Cytogenetyka

Dział genetyki, zajmujący się badaniem chromosomów

- Kształt, liczba, dziedziczenie

Kontinuum zmienności genetycznej

Zmienność pojedynczej pary zasad

- Mutacje punktowe/ SNPs

Niewielkie insercje/delecje

- - Mikrosatelity/ minisatelity
- - Copy Number Variation

Ruchome elementy

- Retrotranspozony (300bp-10kb)

Zmienność liczby kopii o dużej skali (>10 kb)

- - Delecje/ amplifikacje dużej skali
- - Duplikacje segmentowe

Lokalne przekształcenia

Zmienność chromosomalna

- Translokacje, insercje itp.

Mutacje genowe (punktowe)

Mutacja w genie, polegająca na zmianie pojedynczego nukleotydu

- Może powstać w wyniku substytucji, delecji lub insercji pojedynczego nukleotydu [Wikipedia]

Polimorfizm genetyczny

- Występowanie w populacji dwóch lub więcej form danego genu- alleli z częstością większą niż oczekiwana, wynikającą z ogólnej częstości mutacji w danej populacji

- Polimorfizm występuje, gdy najrzadszy wariant alleliczny w danym locus występuje z częstością **większą niż 1%**

- Polimorfizm jest efektem zmian sekwencji DNA, tak jak mutacja

SNP

Single Nucleotide Polymorphism

- Polimorfizm pojedynczego nukleotydu

Markery powtórzonej sekwencji

Mikrosatelity (STR)

- Sekwencje zawierające 10-50 powtórzeń motywu o długości 1-6 par zasad

Minisatelity (VNTR)

- Sekwencje zawierające do kilkudziesięciu powtórzeń motywu o długości 9-80 par zasad

Copy Number Variation

Amplifikacje lub delecje, o wielkości 1 kpz lub większej, w różnych częściach genomu

Zmienność dotyczy różnych genów

Każdy posiada CNV, z częstością poniżej 20%

Różnimy się bardziej pod względem CNV niż SNP

Mutacje a polimorfizmy

	Mutacje	Polimorfizmy
Częstość	Rzadkie ≤1	Częste ≥ 1
Rola w rozwoju zaburzenia	Bezpośrednia (niezbędna do powstania)	Słaba (predyspozycja/efekt modyfikacji)
Wielkość efektu (ryzyko względne)	Wysoka (>10)	Niska do średniej (1.1-3.0)
Penetracja	Wysoka	Niska
Wzorzec dziedziczenia	Prosty (mendlowski)	Niejednoznaczny
Identyfikacja	Badanie sprzężeń	Badania powiązań

Penetracja- częstość występowania określonej cechy w populacji nosicieli zmutowanego genu

Sponsored by **CrosswordCheats.com**
Learn to solve cryptic crosswords!
http://crosswordcheats.com

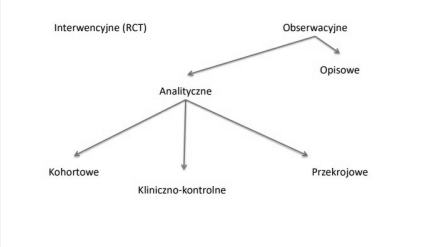
Badania asocjacyjne

Asocjacja (powiązanie)

> Współwystępowanie allelu umiejscowionego w konkretnym locus z badaną cechą powyżej poziomu oczekiwanego jako przypadkowy

Badania asocjacyjne prowadzone są na **poziomie populacyjnym** lub prze zastosowaniu **schematów rodzinnych**

Schematy badań epidemiologicznych



RCT- Randomizowane kontrolowane badania kliniczne

Badania epidemiologiczne

Kliniczno- kontrolne

> - Wybranie odpowiedniej grupy przypadków o określonym statusie choroby
> - Podział puli badanych na chorujących i grupę kontrolną
> - Ustalenie potencjalnych ekspozycji, które mogły wystąpić w przeszłości populacji [Wikipedia]
> - OR (Odds ratio)- Iloraz szans

