

Genomika medyczna

Wykład 1: Wprowadzenie

Michał Szczęśniak, 2025

Ogólny plan wykładów

- Wykład 1: Wprowadzenie do genomiki medycznej
- Wykład 2: Struktura i organizacja genomu ludzkiego
- Wykład 3: Rodzaje mutacji i wariantów genetycznych
- Wykład 4: Podstawowe bazy danych i zasoby genomiki
- Wykład 5: Częstości alleli (allele frequency) i populacyjne aspekty genomiki
- Wykład 6: Metody identyfikacji mutacji – wprowadzenie (techniki laboratoryjne)
- Wykład 7: Next-Generation Sequencing (NGS) – zasady technologii i platformy
- Wykład 8: Bioinformatyczna analiza danych NGS – pipeline, narzędzia i podstawy
- Wykład 9: Interpretacja wariantów w kontekście klinicznym
- Wykład 10: Raport kliniczny z badania NGS – przykładowe opracowanie
- Wykład 11: Medycyna spersonalizowana – wprowadzenie i przykłady zastosowań
- Wykład 12: Genomika w onkologii – badania przesiewowe, diagnostyka, terapie celowane
- Wykład 13: Farmakogenomika – projektowanie terapii w oparciu o profil genetyczny
- Wykład 14: Aspekty etyczne, prawne i społeczne w genomice medycznej
- Wykład 15: Przyszłość genomiki medycznej – trendy, innowacje, wyzwania

Definicja

- Genomika medyczna a genetyka
- Genomika medyczna → medycyna precyzyjna
- Przykład: rzadka choroba neurologiczna o niejasnym podłożu

Wady i zalety

Zalety:

- Pełniejszy obraz genomu
- Nie wymaga stawiania hipotezy
- Dane, do których można wracać

Wyzwania i wady:

- Koszty
- *Incidental findings*
- Warianty o niepewnym znaczeniu → interpretacja
- Prywatność

Genomika medyczna rozszerza podejście genetyki klasycznej na skalę całego genomu. Dzięki temu stanowi fundament **medycyny precyzyjnej**, która dąży do dopasowania diagnostyki i terapii do indywidualnych cech pacjenta (w tym jego genomu).

Mutacje i warianty genomowe

- Składniki genomu
- Zmienność populacyjna
- Mutacje a warianty
- Mutacje punktowe; warianty strukturalne

Mutacje i warianty genomowe

- Mutacje w regionach kodujących: missense, nonsense, frameshift

Przykład: mutacja $\Delta F508$ w CFTR powodująca mukowiscydozę to delecja 3 nukleotydów skutkująca utratą jednego aminokwasu i niewłaściwym fałdowaniem białka

- Mutacje w regionach regulatorowych
- Warianty strukturalne:
 - Powielenie lub utrata wielu genów
 - Geny fuzyjne, np. gen fuzyjny BCR-ABL w przewlekłej białaczce szpikowej powstaje w wyniku translokacji między chromosomami 9 i 22
- Aberracje chromosomowe, np. trisomia 21 powodująca zespół Downa, delecja fragmentu chromosomu 5 powodująca zespół kociego krzyku

Metody analizy genomu

- 1977: sekwencjonowanie Sangera
- 1990-2003: Human Genome Project → nowa wiedza + nowe technologie i algorytmy
- NGS → lawinowy spadek kosztów
- Technologie trzeciej generacji → warianty strukturalne, złożone loci immunogenetyczne (region HLA)
- Panele genowe, WGS, WES (pozwala postawić diagnozę u około 30–50% pacjentów z podejrzeniem rzadkiej choroby genetycznej)
- Sekwencjonowanie w czasie rzeczywistym
- Sekwencjonowanie pojedynczych komórek → mozaicyzm somatyczny w nowotworach

Region HLA (Human Leukocyte Antigen) na chromosomie 6 jest najbardziej zmiennym regionem w całym genomie ludzkim. Stąd też stanowi najtrudniejszy obszar DNA do analizy przy pomocy danych uzyskanych z sekwencjonowania NGS → PacBio lub ONT. Geny HLA pomagają odróżnić własne tkanki od obcych i odgrywają zasadniczą rolę w prawidłowym funkcjonowaniu układu odpornościowego. Geny HLA stanowią ludzką wersję genów MHC (Major Histocompatibility Complex) kodujących białka, które występują na powierzchni komórek odpowiedzialnych za regulację układu immunologicznego. Kluczowym czynnikiem odpowiadającym za przyjęcie się przeszczepu jest właśnie właściwe dopasowanie alleli HLA. Im przypisuje się związek z wieloma chorobami autoimmunizacyjnymi oraz zakaźnymi.

