

*Rewolucja genomowa  
w medycynie*

*Błogosławieństwo  
czy przekleństwo?*

*Wojciech Makalowski  
Westfalski Uniwersytet w Muenster  
& Uniwersytet Tokijski*



Figure 2.13 Human Evolutionary Genetics, 2nd ed. (© Garland Science 2014)



# SEGREGACJA CHROMOSOMÓW PODCZAS MEJOZY

## Diploidalny spermatocyt

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	X	Chromosomy od matki
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	Y	Chromosomy od ojca



Mejoza

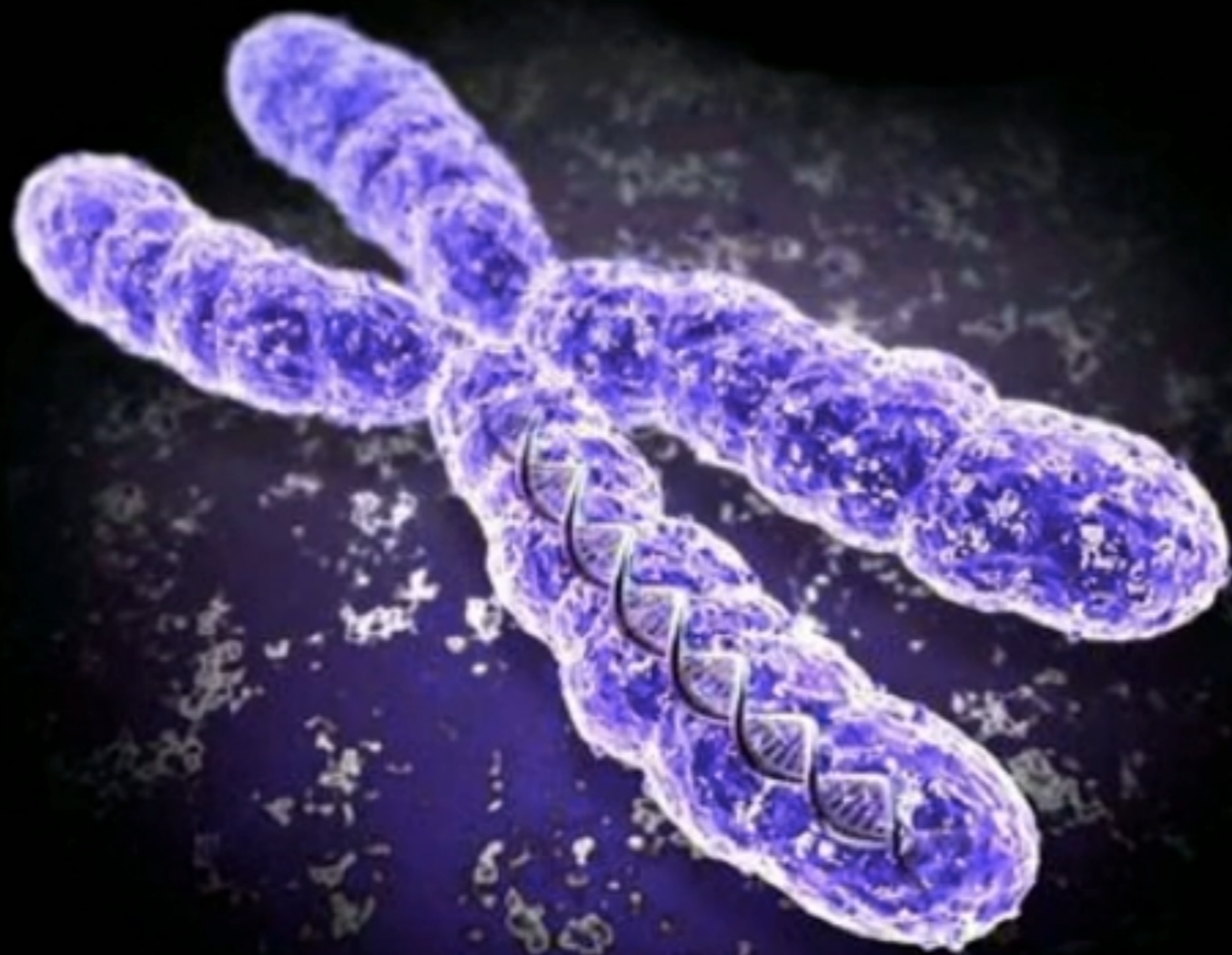
## Haploidalna komórka spermy

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	Y	Sperma 1
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	X	Sperma 2
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	Y	Sperma 3
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	X	Sperma 4
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	X	Sperma 5



Figure 1.17 Genetics and Genomics in Medicine (© Garland Science 2015)





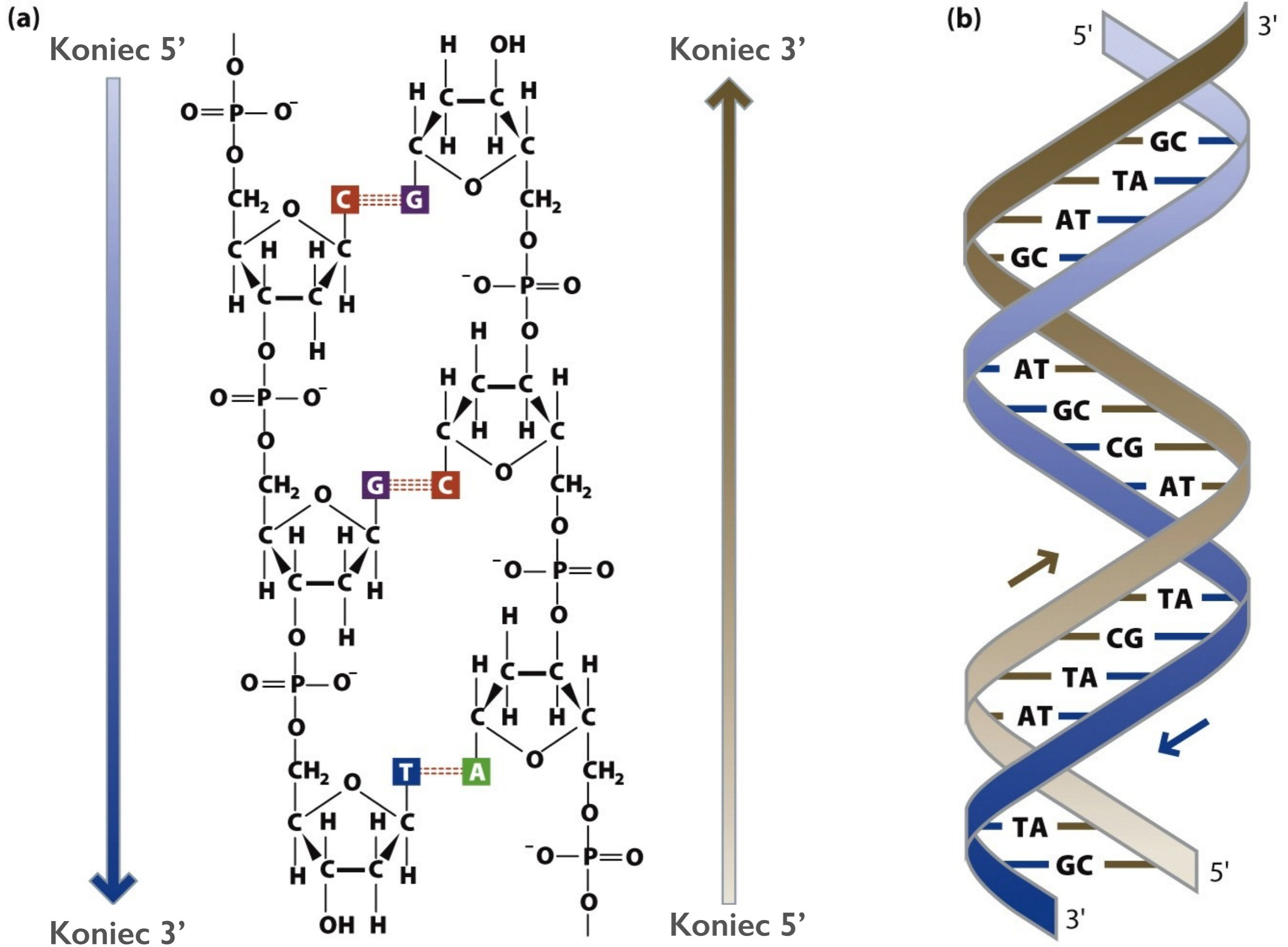
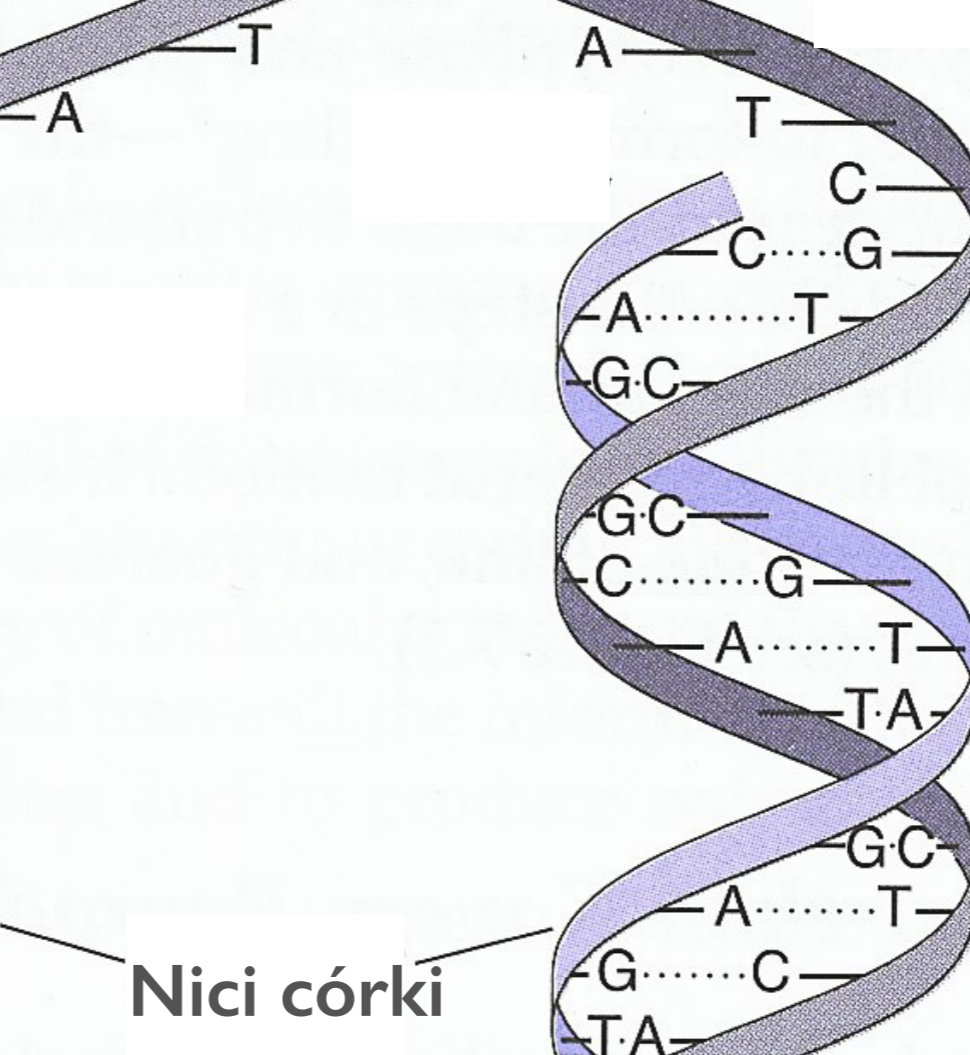
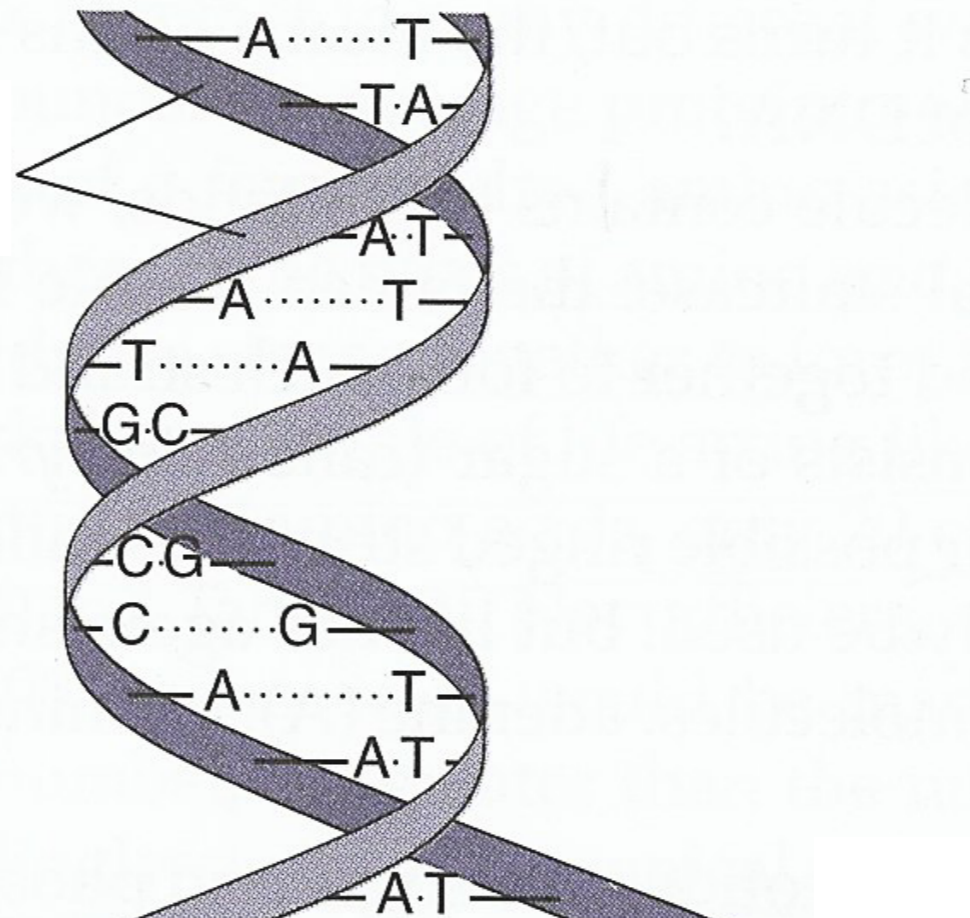


Figure 2.4 Human Evolutionary Genetics, 2nd ed. (© Garland Science 2014)



