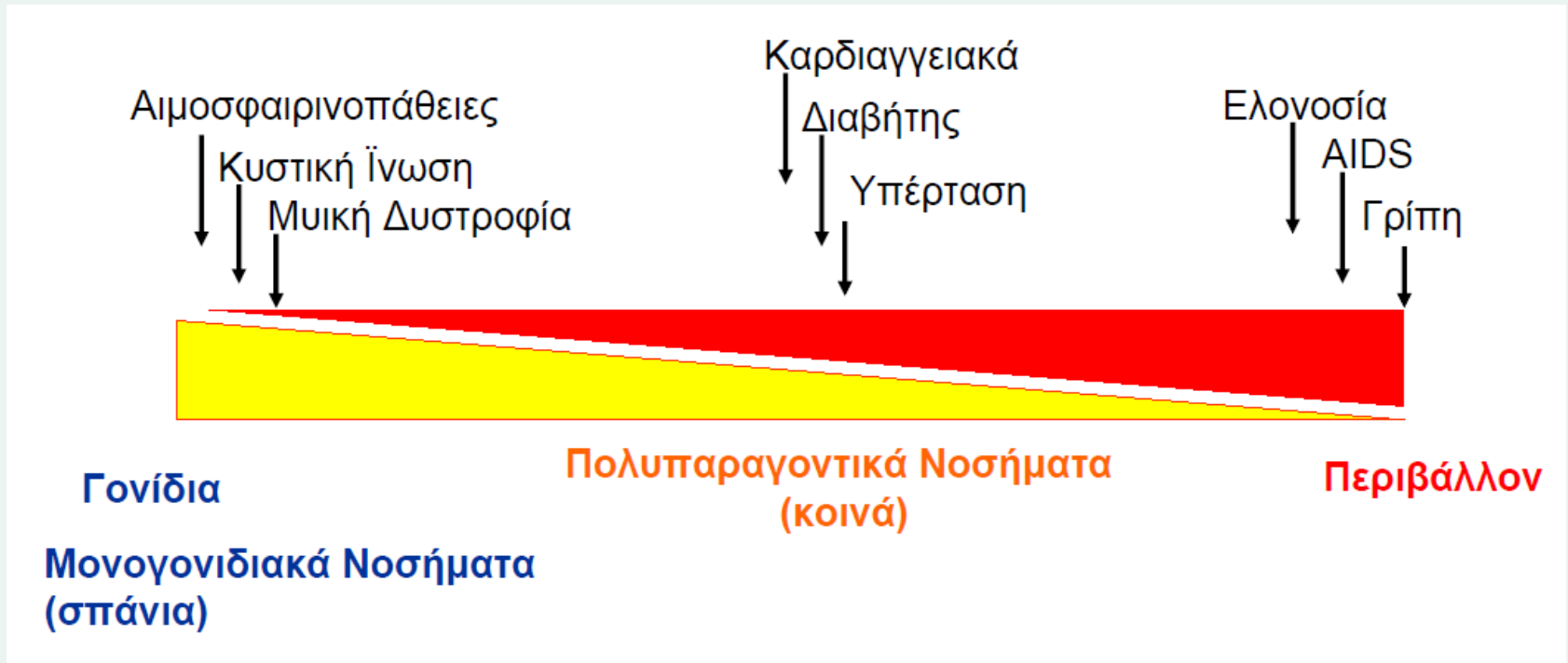




Γενετική των Πολυπαραγοντικών Νοσημάτων

*Γιάννης Βασιλόπουλος
Επίκουρος Καθηγητής Γενετικής*

Κοινά (πολυπαραγοντικά νοσήματα)



Κοινά (πολυπαραγοντικά νοσήματα)

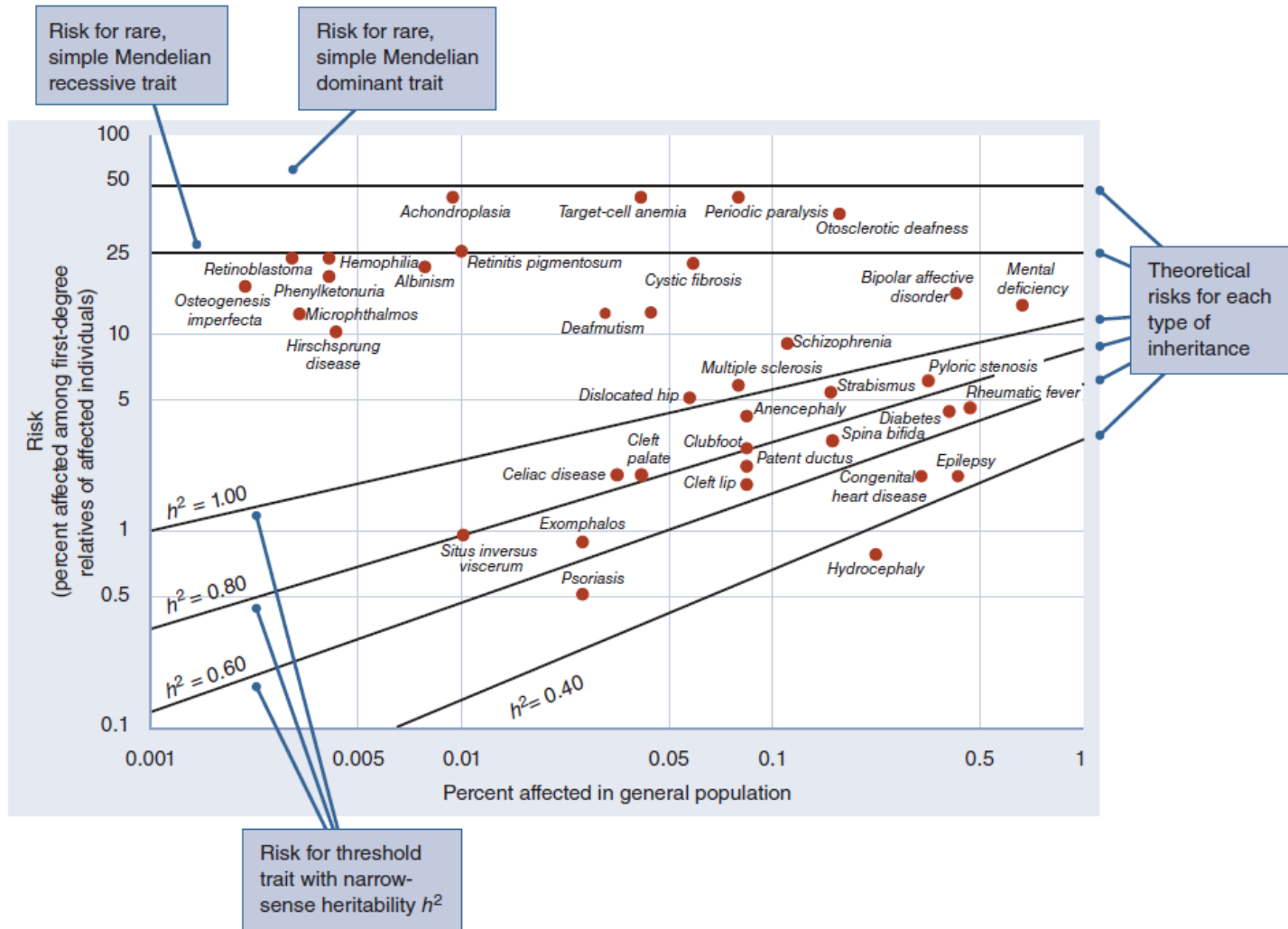


FIGURE 7.17 Recurrence risks of common medical conditions. Diagonal lines are the theoretical risks for threshold traits with the indicated values of the narrow-sense heritability of liability. Horizontal lines are the theoretical risks for simple dominant or recessive traits.

Κοινά (πολυπαραγοντικά νοσήματα)

TABLE 7.1 Distribution of height among British women

Interval Number (i)	Height Interval (inches)	Midpoint (x_i)	Number of Women (f_i)
1	53-55	54	5
2	55-57	56	33
3	57-59	58	254
4	59-61	60	813
5	61-63	62	1340
6	63-65	64	1454
7	65-67	66	750
8	67-69	68	275
9	69-71	70	56
10	71-73	72	11
11	73-75	74	4
			Total $N = 4995$

Συνεχή και μη συνεχή γνωρίσματα – Ύψος!

Κοινά (πολυπαραγοντικά νοσήματα)

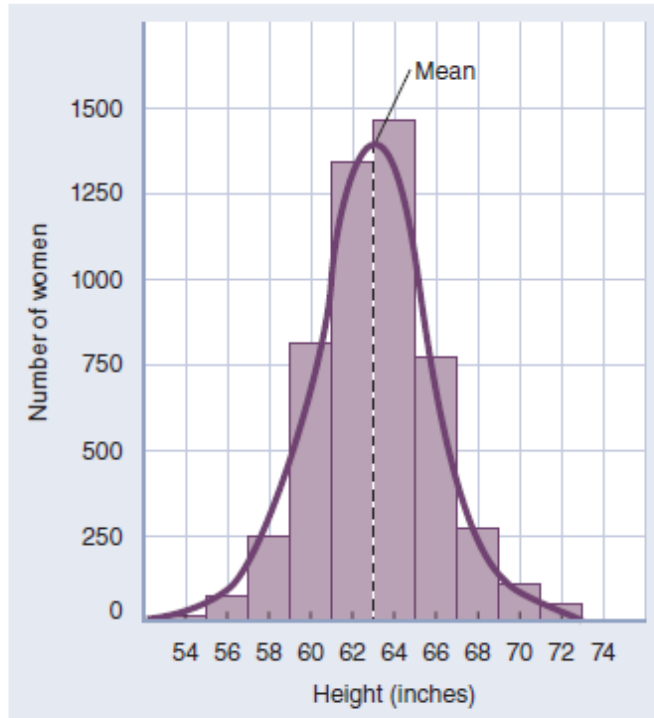


FIGURE 7.1 Distribution of height among 4995 British women and the smooth normal distribution that approximates the data.

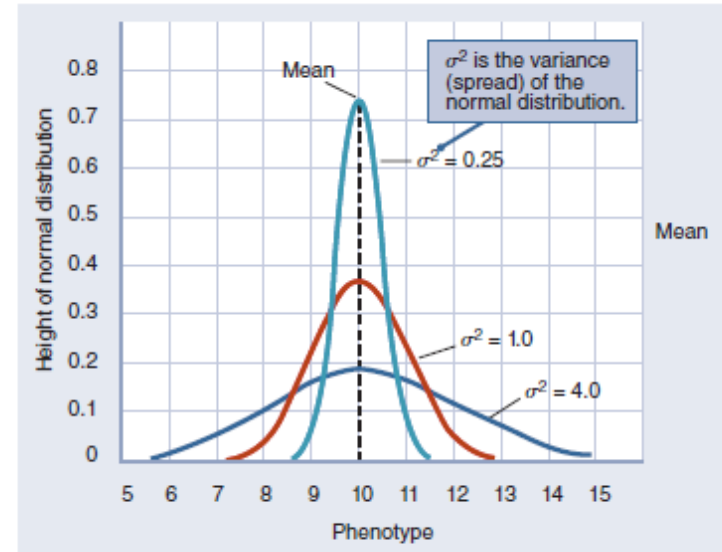
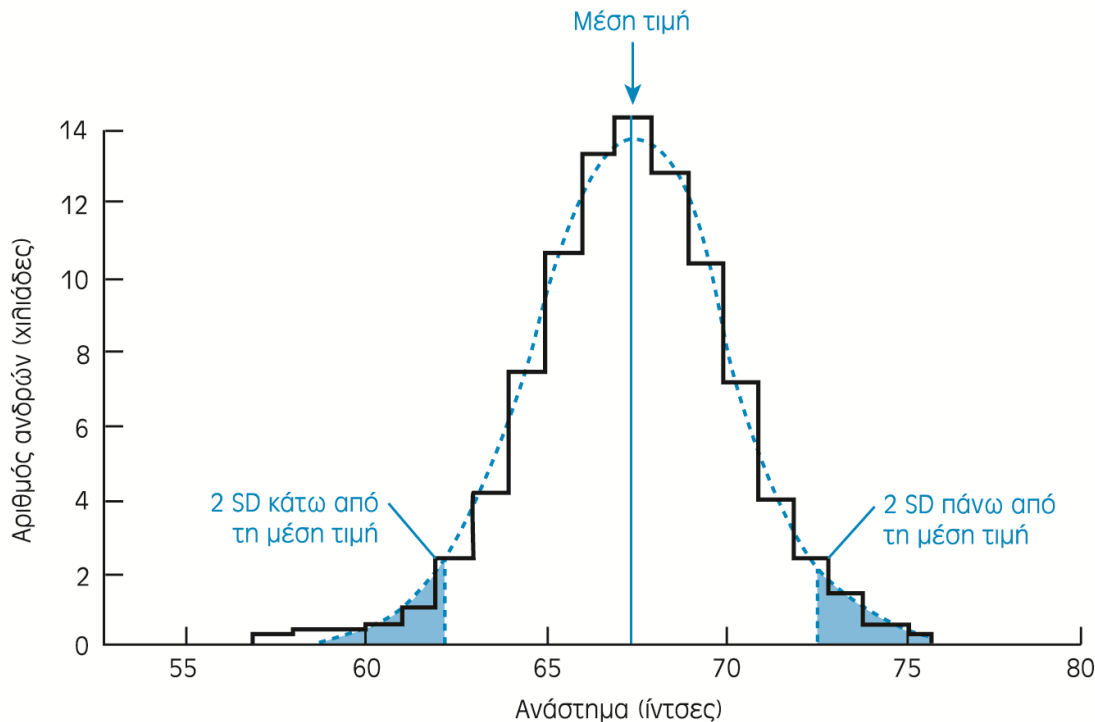


FIGURE 7.2 Graphs showing that the variance of a distribution measures the spread of the distribution around the mean. The area under each curve covering any range of phenotypes equals the proportion of individuals having phenotypes within that range.

