

Βασικές αρχές γενετικής | Περιγραφή των παραγόντων του τρόπου ζωής

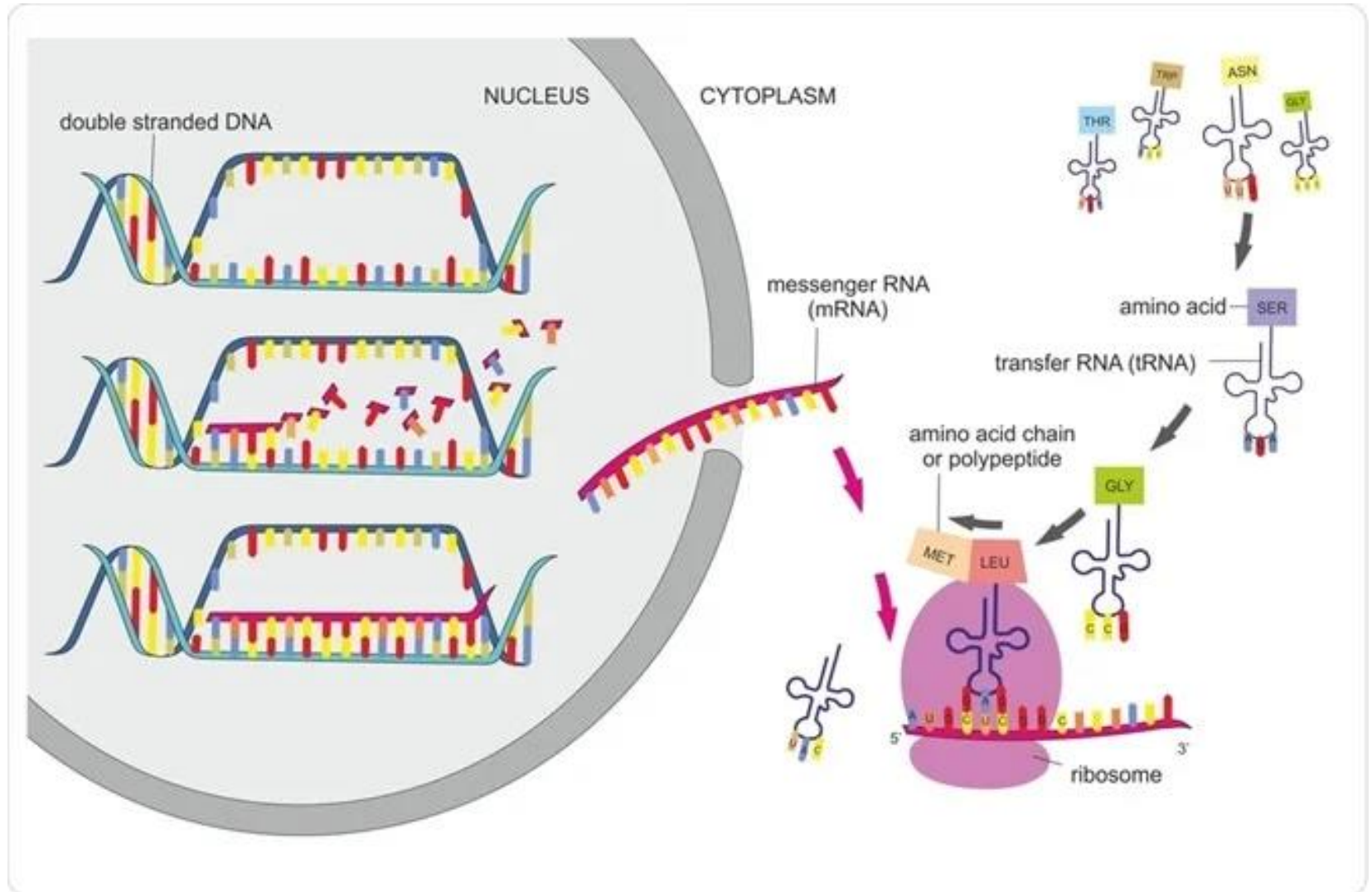


Νάνα Καλαφάτη
Επίκουρη Καθηγήτρια Διατροφογενετικής
kalafati@hua.gr

Μερικές έννοιες...

