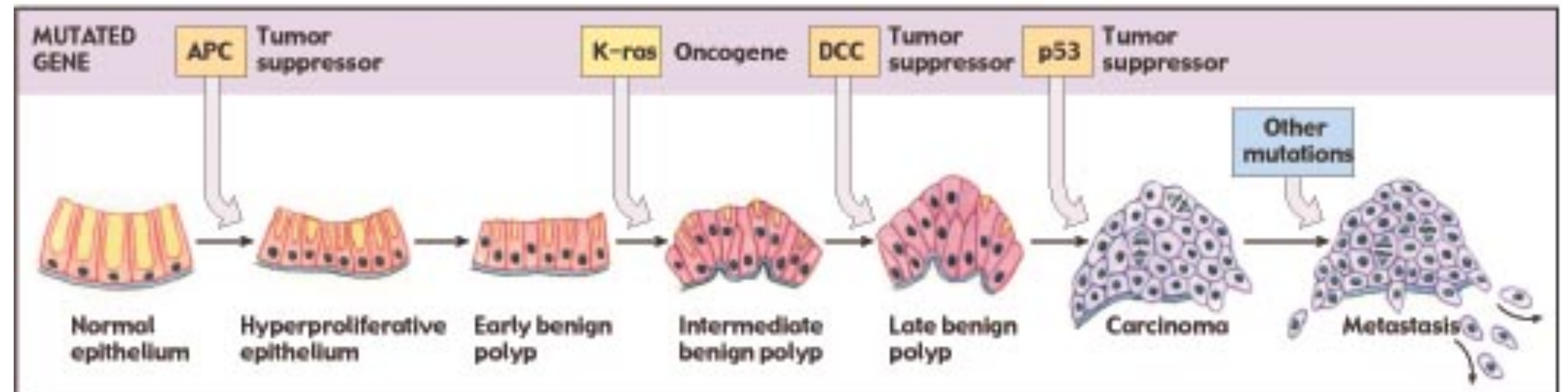
- GUZ 1 mm

- Miliard komórek wykrywa

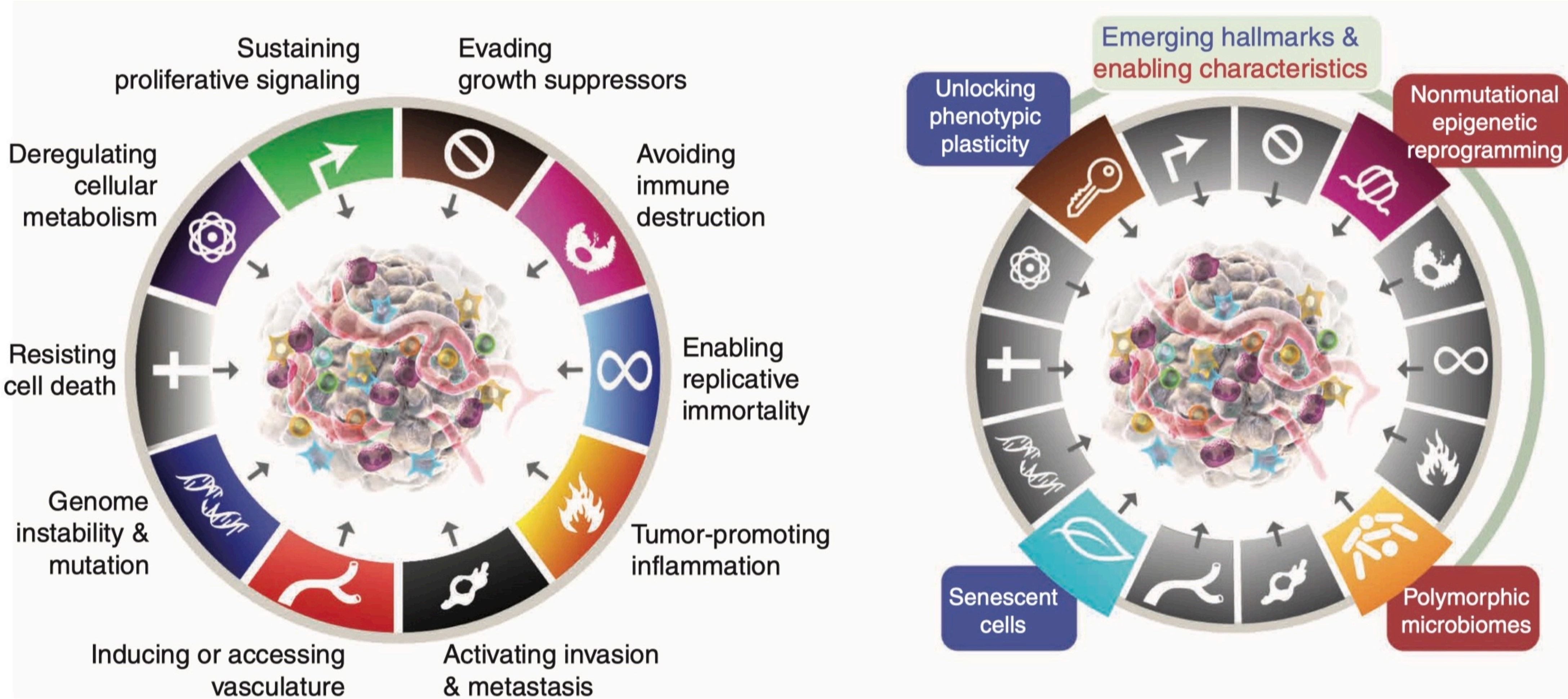
- GUZ 1 cm

- Bilion ( $10^{12}$ ) komórek zabija.

- GUZ 1 kg



# Charakterystyczne cechy komórek nowotworowych



## Hallmarks of Cancer: New Dimensions

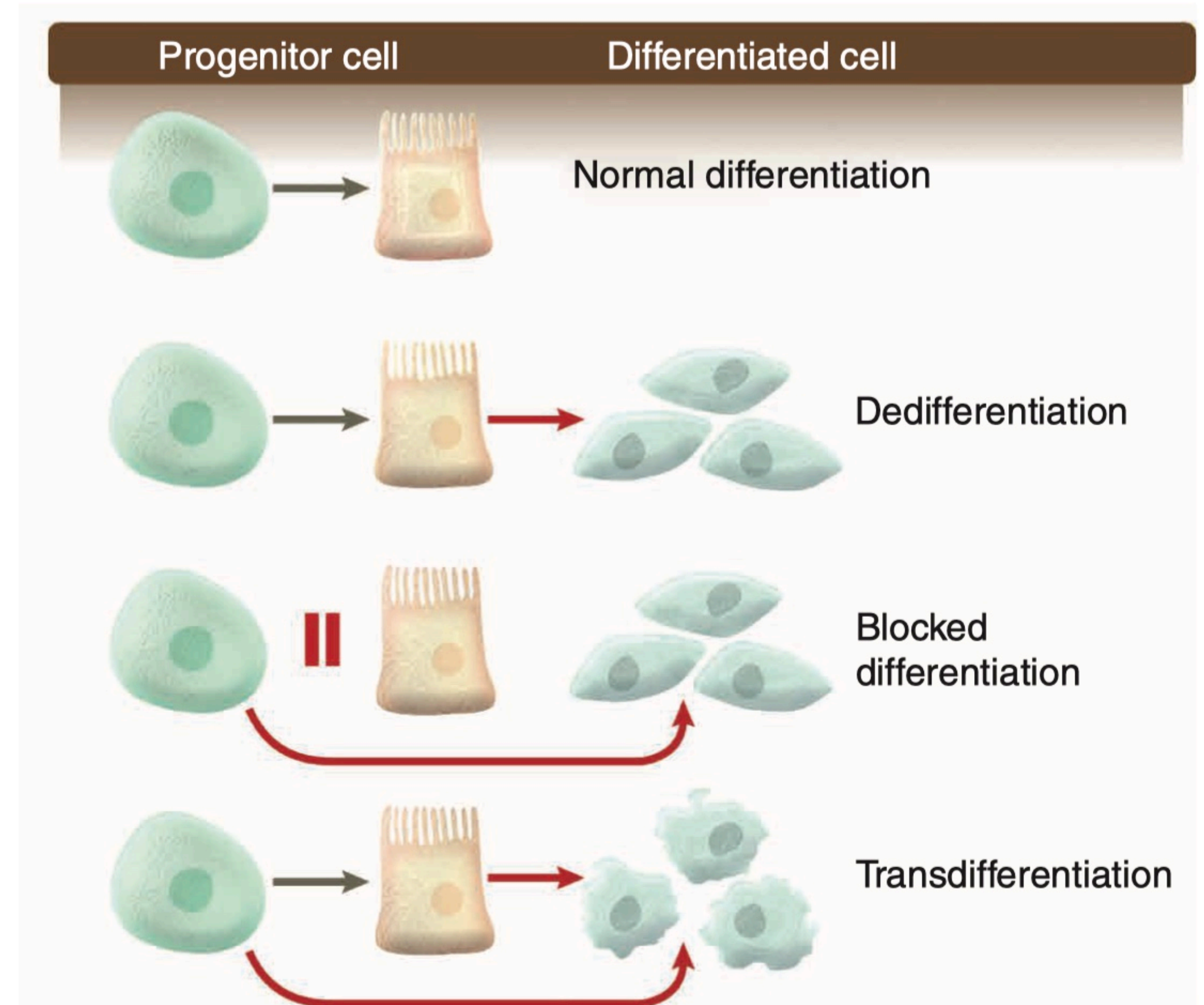
# Komórki nowotworowe

---

- aktywne sygnały podziałowe, nieaktywne sygnały hamujące podziały
- oporność na apoptozę
- unikanie odpowiedzi immunologicznej
- niestabilność genomu
- zniesienie granicy Hayflicka (nieograniczone podziały)

# Komórki nowotworowe

- aktywacja angiogenezy
- fenotyp przerzutów (inwazyjność)
- plastyczność fenotypowa (odwrócenie i zmiany różnicowania, nowotworowe komórki macierzyste)
- zmiana profilu metabolicznego (np. efekt Warburga, zaburzenia mitochondrialne)
- zmiany regulacji epigenetycznej



## Hallmarks of Cancer: New Dimensions

Douglas Hanahan

# Kancerogeneza

---

- Seria kolejnych wydarzeń
  - aktywacja proliferacji – onkogeny
  - dezaktywacja mechanizmów kontrolnych (antyonkogenów)
  - destabilizacja genomu – dalsze mutacje
  - uniknięcie senescencji związanej ze skróceniem telomerów, aktywacja telomerazy
  - zmiana profilu metabolicznego – w tym zmiany w mtDNA
  - dalsze zmiany przy rozwoju guza, angiogeneza, przerzuty itp.
- **Konkretna kolejność zdarzeń różna w różnych nowotworach**

# Niestabilność genomu

---

- Dodatnie sprzężenie zwrotne – mutacje zaburzające kontrolę cyklu mogą destabilizować genom, zwiększając prawdopodobieństwo kolejnych zaburzeń
- Niestabilność genomu jest typowym fenotypem komórki nowotworowej
  - rearanżacje chromosomów
  - zaburzenia rekombinacji
  - mobilizacja ruchomych elementów genetycznych
  - osłabienie mechanizmów wykrywania uszkodzeń DNA
  - **utrata mechanizmów zatrzymujących cykl komórkowy przy uszkodzeniach genomu**

# Nowotwory - genetyka i przyczyny

---

- Mutacje somatyczne – zaburzenie genetyczne, ale nie dziedziczne
  - karcynogeny – przeważnie zwiększają częstość mutacji
- Genetyczne czynniki ryzyka
  - Genotyp wpływa na **ryzyko** zachorowania, ale nie na zasadzie sprawczości
  - Dziedziczenie wieloczynnikowe!
- Dziedziczone zespoły podatności na określone nowotwory
  - Dziedziczne mutacje o wysokiej penetracji (sprawcze)