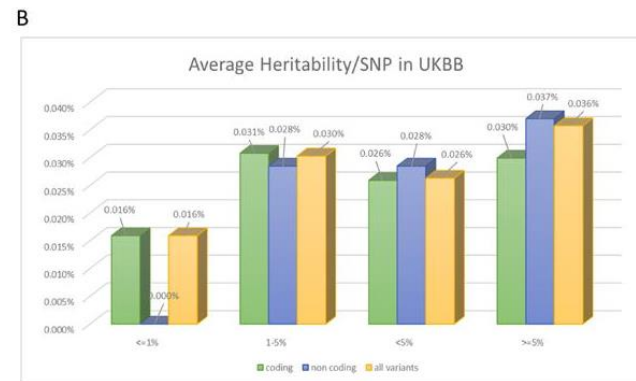
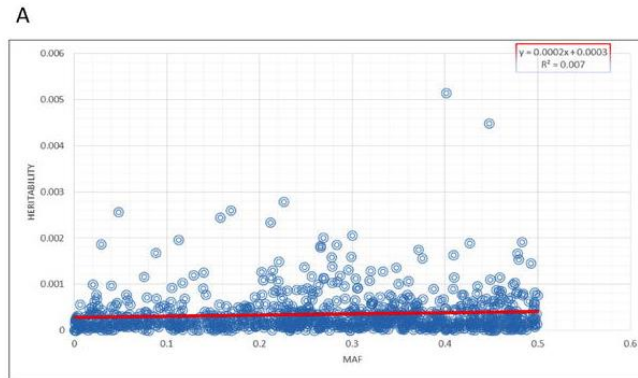
Συνεχή και μη συνεχή γνωρίσματα – Ύψος!

Κοινά (πολυπαραγοντικά νοσήματα)



Εικόνα 8-2 ■ Κατανομή του αναστήματος σε δείγμα 91.163 νεαρών Άγγλων ανδρών το 1963 (μαύρη γραμμή). Η μπλε γραμμή είναι μια κανονική κατανομή με την ίδια μέση τιμή και την ίδια τυπική απόκλιση (SD) που εμφανίζουν και τα παρατηρούμενα δεδομένα. Οι σκιασμένες περιοχές υποδεικνύουν άτομα είτε πολύ υψηλού αναστήματος είτε πολύ χαμηλού αναστήματος (>2 SD πάνω ή κάτω από τη μέση τιμή). (Τροποποιημένο από: Harrison GA, Weiner JS, Tanner JM, et al: Human Biology, 2nd ed. Oxford, England, Oxford University Press, 1977).

Here, we report **83** height-associated coding variants with lower minor-allele frequencies (in the range of 0.1-4.8%) and effects of up to 2 centimetres per allele (such as those in IHH, STC2, AR and CRISPLD2), greater than ten times the average effect of common variants.



Heritability estimated for all known height variants in the first release of the UK Biobank dataset. (A) We observed a weak but significant positive trend between minor allele frequency (MAF) and heritability explained ($P=0.012$). (B) Average heritability explained per variant when stratifying the analyses by allele frequency or genomic annotation. For heritability estimations in UKBB, variants were pruned to $r^2 < 0.2$ in the 1000 Genomes Project data set, and the heritability figures are based on $h^2=80\%$ for height.

Κοινά (πολυπαραγοντικά νοσήματα)

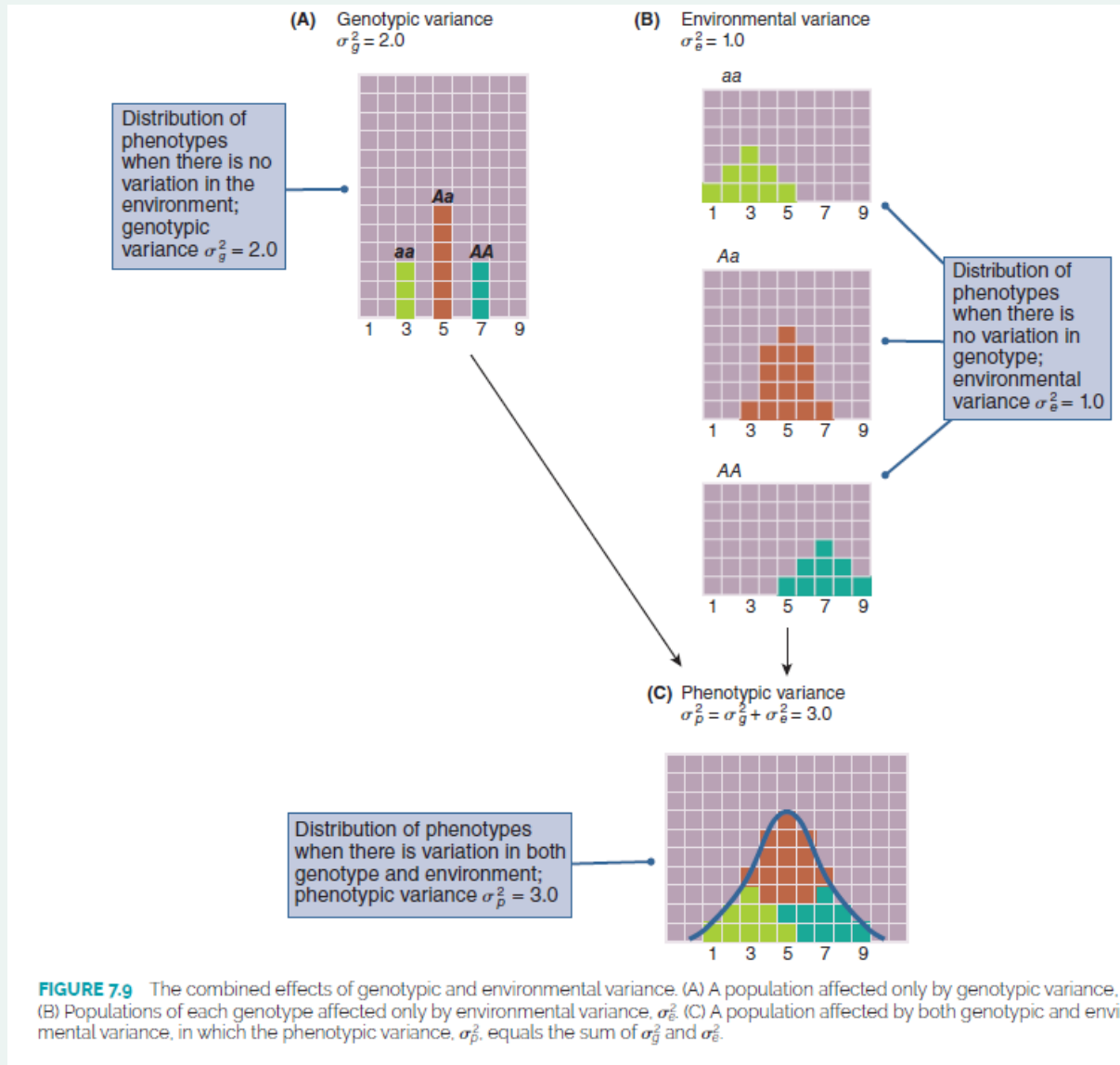
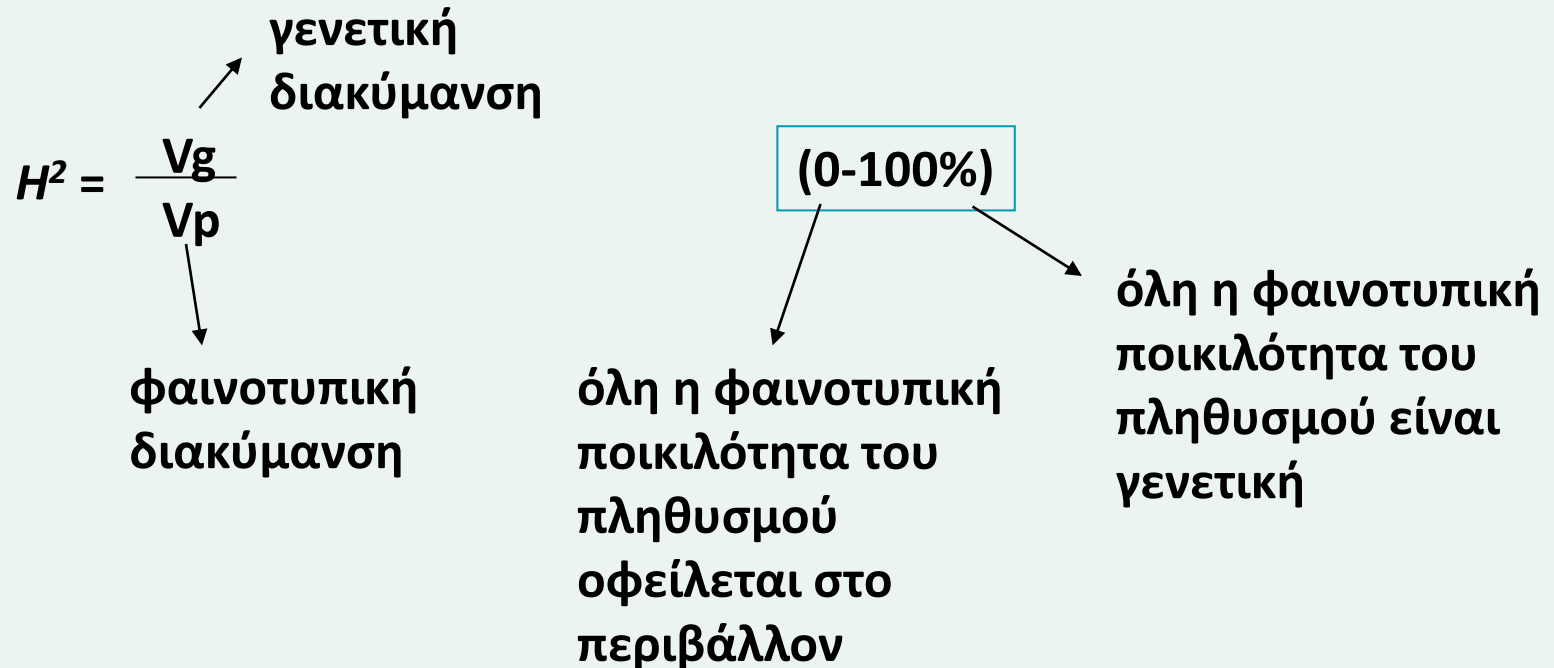


FIGURE 7.9 The combined effects of genotypic and environmental variance. (A) A population affected only by genotypic variance, σ_g^2 . (B) Populations of each genotype affected only by environmental variance, σ_e^2 . (C) A population affected by both genotypic and environmental variance, in which the phenotypic variance, σ_p^2 , equals the sum of σ_g^2 and σ_e^2 .