Genomika medyczna a bioinformatyka

- Gigantyczne ilości danych → użyteczna informacja medyczna
- Big data → potrzeba centrów HPC
- Analiza danych: kontrola jakości → mapowanie → variant calling → filtrowanie (np. gnomAD) i adnotacja wariantów (np. ClinVar, SNPeff) → interpretacja kliniczna

Interpretacja kliniczna i decyzje genetyka klinicznego i lekarza zależą od dodatkowych czynników, jak wzór dziedziczenia, historia choroby, dane literaturowe, wyniki innych badań pacjenta.

Interpretacja wariantów

Jednym z największych wyzwań bioinformatycznych (i zarazem klinicznych) jest określenie, które z wykrytych mutacji faktycznie powodują chorobę, a które są nieistotnymi wariantami.

American College of Medical Genetics (**ACMG**) opracował standardy klasyfikacji wariantów. Każdy potencjalnie istotny wariant ocenia się pod kątem szeregu kryteriów (m.in. częstość w populacji, szkodliwość przewidywana przez modele, dowody z badań funkcjonalnych, segregacja w rodzinie, dane z literatury) i przypisuje do jednej z kategorii:

- patogeniczny
- prawdopodobnie patogeniczny
- VUS (wariant o nieustalonym znaczeniu)
- prawdopodobnie łagodny
- łagodny

Stepwise ABC system for classification of any type of genetic variant

[Gunnar Houge](#) , [Andreas Laner](#), [Sebahattin Cirak](#), [Nicole de Leeuw](#), [Hans Scheffer](#) & [Johan T. den Dunnen](#)

European Journal of Human Genetics **30**, 150–159 (2022) | [Cite this article](#)

33k Accesses | **46** Citations | **37** Altmetric | [Metrics](#)



A [Comment](#) to this article was published on 29 October 2021

Abstract

The American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology (ACMG-AMP) system for variant classification is score based with five classes: benign, likely benign, variant of unknown significance (VUS), likely pathogenic, and pathogenic. Here, we present a variant classification model that can be an add-on or alternative to ACMG classification: A stepwise system that can classify any type of genetic variant (e.g., hypomorphic alleles, imprinted alleles, copy number variants, runs of homozygosity, enhancer variants, and variants related to traits). We call it the ABC system because classification is first functional (A), then clinical (B), and optionally a standard comment that fits the clinical question is selected (C). Both steps A and B have 1–5 grading when knowledge is sufficient, if not, class “zero” is assigned. Functional grading (A) only concerns biological consequences with the stages normal function (1), likely normal function (2), hypothetical functional effect (3), likely functional effect (4), and proven functional effect (5). Clinical grading (B) is genotype–phenotype focused with the stages “right type of gene”

Expanding ACMG variant classification guidelines into a general framework

[Emmanuelle Masson](#), [Wen-Bin Zou](#), [Emmanuelle Génin](#), [David N. Cooper](#), [Gerald Le Gac](#), [Yann Fichou](#), [Na Pu](#), [Vinciane Rebours](#), [Claude Férec](#), [Zhuan Liao](#) & [Jian-Min Chen](#) 

Human Genomics **16**, Article number: 31 (2022) | [Cite this article](#)

30k Accesses | **2** Altmetric | [Metrics](#)

Abstract

Background

The American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)-recommended five variant classification categories (pathogenic, likely pathogenic, uncertain significance, likely benign, and benign) have been widely used in medical genetics. However, these guidelines are fundamentally constrained in practice owing to their focus upon Mendelian disease genes and their dichotomous classification of variants as being either causal or not. Herein, we attempt to expand the ACMG guidelines into a general variant classification framework that takes into account not only the continuum of clinical phenotypes, but also the continuum of the variants’ genetic effects, and the different pathological roles of the implicated genes.