Nici rodzicielskie



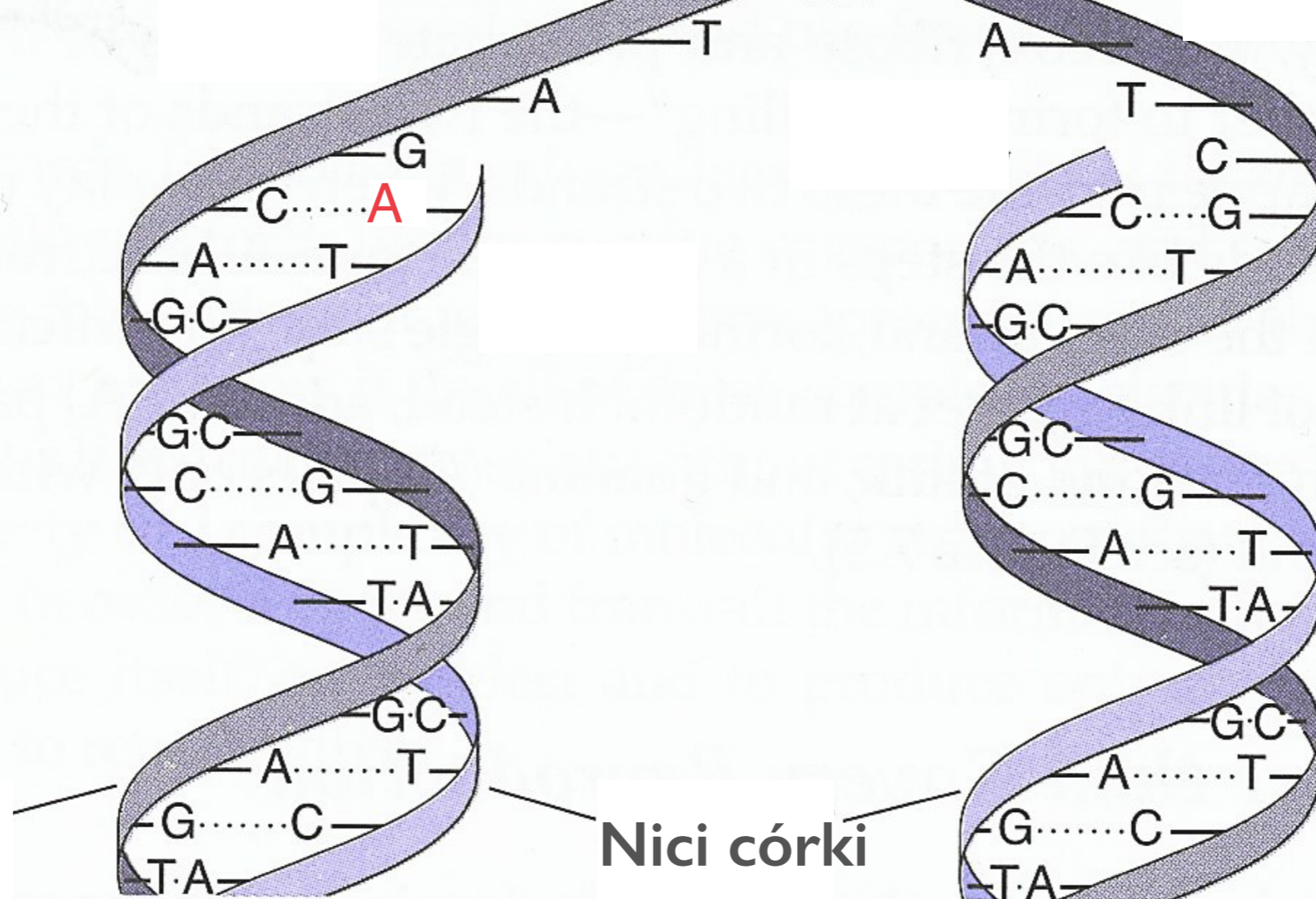
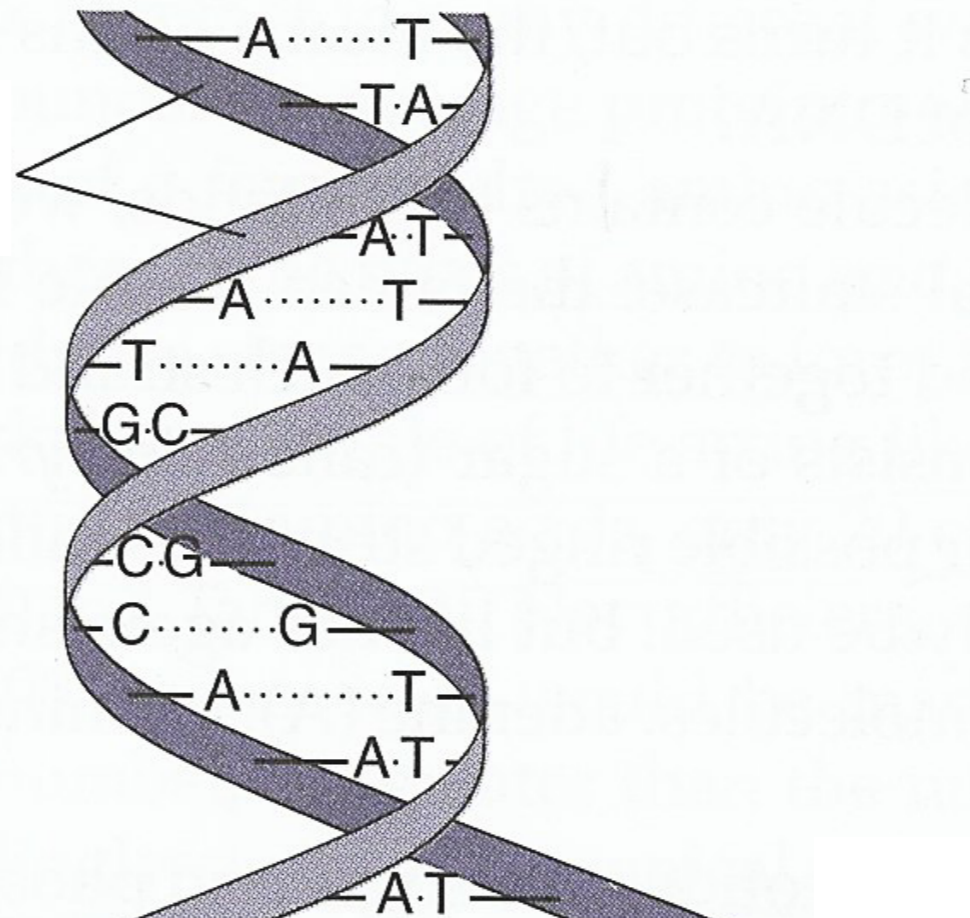
Niść rodzicielska