Κληρονομησιμότητα (heritability)

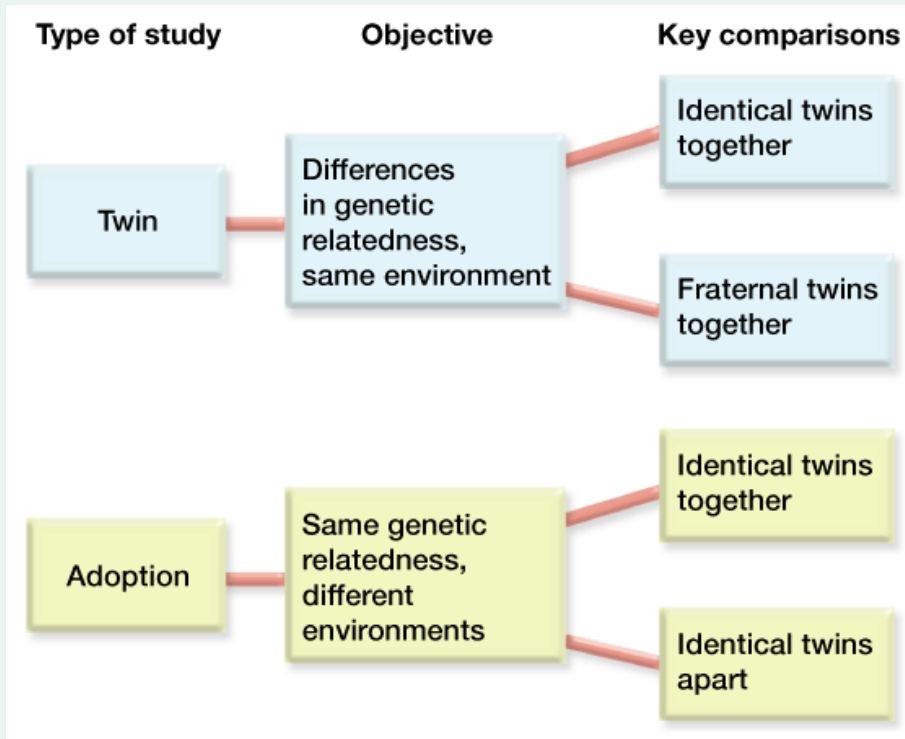
Συμβολισμός: H^2

Έννοια: Τι ποσοστό της φαινοτυπικής ποικιλότητας, που παρατηρείται σε έναν πληθυσμό, οφείλεται σε γενετικές διαφορές;



Το ποσοστό της κληρονομησιμότητας μίας ασθένειας (ή χαρακτηριστικού) μπορεί να εκτιμηθεί με μελέτες διδύμων

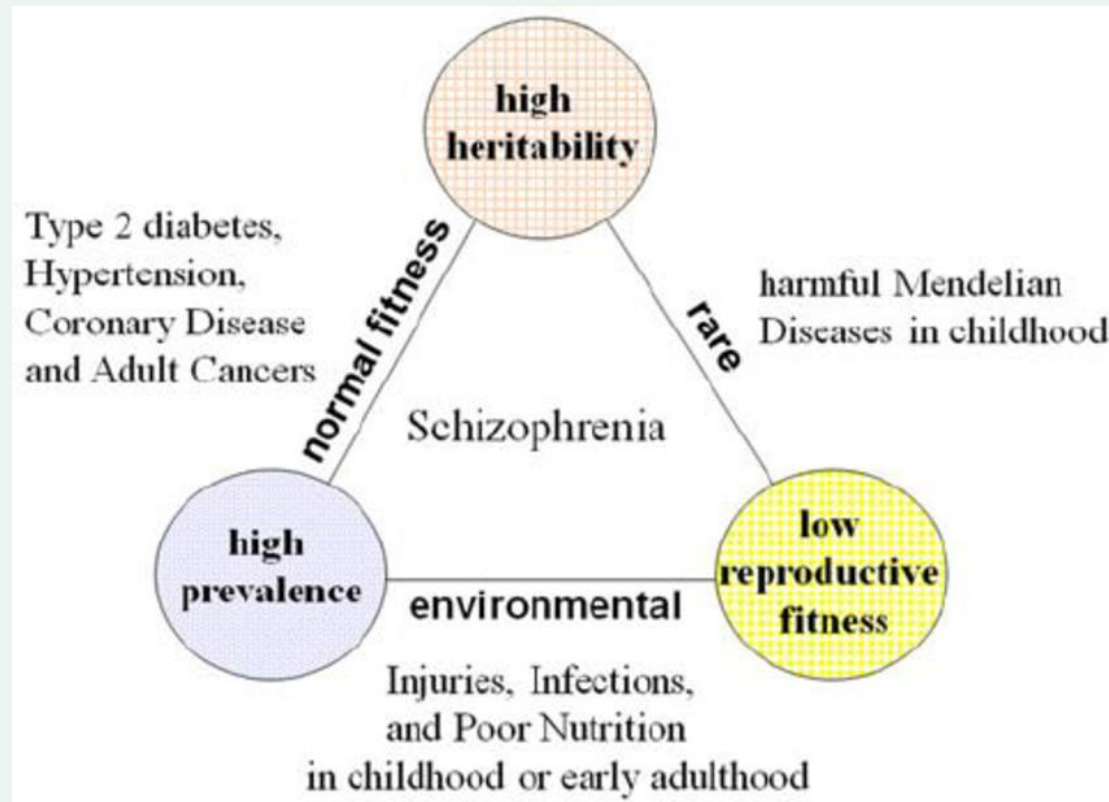
- Ένα χαρακτηριστικό αμιγώς γενετικό, θα πρέπει να υπάρχει / να μην υπάρχει (συμπτωματικότητα) στο 100% των MZ διδύμων και στο 50% των ΔZ διδύμων.
- Τα ΔZ δίδυμα μοιράζονται το 50% των γονιδίων τους.



Trait	MZ %	DZ %
Blood types	100	66
Eye color	99	28
Mental retardation	97	37
Measles	95	87
Hair color	89	22
Handedness	79	77
Idiopathic epilepsy	72	15
Schizophrenia	69	10
Diabetes	65	18
Identical allergy	59	5
Cleft lip	42	5
Club foot	32	3
Mammary cancer	6	3

Εκτίμηση Κληρονομησιμότητας από μελέτες Διδύμων

$$h^2 = \frac{\text{Διακύμανση } \Delta Z - \text{Διακύμανση MZ}}{\text{Διακύμανση } \Delta Z}$$



Κοινά (πολυπαραγοντικά νοσήματα)

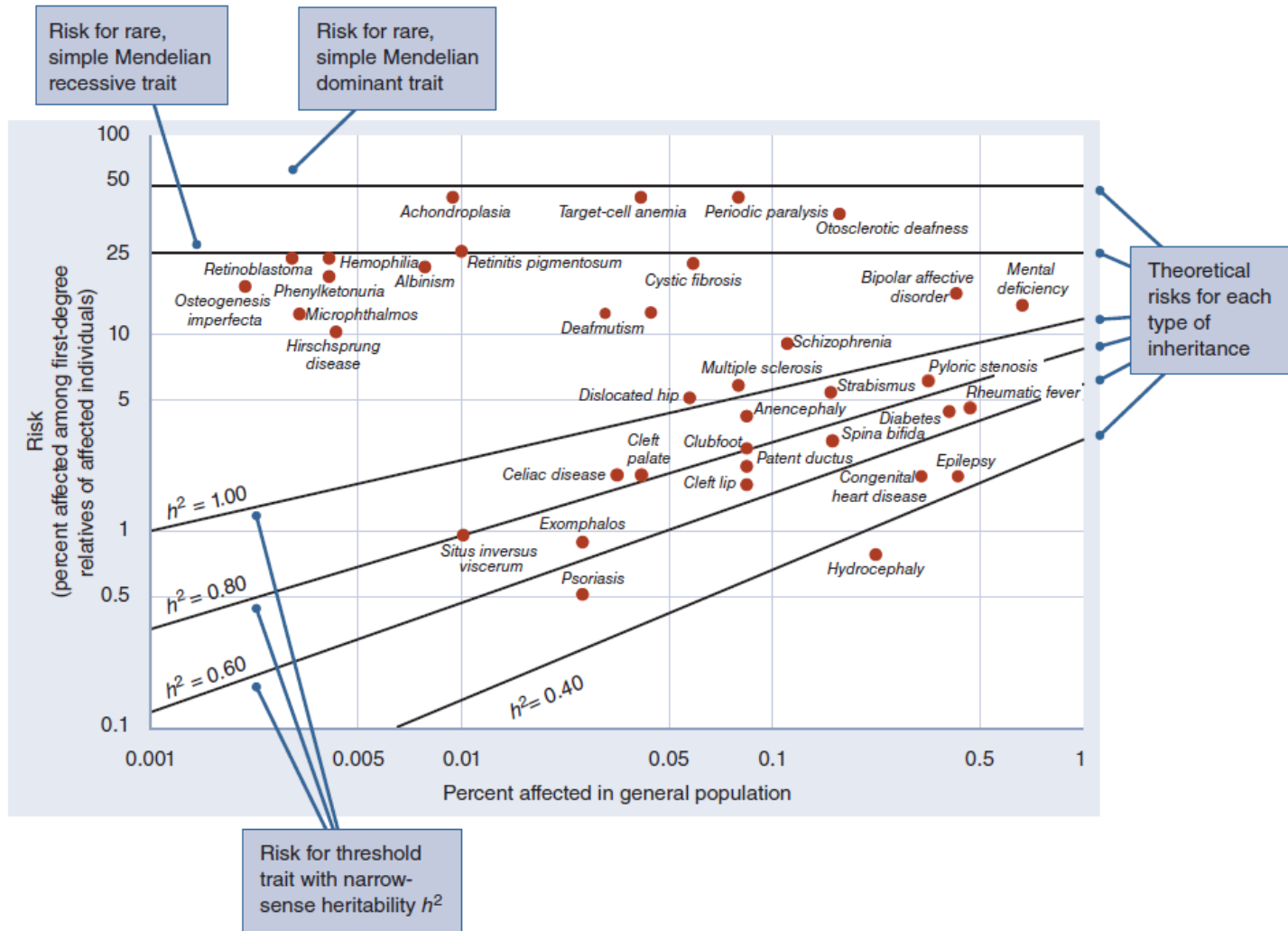


FIGURE 7.17 Recurrence risks of common medical conditions. Diagonal lines are the theoretical risks for threshold traits with the indicated values of the narrow-sense heritability of liability. Horizontal lines are the theoretical risks for simple dominant or recessive traits.

Πώς καταλαβαίνουμε ότι ένα νόσημα καθορίζεται και γενετικά;



Συγγενή άτομα

Σύγκριση
συχνότητας
νοσημάτων

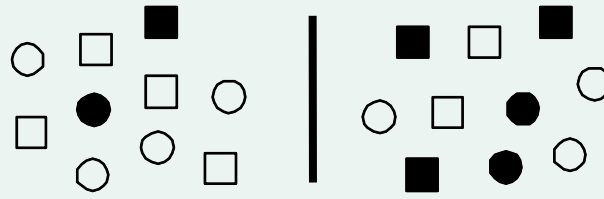
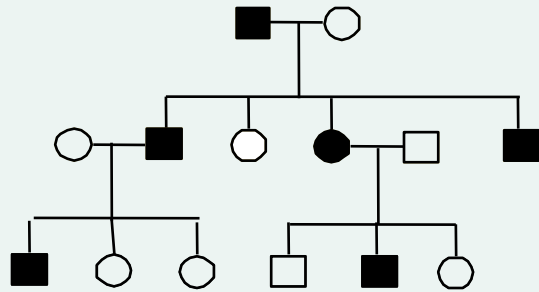


Γενικός πληθυσμός



Αυξημένη συχνότητα μεταξύ συγγενών σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό

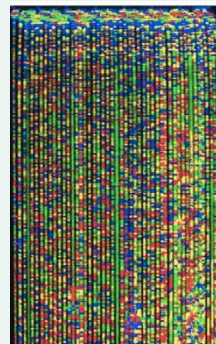
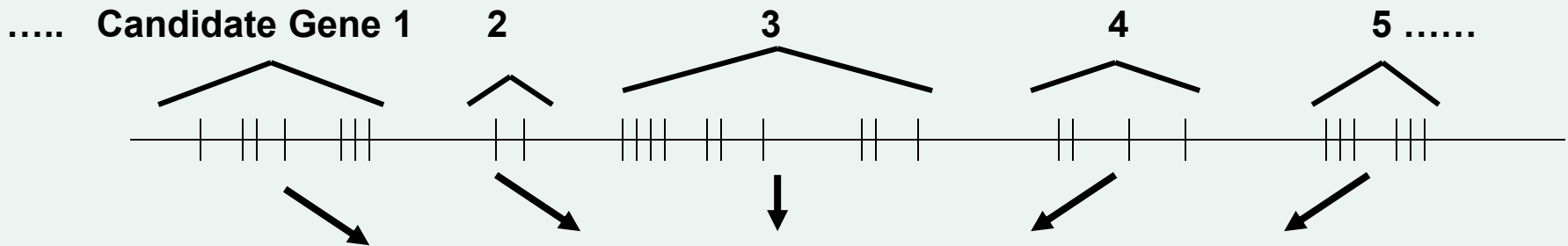
Μελέτες ταυτοποίησης γενετικών παραγόντων



Families
Μελέτες Σύνδεσης
(LINKAGE)

Controls **Cases**
Μελέτες Συσχέτισης
(Association studies)

Πειραματόζωα-Μοντέλα
(MODEL ORGANISMS)



Ανισορροπία σύνδεσης

1 2
 AAGCTGTCACTGTCATCGTACTCA

T.....G....
T.....G....

T.....G....

T.....G....
T.....G....
T.....G....

1 2
 AAGCTGTCACTGTCATCGTACTCA

T.....G....
G....
G....
T.....G....

G....
T.....
T.....
T.....G....
T.....