Interpretacja wariantów

Przykład: gen **MYH7**, koduje ważne białko mięśnia sercowego. Znanych jest wiele mutacji w MYH7 powodujących kardiomiopatię przerostową, ale też istnieją zmiany, o których nie wiadomo, czy są szkodliwe. Jeśli u pacjenta z kardiomiopatią znajdziemy nieopisaną wcześniej mutację w MYH7, staje się ona VUS dopóki nie zbierzemy więcej danych. Być może okaże się, że ta mutacja jest rzadka, uszkodza konserwatywny region białka i występuje u kilku innych chorych – wówczas z czasem jej status podniesie się do "prawdopodobnie patogenicznej". Ale dopóki tego nie wiemy, lekarz nie powinien na jej podstawie wyciągać pochopnych wniosków klinicznych

<https://medlineplus.gov/genetics/gene/myh7/>

Health Conditions Related to Genetic Changes

Familial hypertrophic cardiomyopathy

Mutations in the *MYH7* gene are a common cause of familial hypertrophic cardiomyopathy, accounting for up to 35 percent of all cases. This condition is characterized by thickening (hypertrophy) of the cardiac muscle. Although some people with familial hypertrophic cardiomyopathy have no obvious health effects, all affected individuals have an increased risk of heart failure and sudden death.

Most *MYH7* gene mutations that cause familial hypertrophic cardiomyopathy change single protein building blocks (amino acids) in the β -myosin heavy chain protein. The altered protein is likely incorporated into the thick filament, but it may not function properly. It is unclear how *MYH7* gene mutations lead to the features of familial hypertrophic cardiomyopathy.

[More About This Health Condition](#)

Laing distal myopathy

Left ventricular noncompaction

Myosin storage myopathy

Congenital fiber-type disproportion

Familial dilated cardiomyopathy

Familial restrictive cardiomyopathy

Interpretacja wariantów: skala populacyjna

Bardzo pomocne w interpretacji wariantów są ogromne bazy danych populacyjnych, takie jak gnomAD, zawierające częstotliwości wielu milionów wariantów w różnych populacjach. Jeśli potencjalna "mutacja" pacjenta okazuje się dość częsta w populacji ogólnej (np. występuje u 1% zdrowych osób), to jest mało prawdopodobne, by była silnie chorobotwórcza – raczej to neutralny polimorfizm.

Wyzwanie: bias populacyjny

Interpretacja wariantów: skala populacyjna

gnomAD browser

gnomAD v4.1.0

Search

AboutTeamFederatedStatsPoliciesPublicationsBlogChangelogDataForumContactHelp/FAQ

Help us continue to improve gnomAD by taking 5 minutes to fill out our [user survey](#).

Insertion (1 base): 1-55051215-G-GA(GRCh38)

Copy variant ID

Gene page

DatasetgnomAD v4.1.0

Filters

Allele Count

Allele Number

Allele Frequency

Grpmax Filtering AF (95% confidence)

Number of homozygotes

Exomes

Pass

192

303936 *

0.0006317

0.01436

2

Genomes

Pass

727

152324

0.004773

0.01541

9

Total

919

456260 *

0.002014

0.01552

11

External Resources

- dbSNP (rs527413419)
- UCSC
- ClinGen Allele Registry (CA871474)
- All of Us

Feedback

[Report an issue with this variant](#)

Warning This variant is covered in fewer than 50% of individuals in gnomAD v4.1.0 exomes. Allele frequency estimates may not be reliable.

Genetic Ancestry Group Frequencies

gnomAD

HGDP

1KG

Local Ancestry

Genetic Ancestry Group	Allele Count	Allele Number	Number of Homozygotes	Allele Frequency
▸ African/African American	826	50194	11	0.01646
▸ Middle Eastern	5	3076	0	0.001625
▸ Remaining	26	16342	0	0.001591
▸ Admixed American	46	42566	0	0.001081
▸ European (non-Finnish)	13	226952	0	0.00005728
▸ South Asian	3	64578	0	0.00004646
▸ Ashkenazi Jewish	0	14260	0	0.000
▸ East Asian	0	14386	0	0.000
▸ European (Finnish)	0	22994	0	0.000
▸ Amish	0	912	0	0.000
XX	524	208704	8	0.002511