# Nowotwory - genetyka i przyczyny

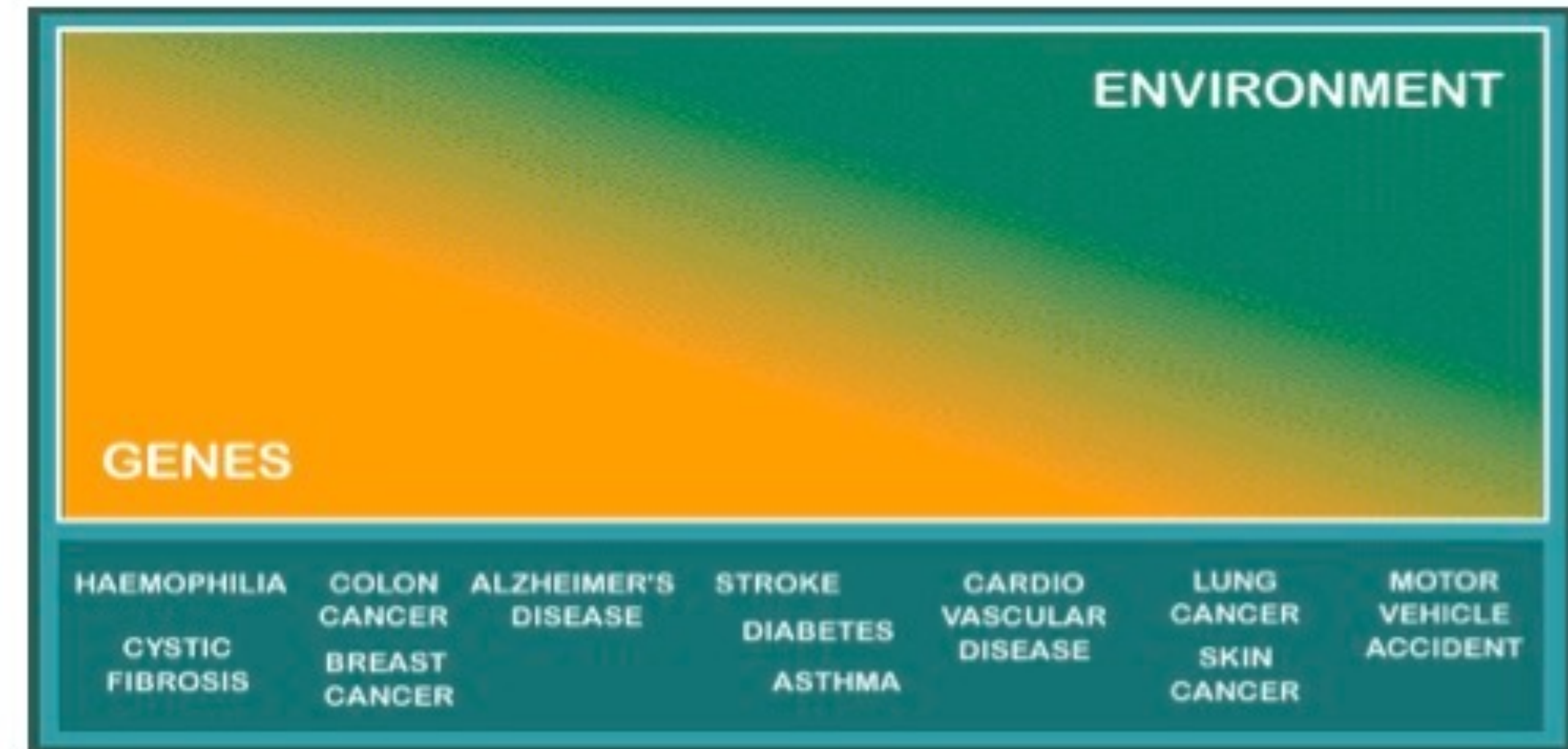
---

- Onkogenne wirusy i bakterie
  - różne mechanizmy molekularne
- Procesy fizjologiczne
  - np. przewlekły stan zapalny

# Nowotwory - geny i środowisko

---

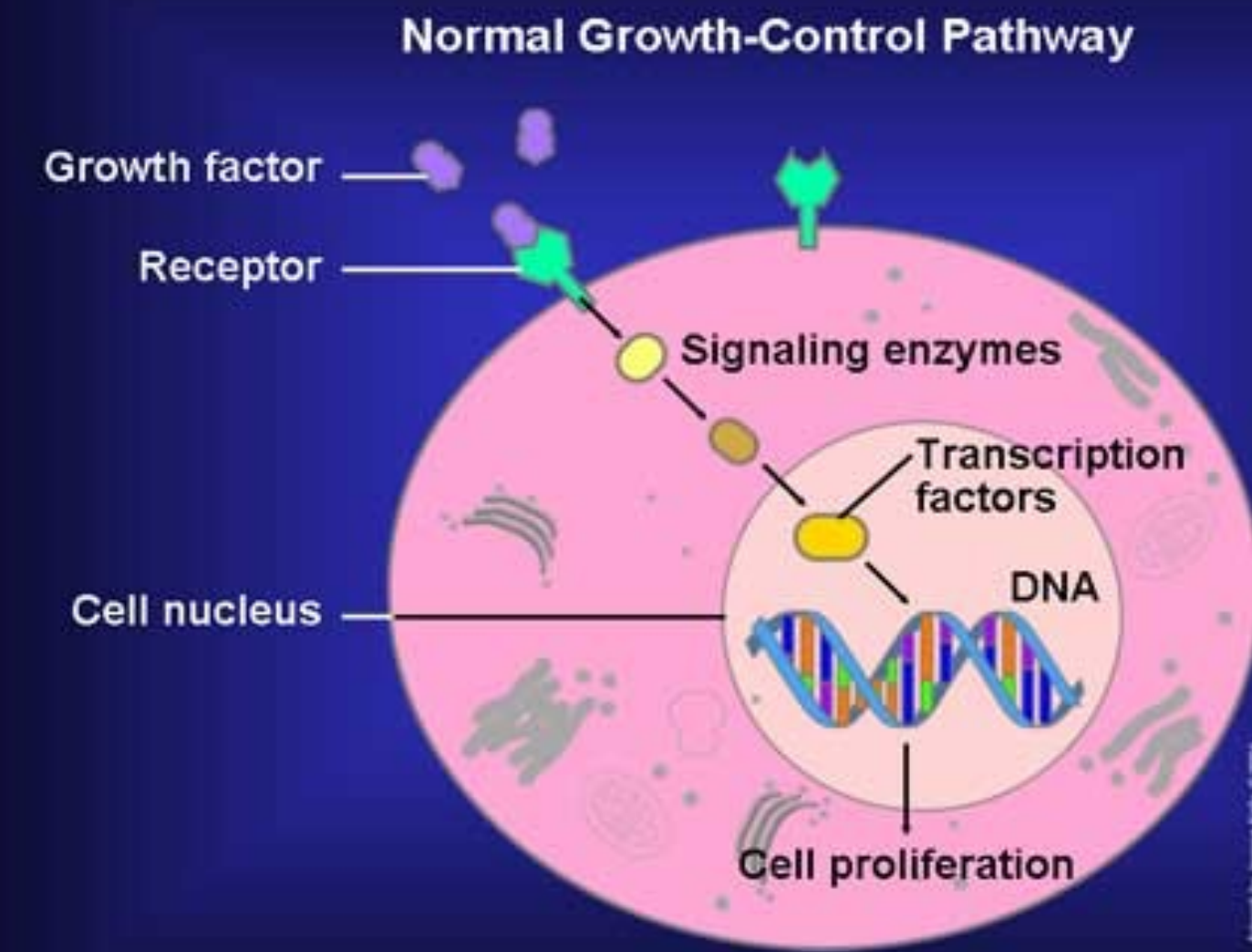
- W różnych nowotworach udział czynnika dziedzicznego i środowiskowego jest różny
- Przeważnie środowiskowe:
  - czerniak (UV)
  - rak płuca (zanieczyszczenia powietrza, palenie)
  - rak żołądka (*H. pylori*)
  - rak szyjki macicy (HPV)
- Duży udział genów:
  - rak piersi
  - rak okrężnicy



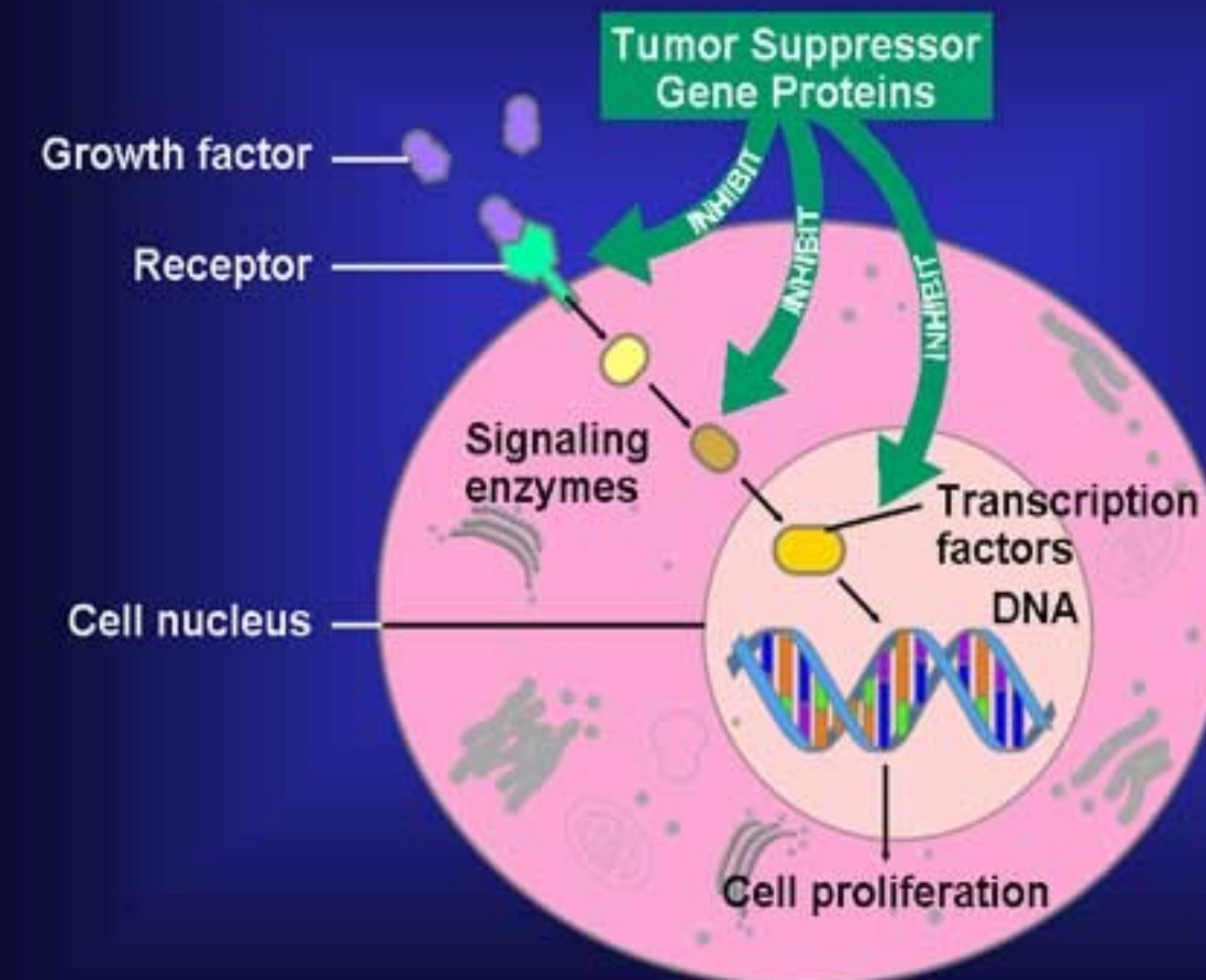
# Mechanizmy komórkowe

- Czynniki kontroli podziałów
- **pozytywnej - protoonkogeny/onkogeny**
- **negatywnej - supresory nowotworów (antyonkogeny)**