		Site 2	
		A	G
Site 1	C	6	0
	T	0	6

Complete LD ($D' = 1$)

Fisher's Exact Test $P = 0.002$

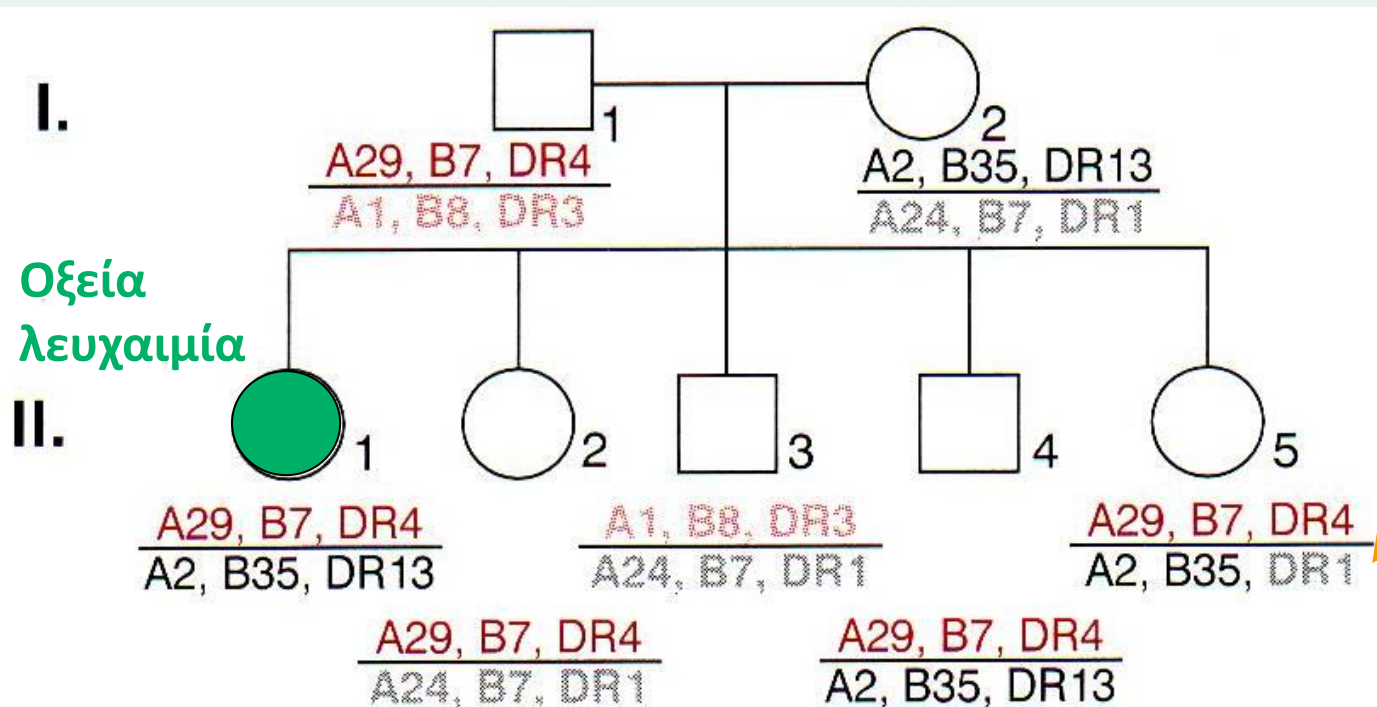
		Site 2	
		A	G
Site 1	C	3	3
	T	3	3

No LD ($D' = 0$)

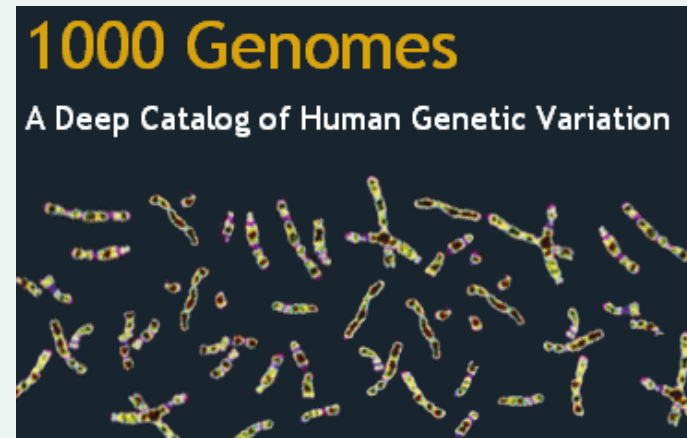
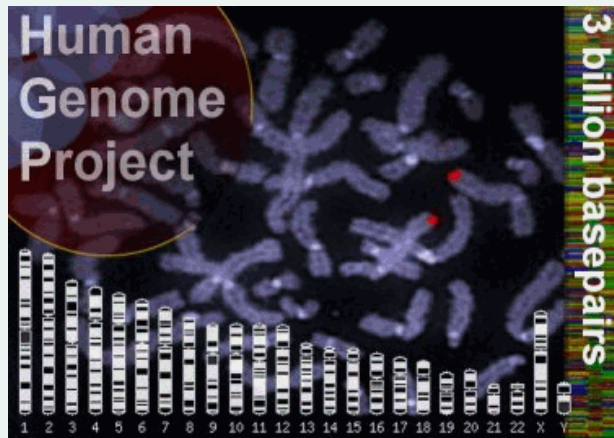
Fisher's Exact Test $P = 1.00$

Απλότυπος

- Ομάδα πολυμορφικών συνδεδεμένων αλληλόμορφων που κληρονομούνται μαζί

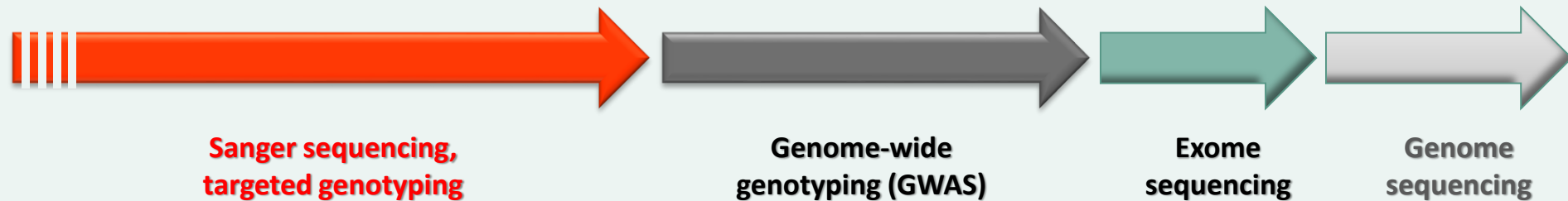


Εξερευνώντας το γονιδίωμα του ανθρώπου



2002

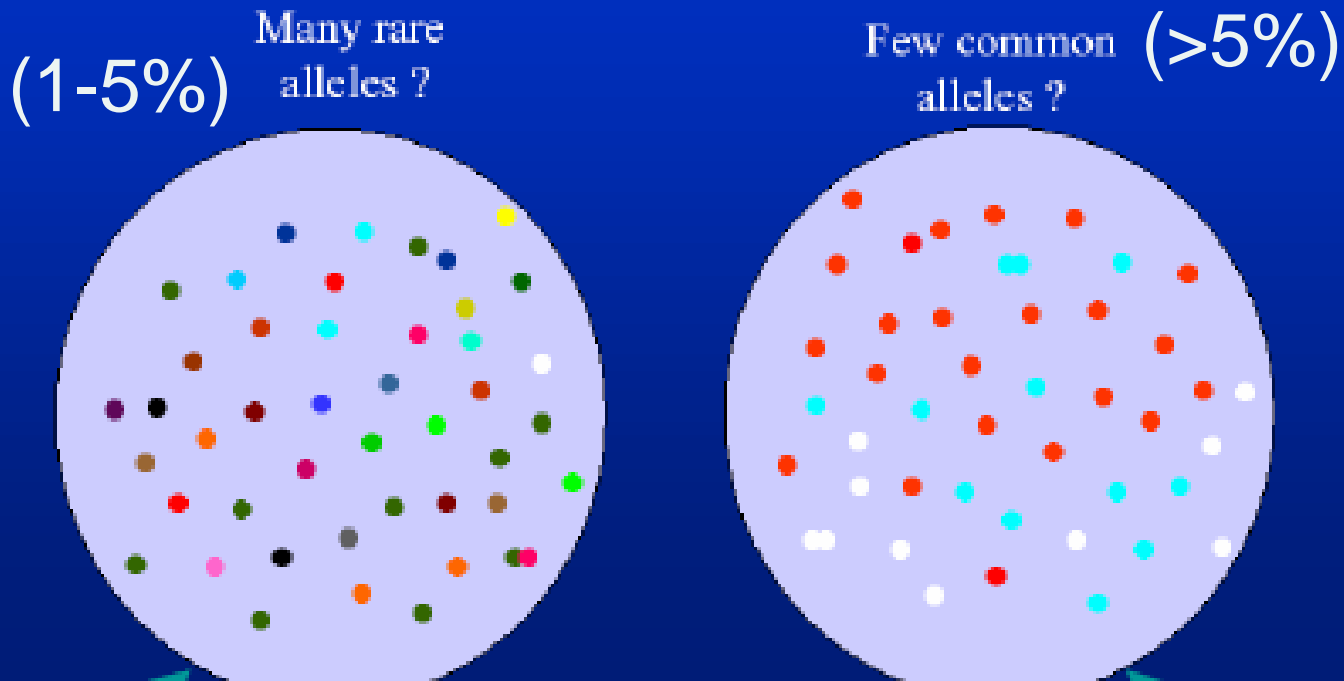
2008



Η υπόθεση της κοινής ασθένειας = κοινής μετάλλαξης

Common disease-common variant hypothesis

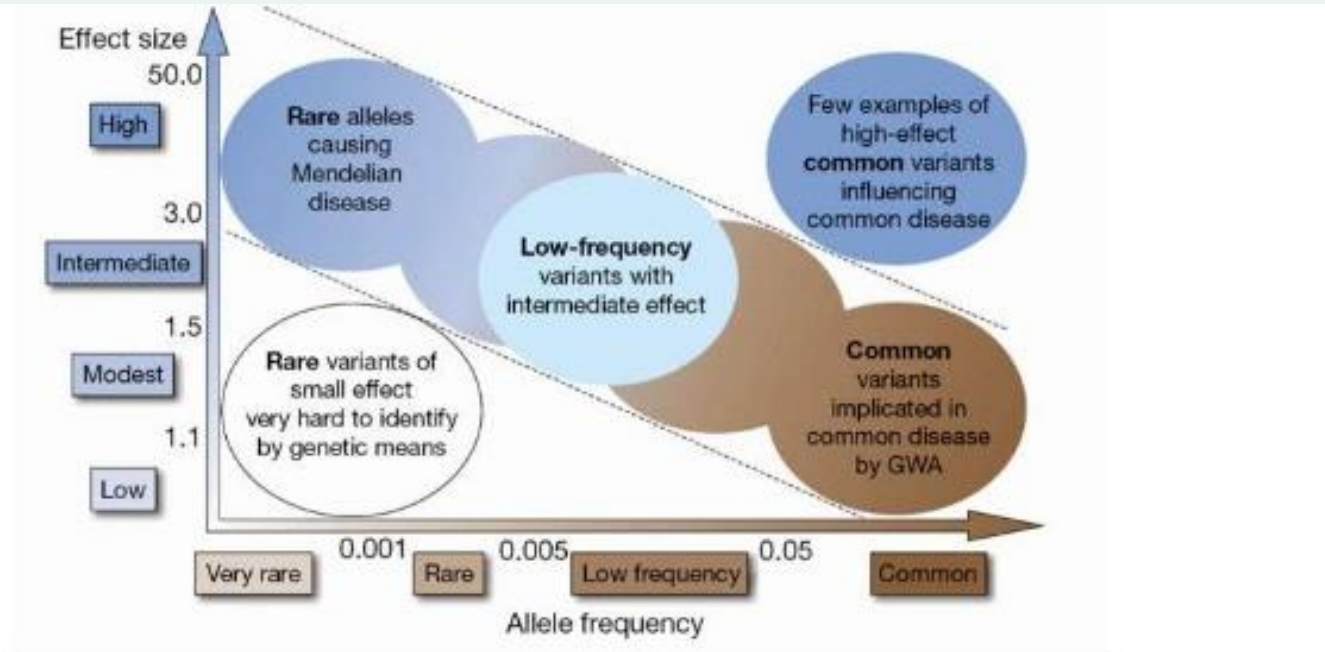
What is the allelic spectrum of disease-causing mutations?



Οι μελέτες συσχέτισης
μάλλον θα αποτύχουν σε
αυτήν την περίπτωση

Πιθανή επιτυχία

Η υπόθεση της κοινής ασθένειας = σπάνιας μετάλλαξης (common disease-rare variant hypothesis)



"Rare variants could be the primary drivers of common diseases."

- Nat Rev Genet. 2010

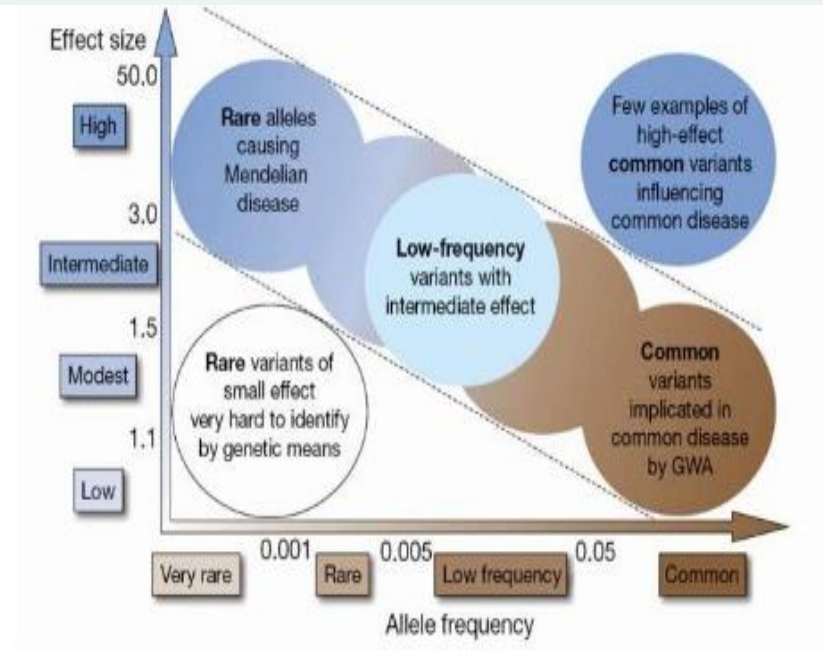
Where are we today...