Zastosowania kliniczne genomiki medycznej: choroby rzadkie

- W ślad za definicją chorób rzadkich zalecaną w Unii Europejskiej, schorzenie uznaje się w Polsce za chorobę rzadką, jeśli dotyka ona nie więcej niż 5 na 10.000 osób.
- Indywidualnie dotyczą niewielkiego odsetka populacji, ale łącznie jest ich kilka tysięcy i dotyczą milionów ludzi na świecie. Większość to choroby o podłożu genetycznym, często spowodowane pojedynczą mutacją w jednym genie (choroby monogenowe).
- W skali dużych badań stwierdzono, że wykorzystanie WES/WGS w diagnostyce chorób rzadkich umożliwia postawienie diagnozy u około **30%** wcześniej nierozpoznanych pacjentów
- **Przykład kliniczny:** Dziecko od urodzenia cierpi na poważne napady padaczkowe, opóźnienie rozwoju i nietypowe ruchy mimowolne. Standardowe badania metaboliczne i obrazowe nic konkretnego nie wykazały, a panel najczęstszych genów padaczkowych nie potwierdził żadnej znanej mutacji. W takiej sytuacji zastosowano **WES** u dziecka i jego rodziców. Analiza ujawniła nową mutację (de novo, tzn. obecną u dziecka, ale nie u rodziców) w genie **GRIN2A**, kodującym podjednostkę receptora NMDA w mózgu. Mutacje tego genu zostały kilka lat wcześniej powiązane z rzadkimi encefalopatiami padaczkowymi i zaburzeniami mowy. Dzięki temu lekarze wdrożyli u dziecka spersonalizowaną terapię, która przyniosła częściową poprawę napadów. A więc całościowe badanie genomowe może ujawnić rzadką mutację, której klasyczne testy genetyczne by nie znalazły → otwarte drzwi do precyzyjnego leczenia.

Zastosowania kliniczne genomiki medycznej: onkologia precyzyjna

- Koncepcja onkologii precyzyjnej polega na doborze terapii na podstawie profilu molekularnego nowotworu konkretnego pacjenta, zamiast stosowania jednakowego schematu dla wszystkich chorych z danym typem histologicznym nowotworu.
- **Przykład 1:** Rak piersi u młodej kobiety okazał się mieć podłoże dziedziczne: pacjentka miała mutację w genie **BRCA1**. Mutacje w BRCA1/2 zaburzają mechanizmy naprawy DNA (dokładniej naprawę przez rekombinację homologiczną). Ta wiedza została wykorzystana terapeutycznie: pacjentkę zakwalifikowano do leczenia inhibitorem PARP – **olaparibem**. Inhibitory PARP blokują alternatywny szlak naprawy pojedynczych pęknięć DNA; w komórkach nowotworowych pozbawionych prawidłowego BRCA1 powoduje to katastrofalne uszkodzenia genomu i wybiórcze niszczenie komórek nowotworowych. Badania kliniczne (m.in. duży trial OlympiA) wykazały, że zastosowanie olaparibu u pacjentek z rakiem piersi i mutacją BRCA znacząco **wydłuża czas wolny od nawrotu i ogólne przeżycie** w porównaniu do standardowej terapii

<https://ascopost.com/issues/january-25-2025/olympia-trial-long-term-benefits-of-olaparib-confirmed-in-high-risk-subgroup-of-breast-cancer/>

By Alice Goodman

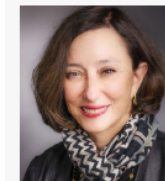
January 25, 2025

[Get Permission](#)

For women with high-risk, BRCA-positive breast cancer, 1 year of adjuvant treatment with the PARP inhibitor olaparib following primary treatment continued to improve overall survival compared with placebo, according to the third interim analysis of the phase III OlympiA trial presented at the 2024 San Antonio Breast Cancer Symposium.¹ The benefits of olaparib were evident in patients with triple-negative breast cancer and in those with estrogen receptor (ER)-positive breast cancer, after a median of 6.1 years. Follow-up of OlympiA will continue until 2029.

Olaparib is approved by the U.S. Food and Drug Administration for adjuvant therapy in specific patients with HER2-negative BRCA-positive breast cancer, and these long-term data provide greater reassurance about the benefits of this strategy.

Olaparib significantly reduced the risk of invasive disease-free survival and distant disease-free survival by 35% each. At the 6-year mark, 79.6% of the olaparib-treated group vs 70.3% of the placebo group were free of invasive disease; and 83.5% of the olaparib-treated group vs 75.7% of the placebo group were free of distant recurrence. Moreover, adjuvant treatment with olaparib achieved a 28% reduction in the risk of death, with no increase in the risk of developing secondary myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia, both of which are a concern in this setting.