Nici córki

Niść rodzicielska



Nici rodzicielskie



Niść rodzicielska

Nici córki

Niść rodzicielska



Człowiek 1

AGTTACCATGACTAGACTAGCTGAAGGGTA

Człowiek 2

AGTTACCATGACTAGACTAGCTGAAGGGTA

GATCCGATCGACTTTTACATTAGCTACGACTACGACTACGAT

GATCCAATCGACTTTTACATTAGCTACGACTACGACTACGAT

GATCGATTATGCTTATAAACTTACAGCATCGCATAACGTCTAC

GATCGATTATGCTTATAAACTTACAGCATCGCATAACGTCTAC

Człowiek 1

AGTTACCATGACTAGACTAGCTGAAGGGTA

Człowiek 2

AGTTACCATGACTAGACTAGCTGAAGGGTA

Szympan

AGTTACCATGACTAGACTAGCTGAAGGGTA

GATCCGATCGACTTTTACATTAGCTACGACTACGACTACGAT

GATCCAATCGACTTTTACATTAGCTACGACTACGACTACGAT

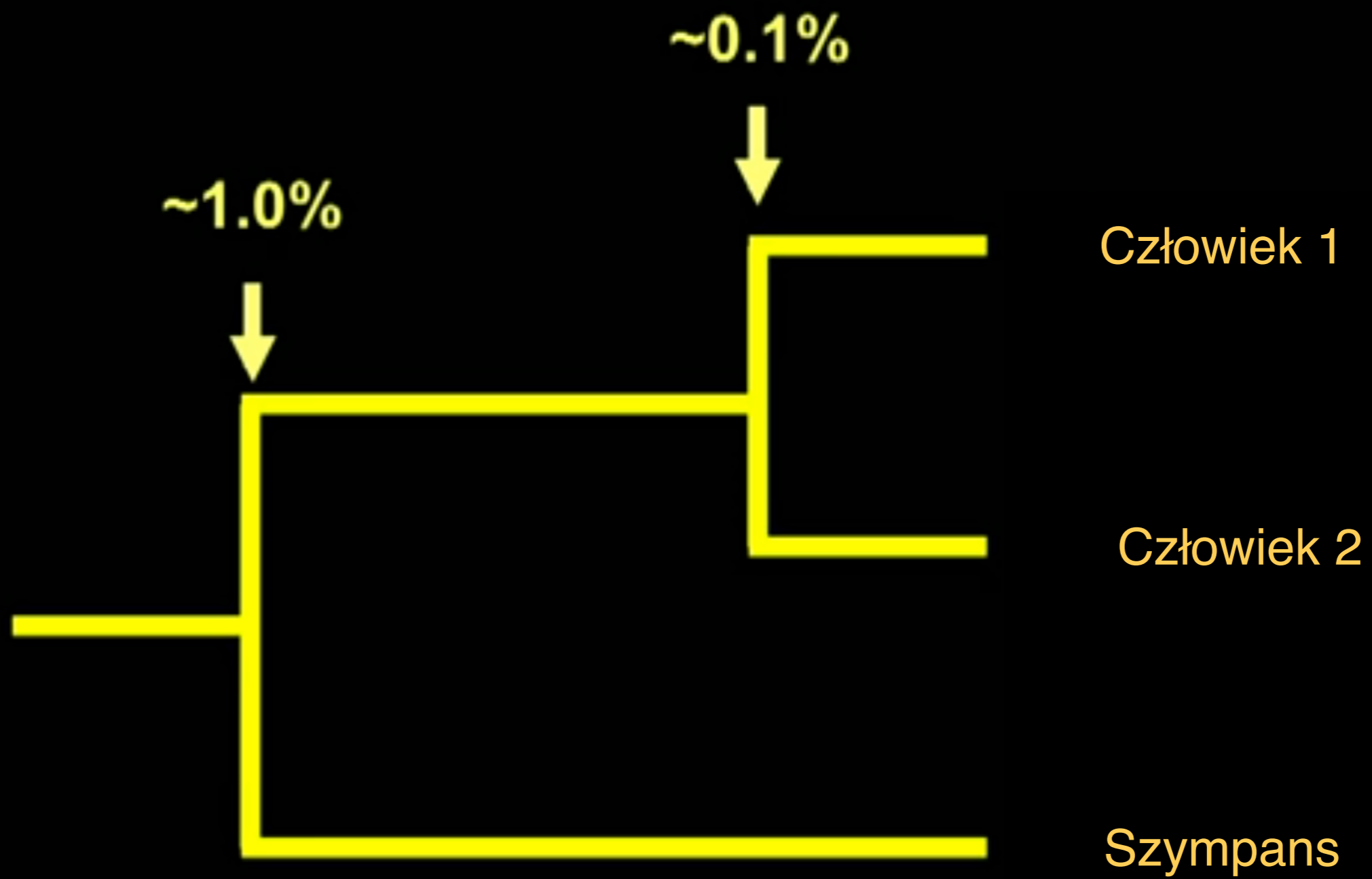
GATCCGATCGACTTTTACATTAGCTATGACTACGACTACGAT

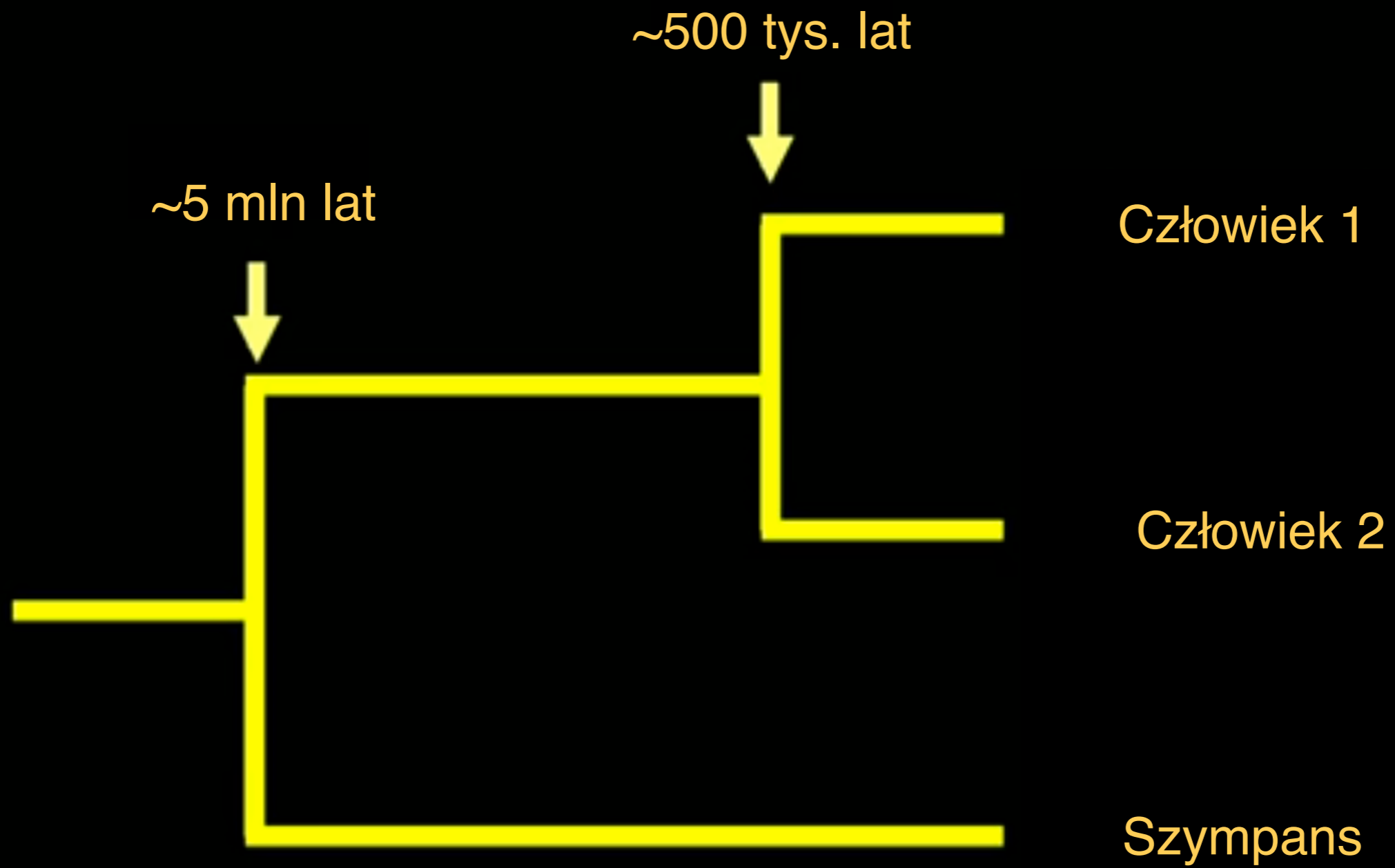
GATCGATTATGCTTATAAACTTACAGCATCGCATACGTCCTAC

GATCGATTATGCTTATAAACTTACAGCATCGCATACGTCCTAC

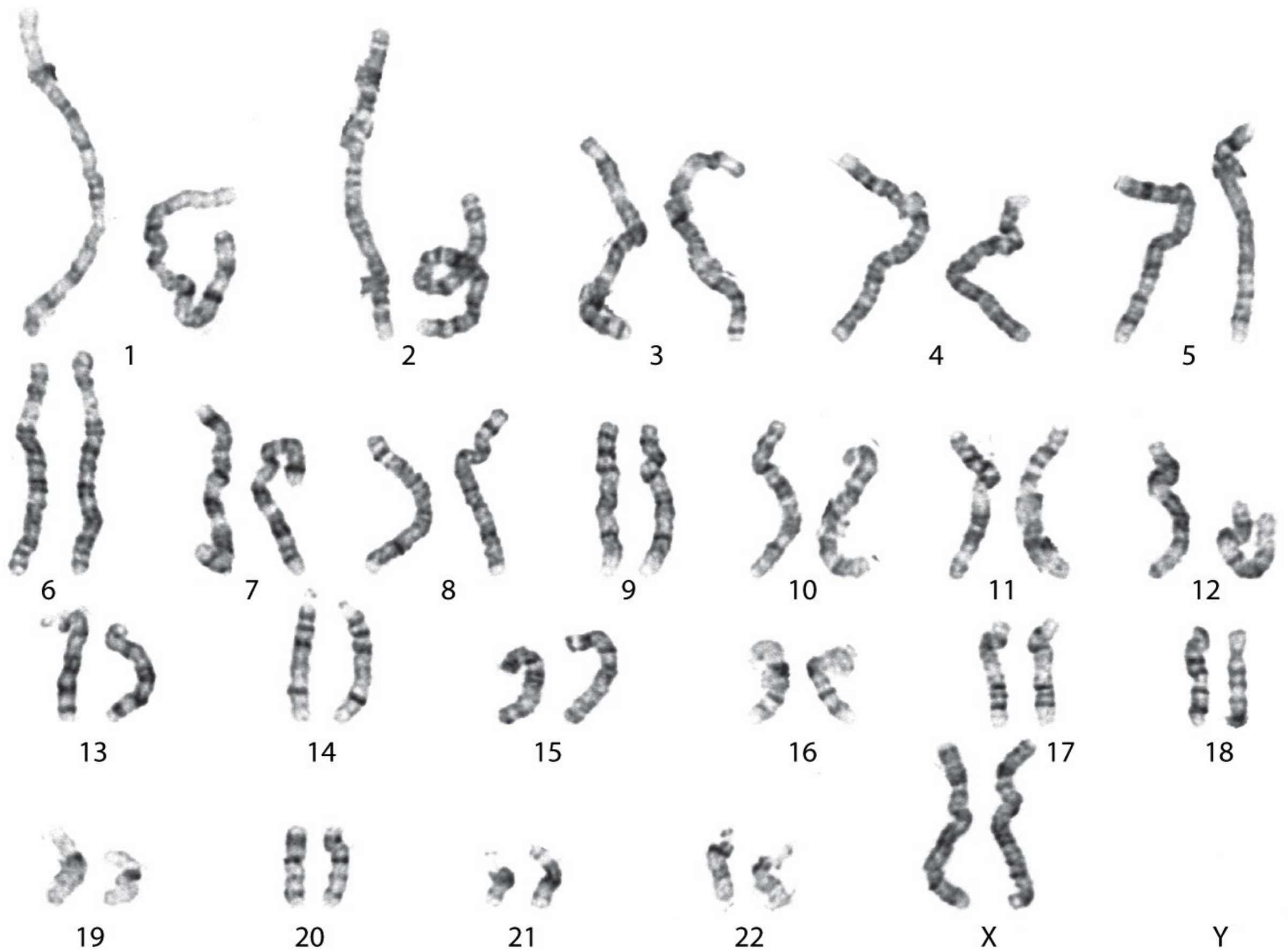
GATCGATTATGCTTGATAAACTTACAGCATCGCATACGACTAC









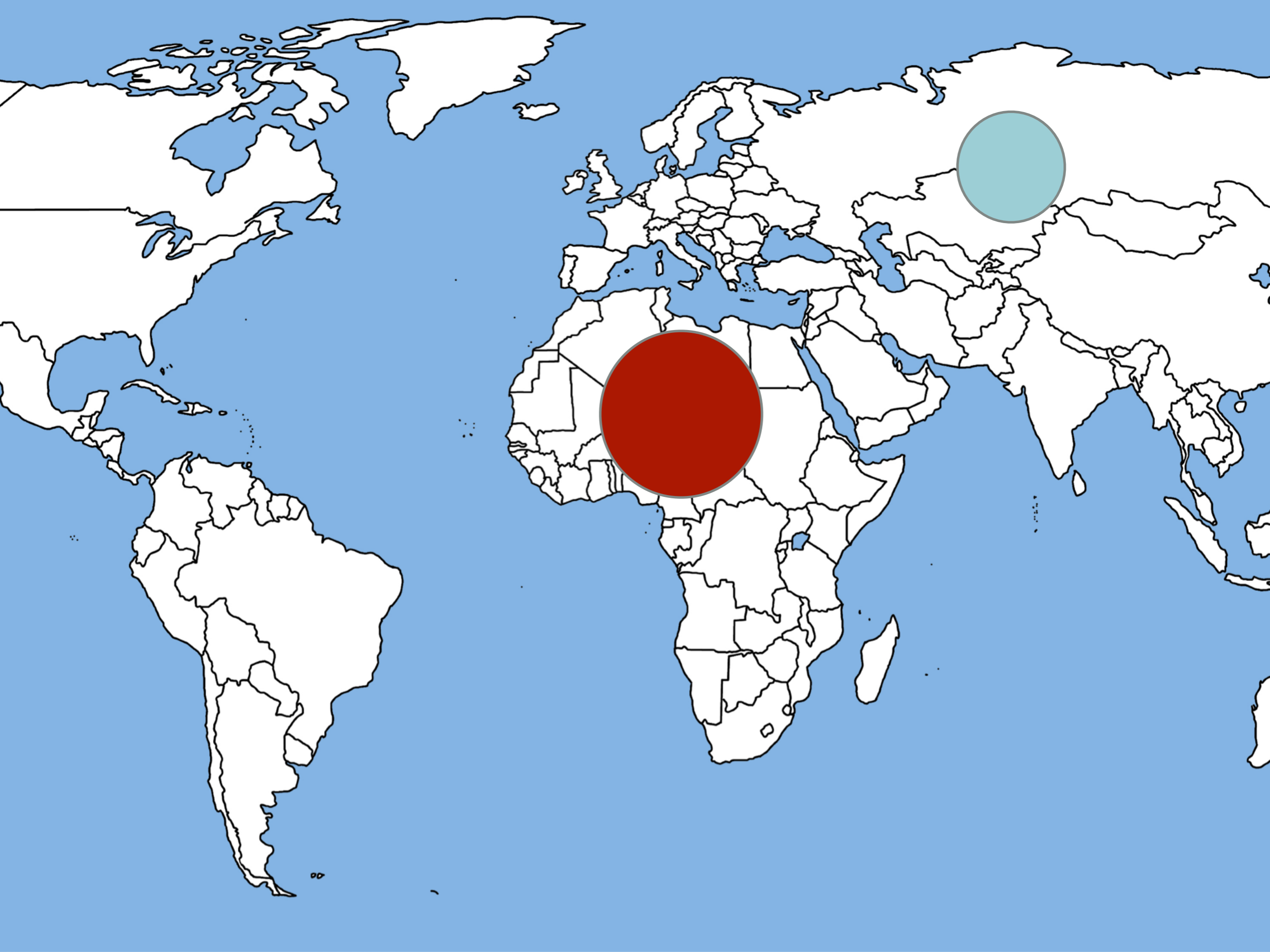


**Genom człowieka 3 200 000 000 liter; średnio 3 000 000 różnic**

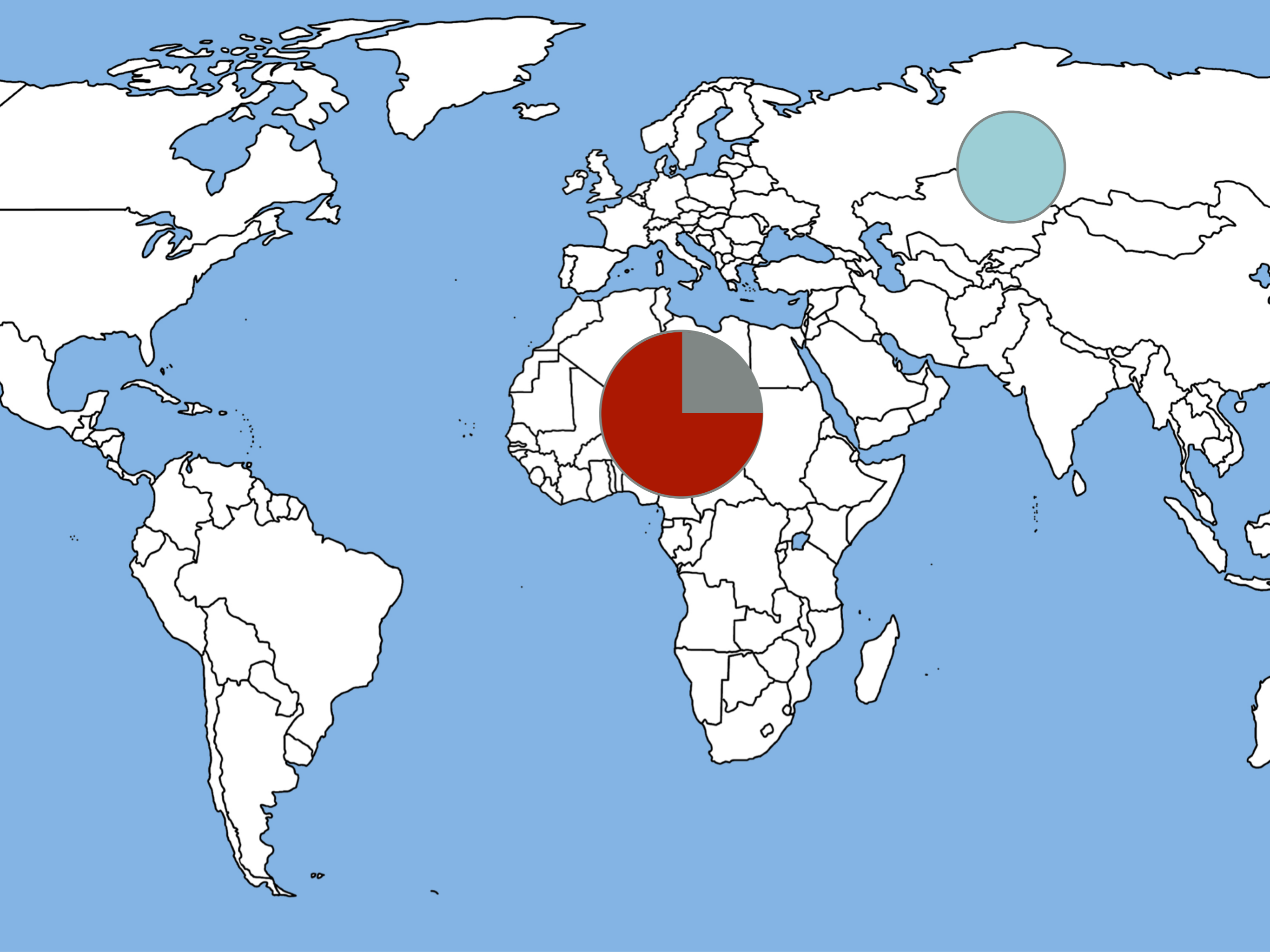


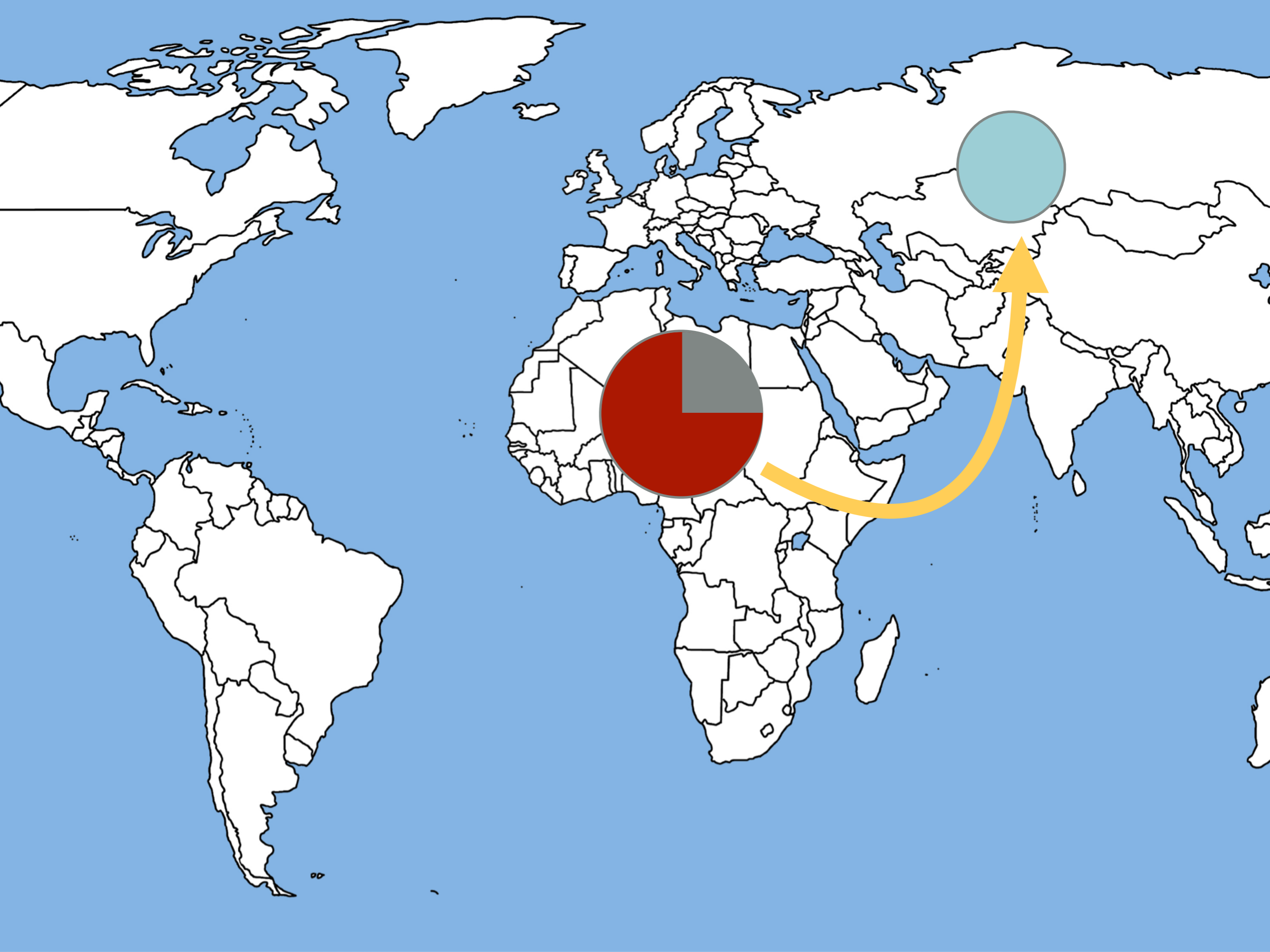




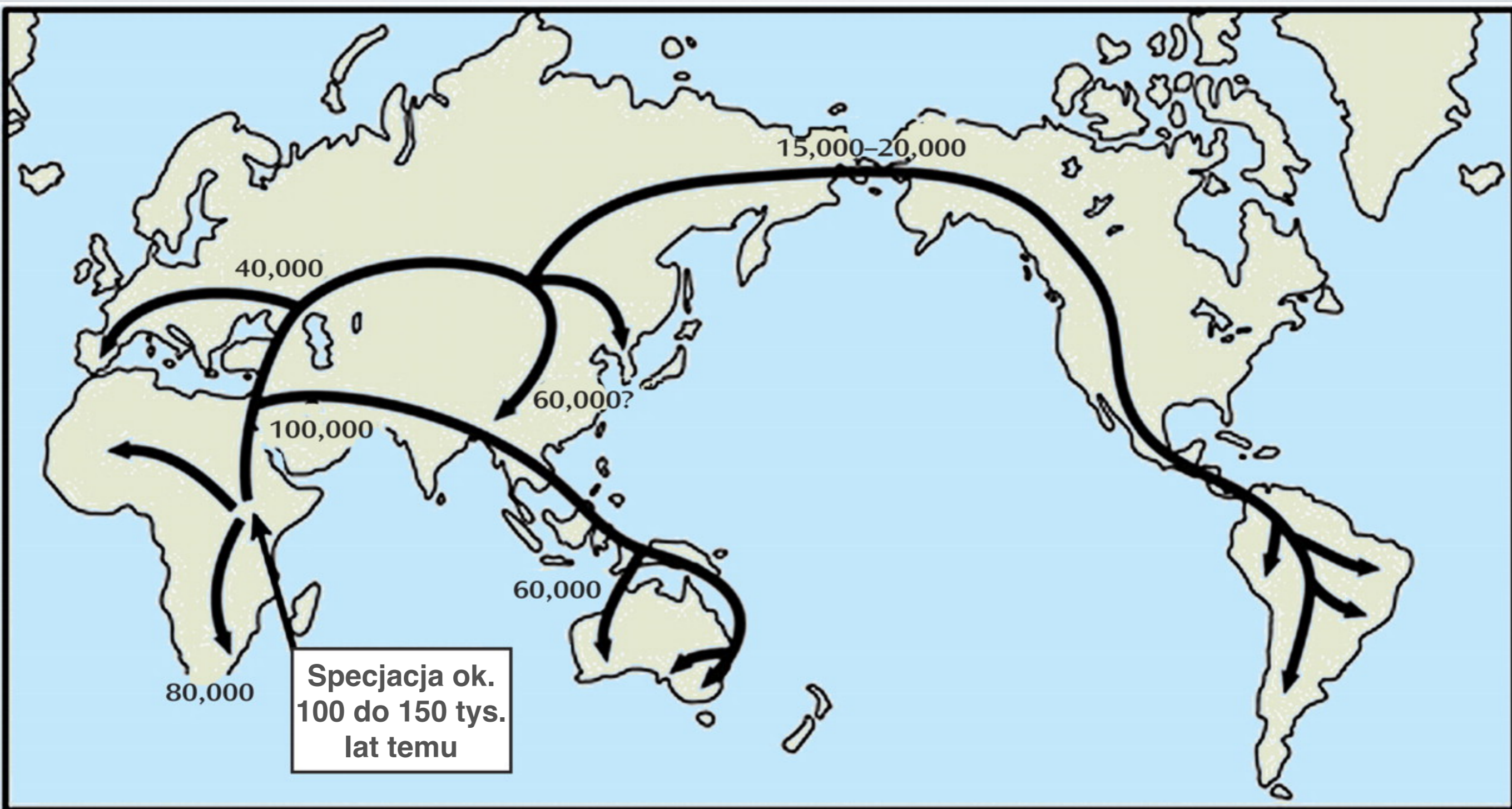












Z perspektywy zmienności genomowej:

**Wszyscy jesteśmy Afrykańczykami**

żyjącymi w Afryce lub na wygnaniu





184 próbek z Eurazji

185 próbek z Afryki

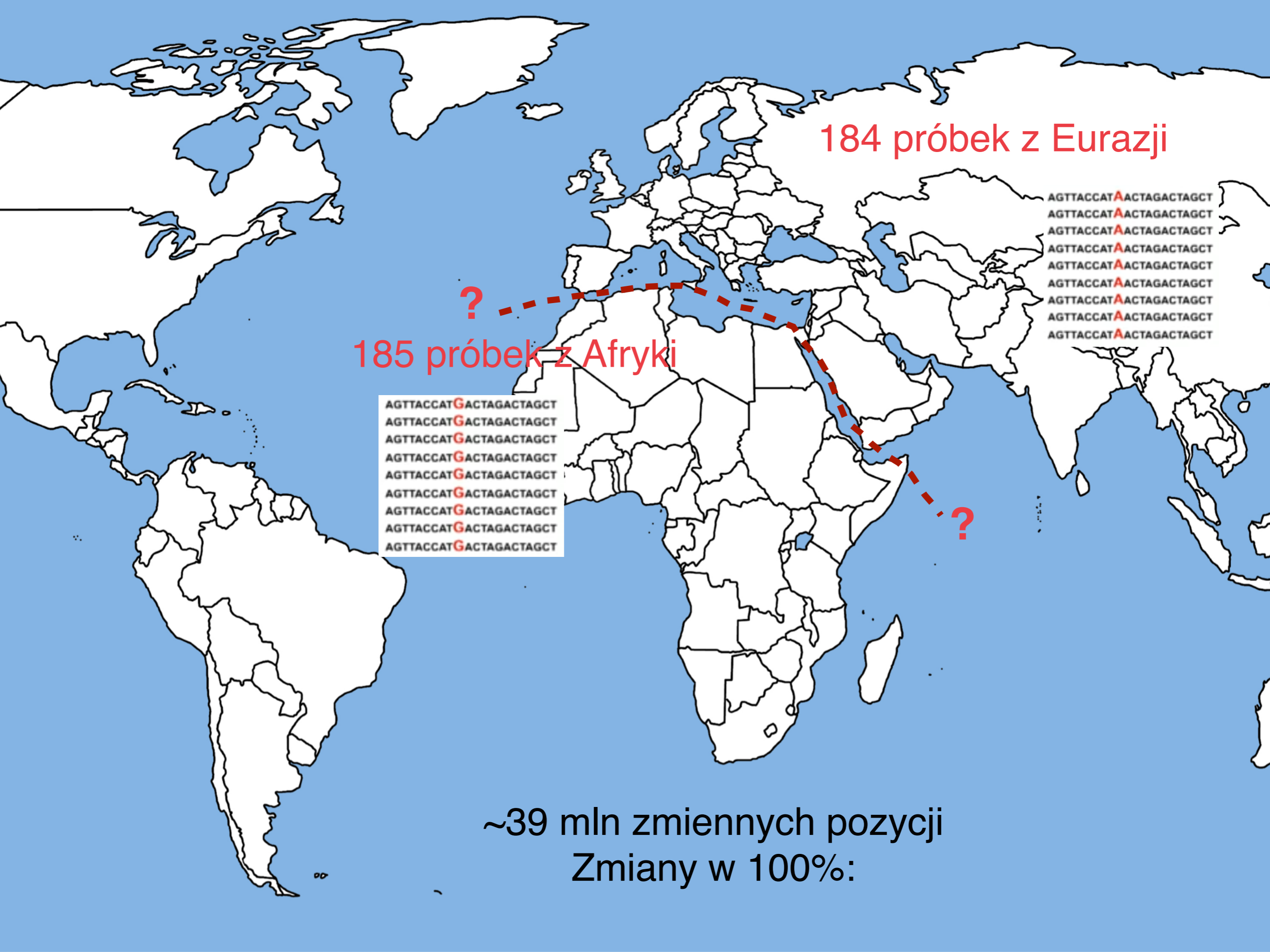


184 próbek z Eurazji

185 próbek z Afryki

~39 mln zmiennych pozycji





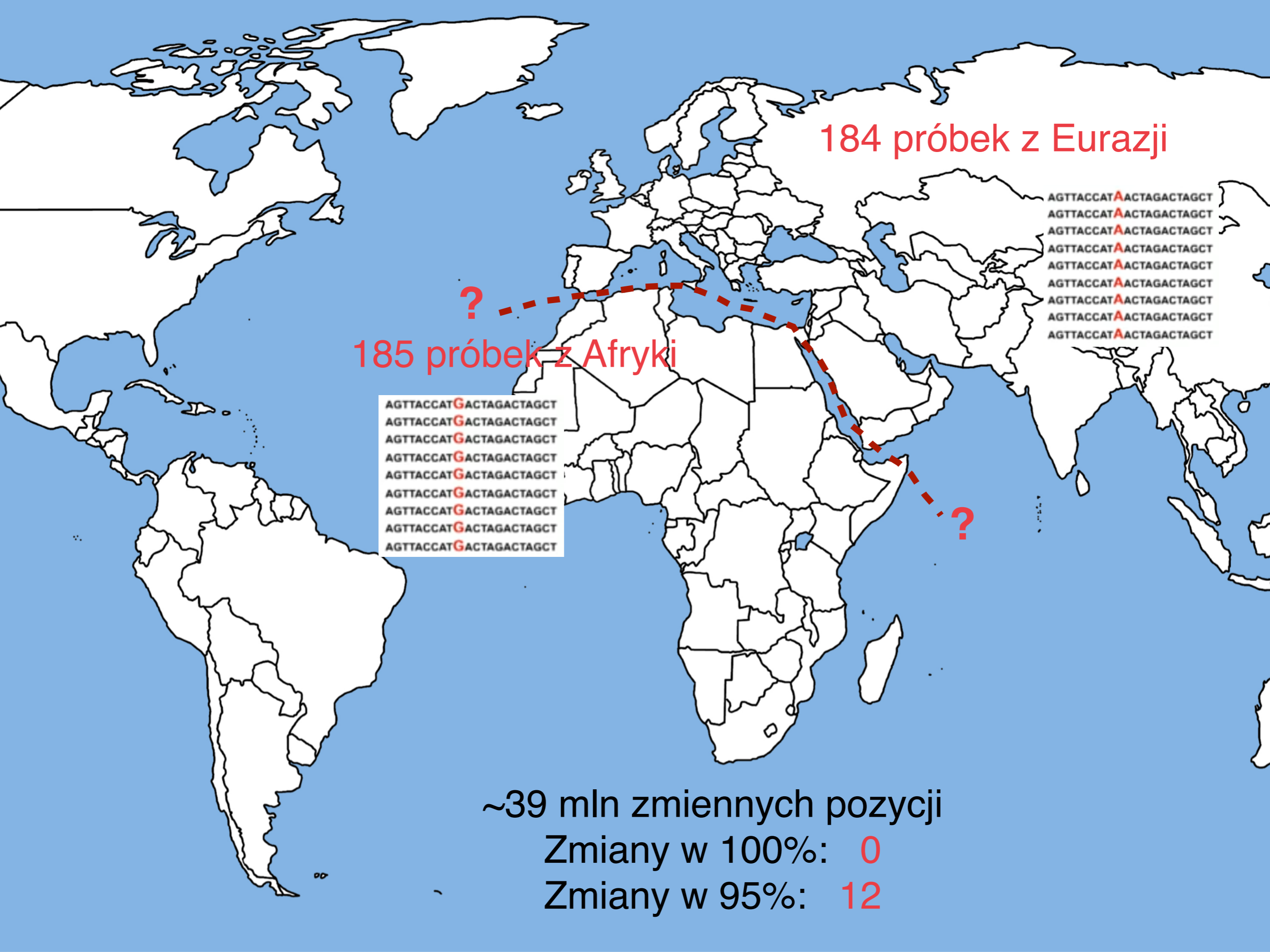
184 próbek z Eurazji

185 próbek z Afryki

AGTTACCAT<sup>A</sup>ACTAGACTAGCT  
AGTTACCAT<sup>A</sup>ACTAGACTAGCT  
AGTTACCAT<sup>A</sup>ACTAGACTAGCT  
AGTTACCAT<sup>A</sup>ACTAGACTAGCT  
AGTTACCAT<sup>A</sup>ACTAGACTAGCT  
AGTTACCAT<sup>A</sup>ACTAGACTAGCT  
AGTTACCAT<sup>A</sup>ACTAGACTAGCT  
AGTTACCAT<sup>A</sup>ACTAGACTAGCT  
AGTTACCAT<sup>A</sup>ACTAGACTAGCT

AGTTACCAT<sup>G</sup>ACTAGACTAGCT  
AGTTACCAT<sup>G</sup>ACTAGACTAGCT  
AGTTACCAT<sup>G</sup>ACTAGACTAGCT  
AGTTACCAT<sup>G</sup>ACTAGACTAGCT  
AGTTACCAT<sup>G</sup>ACTAGACTAGCT  
AGTTACCAT<sup>G</sup>ACTAGACTAGCT  
AGTTACCAT<sup>G</sup>ACTAGACTAGCT  
AGTTACCAT<sup>G</sup>ACTAGACTAGCT  
AGTTACCAT<sup>G</sup>ACTAGACTAGCT

~39 mln zmiennych pozycji  
Zmiany w 100%:



184 próbek z Eurazji

185 próbek z Afryki

AGTTACCAT AACTAGACTAGCT  
AGTTACCAT AACTAGACTAGCT  
AGTTACCAT AACTAGACTAGCT  
AGTTACCAT AACTAGACTAGCT  
AGTTACCAT AACTAGACTAGCT  
AGTTACCAT AACTAGACTAGCT  
AGTTACCAT AACTAGACTAGCT  
AGTTACCAT AACTAGACTAGCT  
AGTTACCAT AACTAGACTAGCT  
AGTTACCAT AACTAGACTAGCT

AGTTACCAT GACTAGACTAGCT  
AGTTACCAT GACTAGACTAGCT  
AGTTACCAT GACTAGACTAGCT  
AGTTACCAT GACTAGACTAGCT  
AGTTACCAT GACTAGACTAGCT  
AGTTACCAT GACTAGACTAGCT  
AGTTACCAT GACTAGACTAGCT  
AGTTACCAT GACTAGACTAGCT  
AGTTACCAT GACTAGACTAGCT  
AGTTACCAT GACTAGACTAGCT

~39 mln zmiennych pozycji  
Zmiany w 100%: 0  
Zmiany w 95%: 12



UNITED COLORS  
OF BENETTON.





Three anatomical hearts are shown side-by-side on a white surface. The heart on the left is a pale, yellowish-tan color. The heart in the middle is a dark, almost black color. The heart on the right is a bright, saturated yellow. Each heart is shown from a similar perspective, highlighting its complex structure of chambers and vessels.

**WHITE**

**BLACK**

**YELLOW**

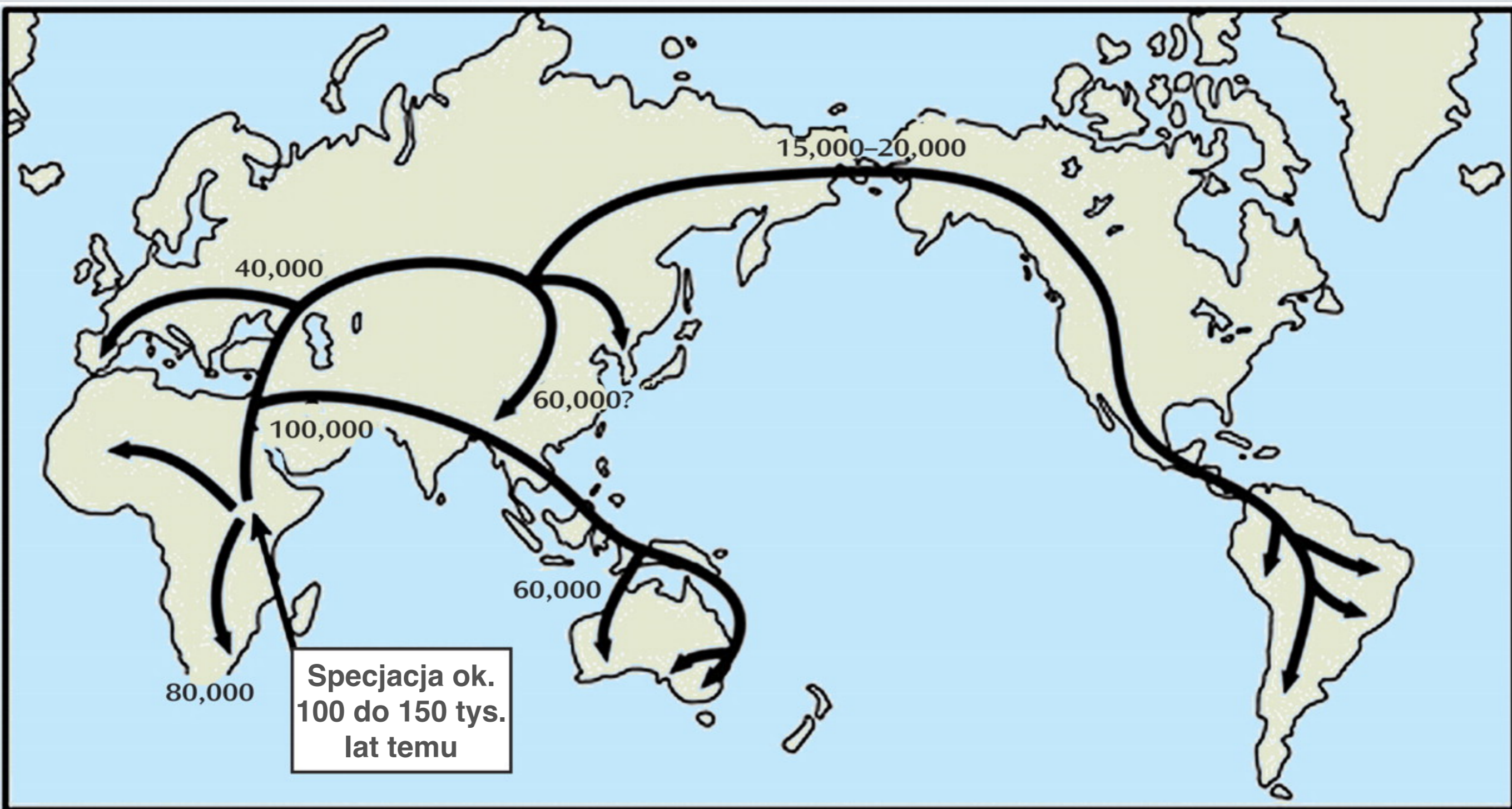
UNITED COLORS  
OF BENETTON.



# CO Z TYMI NEANDERTALCZYKAMI?







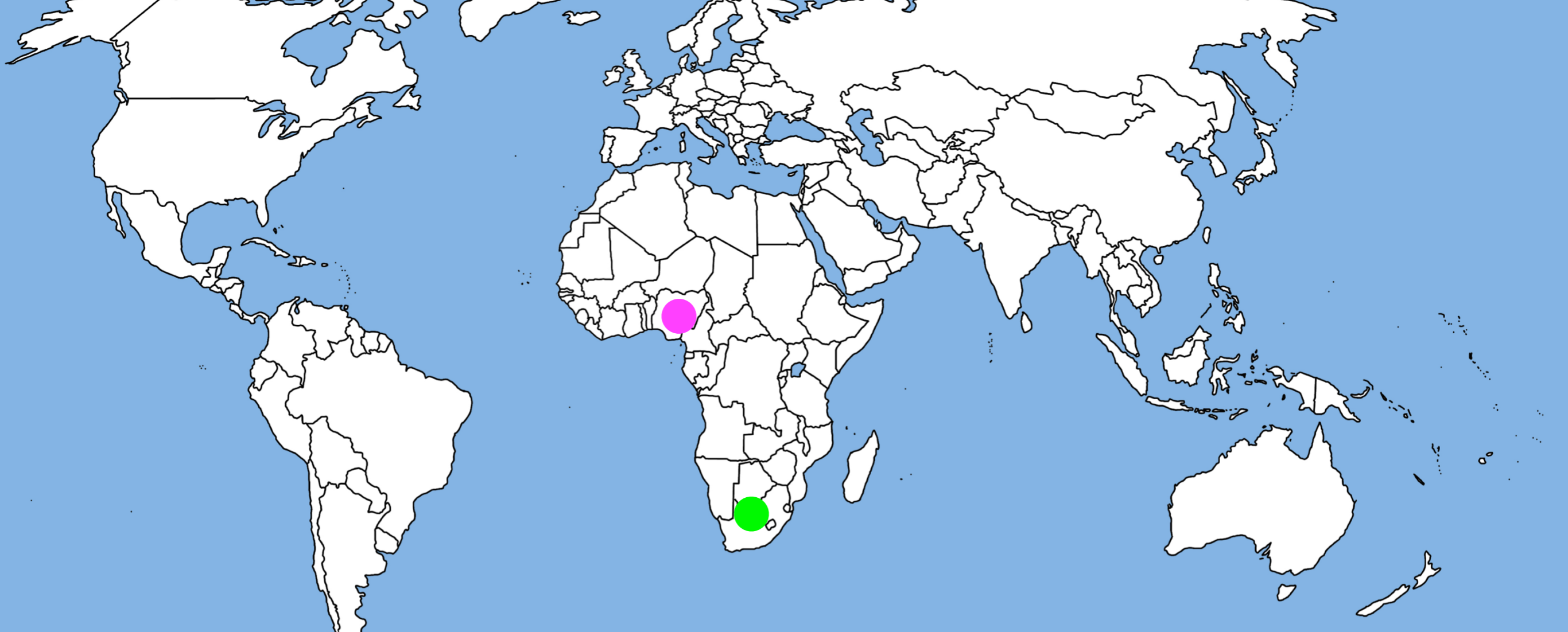




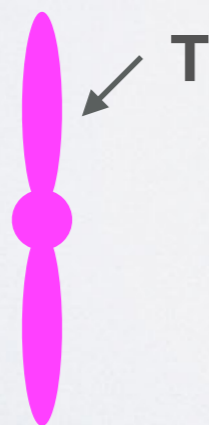


Czy te dwa  
gatunki  
krzyżowały się  
ze sobą?