Common disease - Rare variant hypothesis

- **63** genetic susceptibility loci for psoriasis ($p < 5e-8$)

→ corresponds to ~22% of inheritance

→ 2/3 unknown genetic component



"Rare variants could be the primary drivers of common diseases."

- Nat Rev Genet. 2010

Where are we today...

- **63** genetic susceptibility loci for psoriasis ($p < 5e-8$)

→ corresponds to ~22% of inheritance

→ 2/3 unknown genetic component

www.1000genomes.org

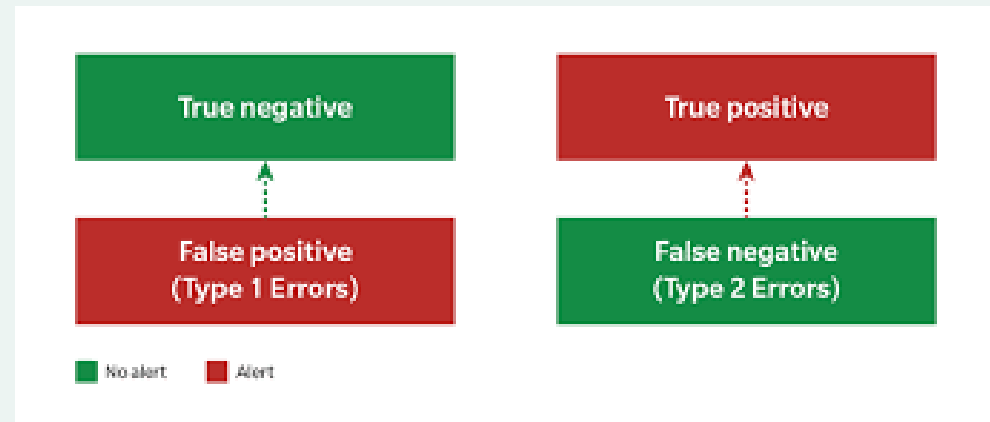
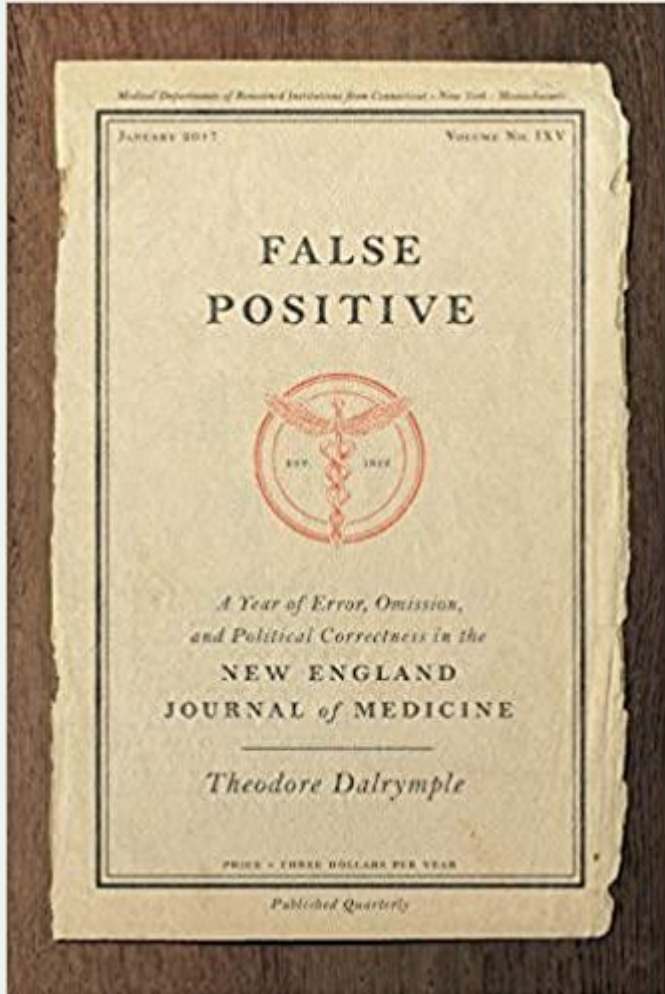
The goal of the 1000 Genomes Project is to find most genetic variants that have frequencies of at least 1% in the populations studied

1000 Genomes

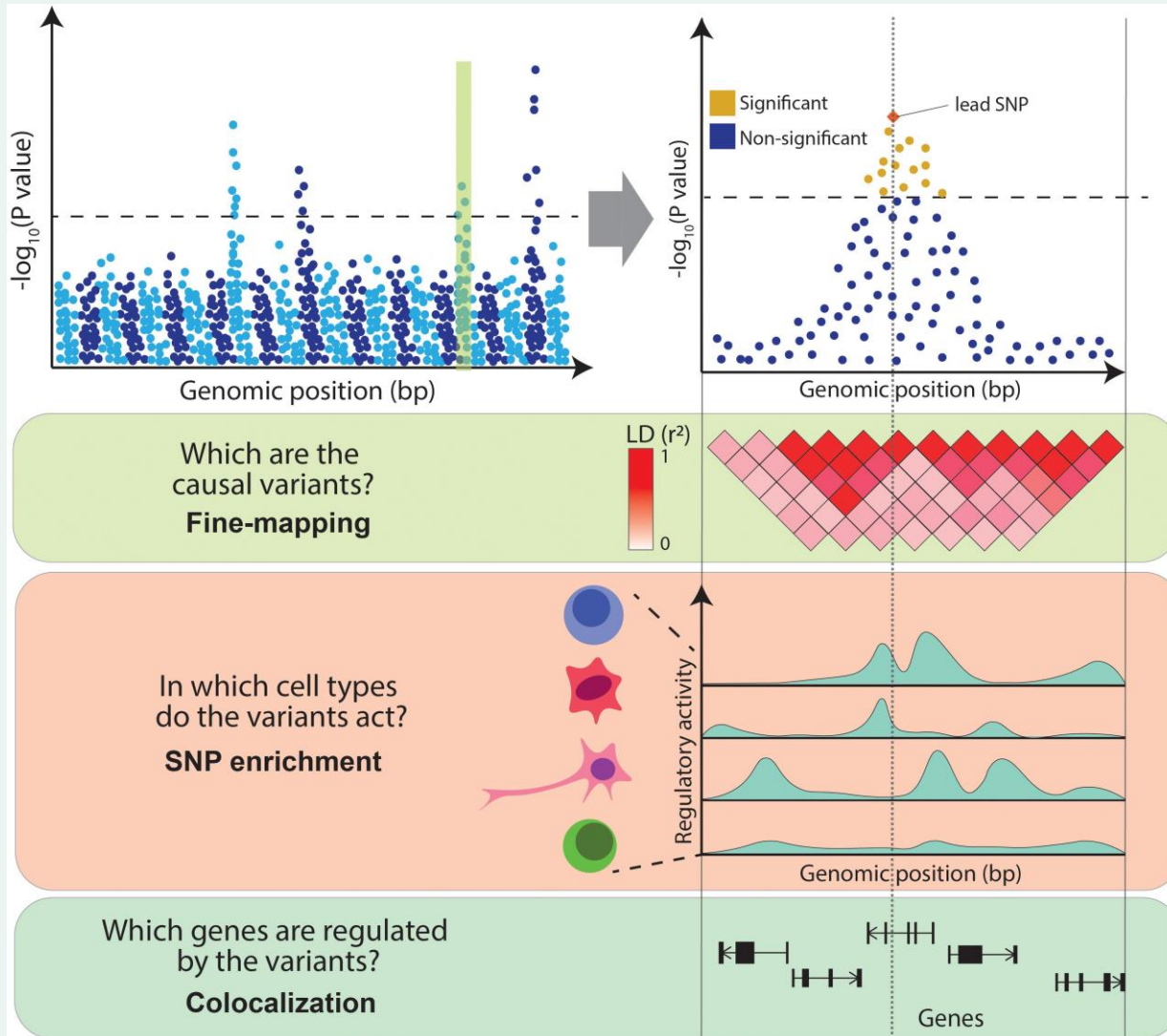
A Deep Catalog of Human Genetic Variation



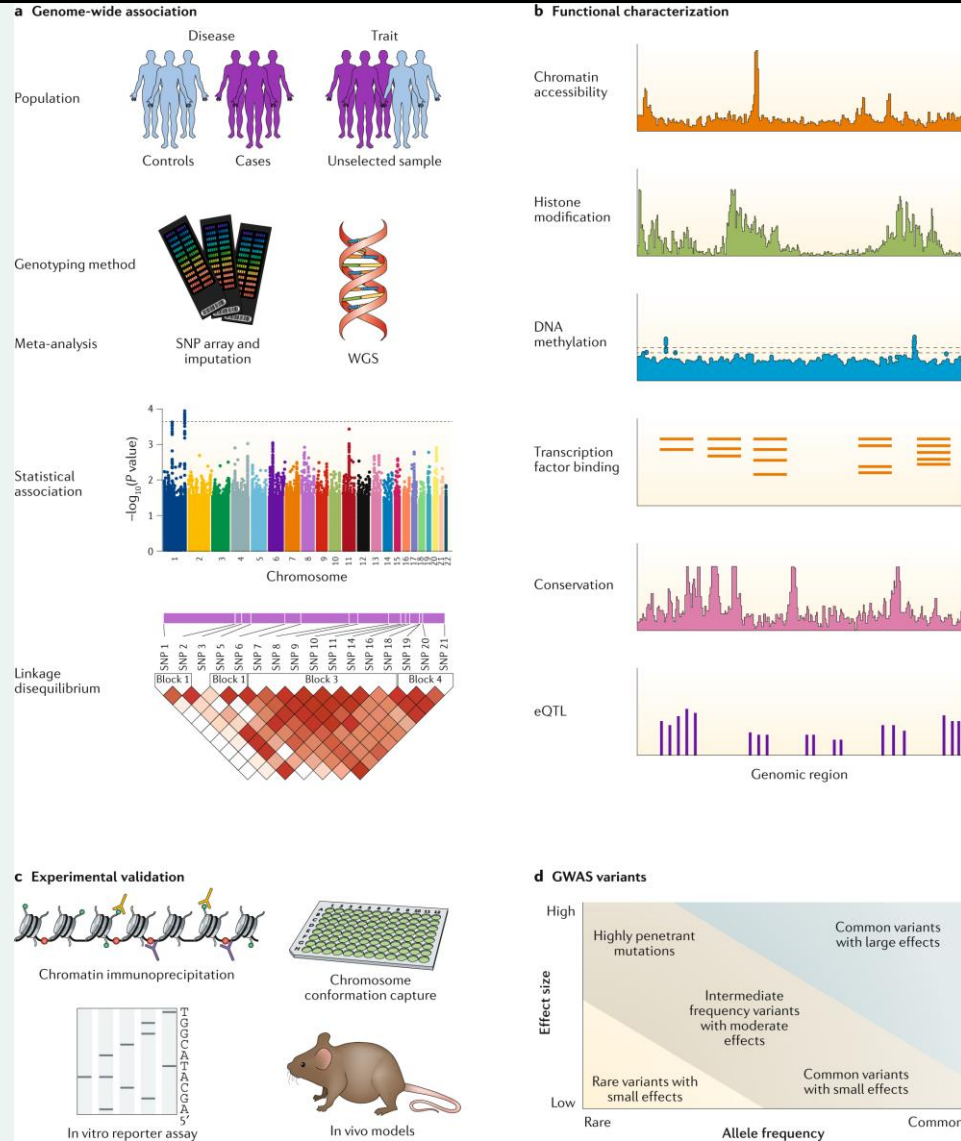
Προσοχή: Οι μελέτες γενετικής συσχέτισης δεν λένε πάντα την αλήθεια!



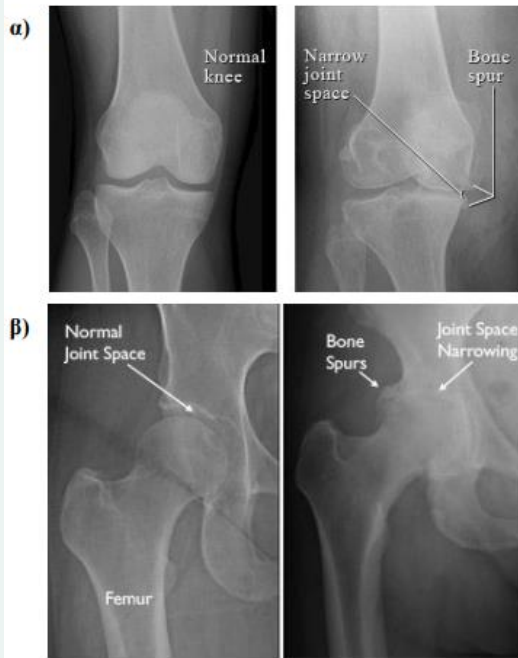
Προσοχή: Οι μελέτες γενετικής συσχέτισης δεν λένε πάντα την αλήθεια!



