

doc. MUDr. Ondřej Šeda, PhD., Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN

Funkční a integrativní genomika multifaktoriálních znaků

Řada prevalentních onemocnění včetně hypertenze, obezity, dyslipidémie či diabetu mellitu 2. typu patří mezi multifaktoriální (komplexní) znaky. Při patogenezi těchto chorob a jejich komplikací interaguje poměrně výrazná a vnitřně strukturovaná dědičná složka s faktory prostředí (od intrauterinního prostředí po socioekonomický status). I proto je detailní analýza genetické komponenty komplexních znaků komplikovaná a naše znalosti a možnosti genetické prognózy a predikce jsou doposud značně omezené. V současné době jsme však svědky prudkého nárůstu technických možností a dostupnosti vysoce paralelní analýzy genetické informace a její exprese u daného jedince na řadě úrovní (tzv. *omics*). K tomu přistupují moderní bioinformatické metody s matematickým a statistickým aparátem, který umožňuje náhled a zhodnocení výstupních mnohorozměrných biologických dat.

Cenný materiál pro analýzu komplexních znaků představují **populační izoláty**. Populace z oblasti Saguenay-Lac-St-Jean v kanadském Québecu je relativním geografickým a genetickým izolátem s výjimečně detailní genealogickou anotací sahající až k původním francouzským imigrantům ze začátku 17. století. V této populaci jsme vybrali 120 rodin na základě přítomnosti alespoň dvou sourozenců s časnou hypertenzí a dyslipidémií. V rámci kohorty bylo detailně fenotypováno 1616 sourozeneckých párů. Po systematické analýze genetických determinant hypertenze a dalších aspektů metabolického syndromu (1) jsme detailně zhodnotili **pohlavně-specifickou heritabilitu a genetickou architekturu** 539 antropometrických, hemodynamických a biochemických parametrů (2).

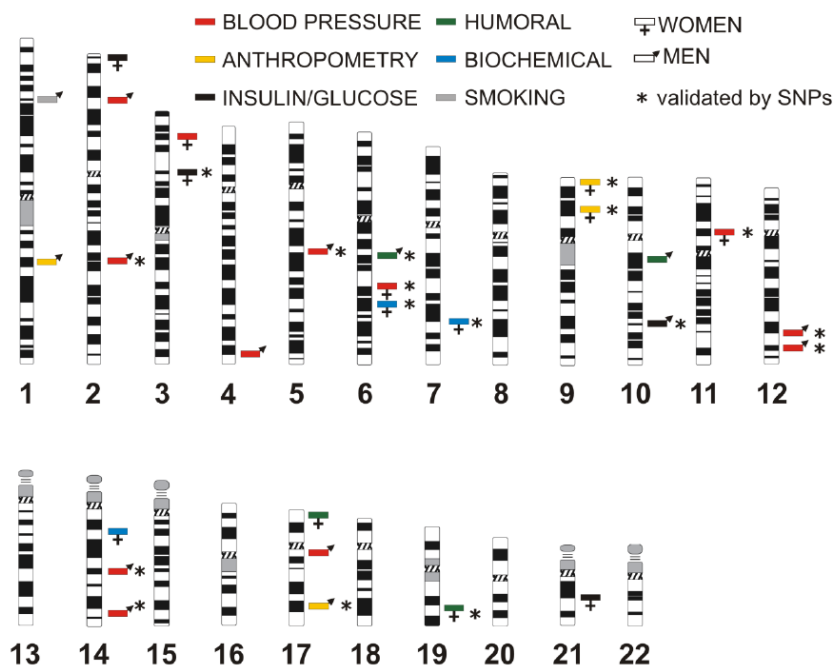
Dalším přístupem v redukci komplexity interakcí mezi dědičnou složkou a faktory prostředí je cílená tvorba **geneticky definovaných savčích modelů**. Proto jsme ustavili celou řadu inbredních, kongenních a rekombinantních inbredních kmenů laboratorního potkana. Tyto modely specifických forem kardiovaskulárních a metabolických onemocnění nám umožnily definovat koncept **dynamické genetické architektury komplexních znaků**, kterou jsme následně validovali v lidských studiích. Další experimentální kmeny vykazují nežádoucí metabolické reakce na podání látek užívaných v humánní medicíně, čímž mohou pomoci odhalit genetické varianty a mechanismy zodpovědné za tyto farmakogenetické interakce. Takto jsme zavedli mj. modelové systémy kongenních kmenů geneticky predisponovaných pro diabetogenní působení dexametazonu, dyslipidémii indukovanou kyselinou all-trans retinovou a nežádoucí účinky antidiabetika rosiglitazonu (3).

Kromě v současnosti dominujícího přístupu celogenomových asociačních studií budou i v budoucnu hrát významnou roli studie se zaměřením na detailní analýzu komplexních znaků a jejich in vivo a in silico modelování při uplatňování zásad systémově-biologického přístupu.