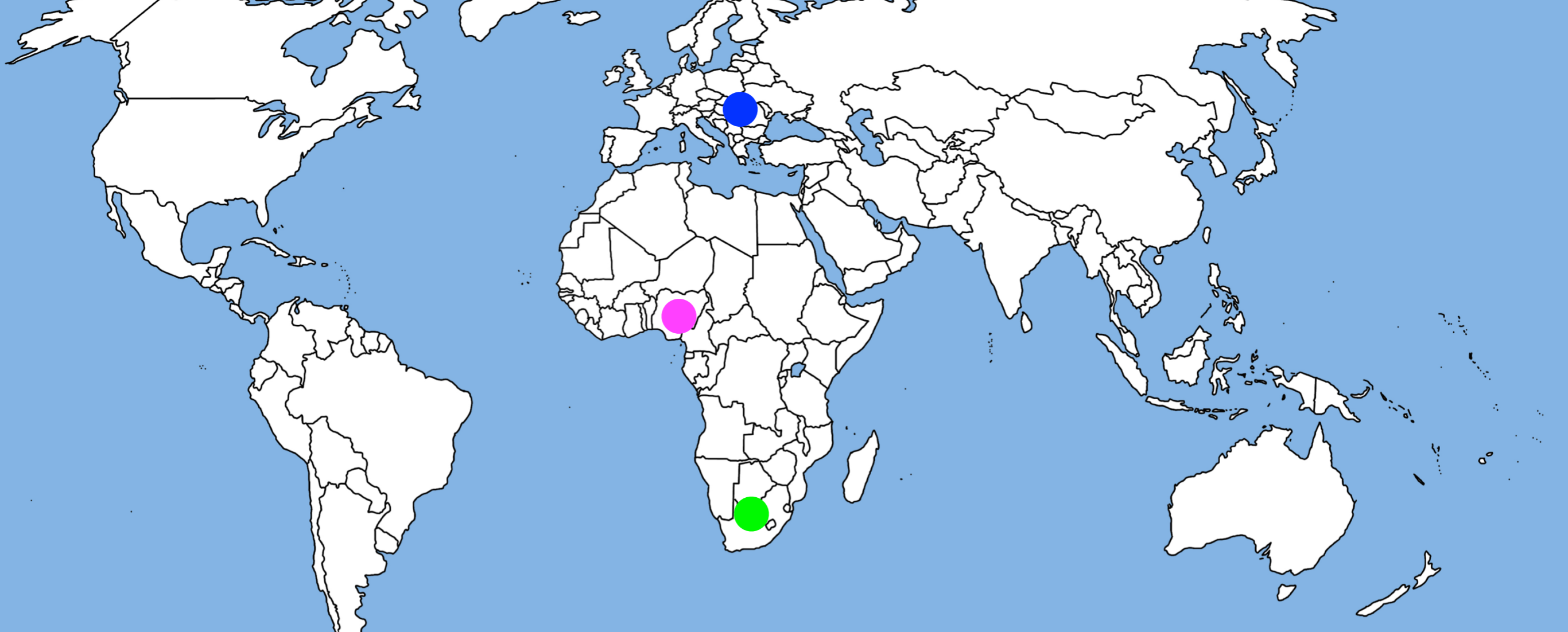


Afrykańczyk 1



Afrykańczyk 2

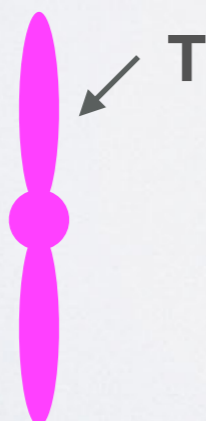




Neandertalczyk



Afrykańczyk 1



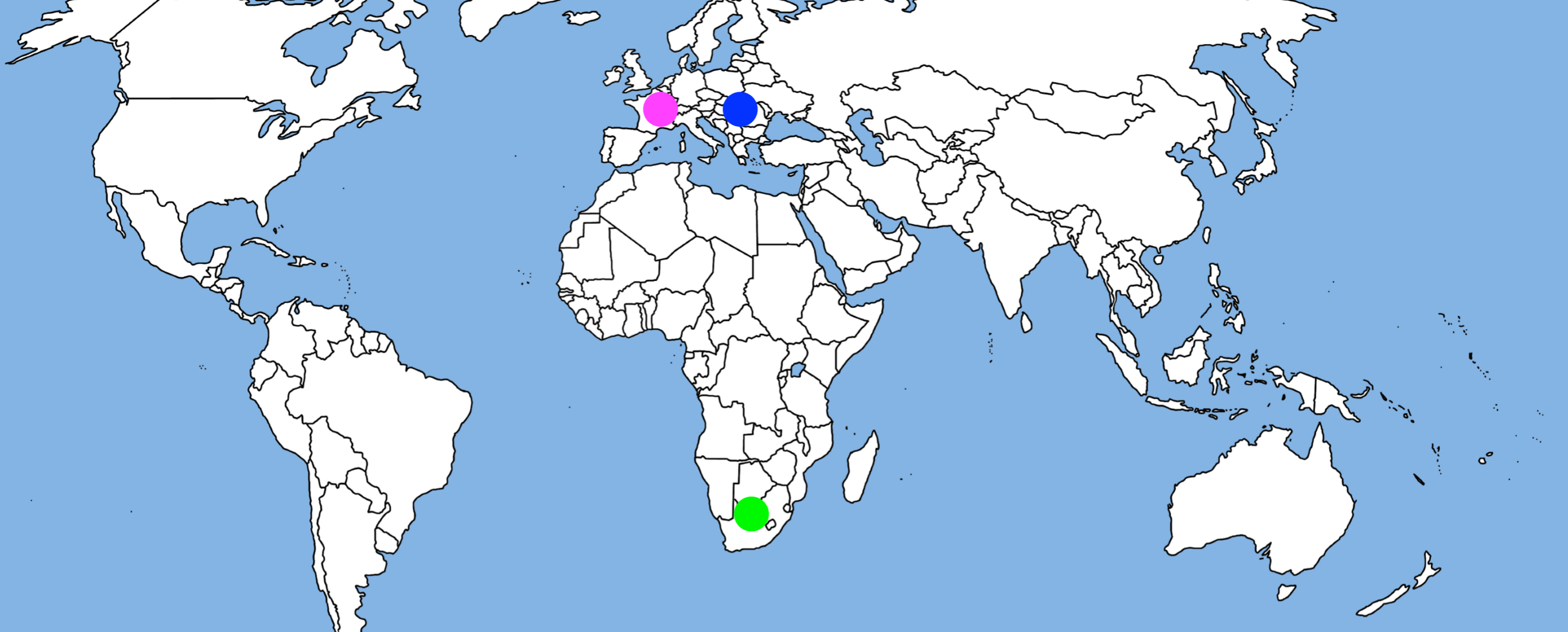
99 798

Afrykańczyk 2

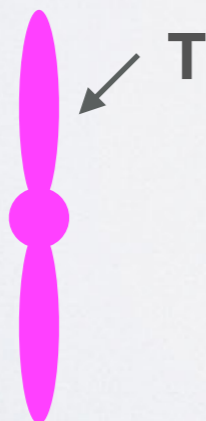


99 515



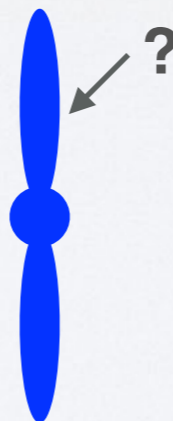


Europejczyk

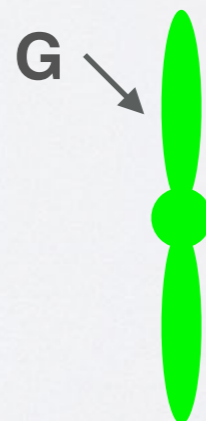


92 066

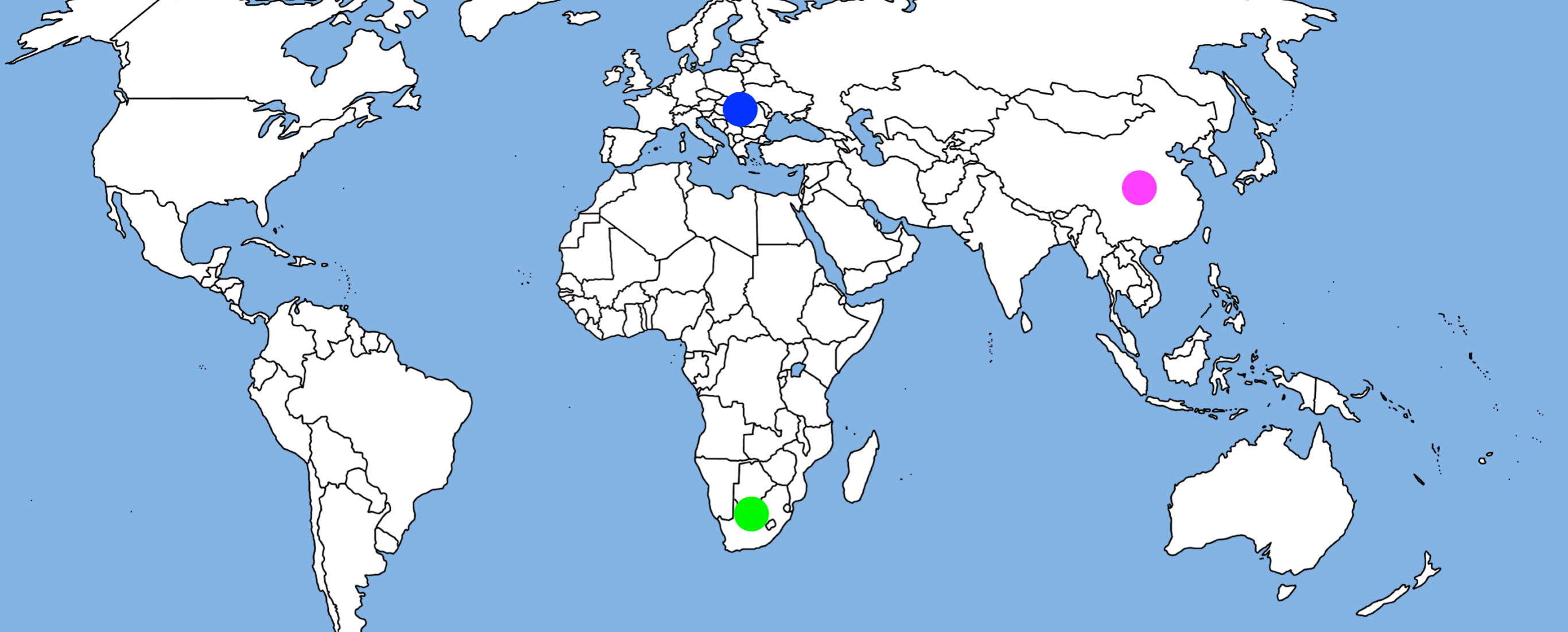
Neandertalczyk



Afrykańczyk 2



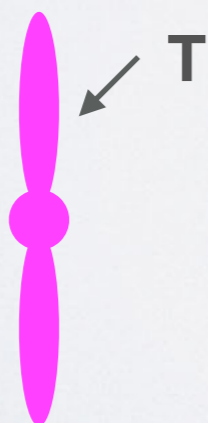
84 025



**Neandertalczyk**

**Chińczyk**

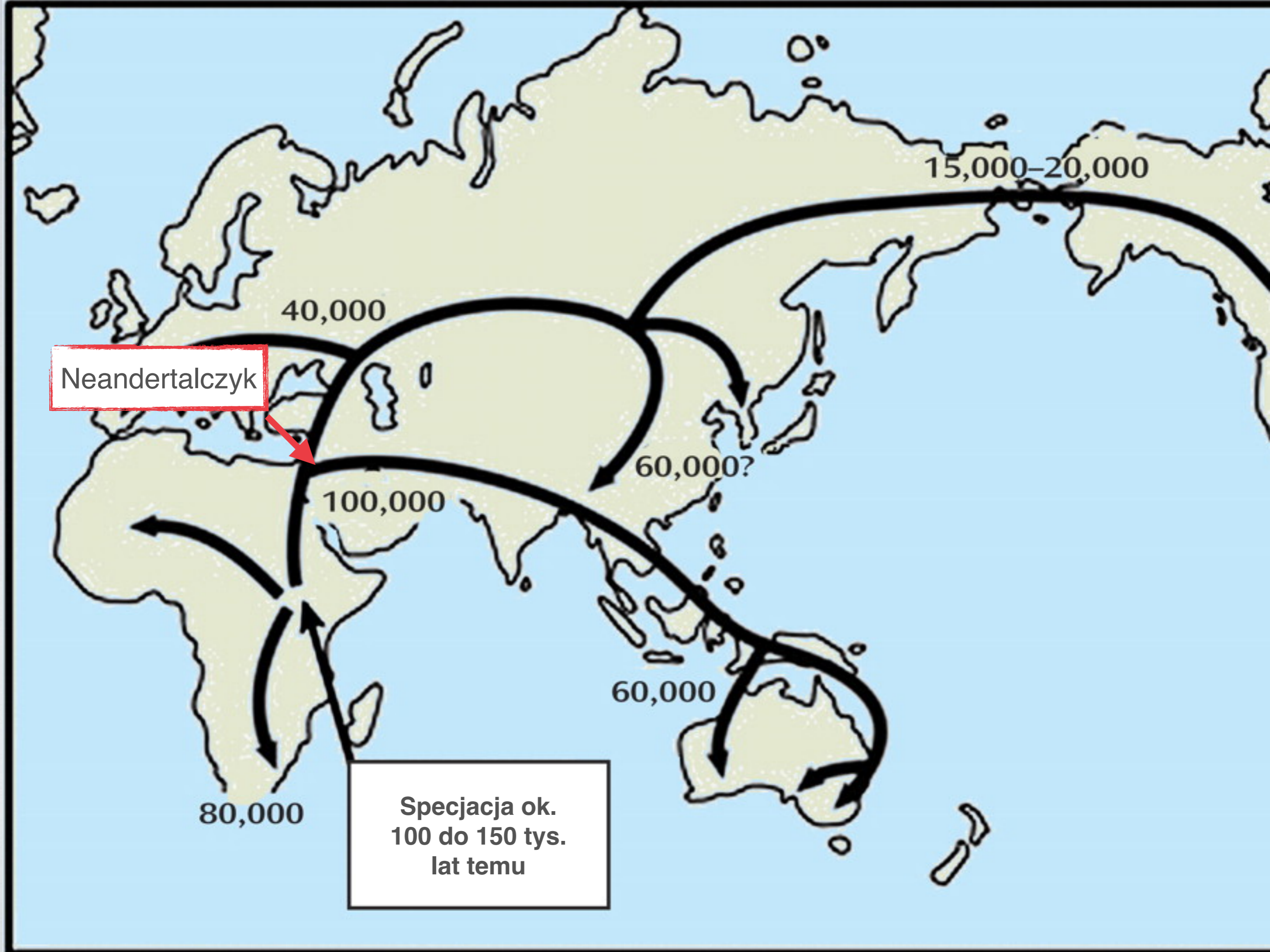
**Afrykańczyk 2**



**91 872**

**85 575**

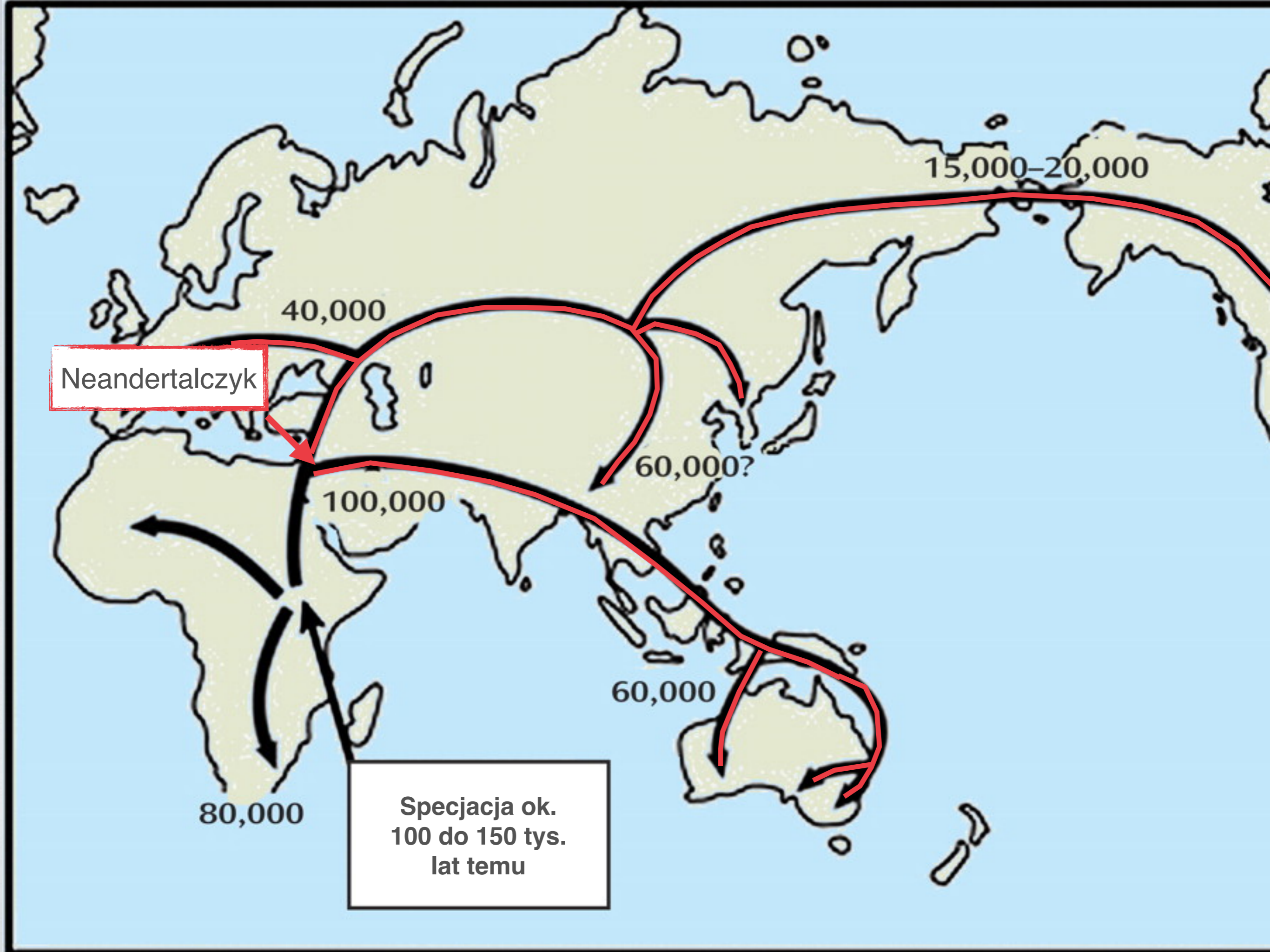




Neandertalczyk

Specjacja ok.  
100 do 150 tys.  
lat temu





15,000-20,000

40,000

Neandertalczyk

60,000?