Judy E. Garber, MD, MPH

“Results of OlympiA examining 1 year of the oral PARP inhibitor olaparib after completion of standard therapy for higher risk breast cancer in individuals with pathogenic germline BRCA1 or BRCA2 mutations provide further support for olaparib’s benefits in this population,” said presenting author Judy E. Garber, MD, MPH, Chief of the Division of Cancer Genetics and Prevention at Dana-Farber Cancer Institute, Boston.

“The ongoing data from the OlympiA trial are reassuring in the observations of persistent and increasing benefits for these breast cancer patients in the follow-up phases, improving not only protection against recurrence, but also overall survival as well. This demonstration of efficacy makes it more important than ever that we be able to identify individuals who might benefit when they begin treatment, so we can plan to introduce olaparib to their care at the most opportune moments,” Dr. Garber told listeners.

Zastosowania kliniczne genomiki medycznej: onkologia precyzyjna: ciąg dalszy

- Inne przykłady: stosowanie inhibitorów kinaz dla guzów z określonymi mutacjami aktywującymi szlaki sygnałowe: inhibitory EGFR w niedrobnokomórkowym raku płuca z mutacją EGFR, inhibitory ALK w raku płuca z rearanżacją ALK, inhibitory BRAF w czerniaku z mutacją BRAF itd. W hematologii sekwencjonowanie ujawnia mutacje determinujące prognozę i leczenie (np. mutacje TP53 w białaczkach wpływają na wybór terapii transplantacyjnej).
- Genomika nowotworów służy zarówno ulepszonemu dobraniu leków, jak i wspomaga wczesną diagnostykę (np. wykrywanie krążącego DNA nowotworowego we krwi – tzw. płynna biopsja) i monitorowania leczenia (poziom mutacji w krwi może wskazywać na nawrót choroby szybciej niż badania obrazowe).

Zastosowania kliniczne genomiki medycznej: farmakogenomika

- Farmakogenomika zajmuje się badaniem, jak różnice genetyczne między ludźmi wpływają na metabolizm i działanie leków.
- **Warfaryna**, lek zmniejszający krzepliwość krwi, ma wąski zakres terapeutyczny – zbyt mała dawka nie zapobiegnie zakrzepom, a zbyt duża grozi krwawieniem. Dwa geny pacjenta mają tu duże znaczenie: **CYP2C9** (koduje enzym wątroby metabolizujący warfarynę) oraz **VKORC1** (koduje cel działania warfaryny w wątrobie, reduktazę witaminy K). Niektóre warianty genu *CYP2C9* powodują, że pacjent metabolizuje warfarynę wolniej – lek kumuluje się, a standardowa dawka okazuje się zbyt wysoka, prowadząc do krwawień. Z kolei warianty w *VKORC1* mogą wpływać na wrodzoną wrażliwość na warfarynę – np. pewna mutacja sprawia, że enzym jest mniej aktywny, więc potrzeba mniej warfaryny do zahamowania krzepnięcia. Dlatego przed rozpoczęciem terapii coraz częściej wykonuje się genotypowanie tych genów. Istnieją **wytyczne kliniczne (CPIC)**, które na podstawie genotypu CYP2C9/VKORC1 sugerują dawkę początkową warfaryny dla danego pacjenta. Badania wykazały, że takie podejście zmniejsza częstość powikłań krwotocznych.

Zastosowania kliniczne genomiki medycznej: farmakogenomika

<https://cpicpgx.org/>

What is CPIC?

The [Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium \(CPIC®\)](#) is an international consortium of individual volunteers and a small dedicated staff who are interested in facilitating use of pharmacogenetic tests for patient care.

One barrier to implementation of pharmacogenetic testing in the clinic is the difficulty in translating genetic laboratory test results into actionable prescribing decisions for affected drugs.

CPIC's goal is to address this barrier to clinical implementation of pharmacogenetic tests by creating, curating, and posting freely available, peer-reviewed, evidence-based, updatable, and detailed gene/drug clinical practice guidelines (click [here](#) for all CPIC publications). CPIC guidelines follow standardized formats, include systematic grading of evidence and clinical recommendations, use [standardized terminology](#), are peer-reviewed, and are published in a leading journal (in partnership with [Clinical Pharmacology and Therapeutics](#)) with simultaneous posting to cpicpgx.org, where they are regularly updated.