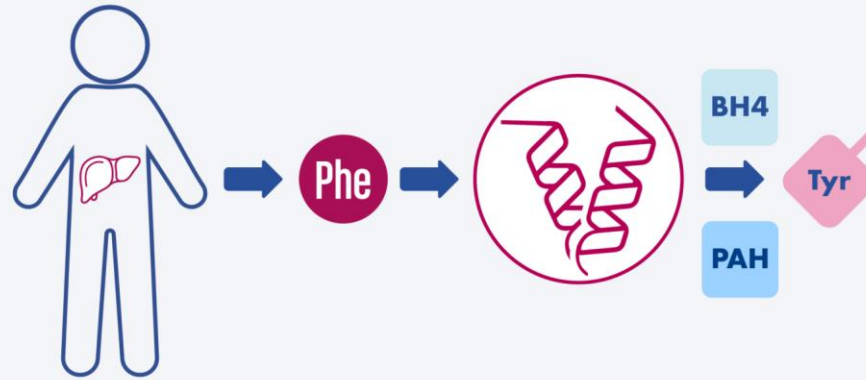
Ελληνικός όρος	Διεθνής όρος	Σημασία
Γονίδιο	Gene	Συγκεκριμένη περιοχή (αλληλουχία βάσεων) του DNA
Γενετικός Τόπος	Locus	Περιοχή του χρωμοσώματος.
Αλληλόμορφο	Allele	Εναλλακτικές μορφές ενός γονιδίου σε ένα δεδομένο γενετικό τόπο.
Πολυμορφισμός	Polymorphism	Διαφορετική αλληλουχία βάσης/βάσεων στο ίδιο γονίδιο, με υψηλή συχνότητα στον πληθυσμό. Δεν οδηγεί σε εμφάνιση ασθένειας.
Μετάλλαξη	Mutation	Αλλαγή βάσης/βάσεων ενός γονιδίου, η οποία οδηγεί σε έκφραση μη φυσιολογικής πρωτεΐνης και ασθένειας. Σπάνια στον πληθυσμό.
Φαινότυπος	Phenotype	Παρατηρούμενη έκφραση ενός ή πολλών γονιδίων.
Γονότυπος	Genotype	Γενετική σύσταση ενός ατόμου.

DNA → protein

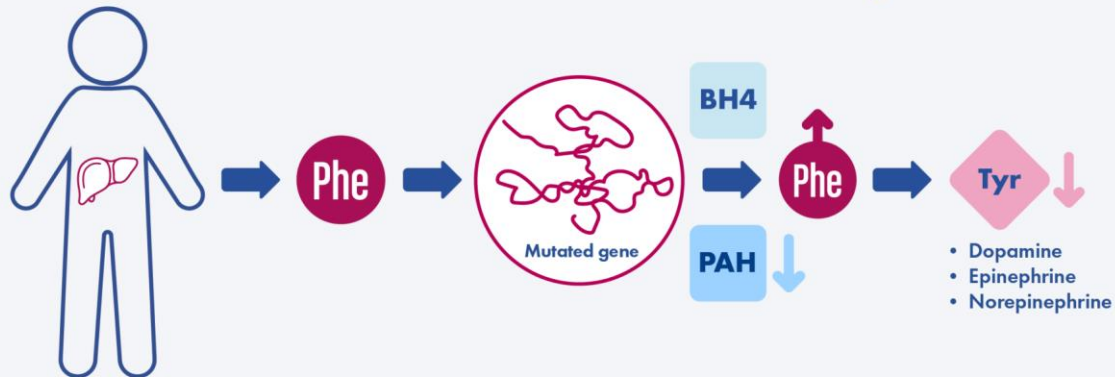


Φαινυλκετονουρία (PKU)