## Proto-Oncogenes and Normal Cell Growth



## Tumor Suppressor Genes Act Like a Brake Pedal



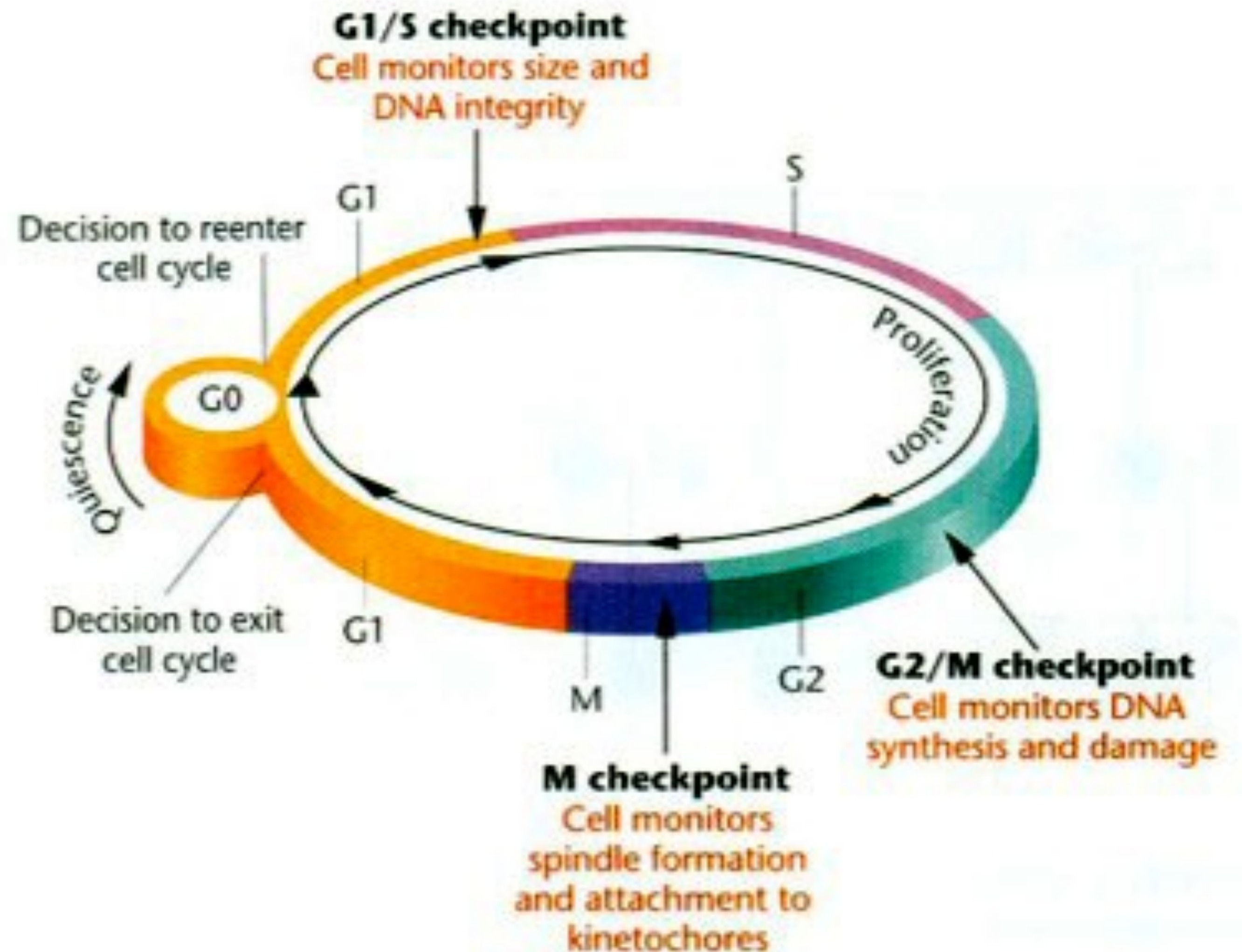
# Zarys genetyki nowotworów

---

- Genetyczna kontrola podziałów komórki
  - Czynniki regulacji dodatniej - **protoonkogeny**
    - nowotworom sprzyjają mutacje neomorficzne i hipermorficzne - zmutowane allele to **onkogeny**
    - np. czynniki wzrostu i ich receptory, elementy szlaków przekazywania sygnału (np. kinazy białkowe, białka G), czynniki transkrypcyjne
  - Czynniki regulacji negatywnej – **antyonkogeny (supresory nowotworów)**
    - nowotworom sprzyjają mutacje nullomorficzne i hipomorficzne
    - np. p53, Rb
- Zapewnienie stabilności genomu
  - **naprawa DNA, kontrola rekombinacji**

# Zaburzenia kontroli cyklu komórkowego

- Komórki spoczynkowe – faza G0
- Komórki dzielące się – cykl z 3 punktami kontrolnymi
- Większość odróżnicowanych komórek wchodzi w G0
- Komórki nowotworowe nie wchodzi w G0
- Przyczyną jest często zaburzenie kaskady sygnału wzrostu (czynniki wzrostu)



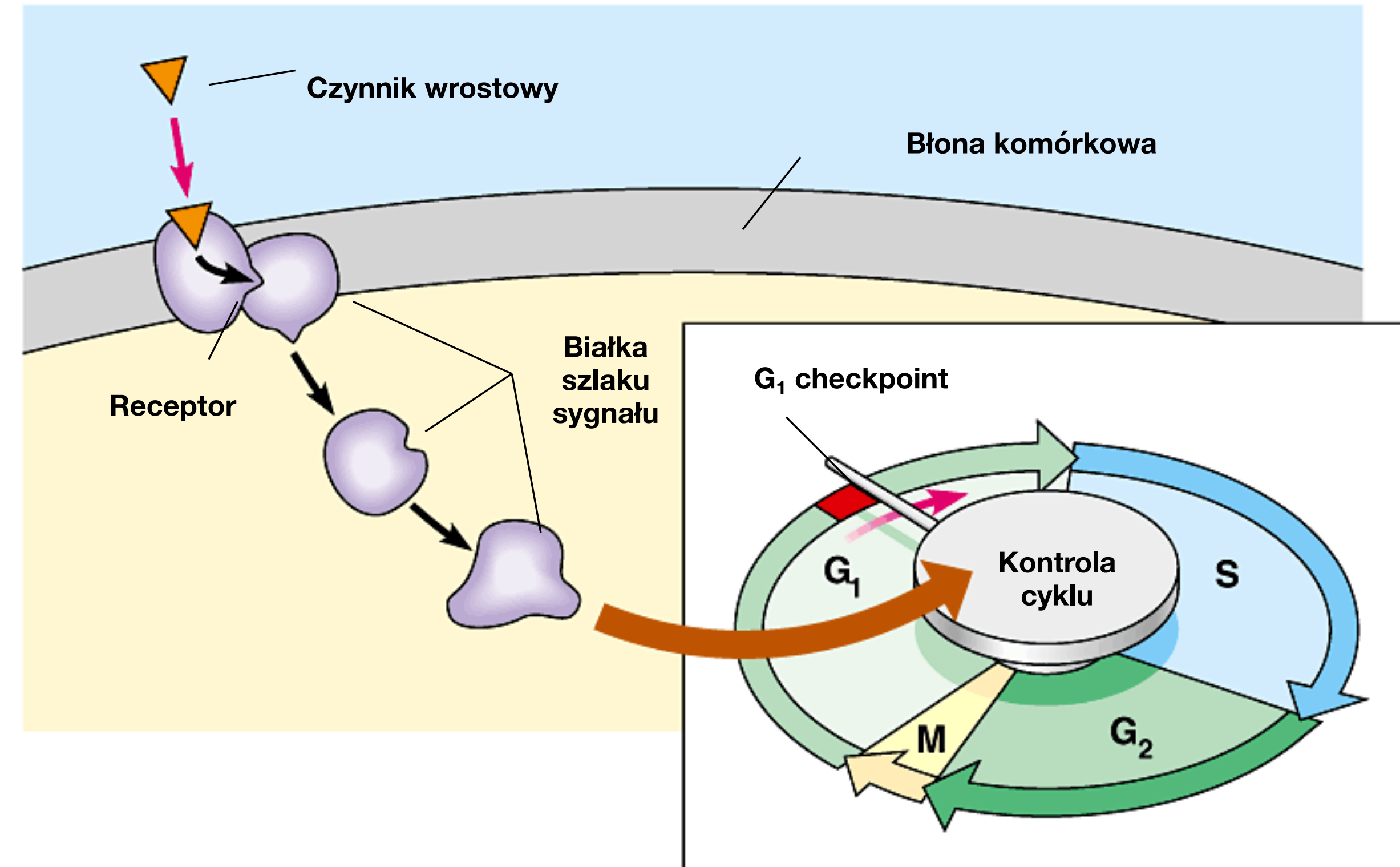
# Onkogeny

---

- Geny, których produkty stymulują patologiczne podziały komórek
- Zmutowane allele protoonkogenów - genów z genomu komórki
- Geny niesione przez patogeny (wirusy, bakterie)
  - zmutowane allele protoonkogenów
  - onkogeny specyficzne dla patogenów

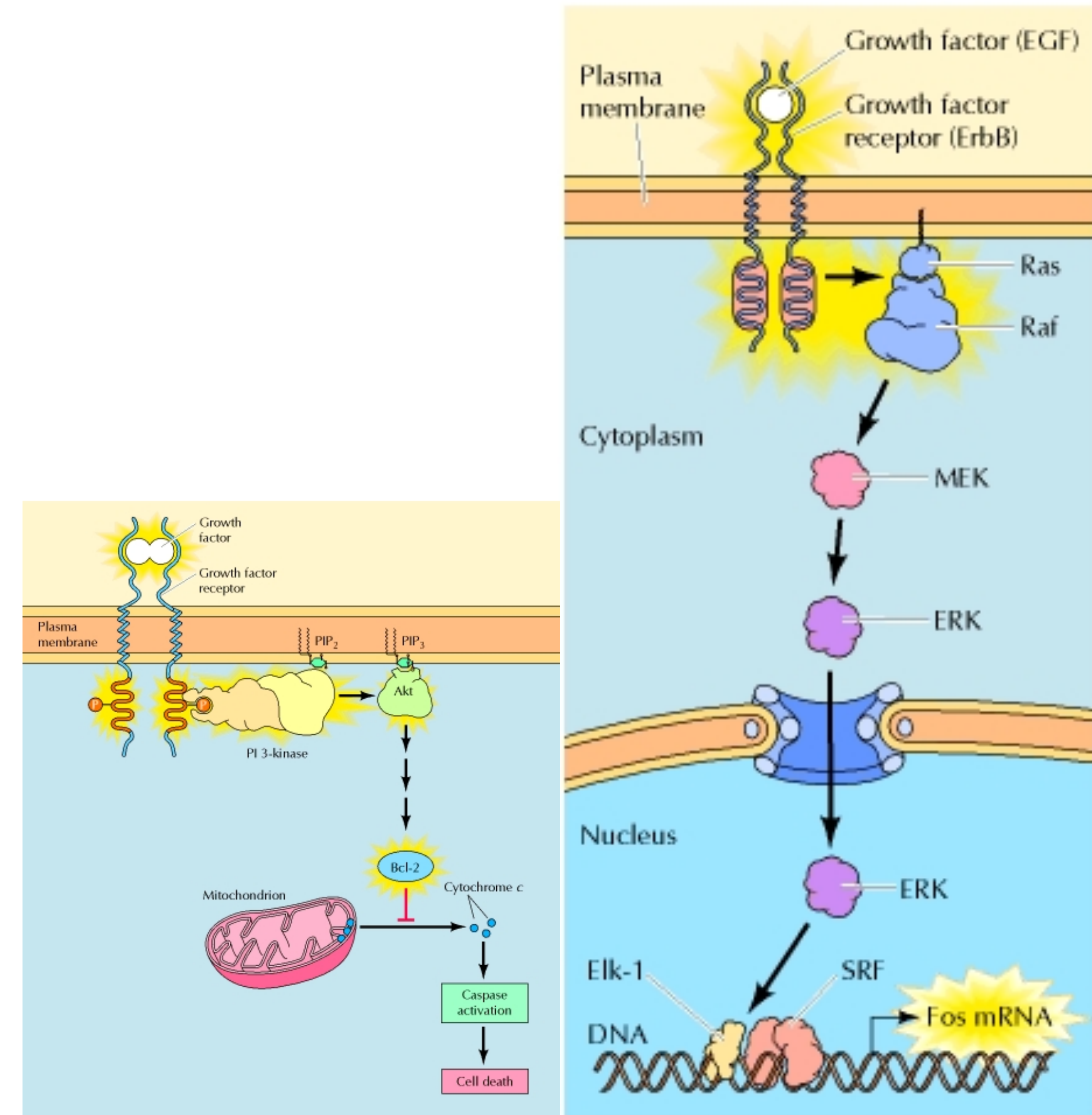
# Protoonkogeny i onkogeny

- czynniki dodatniej kontroli podziałów
- **onkogen** – allel zmutowany, **protoonkogen** – prawidłowy
- nowotworom sprzyjają mutacje **neomorficzne** i **hipermorficzne** powodujące aktywację
- zwykle mutacje dominujące
- mutacje somatyczne, sporadycznie dziedziczne