CPIC started as a shared project between [PharmGKB](#) and the [Pharmacogenomics Research Network \(PGRN\)](#) in 2009. CPIC guidelines are indexed in [PubMed](#) as clinical guidelines, [endorsed](#) by [ASHP](#) and [ASCPT](#), and referenced in [ClinGen](#) and [PharmGKB](#).

Additionally, the College of American Pathologists (CAP) has stated: "CAP applauds and supports the objectives, processes and work completed as of December 2018 by the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC®). These efforts will help clinicians, laboratories, health care providers and vendors."

<https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166104997>

Table 1: Recommended therapeutic use of abacavir based on *HLA-B* genotype

Adapted from Tables 1 and 2 of the 2012 guideline manuscript.

Scroll for more				
LIKELY PHENOTYPE	GENOTYPES	EXAMPLES OF DILOTYPES	IMPLICATIONS FOR PHENOTYPIC MEASURES	RECOMMENDATIONS FOR ABACAVIR THE
Very low risk of hypersensitivity (constitutes ~94% ^b of patients)	Absence of *57:01 alleles (reported as "negative" on a genotyping test)	*X/*X ^c	Low or reduced risk of abacavir hypersensitivity	Use abacavir per standard dosing guidelin
High risk of hypersensitivity (~6% of patients)	Presence of at least one *57:01 allele (reported as "positive" on a genotyping test)	*57:01/*X ^c *57:01/*57:01	Significantly increased risk of abacavir hypersensitivity	Abacavir is not recommended

Zastosowania kliniczne genomiki medycznej: farmakogenomika

- **Abakawir** (lek przeciw HIV): U około 5% pacjentów abakawir powoduje ciężką reakcję nadwrażliwości – potencjalnie zagrażający życiu zespół nadwrażliwości na abakawir (objawy od gorączki i wysypki po uszkodzenie narządów). Genetyczną przyczyną tej reakcji jest obecność określonego allelu HLA klasy I: **HLA-B*57:01**. U osób posiadających ten wariant układ odpornościowy reaguje na abakawir w nieprawidłowy, przesadny sposób. Okazało się, że niemal 100% pacjentów z nadwrażliwością na abakawir ma HLA-B*57:01, i odwrotnie – osoby pozbawione tego allelu praktycznie nie doświadczają tej reakcji. W przełomowym badaniu klinicznym wykazano, że testowanie obecności HLA-B*57:01 przed terapią i niepodawanie abakawiru nosicielom tego allelu całkowicie eliminuje występowanie reakcji nadwrażliwości
- gen *TPMT* a tiopuryny (np. merkaptopuryna w leczeniu białaczek; brak aktywności TPMT powoduje ciężką supresję szpiku – dawkę trzeba zmniejszyć)
- gen *DPYD* a fluorouracyl (polimorfizmy DPYD mogą powodować kumulację toksyczną 5-FU)
- gen *CYP2D6* a kodeina (osoby ultrametabolizujące CYP2D6 przekształcają kodeinę w morfinę zbyt szybko, co grozi przedawkowaniem).

Sekwencjonowanie populacyjne i medycyna spersonalizowana

- medycyna populacyjna i prewencyjna
- 1000 Genomes Project (2008–2015) → 2500 genomów, 88 mln wariantów genetycznych. Pokazał że wiele regionów genomu jest wyjątkowo zmiennych w jednej populacji, a stabilnych w innej – co naprowadza na geny podlegające adaptacji (np. zróżnicowanie w genach odpowiadających za pigmentację skóry czy metabolizm).
- UK Biobank: od 500 tysięcy ochotników zebrano szczegółowe dane medyczne, stylu życia, a u wielu także dane genotypowe (początkowo z mikromacierzy, obecnie również sekwencjonowanie).

Poligenowa ocena ryzyka - PRS (**polygenic risk score**): wskaźnik, który określa ryzyko wystąpienia choroby wielogenowej u konkretnej osoby. W metodzie tej oblicza się ilość wariantów ryzyka, przy uwzględnieniu siły ich oddziaływania, która z kolei jest uzależniona od wielkości efektu działania konkretnego wariantu. Niektóre warianty mają większy wpływ na pojawienie się choroby, podczas gdy inne mniejszy. Każda osoba ma własną, unikalną kombinację wariantów ryzyka.