100,000

60,000

80,000

Specjacja ok.  
100 do 150 tys.  
lat temu







Ok. 5-7 mln lat temu



Człowiek  
współczesny



Neandertalczyk

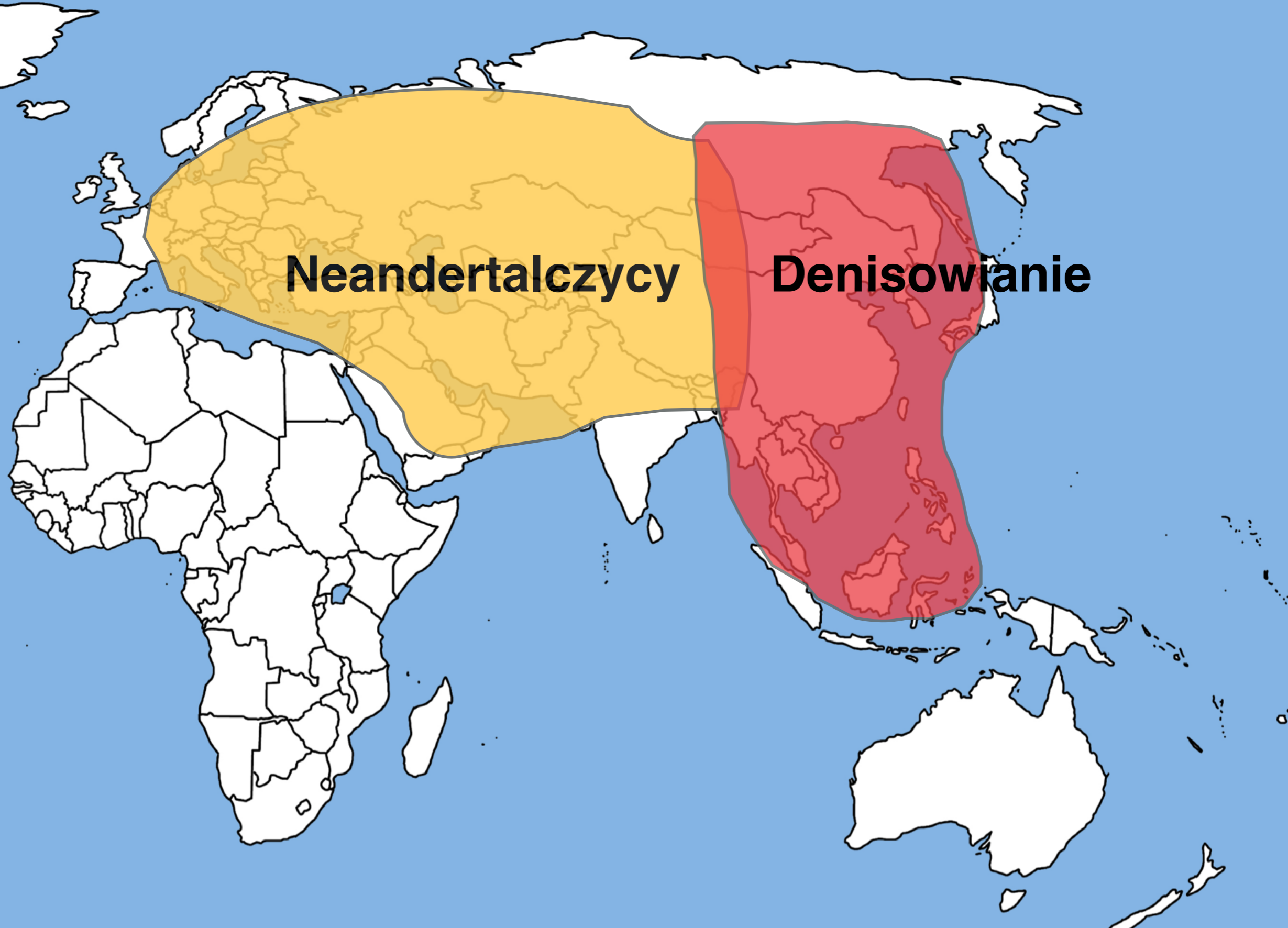


Denisowianin



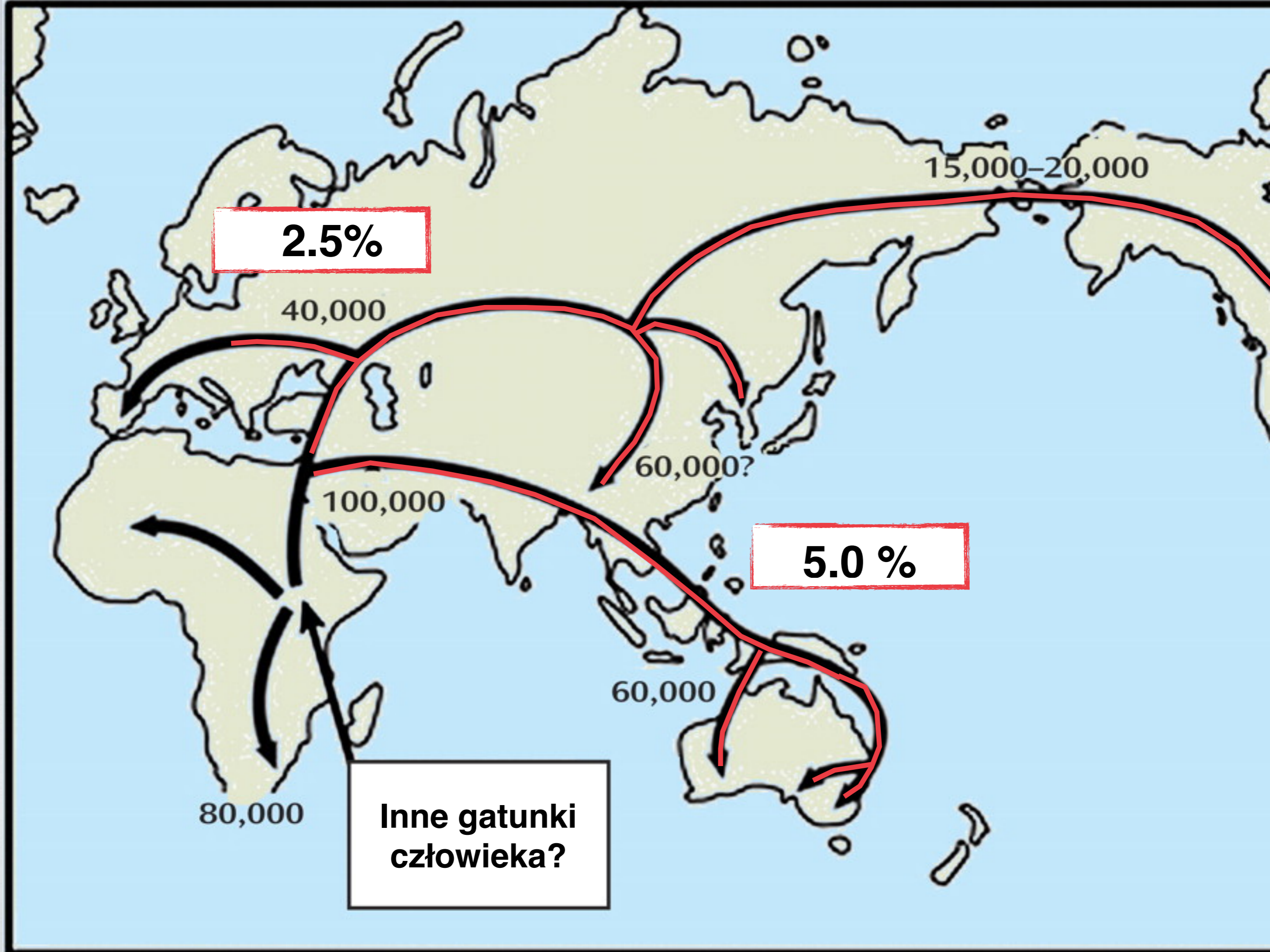
Szympans





**Neandertalczycy**

**Denisowianie**



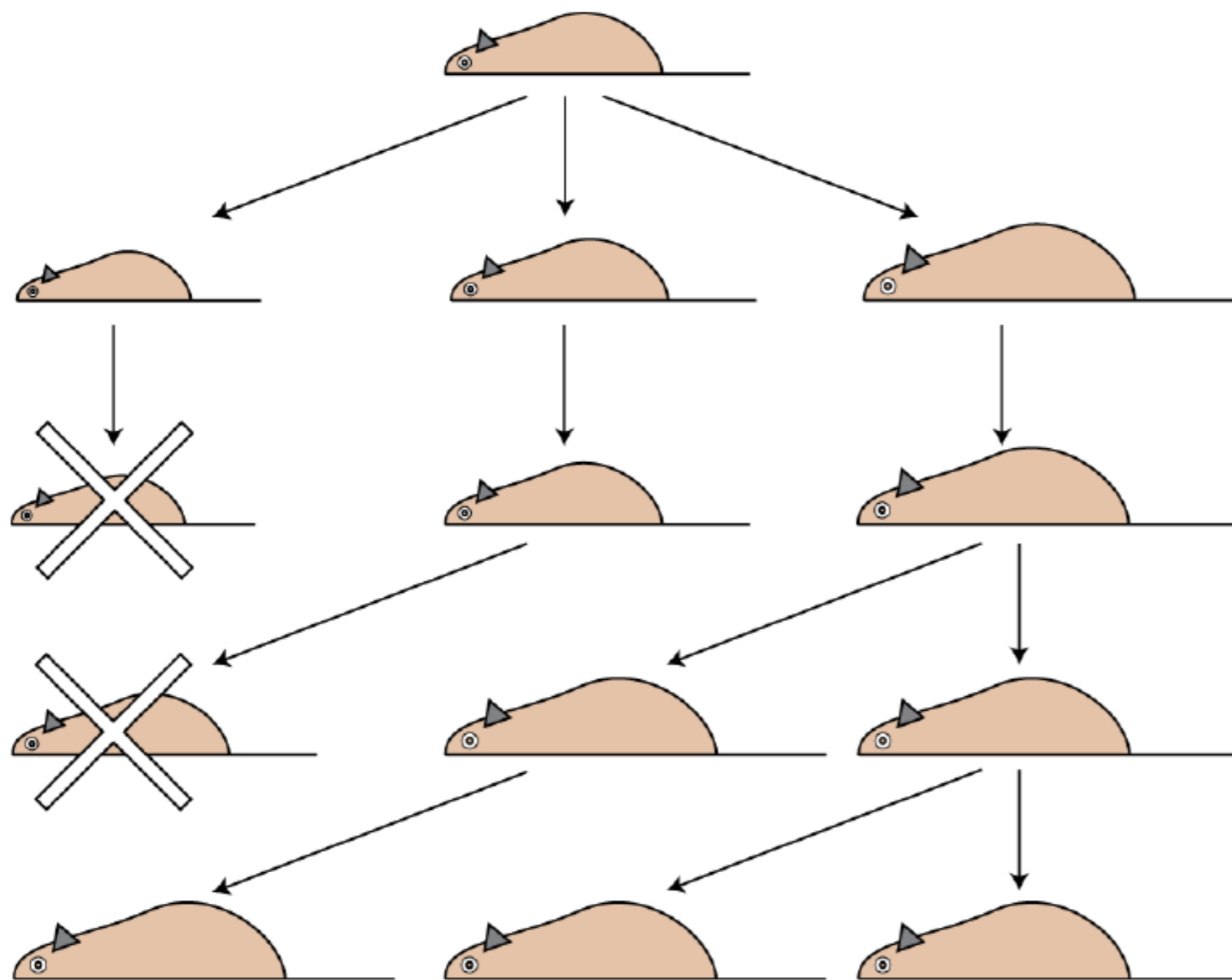


**Dlaczego o tym wszystkim mówię?**





# JAK DZIAŁA EWOLUCJA?



Mutacje powodują zmienność w wielkości ciała

Osobnicy o mniejszym ciele są eliminowani

Populacja ewoluuje w kierunku większego ciała



# ZAWARTOŚĆ GENETYCZNA CHROMOSOMU I





# GENOM CZŁOWIEKA W LICZBACH

- całkowita długość 3.2 mld par zasad
- 20 tys. genów kodujących białka
- 4 tys. genów kodujących RNA
- 3.2 mln transpozonów





# SKALA CZASOWA EWOLUCJI CZŁOWIEKA

Ostatni wspólny przodek szympansa i człowieka  
5 -7 mln lat temu

Człowiek współczesny (anatomicznie)  
150 tys. lat temu



↑  
Wyjście z Afryki  
100 tys. lat temu

↑  
Rewolucja przemysłowa  
250 lat temu

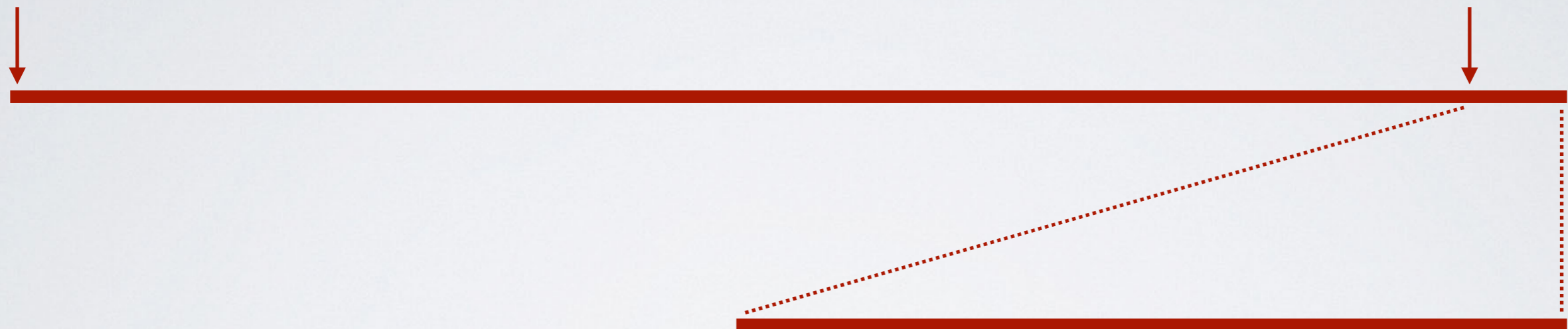
↑  
Rewolucja neolityczna  
10 tys. lat temu



# SKALA CZASOWA EWOLUCJI CZŁOWIEKA

Ostatni wspólny przodek szympansa i człowieka  
5 -7 mln lat temu

Człowiek współczesny (anatomicznie)  
150 tys. lat temu



Większość ewolucji człowieka nastąpiła w innym środowisku niż to w którym żyjemy dzisiaj. Przez ponad 99% czasu ewolucyjnego nie żyliśmy w wioskach czy miastach!

Nasze geny nie są zoptymalizowane do współczesnych warunków życia.

↑  
Wyjście z Afryki  
100 tys. lat temu

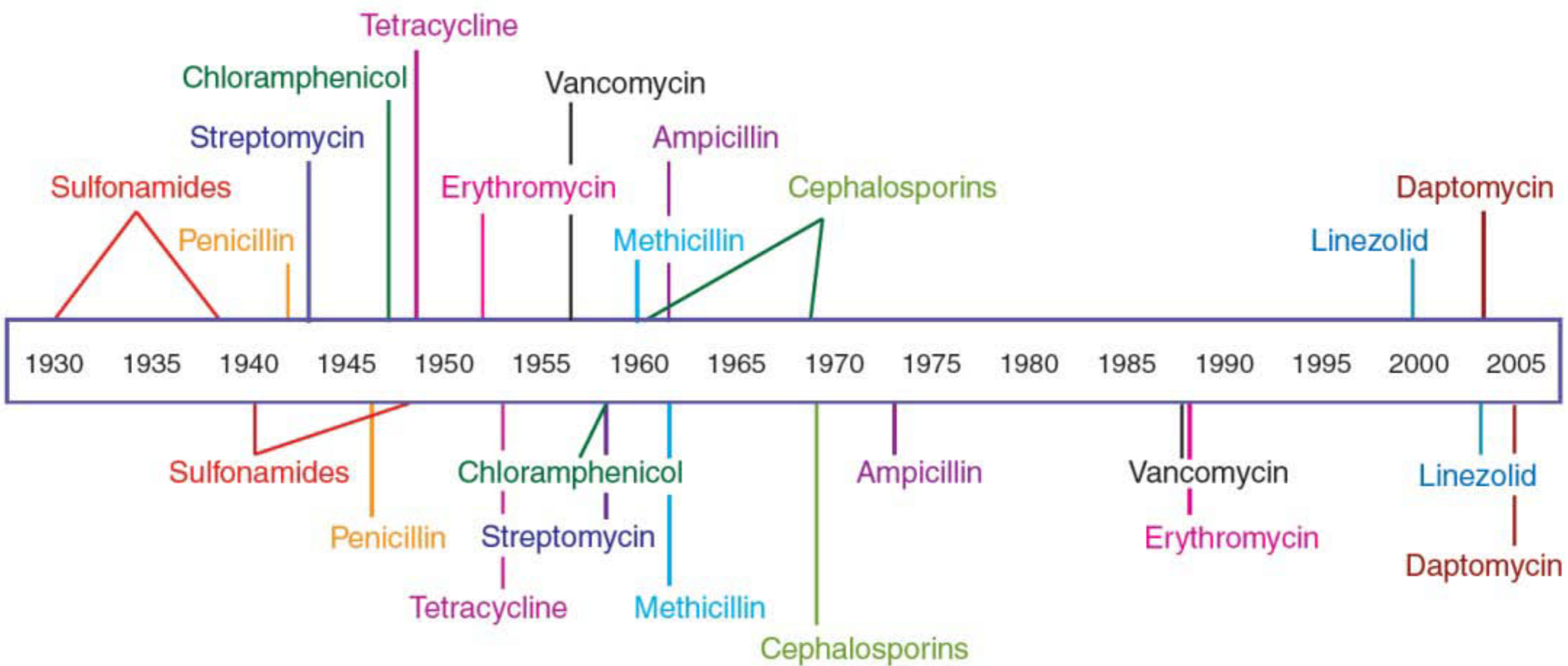
↑  
Rewolucja neolityczna  
10 tys. lat temu