Τρόποι επαλήθευσης αποτελεσμάτων μελετών γενετικής συσχέτισης

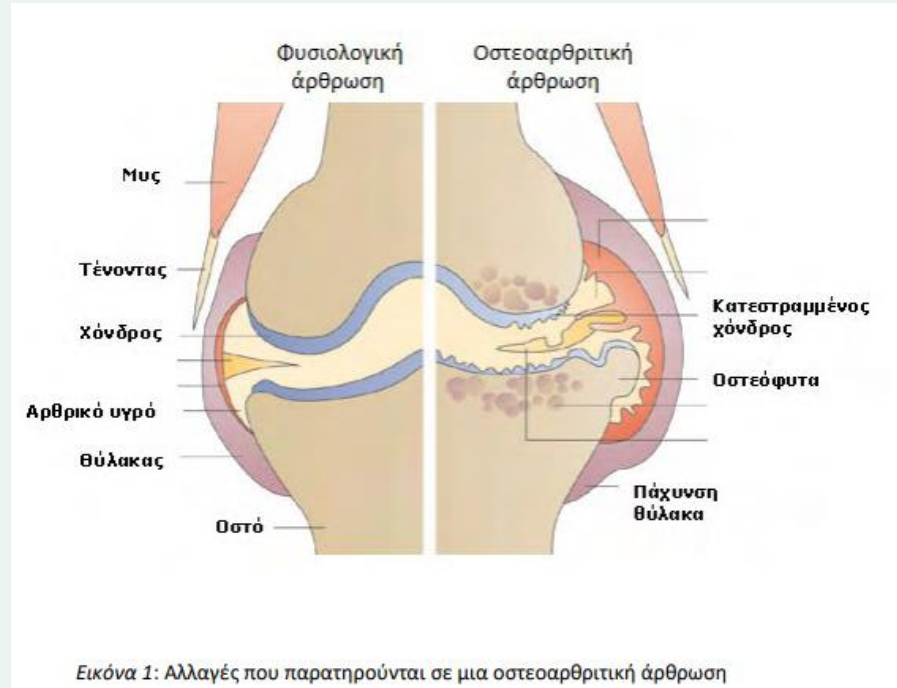


Παράδειγμα: Frizzled-related protein gene (*FRZB*) και Οστεοαρθρίτιδα



Εικόνα 4:

Ακτινολογική εικόνα φυσιολογικού α) γόνατος - β) ισχίου (αριστερά) και οστεοαρθριτικού (δεξιά) όπου διακρίνονται τα επιχειλία οστεόφυτα (bone spur) και η στένωση του μεσαρθρίου διαστήματος (narrow joint space).



Παράδειγμα: Frizzled-related protein gene (*FRZB*) και Οστεοαρθρίτιδα

- Το γονίδιο *FRZB* (2q32.1) του χονδρογενικού ρυθμιστή της εκκρινόμενης και σχετιζόμενης με θηλιά πρωτεΐνης 3 (chondrogenic regulator secreted frizzled-related protein 3).
- Η πρωτεΐνη αυτή συντίθεται από τον αρθρικό χόνδρο ενήλικου ατόμου και δρα ως ανταγωνιστής στους προσδέτες για το μονοπάτι Wnt.
- Το μονοπάτι αυτό παίζει σημαντικό ρόλο στη χονδρογένεση και η πρωτεΐνη frizzled-related 3 έχει βρεθεί ότι ελέγχει την ωρίμανση των χονδροκυττάρων.
- Τα ποντίκια *FRZB* KO έχουν φυσιολογική δοκιδωτή οστική μάζα αλλά αύξηση κατά 7% στο πάχος των φλοιώδους οστού και αυξημένη απώλεια αρθρικού χόνδρου κατά την αρθρίτιδα που προκλήθηκε από αστάθεια, ενζυματική βλάβη ή φλεγμονή.

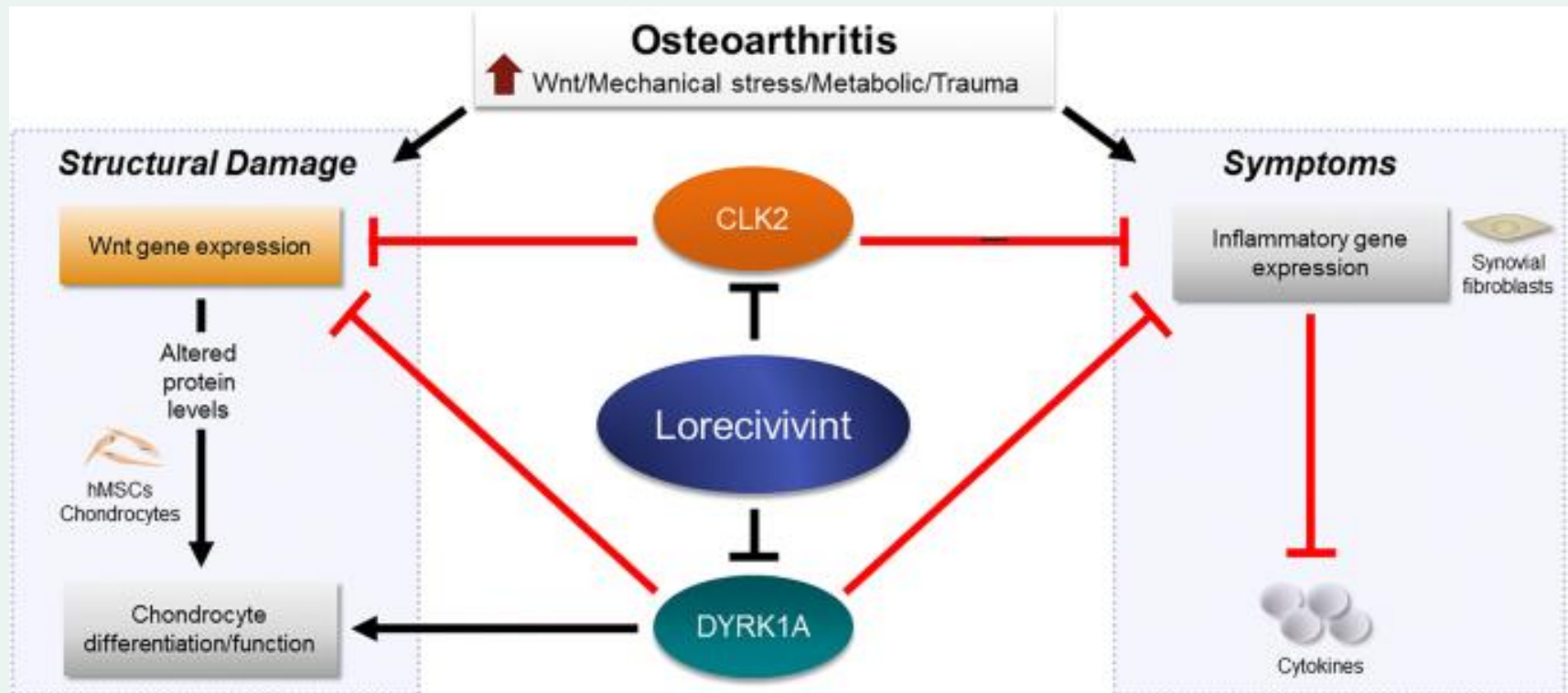
Country	Locus	Gene	Strata
UK	2q24.3-q31.1	<i>FRZB</i>	Female hip
	4q13.1-q13.2	-	Female hip
	6p12.3-q13	-	Female hip
	11q13.4-q14.3	-	Female hip
	16p12.3-p12.1	<i>IL4R</i>	Female hip
	16q22.1-q23.1	-	Females
Finland	2q12-q21	IL1 cluster	Hand (DIP ^a), knee and hip
	4q26-q27	-	Hand (DIP ^a)
	7p15-p21	-	Hand (DIP ^a)
	Xcen	-	Hand (DIP ^a)
Iceland	2p24.1	<i>MATN3</i>	Hand (CMC ^b and DIP ^a)
	3p13-p12.3	-	Hand (DIP ^a)
	4q32.1-q32.2	-	Hand (DIP ^a)
USA	1p32.1-p22.1	-	Hand ^c
	2p24.2-p21	-	Hand ^c
	7p14.1-p12.3	-	Hand ^c
	7q35-q36.1	-	Hand (DIP ^a)
	9q21.13-q21.33	-	Hand ^c
	11q13.2-q14.2	-	Hand ^c
	12q24.33	-	Hand ^c
	13q14.11-q14.3	-	Hand ^c
	15q22.31-q26.1	-	Hand (CMC ^b)
19q12-q13.33	-	Hand ^c	

Εικόνα 7:

Γενετικοί τόποι που σχετίζονται με την ΟΑ. Αποτελέσματα 4 μεγάλων πολυκεντρικών μελετών [Loughlin J, Curr Opin Rheumatol 13, 2001].

Παράδειγμα: Frizzled-related protein gene (*FRZB*) και Οστεοαρθρίτιδα

- Το γονίδιο *FRZB* πλέον αποτελεί καλό στόχο ανάπτυξης φαρμακευτικής θεραπείας για την ΟΑ!



Είναι όμως πραγματικά ένα σημαντικό γονίδιο για τη νόσο της ΟΑ?

Μετα-ανάλυση σε 5,789 and 7,850 for hip OA, 5,085 and 8,135 for knee OA, and 4,040 and 4,792 for hand OA.



HHS Public Access

Author manuscript

Arthritis Rheum. Author manuscript; available in PMC 2015 April 29.

Published in final edited form as:

Arthritis Rheum. 2009 June ; 60(6): 1710–1721. doi:10.1002/art.24524.

Large-Scale Analysis of Association Between *GDF5* and *FRZB* Variants and Osteoarthritis of the Hip, Knee, and Hand

Evangelos Evangelou, PhD¹, Kay Chapman, MSc, PhD², Ingrid Meulenbelt, PhD³, Fotini B. Karassa, MD¹, John Loughlin, PhD⁴, Andrew Carr, MD², Michael Doherty, MD, FRCP⁵, Sally Doherty, RGN⁵, Juan J. Gómez-Reino, MD, PhD⁶, Antonio Gonzalez, MD, PhD⁶, Bjarni V. Halldorsson, PhD⁷, Valdimar B. Hauksson, BSc⁸, Albert Hofman, MD, PhD⁹, Deborah J. Hart, PhD¹⁰, Shiro Ikegawa, MD, PhD¹¹, Thorvaldur Ingvarsson, MD, PhD¹², Qing Jiang, MD, PhD¹³, Ingileif Jonsdottir, PhD¹⁴, Helgi Jonsson, MD, PhD¹⁵, Hanneke J. M. Kerkhof, MSc⁹, Margreet Kloppenburg, MD, PhD³, Nancy E. Lane, MD¹⁶, Jia Li, PhD¹⁷, Rik J. Lories, MD, PhD¹⁸, Joyce B. J. van Meurs, PhD⁹, Annu Näkki, BSc¹⁹, Michael C. Nevitt, PhD²⁰, Julio Rodriguez-Lopez, PhD⁶, Dongquan Shi, MD¹³, P. Eline Slagboom, PhD³, Kari Stefansson, MD, PhD¹⁴, Aspasia Tsezou, PhD²¹, Gillian A. Wallis, PhD²², Christopher M. Watson, BSc (Hons)²², Tim D. Spector, MD¹⁰, Andre G. Uitterlinden, PhD⁹, Ana M. Valdes, PhD¹⁰, and John P. A. Ioannidis, MD²³