Phe metabolism with normal PAH



Phe metabolism with PAH deficiency



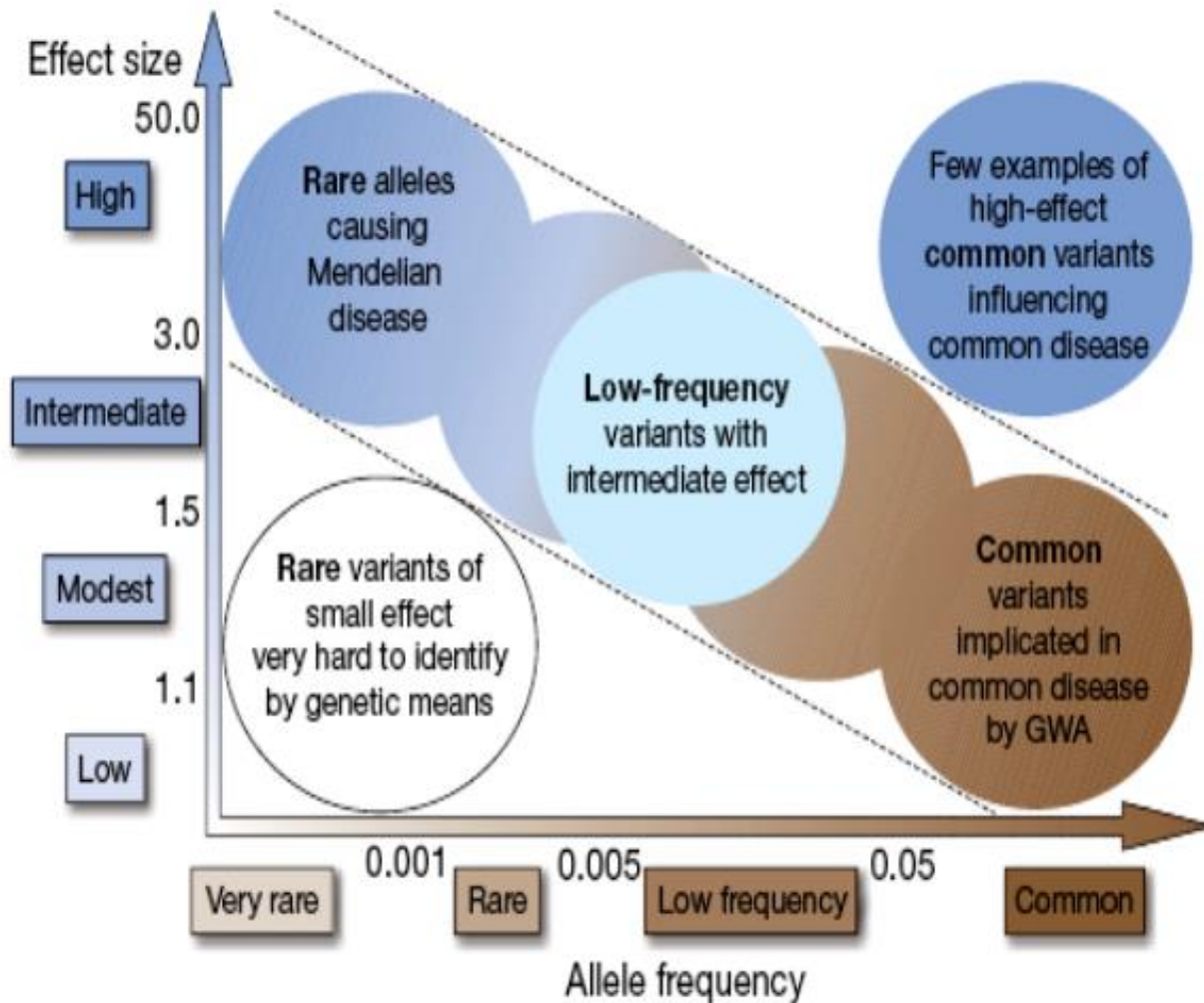
Το γονιδίωμα 2 τυχαίων ανθρώπων είναι κοινό κατά >99%



© Can Stock Photo - csp6189962

Αυτό το μικρό ποσοστό διαφορετικού γονιδιώματος είναι ικανό να διαφοροποιεί τα άτομα ως προς την εξωτερική τους εμφάνιση, την απόκρισή τους στα φάρμακα ή σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, την ευαισθησία τους ως προς μία ασθένεια κτλ.