# Protoonkogeny i onkogeny

- kodują przykładowo:
  - czynniki wzrostu i ich receptory
  - elementy szlaków przekazywania sygnału (np. kinazy białkowe, białka G)
  - czynniki transkrypcyjne
  - negatywne regulatory apoptozy

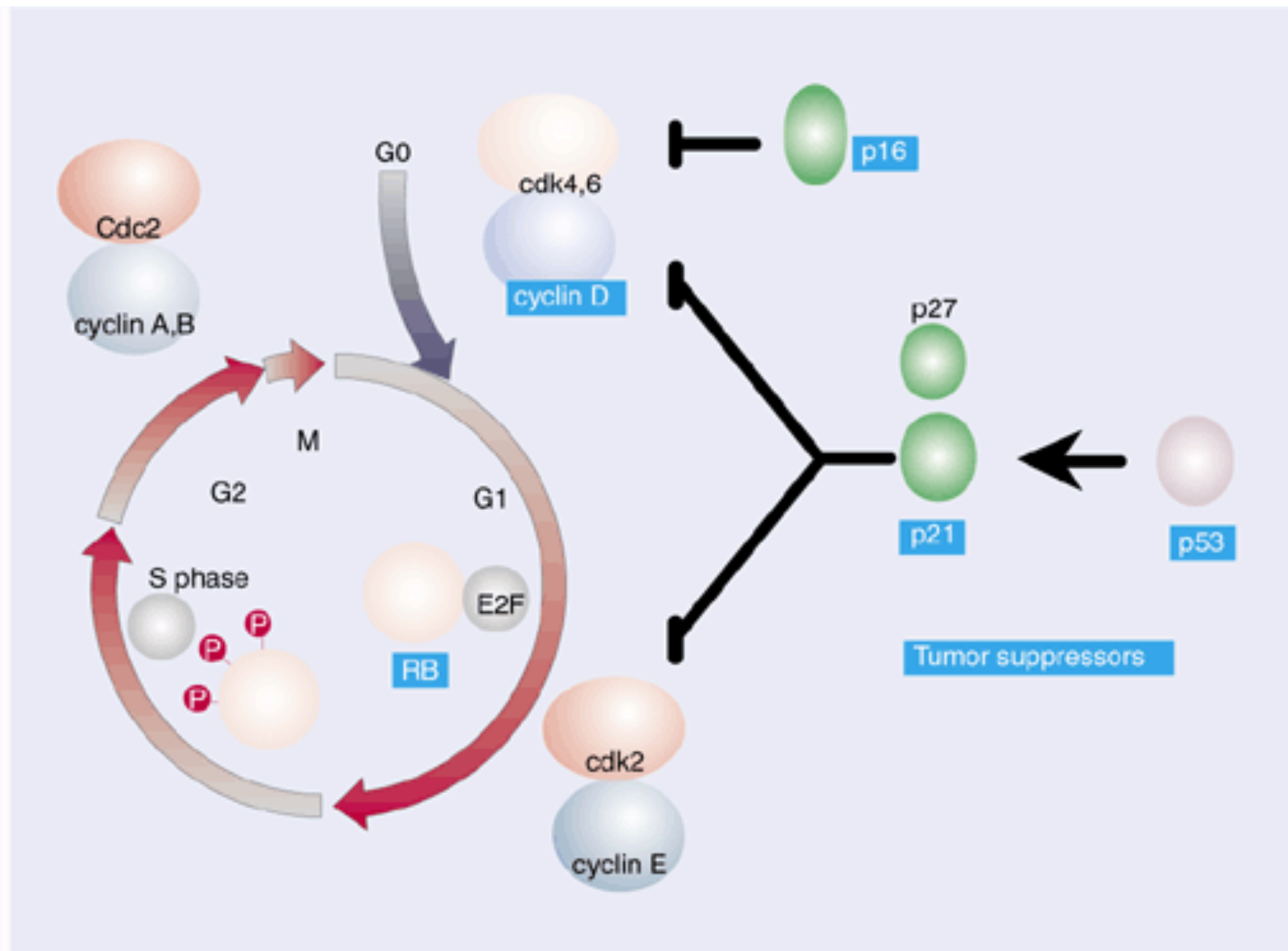




# Antyonkogeny (supresory nowotworów)

- Czynniki **negatywnej** kontroli podziałów
- nowotworom sprzyjają mutacje **nullomorficzne** i **hipomorficzne** - inaktywujące
- np. p53, pRb
- mutacje somatyczne i niekiedy odziedziczone

**Figure 28.23**  
Several components concerned with G0/G1 or G1/S cycle control are found as tumor suppressors.



# Ile jest protoonkogenów i antyonkogenów?

---

- Zidentyfikowano ~600 protoonkogenów ludzkich, z czego ~ 100 to najbardziej znane i często zmutowane w nowotworach
- Zidentyfikowano ~700-800 supresorów nowotworów, z czego ~15 to najbardziej znane i często zmutowane w nowotworach
  - w tym ~80 miRNA

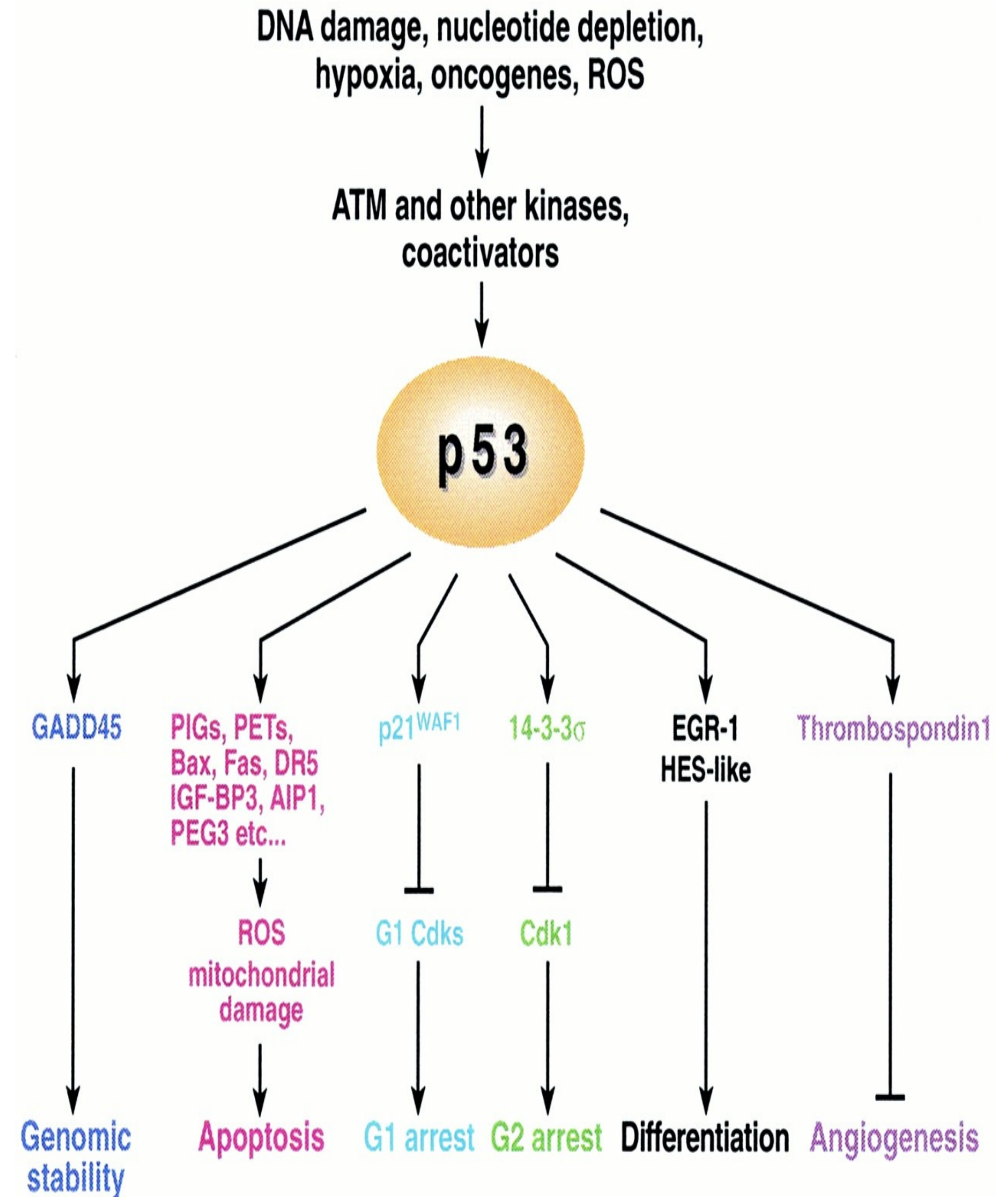
Źródła:

<http://www.uniprot.org/uniprot/?query=keyword:KW-0656>

<http://bioinfo.mc.vanderbilt.edu/TSGene/>

# p53

- gen *TP53* zmutowany w większości nowotworów
- Działa jako tetramer - uszkodzenie jednego allelu częściowo osłabia funkcje i destabilizuje genom
- “Strażnik genomu”
  - aktywacja naprawy DNA
  - zatrzymanie cyklu (G1/S) przy uszkodzonym DNA
  - inicjacja apoptozy