Przekrojowe

> - Osoby o różnych genotypach porównywane pod względem wyników osiąganych na różnych wymiarach zachowania

Badania epidemiologiczne (cont)

Badanie genów kandydujących

> - Do analiz wybierane są geny mające **prawdopodobny związek** z badaną cechą
> - Związek oparty na danych fizjologicznych, biochemicznych, farmakologicznych
> - Np. **dopaminergiczna teoria schizofrenii Carlssona**, zakładająca dysregulację (nadaktywność) przekaźnictwa dopaminergicznego
> -- Pacjenci ze schizofrenią charakteryzują się zwiększoną podatnością na **psychozomimetyczne** działanie niektórych substancji powodujących **zwiększone uwalnianie dopaminy**

Badania epidemiologiczne

Kliniczno- kontrolne

> - Wybranie odpowiedniej grupy przypadków o określonym statusie choroby
> - Podział puli badanych na chorujących i grupę kontrolną
> - Ustalenie potencjalnych ekspozycji, które mogły wystąpić w przeszłości populacji [Wikipedia]
> - OR (Odds ratio)- Iloraz szans

Przekrojowe

> - Osoby o różnych genotypach porównywane pod względem wyników osiąganych na różnych wymiarach zachowania

Badanie genów kandydujących

> - Do analiz wybierane są geny mające **prawdopodobny związek** z badaną cechą
> - Związek oparty na danych fizjologicznych, biochemicznych, farmakologicznych
> - Np. **dopaminergiczna teoria schizofrenii Carlssona**, zakładająca dysregulację (nadaktywność) przekaźnictwa dopaminergicznego
> -- Pacjenci ze schizofrenią charakteryzują się zwiększoną podatnością na **psychozomimetyczne** działanie niektórych substancji powodujących **zwiększone uwalnianie dopaminy**

Zespół delecji 22q11

Objawy:

Zespół DiGeorge'a (zespół podniebienno-sercowo-twarzowy):
- Wady serca, podniebienia
- Niedobór odporności
- Trudności w uczeniu się

Shizofrenia

25% dorosłych z delecją 22q11 ma objawy schizofrenii (Murphy i in., 2000)

Kandydujące geny:

- COMT
- PRODH
-ZDHHC8
-ARVCF

COMT

Katecholo-O-metylotransferaza

Meta-analizy wskazują na związek zmienności COMT ze schizofrenią

GWAS

Genome-wide association studies

Całościowe genomowe badanie asocjacyjne

Badanie powiązań z SNPs (do 2 mln jednocześnie)

Wybór specyficznych SNPs (MAF > 5%; brak LD)

Wykonywane z użyciem **mikromacierzy**

1. Wytworzenie mikromacierzy- naniesienie na płytkę gotowych/-zsyntetyzowanych *in situ* sond długości 25-70 nukleotydów
2. Analiza ilościowa

Wykres Manhatan

Często używany do wizualizacji GWAS

Ganna i in., 2019

- Badanie na 477 tys. uczestników
- Zlokalizowanie 5 loci, znacząco związanych z zachowaniami seksualnymi z osobami tej samej płci
- DOI: 10.1126/science.aat7693

Polygenic risk score (PRS)

Poligenowy wskaźnik ryzyka

Używany do określenia stopnia ryzyka genetycznego w predykcji wystąpienia danej cechy (zaburzenia)

Liczba wariantów ryzyka, związanych z daną cechą, występujących u **osoby** z badanej próby, przy uwzględnieniu **wag dla wielkości efektów** związków tych alleli z cechą w próbie pierwotnej

np. PRS dla uzależnienia od alkoholu a czas wystąpienia pierwszych objawów

Wyższy wynik od mediany- szybszy spadek prawdopodobieństwa uniknięcia objawów

Sponsored by **CrosswordCheats.com**
Learn to solve cryptic crosswords!
http://crosswordcheats.com