↑  
Rewolucja przemysłowa  
250 lat temu



# EWOLUCYJNA SIŁA BAKTERII

Wprowadzenie antybiotyku



Pojawienie się oporności

# NAJCZĘSTSZE PRZYCZYNY ŚMIERCI W USA



# NAJCZĘSTSZE PRZYCZYNY ŚMIERCI W USA

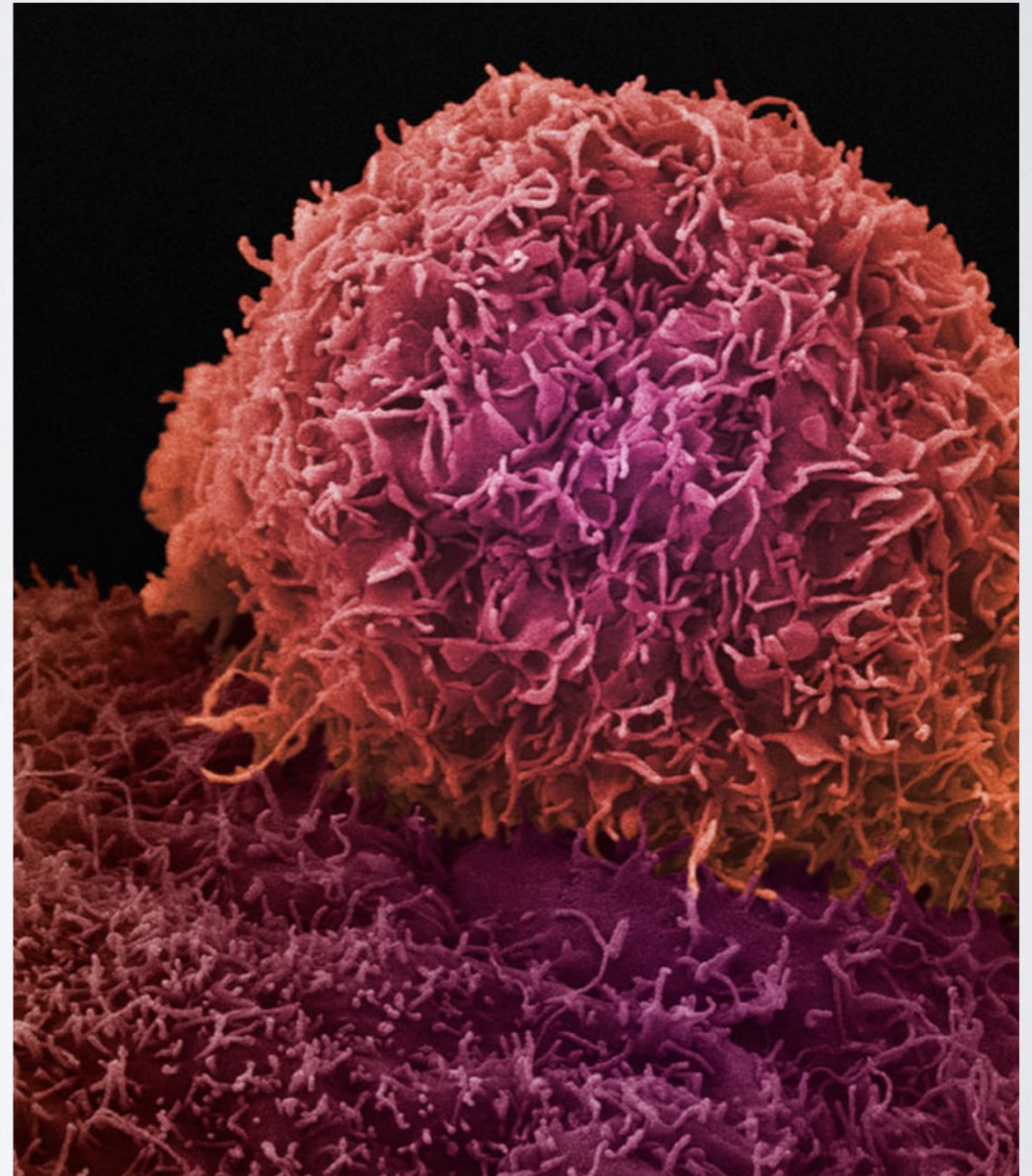
- Choroby serca





# NAJCZĘSTSZE PRZYCZYNY ŚMIERCI W USA

- Choroby serca
- Nowotwory





# NAJCZĘSTSZE PRZYCZYNY ŚMIERCI W USA

- Choroby serca
- Nowotwory
- Wizyta u lekarza



# DLACZEGO WIZYTA U LEKARZA JEST TAK NIEBEZPIECZNA?

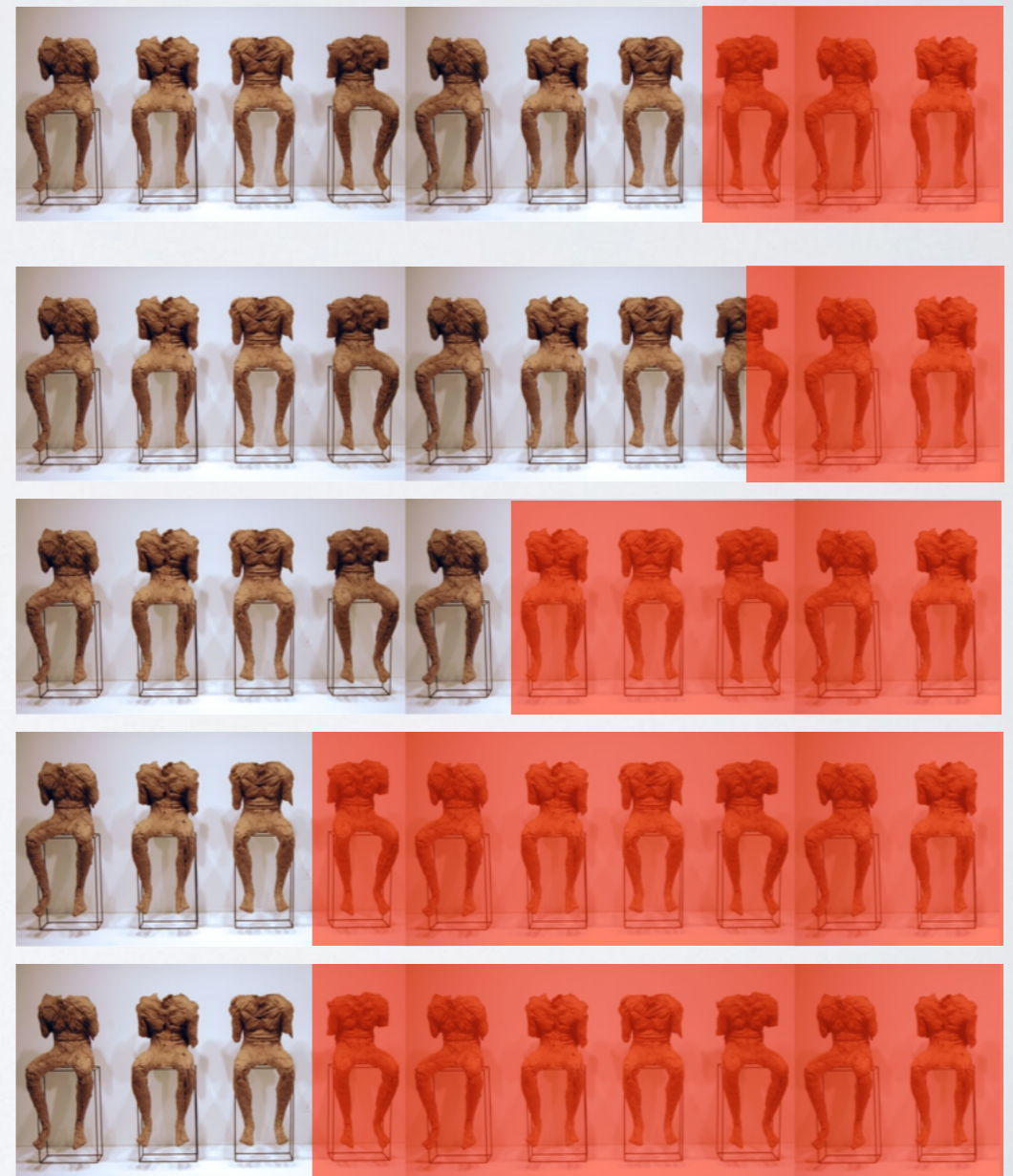
- Dawka leku jest opracowywana dla “przeciętnego” człowieka - biały mężczyzna o wadze 75 kg
- Zazwyczaj dany lek nie działa we wszystkich przypadkach





# EFEKTYWNOŚĆ LEKÓW

- Leki na nadciśnienie: nieefektywne w 10-30%
- Leki nasercowe: 15-25%
- Antydepresanty: 20-50%
- Cholesterol: 30-70%
- Astma: 40-70%