# p53 - strážnik genomu

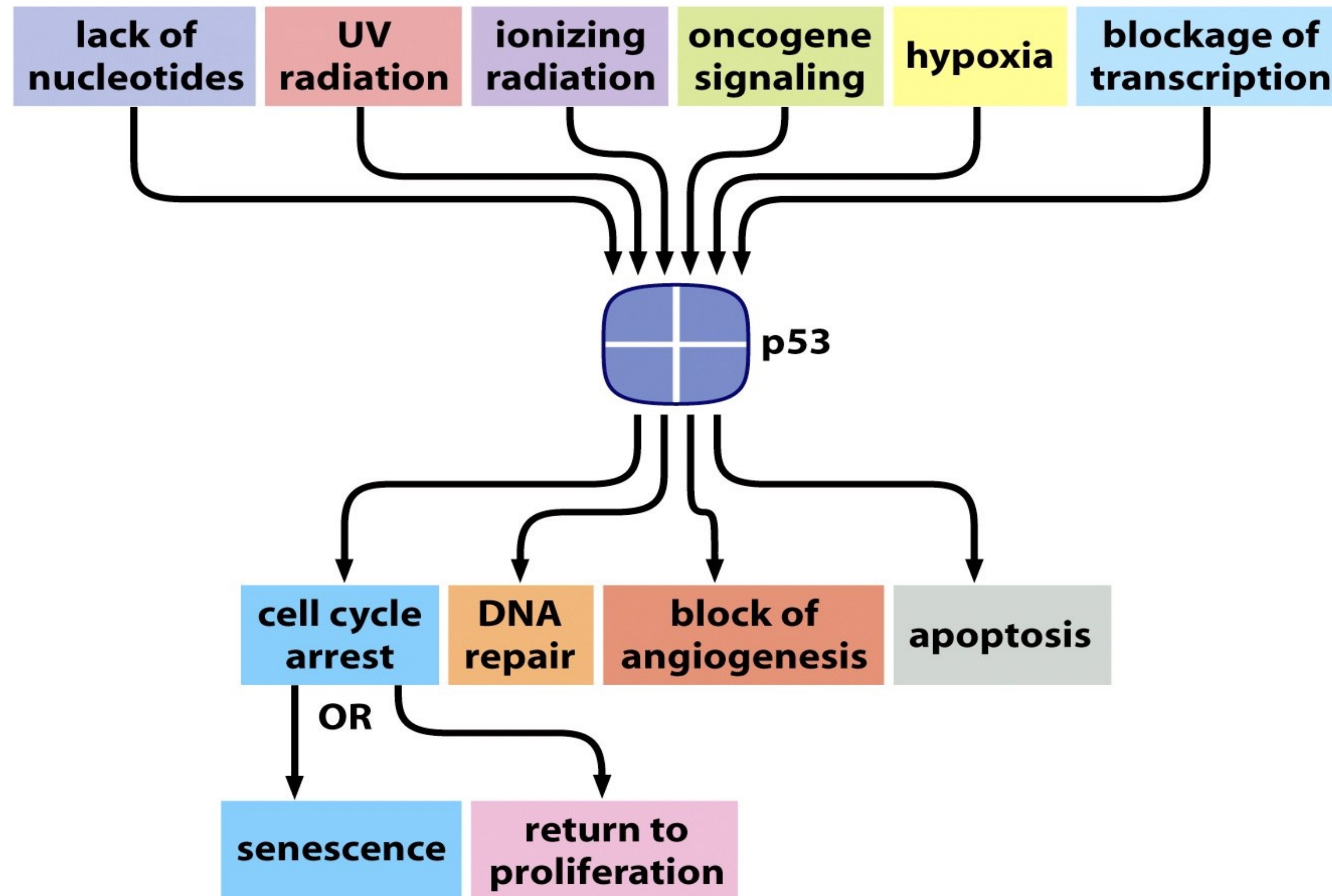
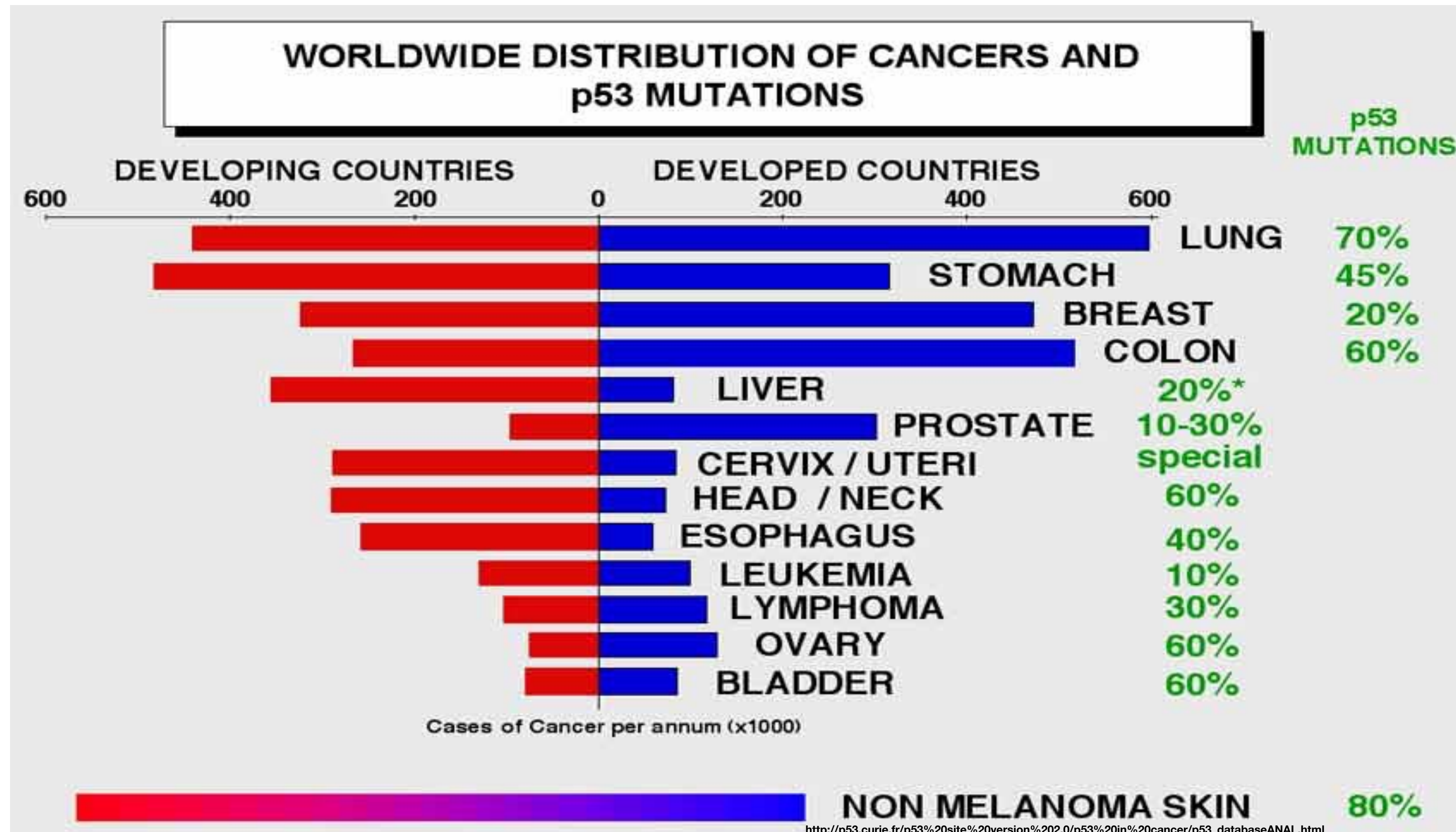


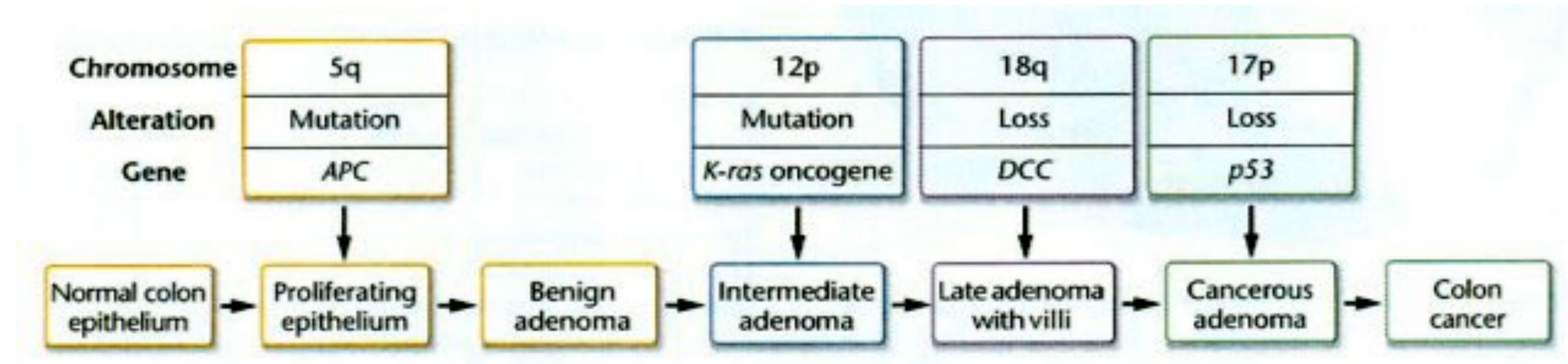
Figure 9-8 The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

# Mutacje *TP53*



# Przykłady zaburzeń w nowotworach

- Aktywacja onkogenów
- Inaktywacja supresorów nowotworów
- Zaburzenia naprawy DNA/stabilności genomu
- Aktywacja telomerazy



# Mutacje mtDNA w nowotworach

---

- Komórki nowotworowe charakteryzują się przejściem z metabolizmu tlenowego (oddychanie) na beztlenowy (glikoliza) – **efekt Warburga** (1936, 1956)
- W komórkach nowotworowych często obserwowane są mitochondrialne mutacje somatyczne nie występujące w prawidłowej tkance tego samego pacjenta.
  - polimorfizmy
  - mutacje upośledzające działanie mitochondriów
- Przyczyna (selekcja) czy skutek uboczny (dryf)?

# Mutacje w nowotworach

---

- Kierujące, napędzające ("*driver*") - fenotyp mutacji przyczynia się do zmian komórki (transformacja nowotworowa)
- Towarzyszące ("*passenger*") - powstają w wyniku niestabilności genomu i szybkich podziałów, ale nie mają wpływu na rozwój nowotworu



# Dziedziczne zespoły podatności na określone nowotwory

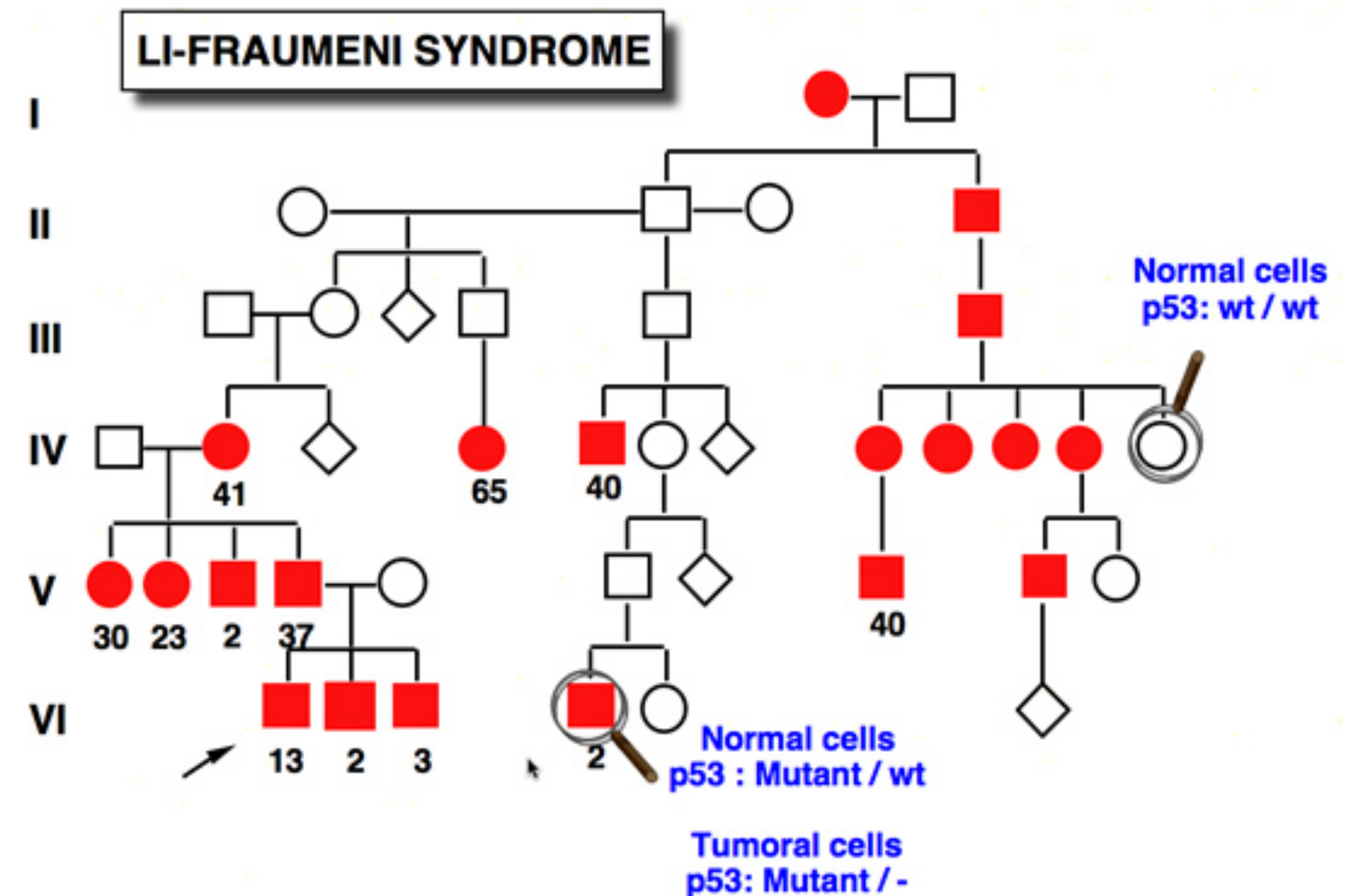
---

- heterozygotyczne mutacje antyonkogenów
  - p53 – zespół Li-Fraumeni
  - Rb – retinoblastoma (siatkówczak)
- Mutacje genów związanych z naprawą DNA i rekombinacją
  - *BRCA1*, *BRCA2* w raku piersi (<10% przypadków)
  - HNPCC (rak jelita grubego)
- Mutacje zmieniające profil metaboliczny
  - np. SDH (dehydrogenaza bursztynianowa)