1. Hamet P, Merlo E, Šeda *et al.*: Quantitative founder effect analysis of French-Canadian families identifies specific loci contributing to metabolic phenotypes of hypertension. *Am J Hum Genet* 2005; 76:815-832.

2. Šeda *et al.*: Systematic, genome-wide, sex-specific linkage of cardiovascular traits in French-Canadians. *Hypertension* 2008; 51:1156-62.

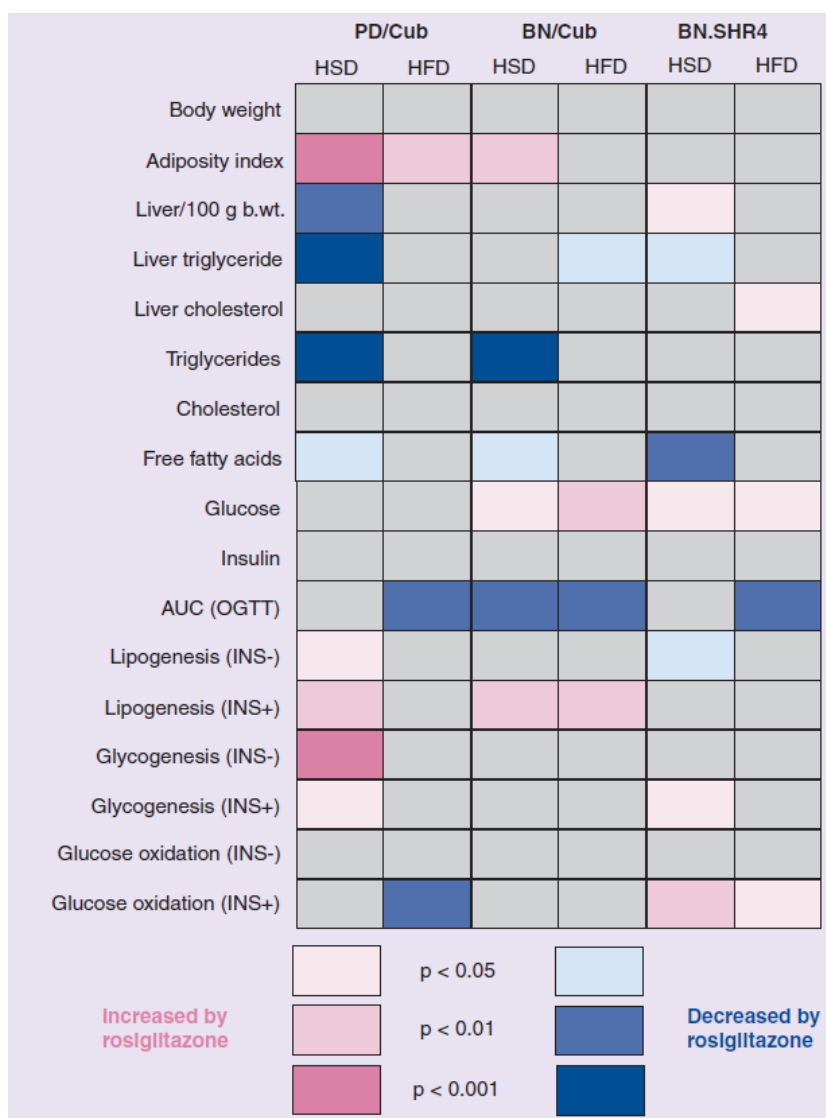
3. Šeda *et al.*: Pharmacogenomics of metabolic effects of rosiglitazone. *Pharmacogenomics* 2008; 9:141-55.



Obr.1. Genomická mapa identifikovaných pohlavně specifických lokusů

vykazujících signifikantní vazbu s barevně vyznačenými parametry. Hvězdičkou jsou označeny lokusy validované pomocí DNA array analýzy SNP (jednonukleotidových polymorfismů).

Schéma shrnuje výsledky ze studie Šeda et al., *Hypertension* 2008; 51:1156-62.



Obr.2. Dietně modulovaná farmakogenetická interakce.

Barevná škála znázorňuje kvalitativní efekt antidiabetika rosiglitazonu na daný parametr ve smyslu signifikantního zvýšení (žlutá-červená) nebo snížení (odstíny modré) při konkrétní kombinaci genetického pozadí (kmene – PD/Cub, BN/Cub a BN.SHR4) a diety (HSD...vysokosacharózová dieta, HFD...vysokotuková dieta).

Schéma shrnuje výsledky ze studie Šeda et al., *Pharmacogenomics* 2008; 9:141-55.

AUC (OGTT): plocha pod glykemickou křivkou orálního glukózového tolerančního testu. INS: inzulín.