Medycyna spersonalizowana vs. publiczna opieka zdrowotna

- Dyskusja: czy sekwencjonować genomy wszystkich osobników? Wszystkich chorych? Wszystkich noworodków?
- Wczesne wykrycie predyspozycji i profilaktyka vs. koszty
- Konsekwencje etyczne i psychologiczne
- Globalne nierówności: w ponad 80% badań asocjacyjnych i genomowych uczestniczyły osoby pochodzenia europejskiego

Etyczne i społeczne aspekty genomiki

- Interpretacja wyników, komunikowanie niepewności
- *Incidental findings* → informować pacjenta czy nie?
- ACMG → actionable genes
- Prywatność
- Dyskryminacja → GINA (Genetic Information Nondiscrimination Act); Europa: GDPR/RODO
- Zgoda na wykorzystanie danych genomowych do badań
- Własność informacji genetycznej → Myriad Genetics
- Wpływ na system opieki zdrowotnej (koszty i trudności logistyczne; edukacja kadr medycznych; perspektywa pacjenta)

ACMG Recommendations for Reporting of Secondary Findings in Clinical Exome and Genome Sequencing

The American College of Medical Genetics and Genomics has published recommendations for reporting secondary findings in clinical exome and genome sequencing.

The most recent recommendation is [ACMG SF v3.2](#). Compared to the previous version, three genes were added - CALM1, CALM2, and CALM3. No genes were removed between the v3.2 and v3.1 lists.

The original published recommendation ([PubMed 23788249](#)) and the original [PDF file](#) are available, as well as [clarifications](#) and [updates](#). Please note that NTRK1 was removed in an update to the original list.

NCBI adapted Table 1 of the original recommendation to facilitate access to information about the genes and diseases the table cites and to provide links to variation asserted to be pathogenic or likely pathogenic by at least one submitter to ClinVar. The content was generated from the MIM numbers reported in the ACMG recommendations, but disease names may be updated to correspond to what is used in MedGen for that MIM number. The link to ClinVar is provided only to support access; the results should not be interpreted as a statement that these alleles are universally accepted to be pathogenic or likely pathogenic.

YH7

Disease name and MIM number	MedGen	Gene via GTR	Variations that may be pathogenic
Adenomatous polyposis coli (MIM 175100)	MedGen C2713442	APC (MIM 611731)	ClinVar
Aortic aneurysm, familial thoracic 4 (MIM 132900)	MedGen C1851504	MYH11 (MIM 160745)	ClinVar
Aortic aneurysm, familial thoracic 6 (MIM 611788)	MedGen C2673186	ACTA2 (MIM 102620)	ClinVar
Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, type 5 (MIM 604400)	MedGen C1858379	TMEM43 (MIM 612048)	ClinVar
Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, type 8 (MIM 607450)	MedGen C1843896	DSP (MIM 125647)	ClinVar
Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, type 9 (MIM 609040)	MedGen C1836906	PKP2 (MIM 602861)	ClinVar
Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, type 10 (MIM 610193)	MedGen C1857777	DSG2 (MIM 125671)	ClinVar
Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, type 11 (MIM 610476)	MedGen C1864850	DSC2 (MIM 125645)	ClinVar

Genomika medyczna: przyszłość

Terapie genowe i edycja genomu (CRISPR)

- W 2017 r. zatwierdzono w USA pierwszą terapię genową dla dziedzicznej ślepoty (Luxturna na mutacje RPE65) oraz kilka terapii CAR-T (gdzie modyfikuje się genetycznie limfocyty pacjenta do walki z białaczką).
- W 2023 roku europejska agencja EMA zarekomendowała dopuszczenie pierwszej terapii opartej na CRISPR-Cas9 (Exa-cel)



This historic milestone validates CRISPR/Cas9 gene-editing technology as we look ahead to the future of medicine.

CASGEVY™ (exagamglogene autotemcel), a CRISPR/Cas9 gene-edited therapy arising out of our collaboration with Vertex Pharmaceuticals Incorporated, is approved in some countries for certain eligible patients with sickle cell disease or transfusion-dependent beta thalassemia. Sickle cell disease and beta thalassemia are inherited blood disorders that affect the red blood cells, which are essential for carrying oxygen to all organs and tissues of the body. Complications from either disease can result in reduced life expectancy.^{1,2}

Vertex is the manufacturer and exclusive license holder of CASGEVY™. The CASGEVY™ word mark and design are trademarks of Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Learn more about CASGEVY™ at www.casgevy.com.