# Zespół Li-Fraumeni

- Rzadki (~60 rodzin w USA, ok. 400 osób)
- Dziedziczony jako cecha dominująca z niepełną penetracją
- Liczne nowotwory w wieku dziecięcym
- Mutacje p53 (heterozygota 85-90% ryzyko nowotworu)

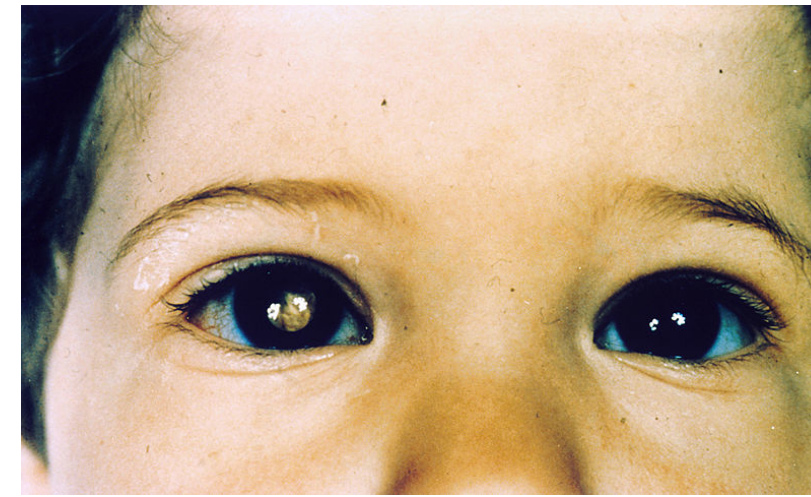


VI-1: OSTEOSARCOMA (13) - BRAIN TUMOR (25)  
VI-3: SCHWANNOMA (3) - OSTEOSARCOMA (13)  
V-2: LEIOMYOSARCOMA (23) - BILATERAL BREAST CANCER (25)

# Retinoblastoma (siatkówczak)

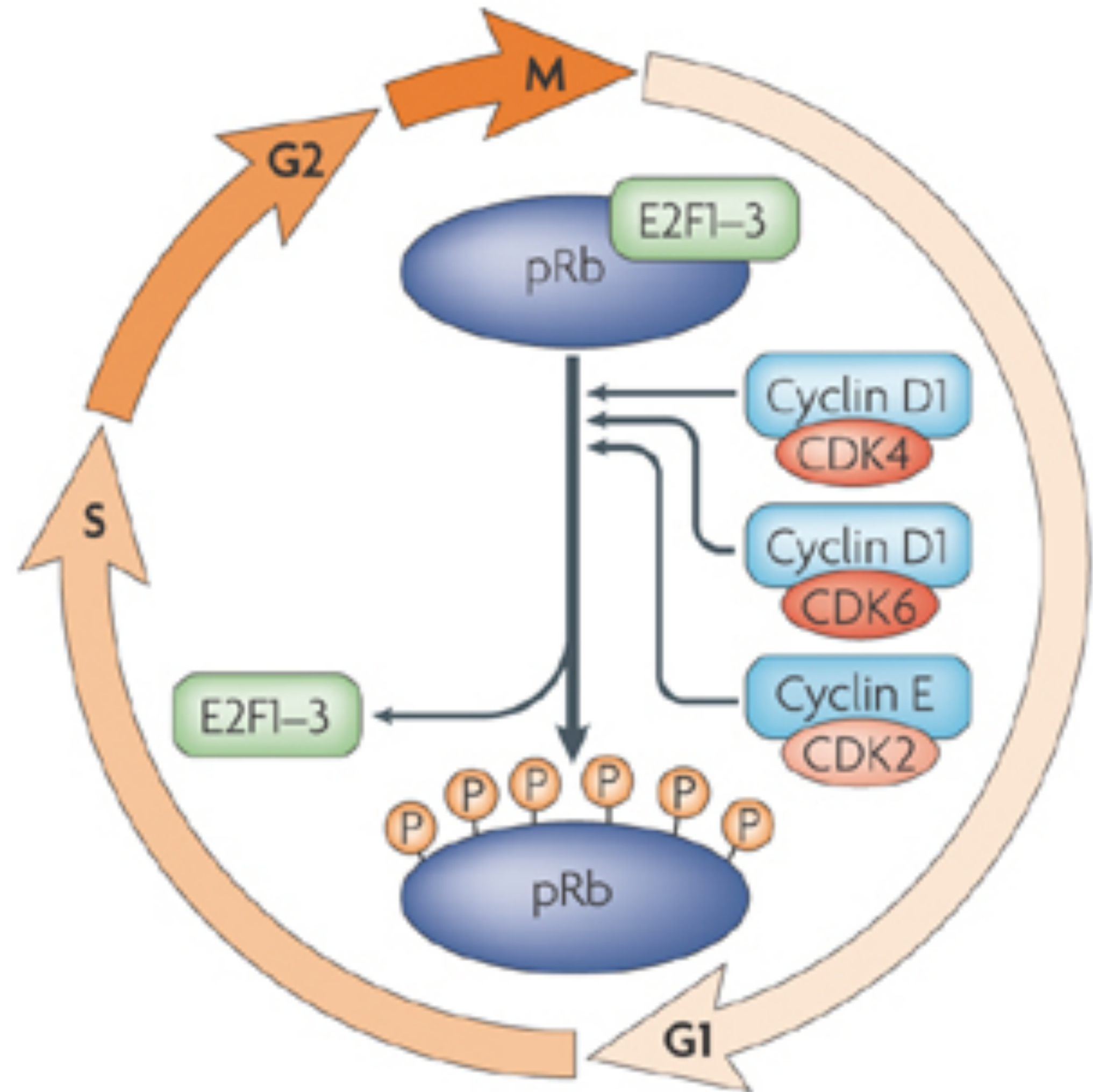
---

- Rzadki (1/15 000) nowotwór siatkówki u dzieci
- Postać sporadyczna (55%) i dziedziczna (45%)
- Postać dziedziczna – mutacje genu Rb
- białko pRb – antyonkogen, kontrola cyklu komórkowego
  - W dzielących się komórkach hamuje przejście G1/S przy uszkodzonym DNA i aktywuje apoptozę
  - W komórkach spoczynkowych blokuje wyjście z G0, ale nie aktywuje apoptozy



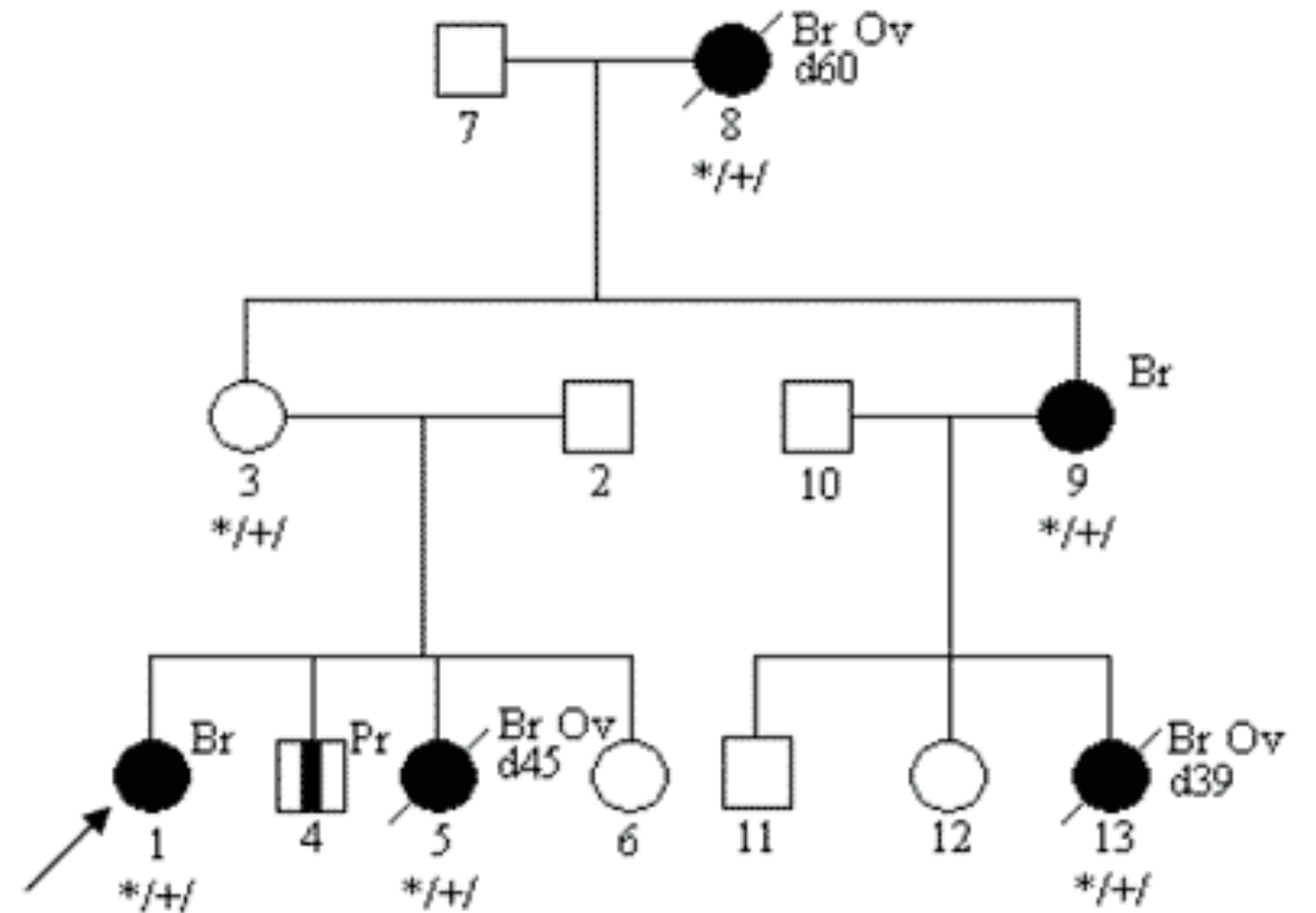
# pRb w regulacji cyklu

- Hamuje cykl komórkowy wiążąc czynniki transkrypcyjne E2F aktywujące fazę S
- Fosforylacja pRb (kinazy CDK) odblokowuje wejście w fazę S