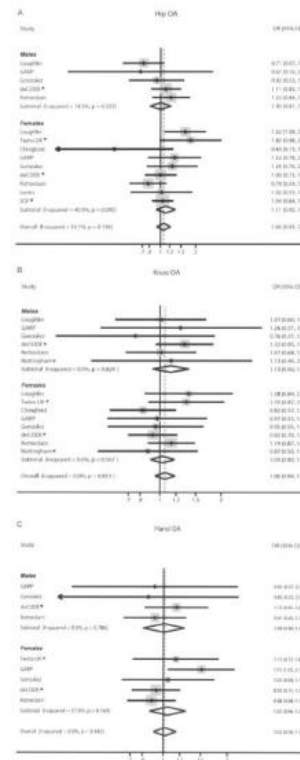


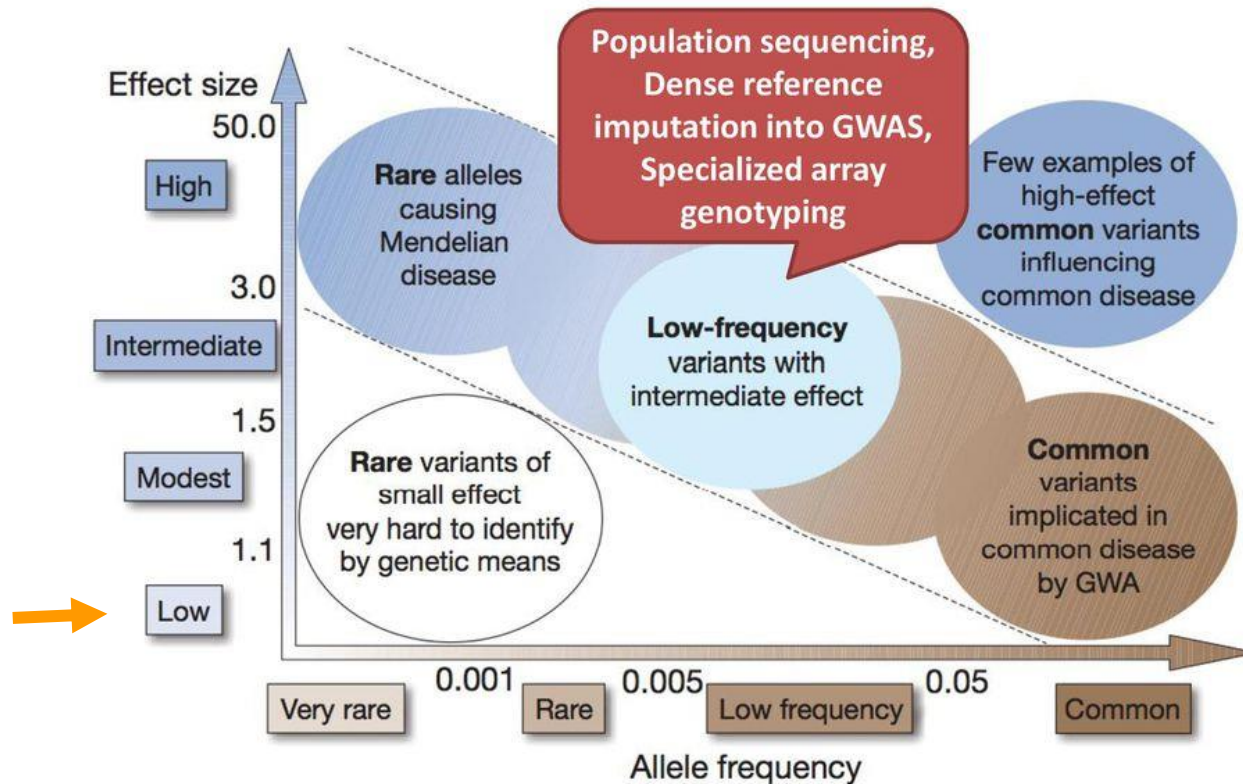
Figure 2. Forest plot of study-specific estimates and random-effects summary OR estimates and 95% CIs for the association between the rs7775 polymorphism of the *FRZB* gene and hip OA (A), knee OA (B), and hand OA (C). Diamonds represent the point estimate (center of each diamond) and the 95% CIs (horizontal tips of each diamond). Dashed lines represent the summary OR estimate. Sizes of the shaded boxes represent the weight of each study. Asterisks indicate that the data are entirely new or expanded compared with what was included in a previous meta-analysis (18). SOF = Study of Osteoporotic Fractures (see Figure 1 for other definitions).

Μετα-ανάλυση σε 5,789 and 7,850 for hip OA, 5,085 and 8,135 for knee OA, and 4,040 and 4,792 for hand OA.

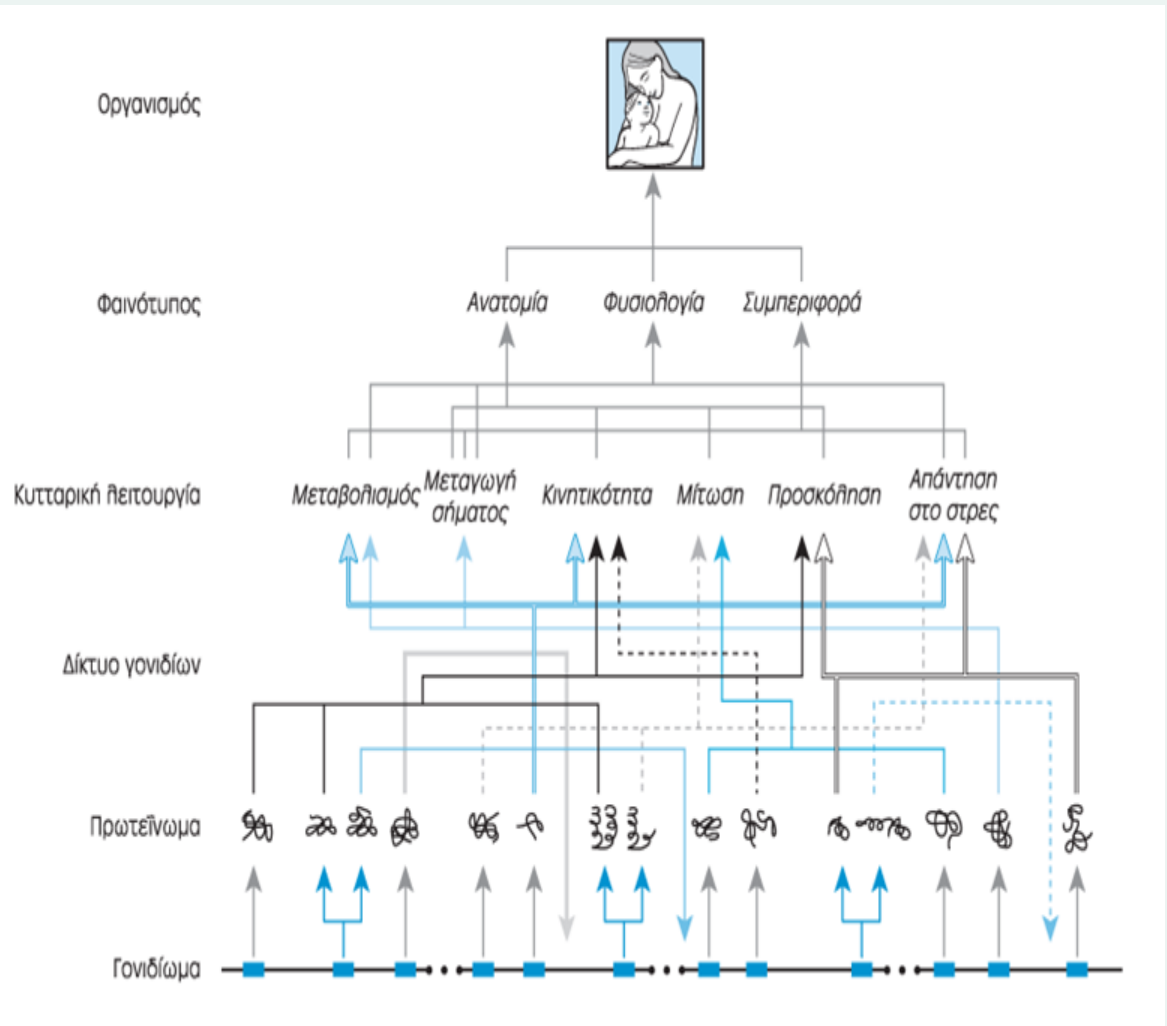
Fixed-effects and random-effects summary odds ratios and 95% confidence intervals for osteoarthritis risk with *FRZB* rs7775 and rs288326 polymorphisms in various analyses*

Analysis (no. of studies included)	Fixed-effects model		Random-effects model		I ² , % (95% CI)
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	
Hip OA					
<i>rs7775</i>					
Male subjects (5)	1.01 (0.84–1.21)	0.95	1.00 (0.81–1.23)	0.98	14 (0–82)
Female subjects (9)	1.08 (0.95–1.24)	0.22	1.11 (0.92–1.34)	0.29	41 (0–73)
All (9)	1.06 (0.95–1.18)	0.30	1.06 (0.93–1.22)	0.39	30 (0–63)
<i>rs288326</i>					
Male subjects (5)	1.02 (0.87–1.20)	0.77	1.03 (0.84–1.27)	0.77	33 (0–75)
Female subjects (9)	1.17 (1.04–1.31)	0.007	1.17 (1.04–1.31)	0.007	0 (0–65)
All (9)	1.12 (1.02–1.23)	0.019	1.12 (1.02–1.23)	0.019	0 (0–55)
Excluding studies without HWE (8)	1.12 (1.02–1.23)	0.017	1.12 (1.02–1.23)	0.017	0 (0–57)
Knee OA					
<i>rs7775</i>					
Male subjects (6)	1.13 (0.92–1.39)	0.26	1.13 (0.92–1.39)	0.26	0 (0–75)
Female subjects (8)	1.03 (0.90–1.18)	0.67	1.03 (0.90–1.18)	0.67	0 (0–68)
All (8)	1.06 (0.95–1.19)	0.32	1.06 (0.95–1.19)	0.32	0 (0–55)
<i>rs288326</i>					
Male subjects (6)	0.91 (0.75–1.10)	0.33	0.91 (0.73–1.13)	0.39	12 (0–78)
Female subjects (8)	1.13 (1.00–1.28)	0.06	1.13 (1.00–1.28)	0.06	0 (0–68)
All (8)	1.06 (0.95–1.18)	0.28	1.06 (0.94–1.19)	0.34	15 (0–53)
Excluding studies without HWE (7)	1.05 (0.94–1.18)	0.40	1.05 (0.92–1.19)	0.48	20 (0–58)
Hand OA					
<i>rs7775</i>					
Male subjects (4)	1.01 (0.80–1.26)	0.96	1.01 (0.80–1.26)	0.96	0 (0–85)
Female subjects (5)	1.02 (0.88–1.19)	0.77	1.05 (0.86–1.28)	0.14	38 (0–77)
All (5)	1.02 (0.90–1.15)	0.79	1.02 (0.90–1.15)	0.79	0 (0–65)
<i>rs288326</i>					

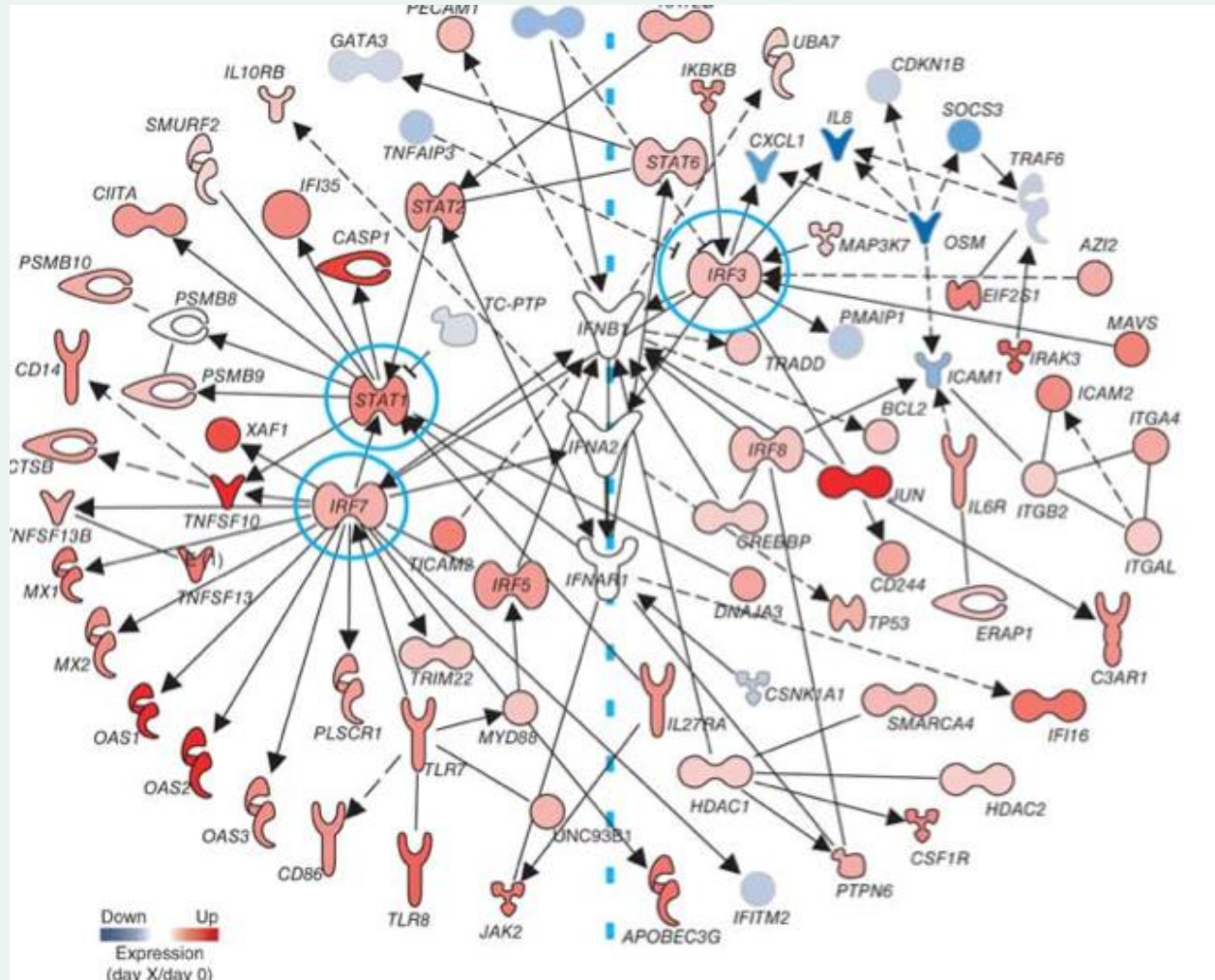
Genetic architecture of complex traits



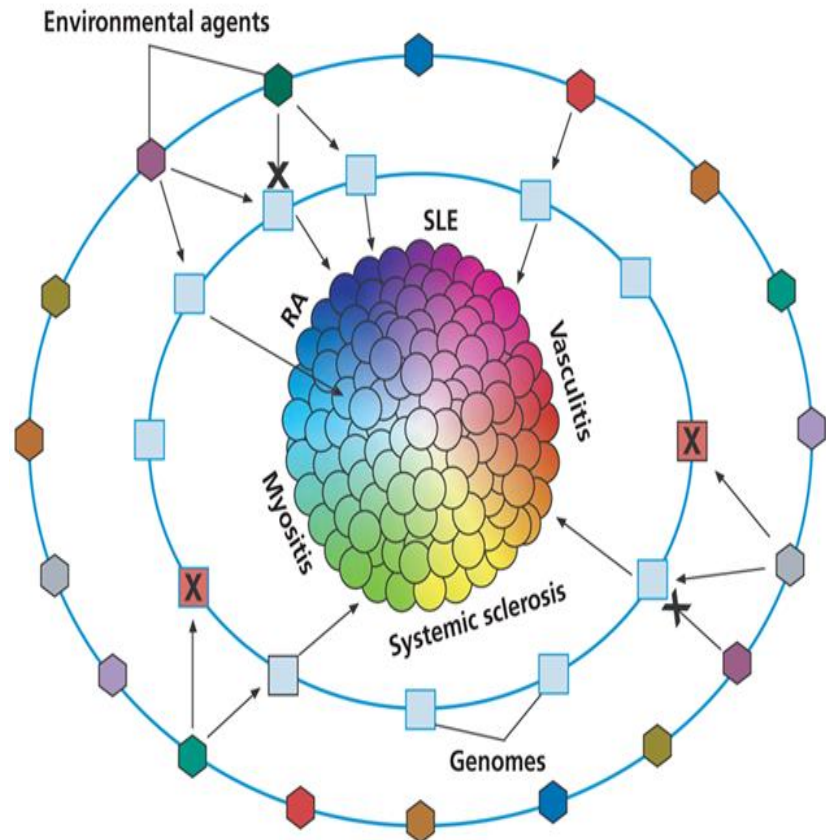
The central dogma is changing...