References:

- Beta thalassemia: Genetics Home Reference, U.S. National Library of Medicine. <https://medlineplus.gov/genetics/condition/beta-thalassemia/>
- Sickle cell disease: Genetics Home Reference, U.S. National Library of Medicine. <https://medlineplus.gov/genetics/condition/sickle-cell-disease/>

<https://crisprtx.com/therapies>

Luxturna - koncentrat i rozp. do sporz. roztw. do wstrzykiwań

Wektor transferu genów ludzkiego białka nabłonka barwnikowego siatkówki do siatkówki

Preparat zawiera substancję **woretygen neparwówek**

Lek wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania

- Luxturna — cena i refundacja
- Co zawiera i jak działa Luxturna?
- Kiedy nie stosować preparatu Luxturna?

Nazwa preparatu	Postać; dawka; opakowanie	Producent	Cena 100%	Cena po refundacji
Luxturna	koncentrat i rozp. do sporz. roztw. do wstrzykiwań; 1 ml koncentratu zawiera 5×10^{12} genomów wektora (vg), opartego na wirusie zależnym od adenowirusów o serotypie 2, zawierającego cDNA ludzkiego białka nabłonka barwnikowego siatkówki o masie 65 kDa (hRPE65); 1 fiol. koncentratu 0,5 ml + 2 fiol. roztw. 1,7 ml	Novartis Pharma GmbH	b/d	

Uwaga: ceny leków refundowanych są zgodne z przepisami obowiązującymi od 1 stycznia 2025 r.

Co zawiera i jak działa Luxturna - koncentrat i rozp. do sporz. roztw. do wstrzykiwań?

Leczenie dorosłych oraz dzieci i młodzieży z utratą wzroku z powodu dziedzicznej dystrofii siatkówki spowodowanej przez potwierdzone białełiczne mutacje genu RPE65 oraz u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki. Pojedyncza dawka $1,5 \times 10^{11}$ vg (0,3 ml rozcieńczonego preparatu) do przestrzeni podsiatkówkowej każdego oka. Podanie dawki leku do każdego oka należy wykonać w różne dni w krótkim odstępie czasu, jednak nie krótszym niż 6 dni. Przed podaniem leku oraz po nim należy przeprowadzić leczenie immunomodulujące; szczegółowe informacje – patrz: zarejestrowane materiały producenta. Nie ma konieczności modyfikowania dawkowania u osób z niewydolnością nerek lub wątroby oraz u chorych w podeszłym wieku. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności leku u dzieci w wieku poniżej 4 lat.

<https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/103616,Luxturna-koncentrat-i-rozp.-do-sporz.-roztw.-do-wstrzykiwan>

Genomika medyczna: przyszłość

- trwają próby kliniczne terapii CRISPR dla niektórych nowotworów, dystrofii mięśniowej Duchenne’a, a nawet jednej z form ślepoty (LCA).
- Kontrowersje etyczne
- Sztuczna inteligencja:
 - Predykcja patogeniczności wariantów → PrimateAI
 - Odkrywanie nowych zależności
 - Jednoczesna analiza danych genomicznych i obrazowych
 - Personalizacja terapii i decyzji klinicznych → idea tzw. systemów wspomagania decyzji klinicznych nowej generacji
 - Integracja z innymi omikami → idea medycyny systemowej
 - Medycyna 4P – precyzyjna, prewencyjna, personalizowana i partycypacyjna – to model opieki, do którego dąży się z pomocą genomiki

README License

PrimateAI: deep residual neural network for classifying the pathogenicity of missense mutations.

PrimateAI is trained on a dataset of ~380,000 common missense variants from humans and six non-human primate species, using a semi-supervised benign vs unlabeled training regimen. The input to the network is the amino acid sequence flanking the variant of interest and the orthologous sequence alignments in other species, without any additional human-engineered features, and the output is the pathogenicity score from 0 (less pathogenic) to 1 (more pathogenic). To incorporate information about protein structure, PrimateAI learns to predict secondary structure and solvent accessibility from amino acid sequence, and includes these as sub-networks in the full model. The total size of the network, with protein structure included, is 36 layers of convolutions, consisting of roughly 400,000 trainable parameters.

The method is described in the publication:
Sundaram, L et al, Predicting the clinical impact of human mutation with deep neural networks. Nature Genetics 2018.
<https://www.nature.com/articles/s41588-018-0167-z>



He Jiankui
贺建奎