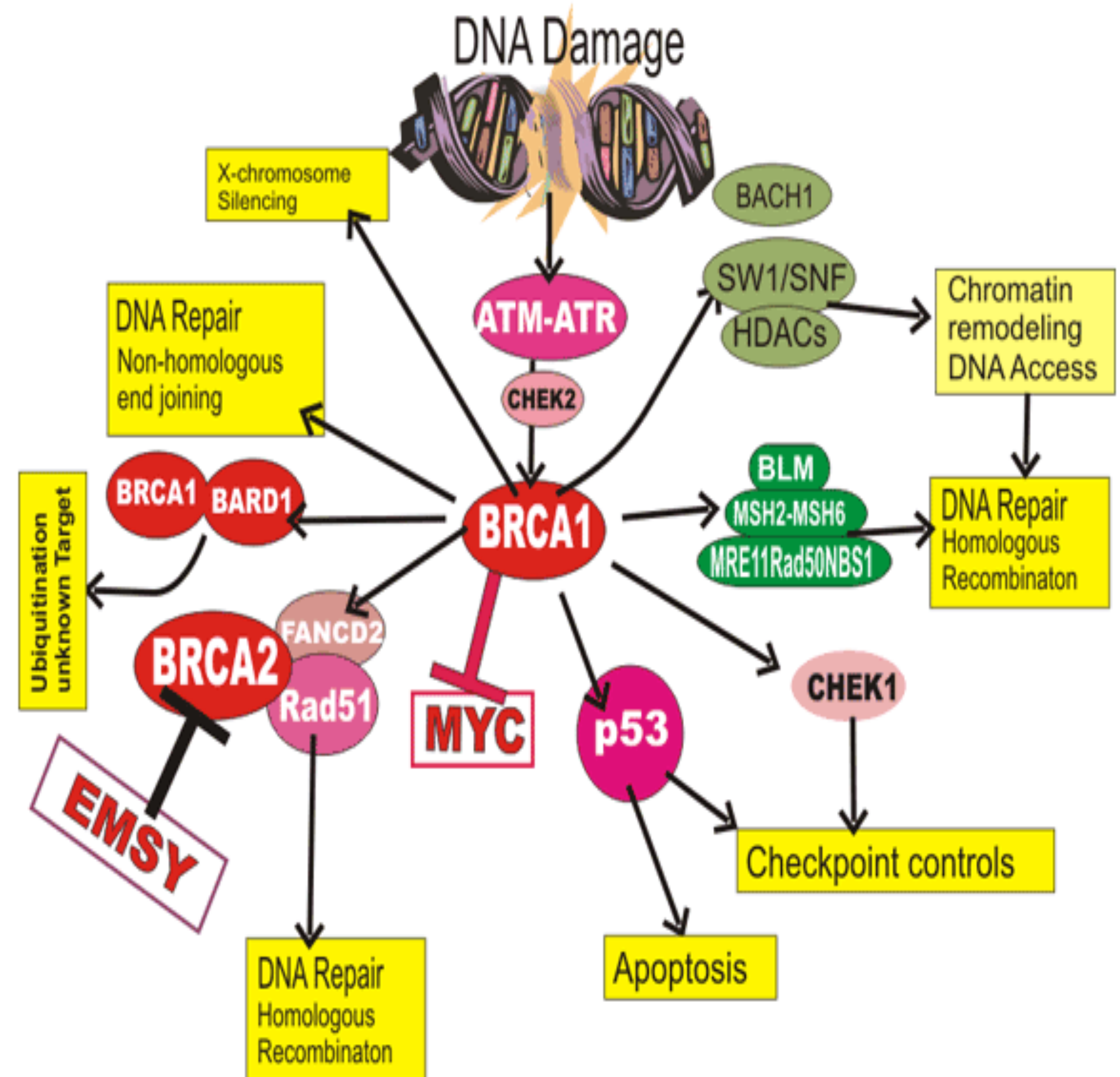
# Rak piersi

- Większość przypadków to przypadki pojedyncze, niezwiązane z dziedziczeniem mutacji
- Ok. 5-10% przypadków - formy rodzinne
- W rodzinie rak piersi lub jajnika



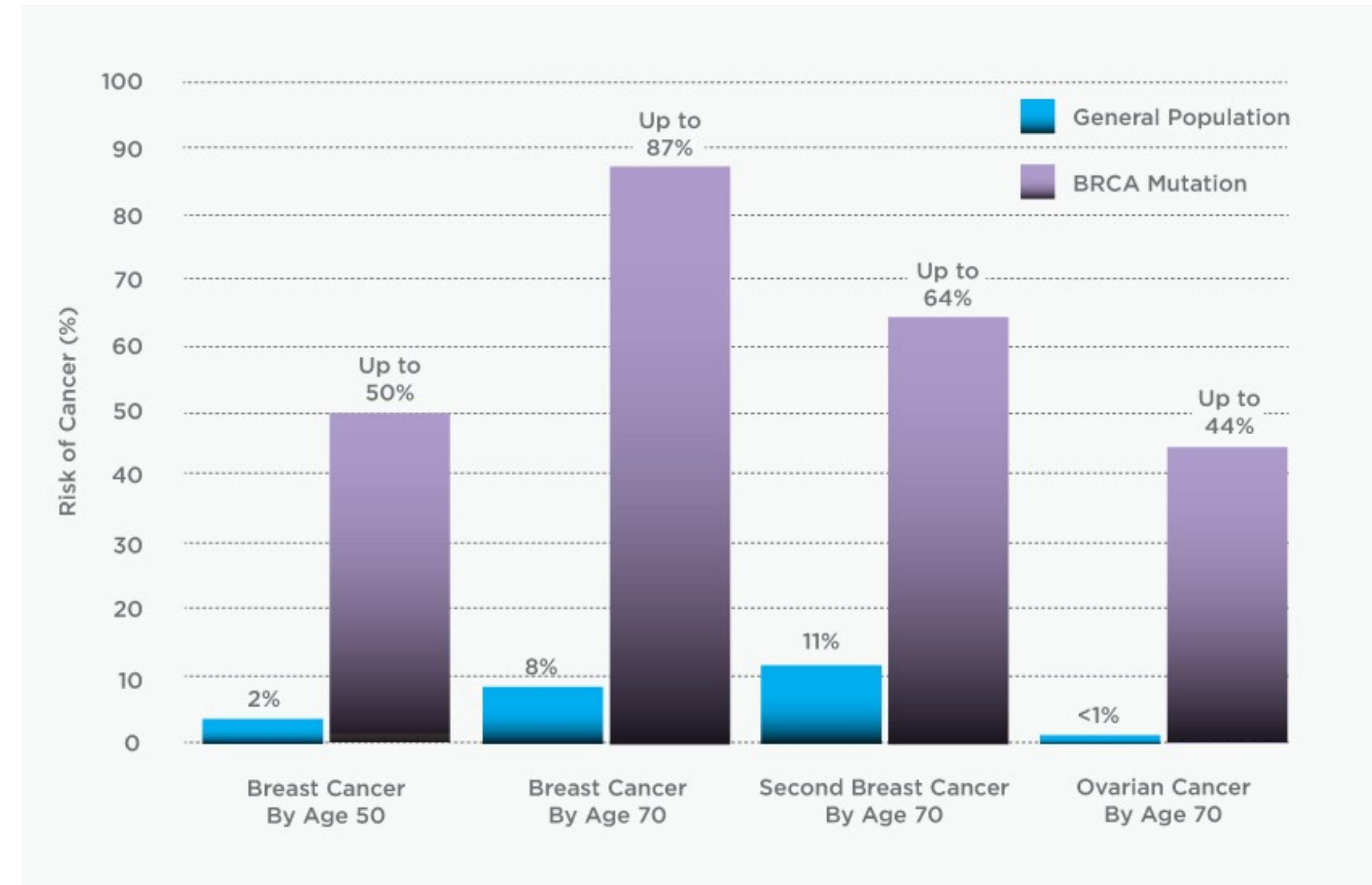
# Rodzinny rak piersi

- Mutacje genów *BRCA1* i *BRCA2*
- Produkty zaangażowane w naprawę uszkodzeń DNA



# Mutacje *BRCA* a ryzyko

- Jeżeli w rodzinie występuje choroba wskazany test ([http://www.coi.pl/wp-content/uploads/2017/08/ankieta\\_zgloszeniowa.pdf](http://www.coi.pl/wp-content/uploads/2017/08/ankieta_zgloszeniowa.pdf))
- Test genetyczny nie zastąpi innych badań (>80% przypadków bez rodzinnych mutacji *BRCA*)





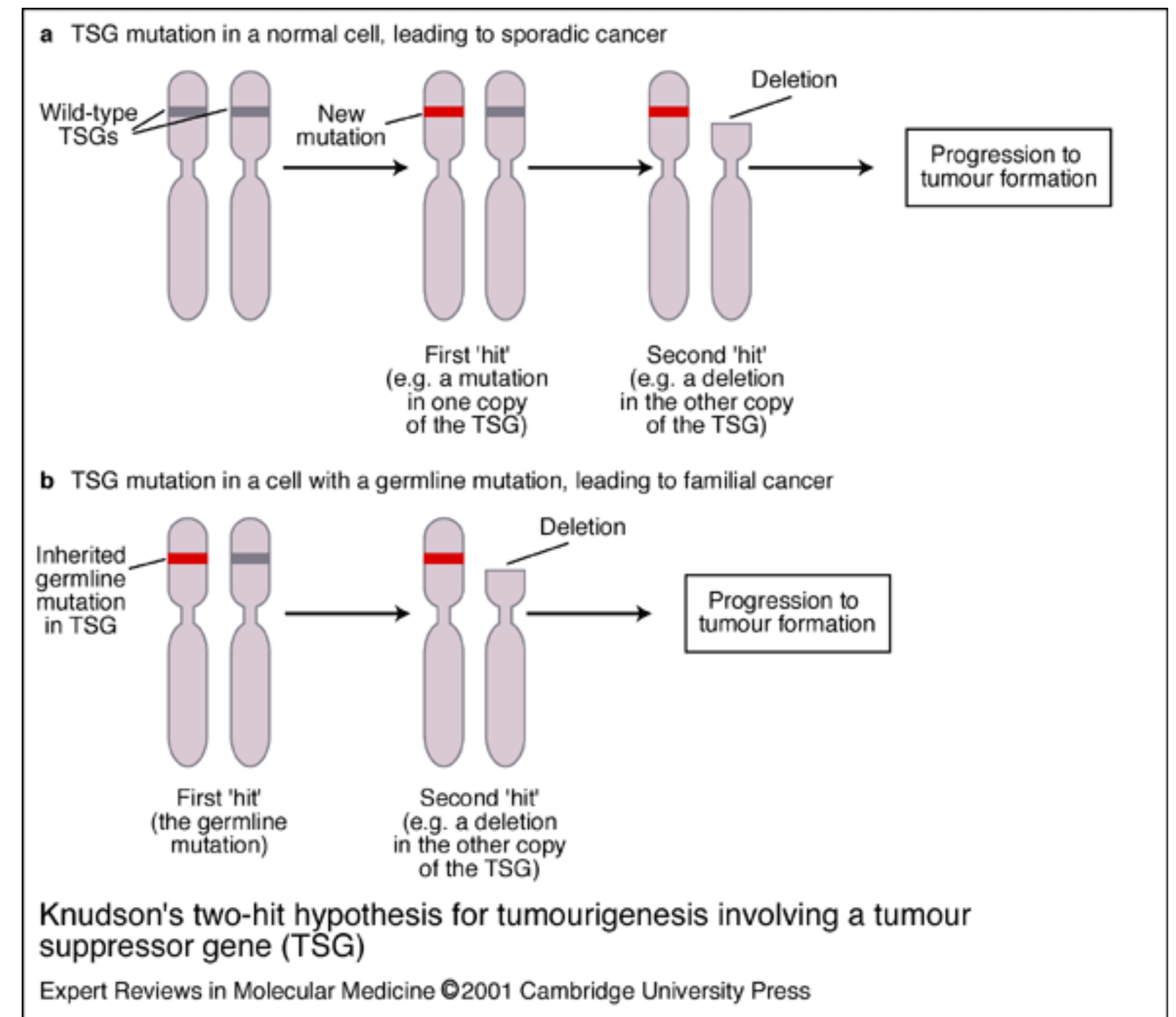
# Genetyka nowotworów dziedzicznych

---

- Z reguły mutacje antyonkogenów lub systemów naprawy DNA
- Mutacje utraty funkcji – recesywne na poziomie komórki
  - oba allele nieaktywne w komórkach nowotworowych
- Ale dziedziczą się (wzór rodowodu) jak cechy dominujące

# Teoria dwóch uderzeń

- Knudson (1971) – badania nad siatkówczakiem
- Do rozwoju nowotworu potrzebna inaktywacja obu alleli supresora nowotworów
- Odziedziczenie 1 zmutowanego allelu silnie zwiększa prawdopodobieństwo, że w ciągu życia chory utraci oba funkcjonalne allele
- Utrata drugiego allelu (utrata heterozygotyczności) może nastąpić już na etapie rozwoju zarodkowego



# Genetyka nowotworów - podsumowanie

	Onkogeny	Supresory nowotworów	Geny naprawy DNA
Liczba zmutowanych alleli w komórce	1 (dominujące)	2 (recesywne)	2 (recesywne)
Typ mutacji	neomorfy, hipermorfy	nullomorfy, hipomorfy	nullomorfy, hipomorfy
Pochodzenie mutacji	Najczęściej somatyczne	Somatyczne lub odziedziczone	Somatyczne lub odziedziczone
Mechanizm działania	Szlaki aktywacji podziału komórki	Hamowanie podziałów, apoptoza	Utrzymywanie stabilności genomu