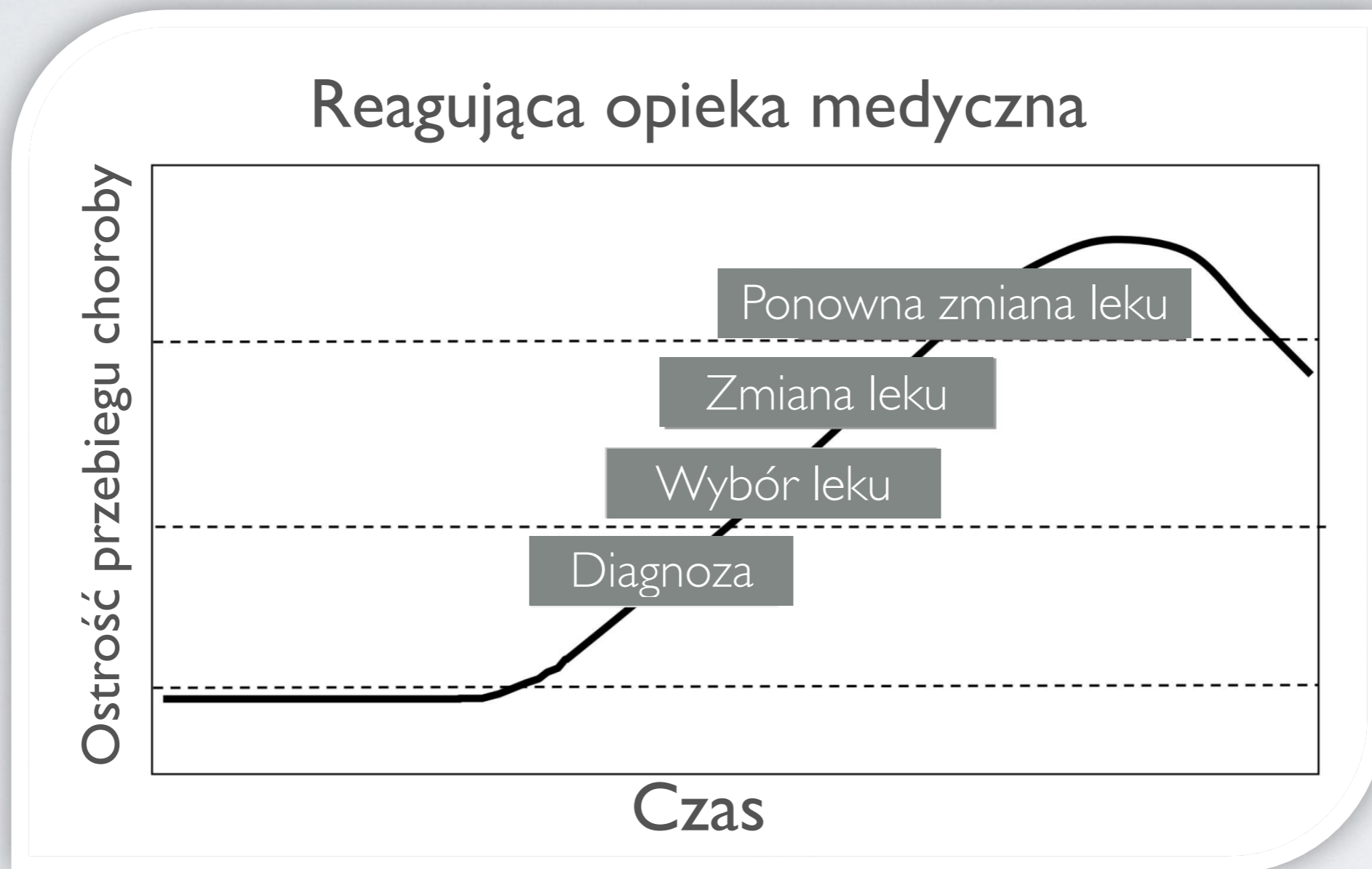
# NIEBEZPIECZNE LEKI

Około 7% pacjentów w szpitalach doświadcza poważnych reakcji na leki



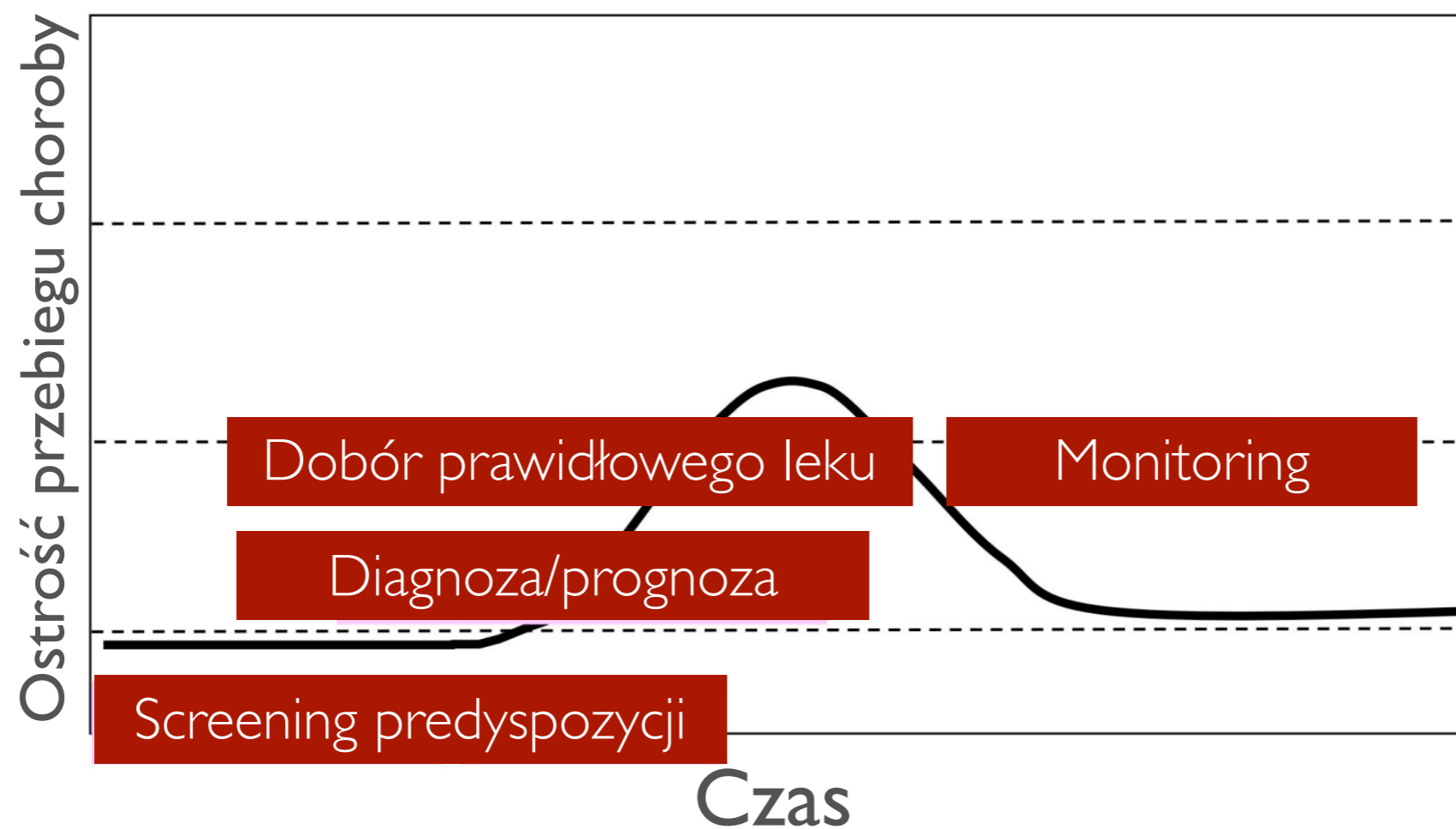


# STARY PARADYGMAT



# NOWY PARADYGMAT

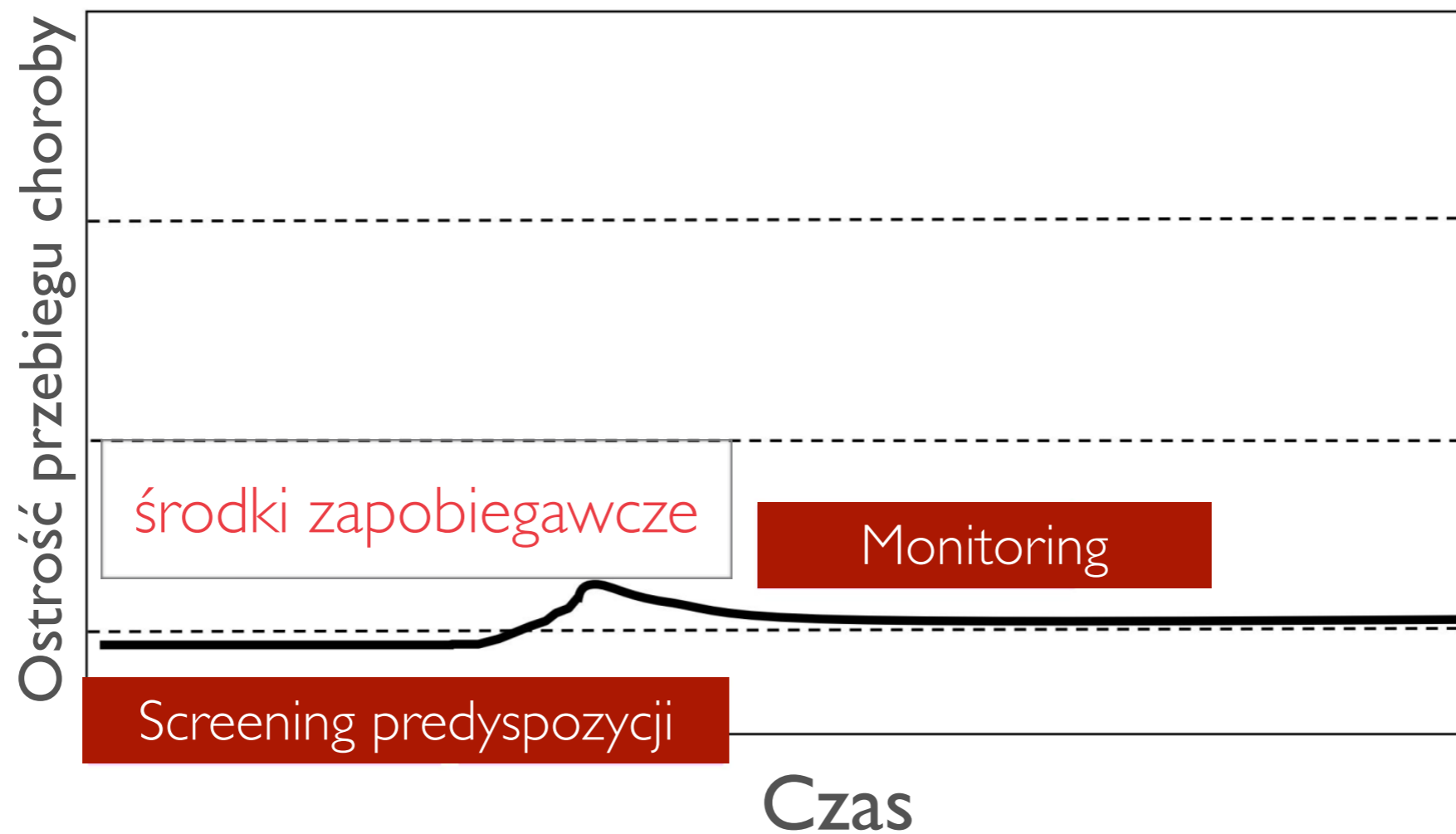
## Wydajna opieka medyczna





# PRZYSZŁY PARADYGMAT

## Prewencyjna opieka medyczna



# PRZYSZŁY PARADYGMAT W PRAKTYCE

- Każdy noworodek będzie miał zsekwencjonowany genom
- Informacja z genomu będzie wykorzystywana przez całe życie aby efektywnie monitorować zdrowie danej osoby





# PRZYSZŁY PARADYGMAT W PRAKTYCE

- Krew i inne próbki pobrane podczas badań okresowych będą wysyłane na badania molekularne z uwzględnieniem informacji genomowej dotyczące predyspozycji danego osobnika
- Na tym etapie rutynowe sekwencjonowanie transkryptomu i proteomika



# PRZYSZŁY PARADYGMAT W PRAKTYCE

- Cała informacja medyczna, w tym sekwencja genomu i poszczególne wersje transkryptomów przechowywana na chipie
- Informacja ta pozwoli na lepszą diagnozę i dostosowanie terapii do danego pacjenta






A photograph of two men shaking hands. The man on the left is older, with white hair, wearing a light-colored patterned jacket, a purple shirt, and a patterned tie. The man on the right is younger, with a grey beard, wearing a dark suit jacket, a blue striped shirt, and a gold pin on his lapel. They are standing in front of a dark background with a white screen showing the letters 'E' and 'D' on the right.

# Dwa pierwsze genomy



- 
- A photograph of two men shaking hands. The man on the left is older, with white hair, wearing a light-colored patterned suit jacket, a purple shirt, and a yellow patterned tie. The man on the right is younger, with a beard, wearing a blue striped shirt and a dark suit jacket. They are standing in front of a dark background with a white screen on the right showing the letters 'E' and 'D'.
- Retinopatia barwnikowa
  - Miopatia (choroba mięśni)
  - Zespół Ushera (głuchoślepota)
  - Zespół nerczycowy (białkomocz)
  - Choroba spichrzeniowa glikogenu
  - Infekcje prątkami
  - Leukodystrofia (zanik istoty białej mózgu)

- Preferencja do aktywności wieczornej
- Dążenie do nowości
- Zachowania antyspołeczne
- Skłonność do nadużywania
- Uzależnienie od nikotyny
- Nadciśnienie i otyłość
- Choroba Alzheimera



# ILE TO KOSZTUJE?

Genom	Czas sekwencjonowania	Koszt (\$)
Człowiek (PP)	1990-2003	3 000 000 000
Człowiek (Celera)	1997-2000	300 000 000
Szczur	2002-2004	100 000 000
James Watson	2006-2007	2 000 000
Projekt 1000 genomów	2008	350 000
Najnowsza Illumina	2014 (kilka godzin)	1 000

# SKALA PRZEDSIĘWZIĘCIA

- Firma genomowa diagnostyczno-terapeutyczna założona przez Craiga Ventera w marcu 2014.
- Cel: 40 tys. genomów w 2014 roku; docelowo 100 tys. genomów rocznie.
- Fokus: nowotwory, otyłość, cukrzyca, choroby serca i wątroby, otępienie.
- Sprzęt: 20 maszyn HiSeq X Ten + 10 następnych w przyszłym roku



# A TYMCZASEM W POLSCE

Firma	Zakres usług	Przykładowy koszt
 <b>Genomed</b> NZOZ <sup>®</sup>	Od testów genetycznych po częściowe (130 genów) sekwencjonowanie genomu	Analiza 8 mutacji w genie BRCA1: 395 zł
 <b>MEDGEN</b>	Testy genetyczne; sekwencjonowanie egzomu	
 <b>BioTe21</b> CE	Od testów genetycznych po sekwencjonowanie całego genomu	Analiza 24 mutacji w genach BRCA1 i BRCA2 940 zł
 <b>CentrumBadań DNA</b> Laboratorium Genetyki Medycznej <a href="http://cbdna.pl">cbdna.pl</a>	Testy genetyczne; wykrywanie patogenów odkleszczowych	Analiza 3 mutacji w genie BRCA1: 420 zł

# FARMAKOGENETYKA

- Badanie zmienności genetycznej, która prowadzi do różnej odpowiedzi na leki
- Od 20 do 90 % zmienności odpowiedzi na leki ma podłoże genetyczne
- Niegenetyczne czynniki to: wiek, funkcjonowanie organów, równoległa terapia, interakcja leków, natura choroby





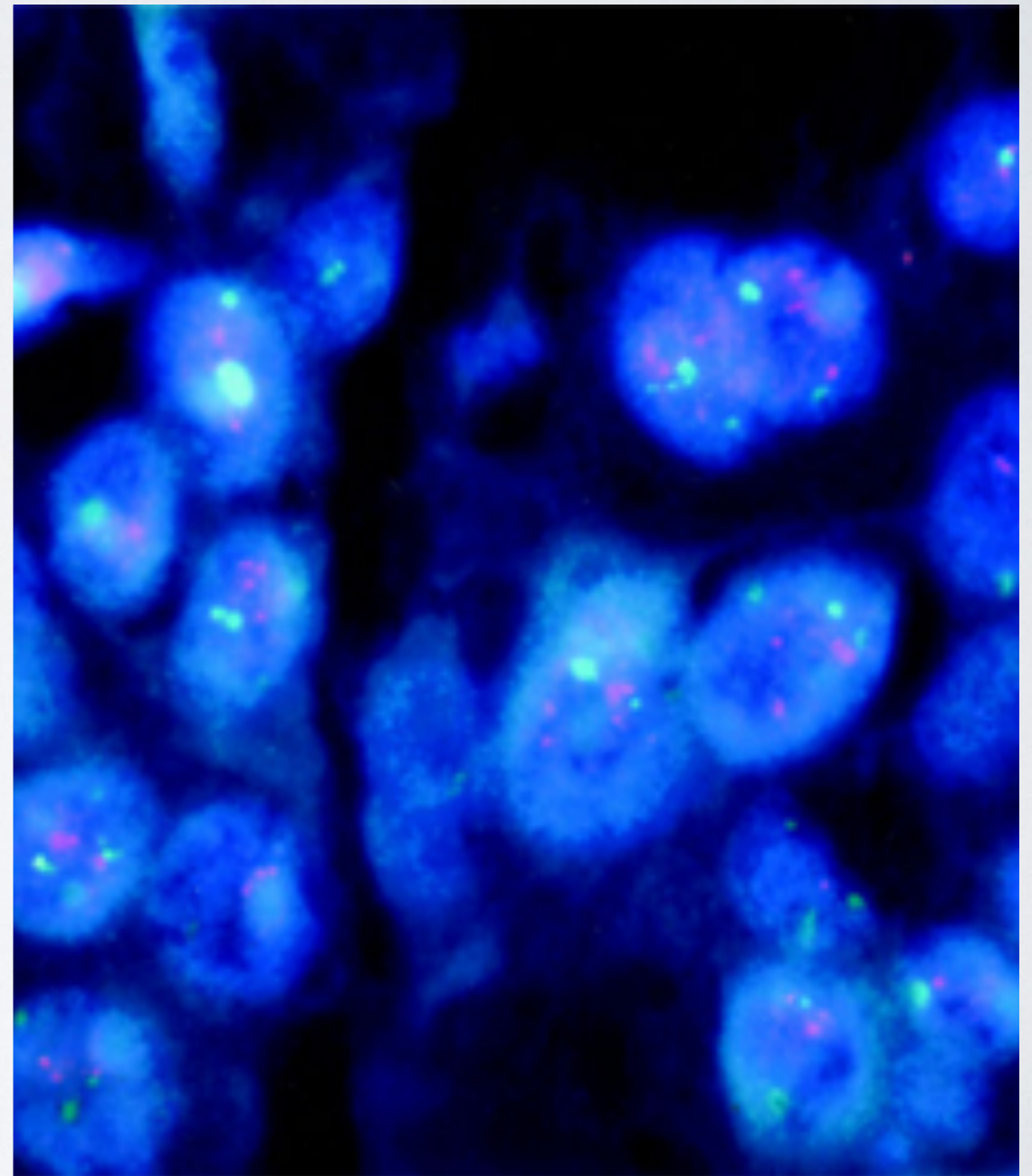
# FARMAKOGENOMIKA I MEDYCYNA ZINDYWIDUALIZOWANA

- Lepszy dobór leków; zdolność do przewidzenia reakcji na dany lek
- Bezpieczniejsze dawkowanie; lepsze dostosowanie dawki tak aby zapewnić optymalny balans pomiędzy działaniem leku a efektem ubocznym
- Zwiększenie efektywności opracowywania nowych leków, np. wykluczenie z badań klinicznych pewnych wariantów genetycznych



# MEDYCYNA ZINDYWIDUALIZOWANA PIERWSZE SUKCESY

- W ok. 20% przypadków raka piersi występuje nadekspresja genu *Her2*
- *Herceptin* skutecznie blokuje te receptory, ale tylko w 50% przypadków. Poza tym lek może powodować zaburzenia pracy serca





# DIAGNOZA INFEKCJI PRZEZ SEKWENCJONOWANIE

- Joshua Osborn uległ infekcji mózgu, ale przyczyny infekcji nie udało się ustalić tradycyjnymi metodami przez ponad 4 miesiące i pacjent został wprowadzony w stan śpiączki farmakologicznej.
- Podjęto próbę diagnozy poprzez sekwencjonowanie DNA. Dwa dni pracy w laboratorium i dwie godziny analizy obliczeniowej pozwoliła na zidentyfikowanie leptospirozy i całkowite wyleczenie pacjenta.





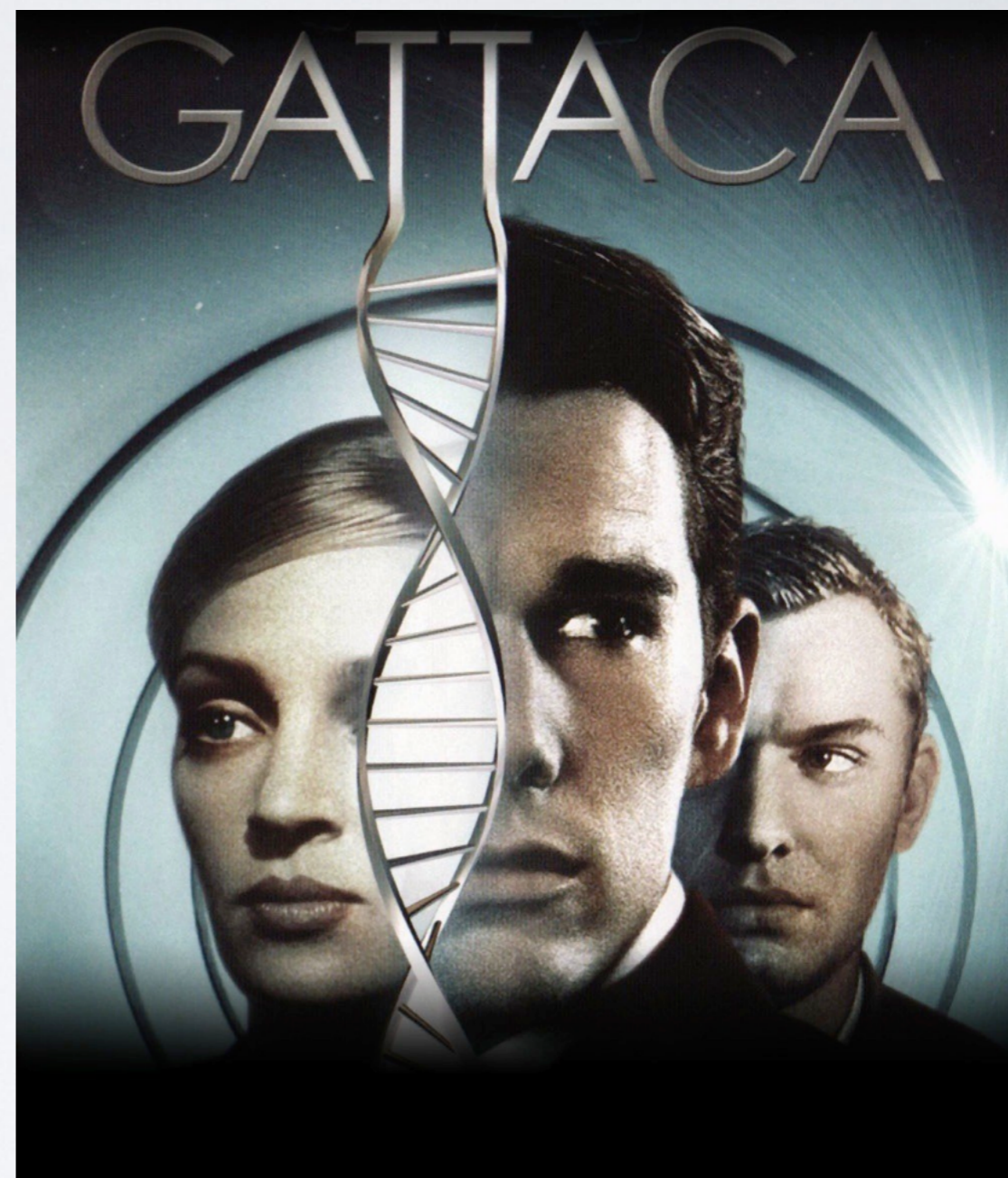
CZY SĄ ZATEM  
POWODY DO  
ZMARTWIENIA?





# GENOMOWY MCCARTHYZM

- Firmy ubezpieczeniowe mogą odmawiać ubezpieczenia ze względu na genotyp
- Zatrudnienie na pewne stanowiska może być niemożliwe bez odpowiedniego genotypu
- Zagrożenie prywatności





# POWRÓT EUGENIKI

- Ukierunkowanie ewolucji człowieka poprzez propagowanie “dobrych” genów i eliminację złych
- Szczególnie popularna w USA, Szwecji i Niemczech na początku XX wieku





# “PROJEKTOWANIE” DZIECI

- Testy prenatalne są szeroko dostępne i w wielu krajach stały się rutyną
- Jeśli potrafimy zbadać genom ze względu na potencjalne choroby (syndrom Downa), to dlaczego nie moglibyśmy tego zrobić dla innych cech? Np. wzrost, kolor włosów, predyspozycje sportowe, czy intelektualne.
- Illumina ma w swojej ofercie test genetyczny (sekwencjonowanie genomu) zarodków uzyskanych w procesie zapłodnienia in vitro