Σχέση συχνότητας – επίδρασης στις σύνθετες ασθένειες

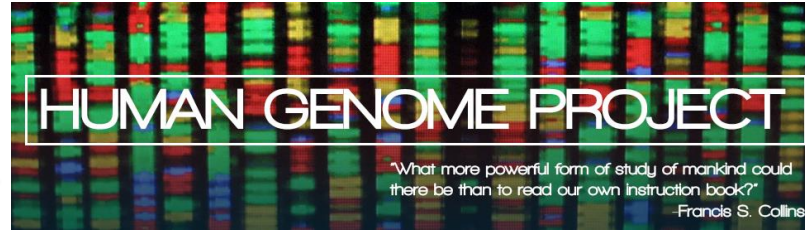


Η εξέλιξη της γενετικής

1990



1953



2001



2002-2009



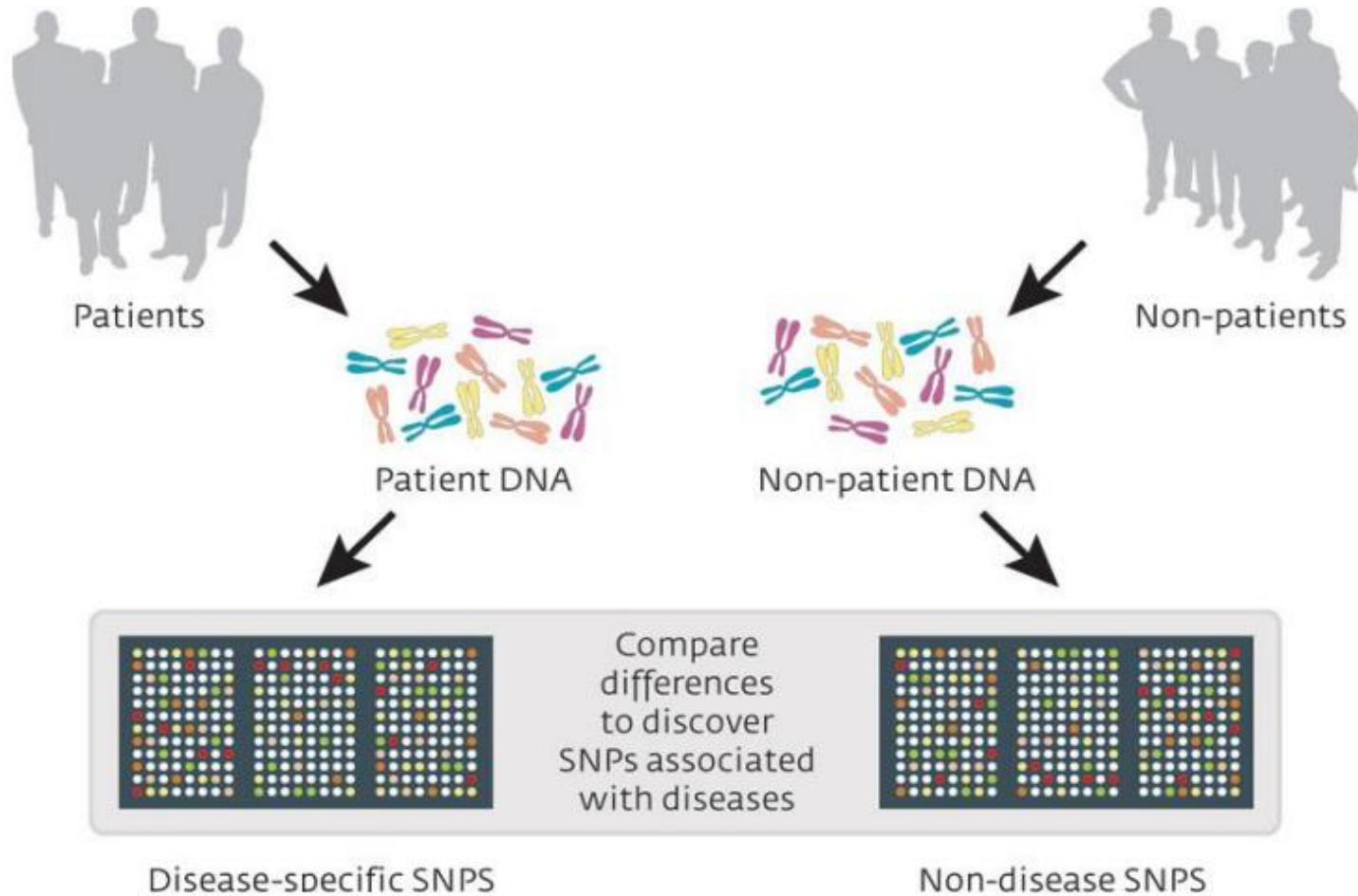
2008-2015



Μέχρι σήμερα γνωρίζουμε ότι...

- ✓ Το ανθρώπινο DNA περιέχει 20.000-22.000 protein coding γονίδια (Human Genome Project) και περίπου 30.000-35.000 επιπλέον γονίδια/ψευδογονίδια.
- ✓ Υπάρχουν >62.000.000 SNPs (όταν τα ζεύγη βάσεων είναι 3δισ)

Μελέτες Γενετικής

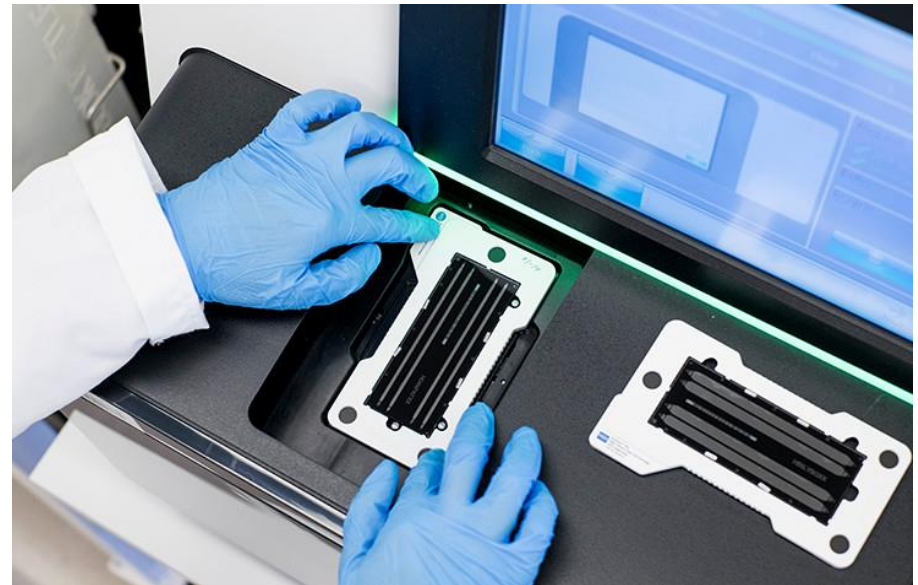


Μελέτες Γενετικής

- **Μελέτες Υποψήφιων Γονιδίων** - Candidate Gene Studies
Επιλογή συγκεκριμένων γονιδίων που υπάρχει η γνώση της συσχέτισης με το χαρακτηριστικό που μελετάμε *a priori*
- **Μελέτες Σάρωσης Γονιδιώματος** - Genome-wide Association Studies (GWAs)
Τυχαία αναζήτηση συσχέτισης με το χαρακτηριστικό που μελετάμε πολλών κοινών πολυμορφισμών ταυτόχρονα (*a posteriori*)
- **Μελέτες Μετα-ανάλυσης** – Meta-analysis studies
Στατιστική ανάλυση αποτελεσμάτων μελετών με κοινή υπόθεση, με σκοπό να βγει ένα κοινό συμπέρασμα