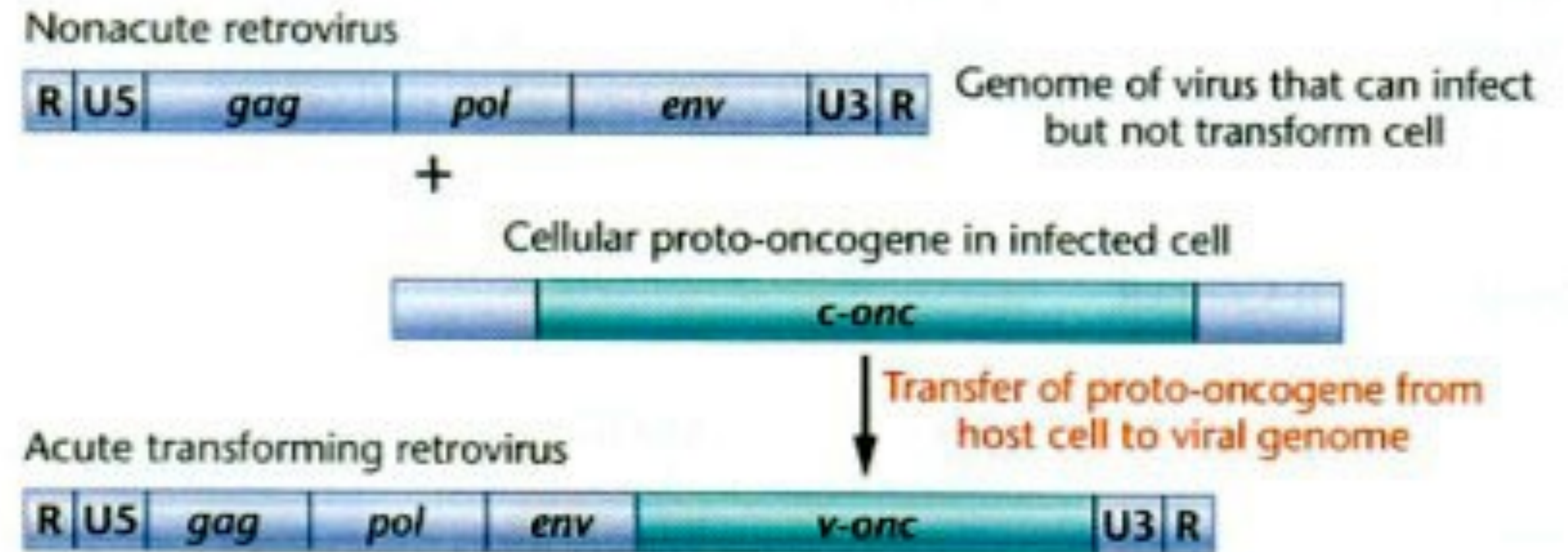
# Wirusy onkogenne

---

- Niosą onkogeny w genomie
  - specyficzny dla wirusa (np. HPV)
  - zmutowany protoonkogen komórkowy (retrowirusy)
- Aktywują protoonkogeny (np. integracja wirusa z silnym promotorem)

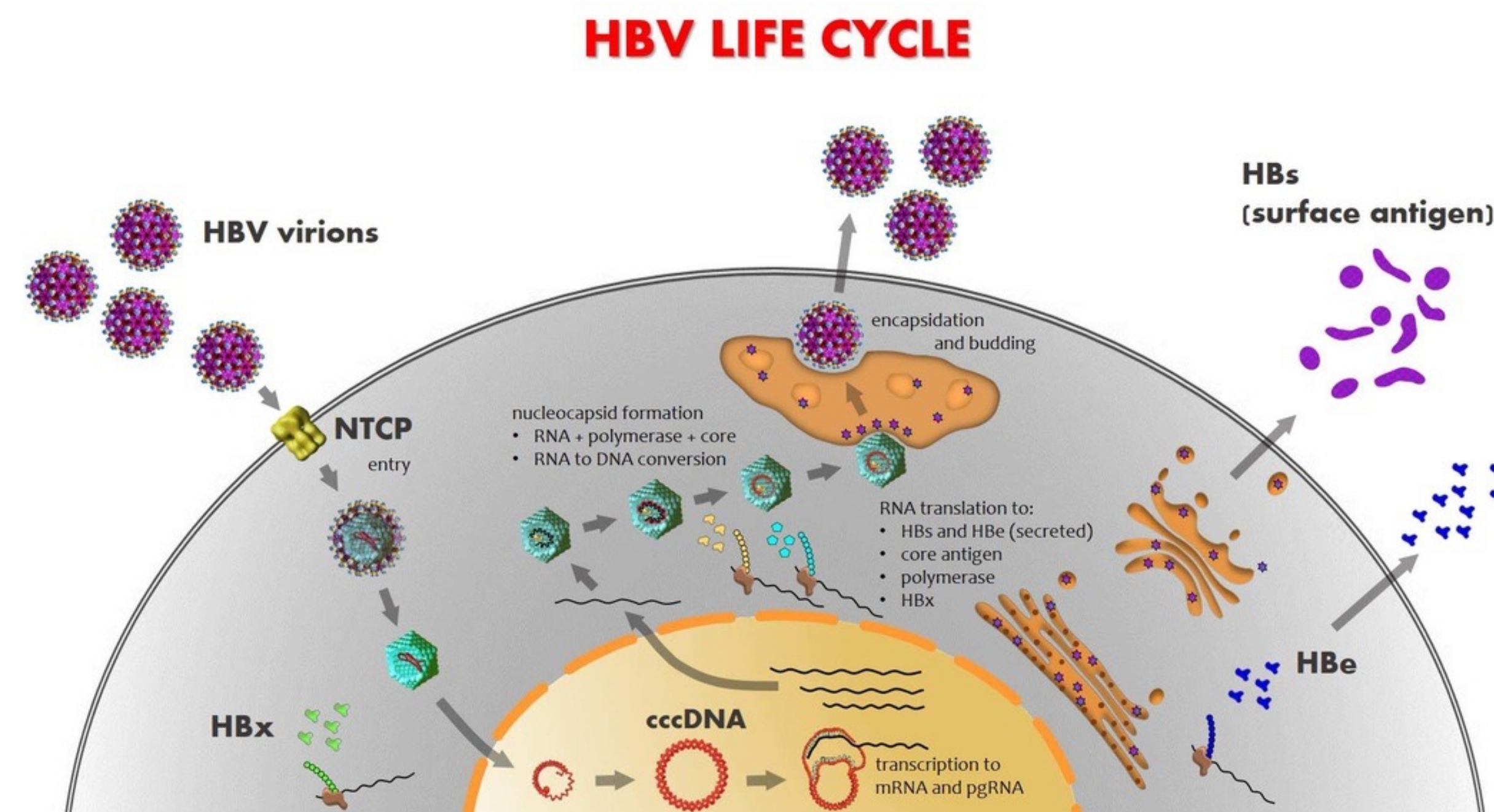
# Retrowirusy onkogenne

- Onkogen w genomie wirusa - pochodzi od protoonkogenu gospodarza
- Niekiedy wirus nie przenosi onkogenu, wystarcza działanie silnego promotora wirusowego na geny gospodarza
- Występują u wielu zwierząt, ale praktycznie nie u człowieka
  - wyjątki - HTLV-1 i 2 (*Human T-cell Leukemia Virus*) – rzadkie formy białaczek, bardzo długi czas od infekcji do rozwoju choroby



# Inne wirusy onkogenne

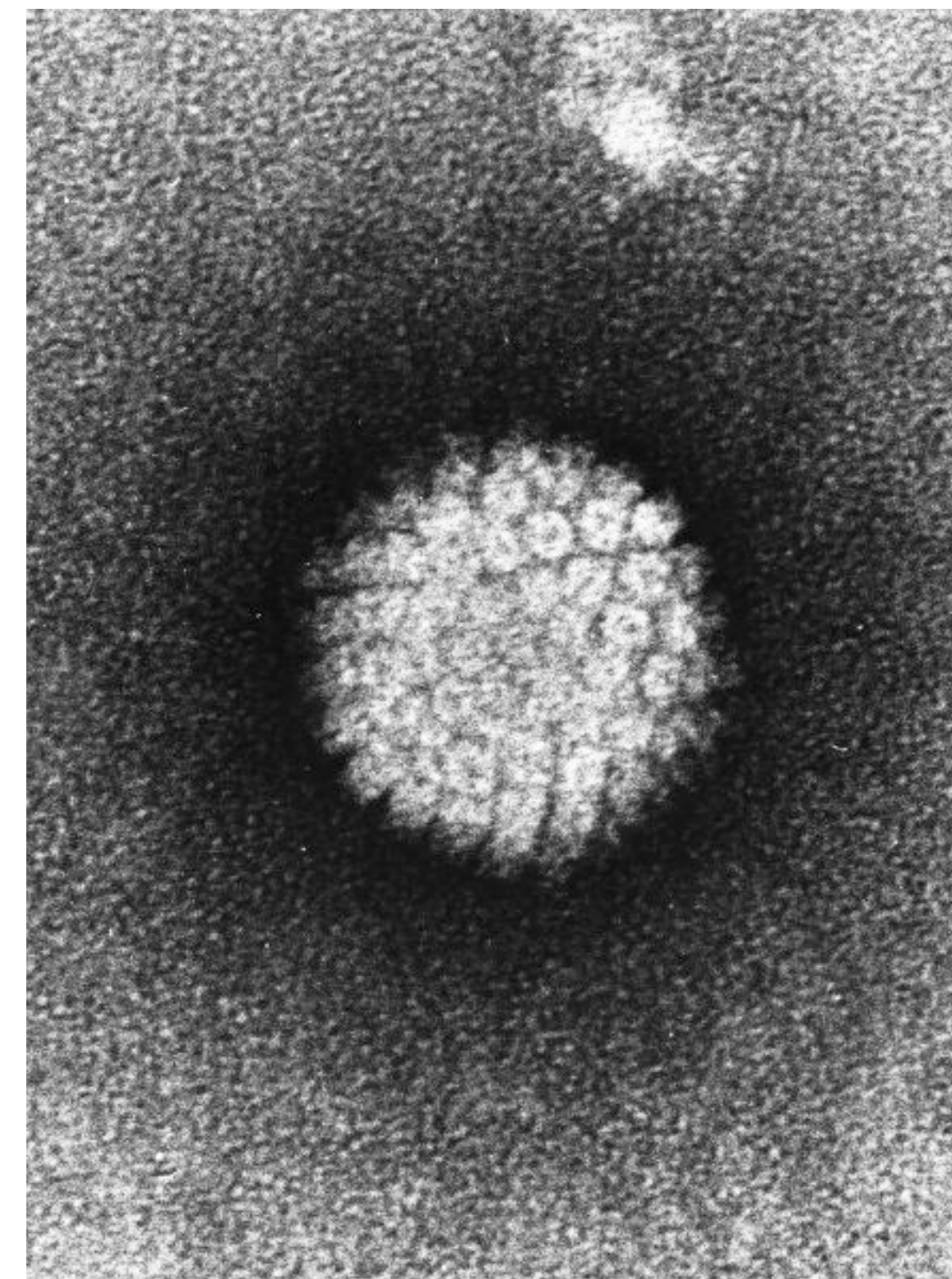
- HPV - rak szyjki macicy, raki głowy i szyi, raki prącia
- HBV, HCV - rak wątroby
- Wirus Epsteina-Barr - chłoniaki



# HPV i nowotwory

---

- Wirusy przenoszone drogą płciową
- Najczęstsze infekcje przenoszone tą drogą - ponad 50% dorosłych
- HPV typu 16 i 18 są istotnym czynnikiem ryzyka nowotworów
  - **70% wszystkich przypadków raka szyjki macicy, 85% raka odbytu**, raki jamy ustnej
- Od 2006 roku **dostępne szczepionki**
  - w Polsce dostępne, refundacja dopiero od listopada 2021 (jeden rodzaj)



NIH-Visuals Online

# Bakteria kancerogenna - *Helicobacter pylori*

- Czynn timer sprawczy wrzodów żołądka
- Karcynogen grupy I