“Βιολογικά Συστήματα Δικτύων – το ‘όλον’ στην αρχιτεκτονική της ζωής

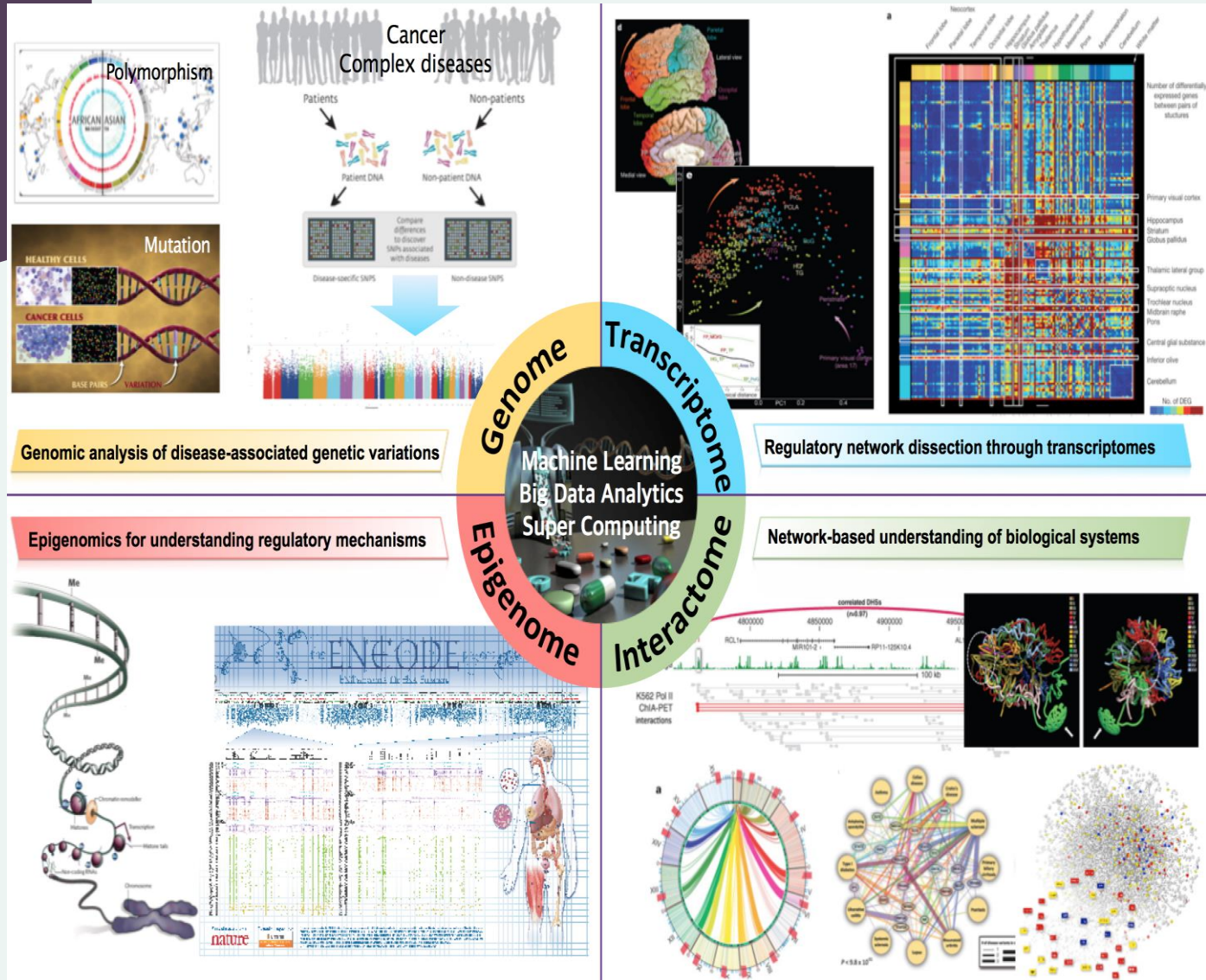


Biological networks in disease and drug development

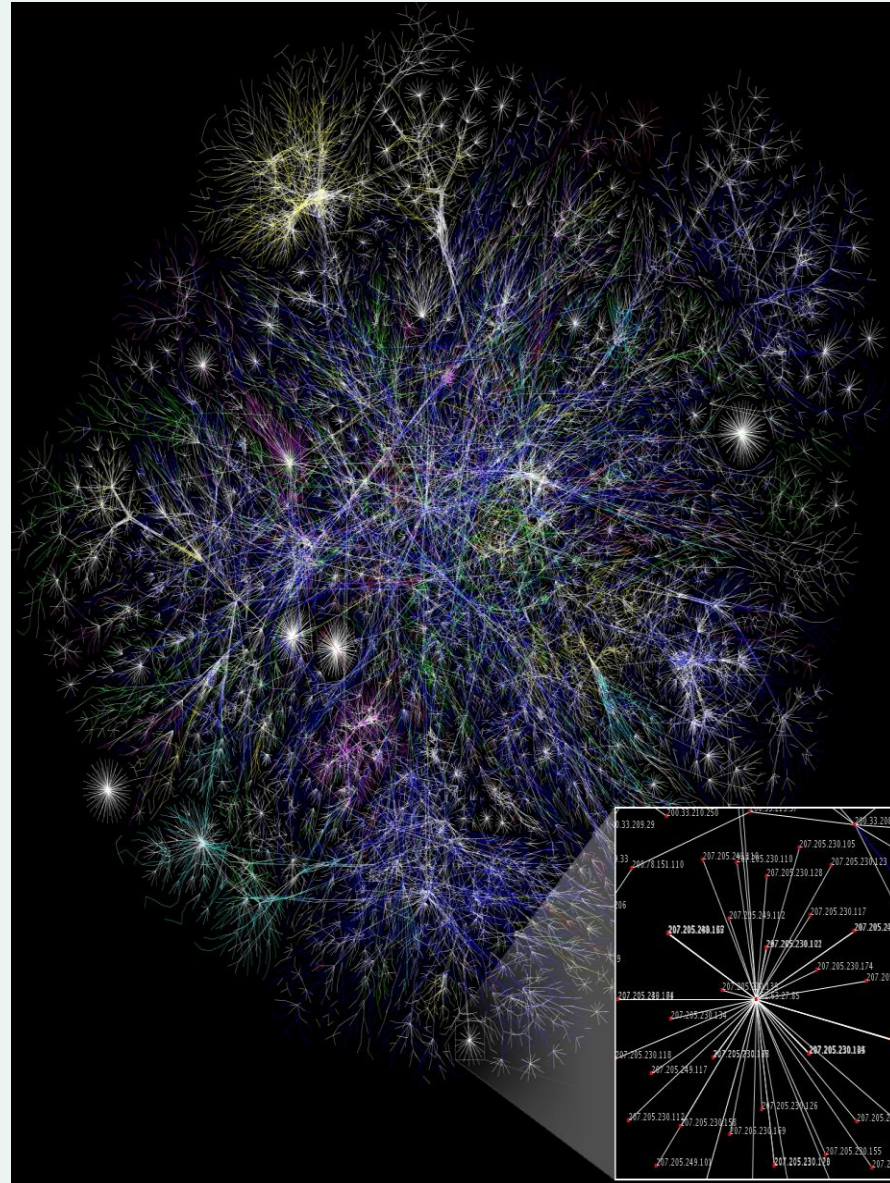


Holistic approaches in disease and drug development

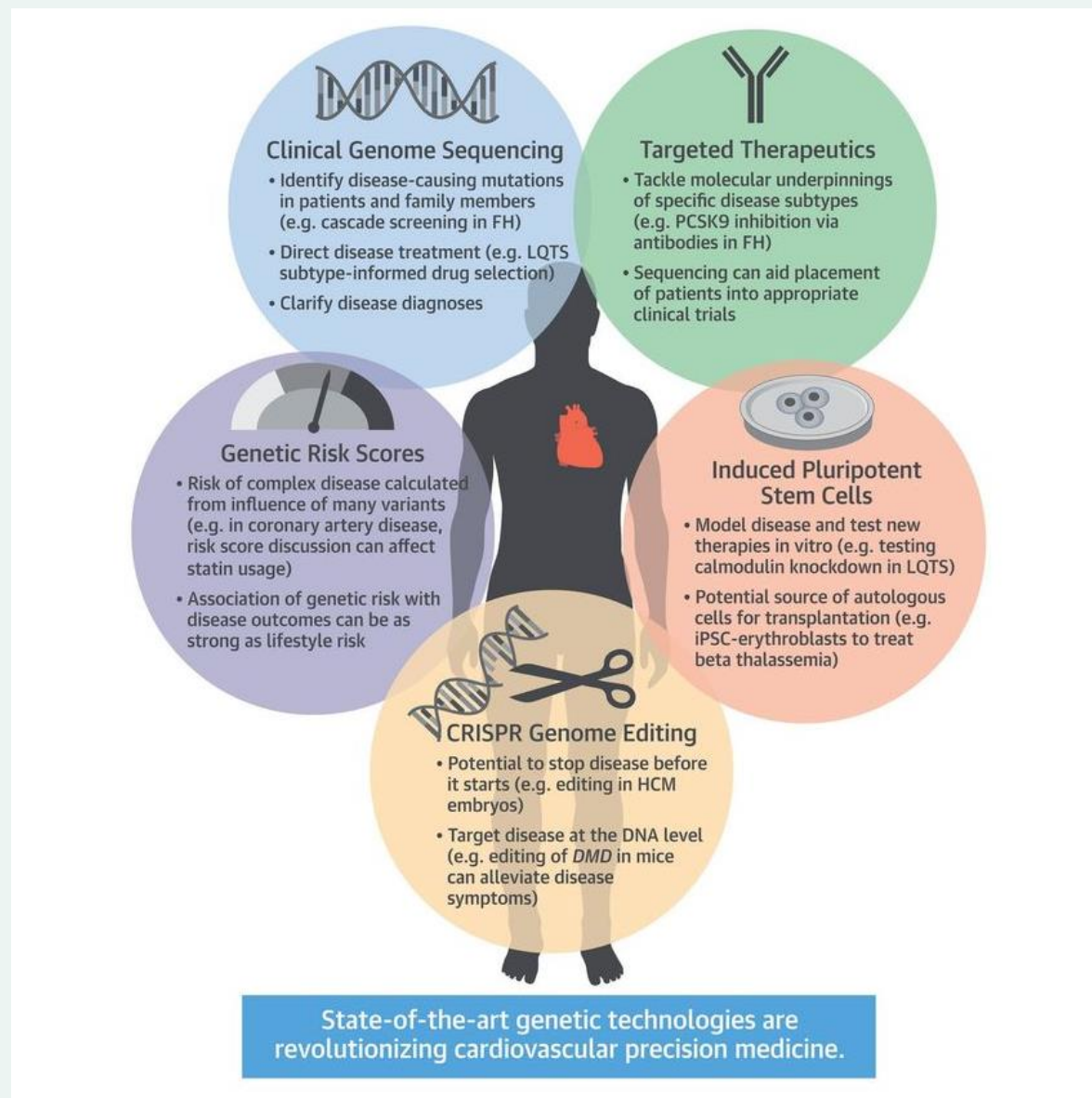
...



..to unravel
the dynamic
nature of
life's
architecture



Εξατομικευμένη Γενετική Ιατρική – εύρος εφαρμογών





READ MORE

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Nussbaum RL, McInnes RR & Willard F.: Ιατρική Γενετική (7th ed., Εκδόσεις Πασχαλίδη)
- Korf BR.: Γενετική και Γονιδιωματική του Ανθρώπου (3th ed., Εκδόσεις Παρισιάνου).