Γονοτύπηση με DNA Μικροσυστοιχίες

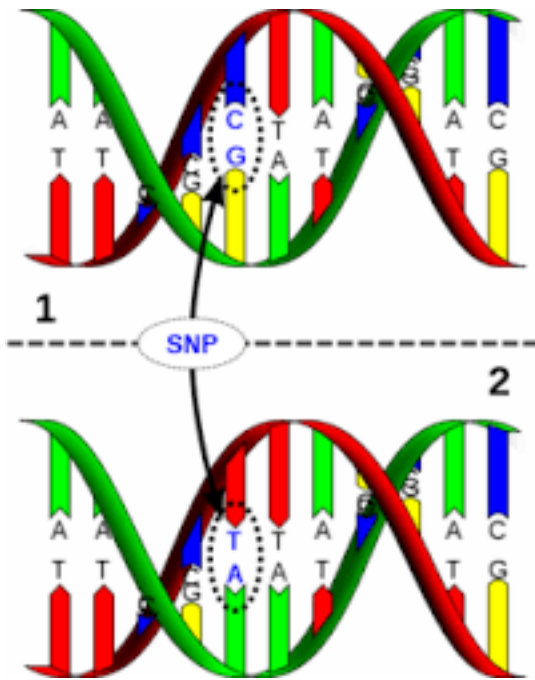
- Πολλά γονίδια στο ίδιο πείραμα (μέχρι και 1 εκ.)
- Εξατομικευμένα γονίδια για παθήσεις
- Μικρό μέγεθος
- Υψηλό κόστος



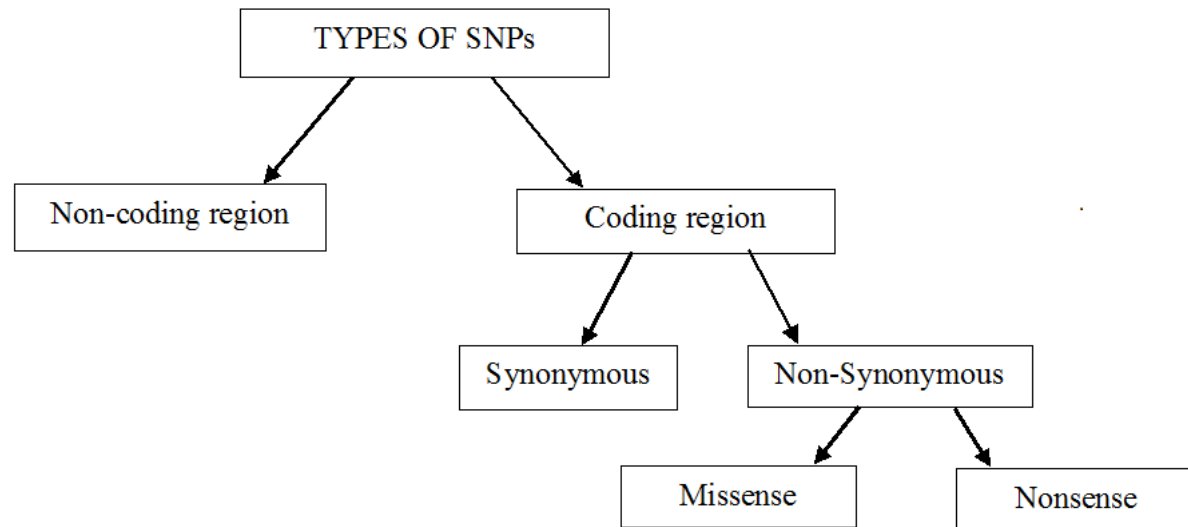
Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs)

ή μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός

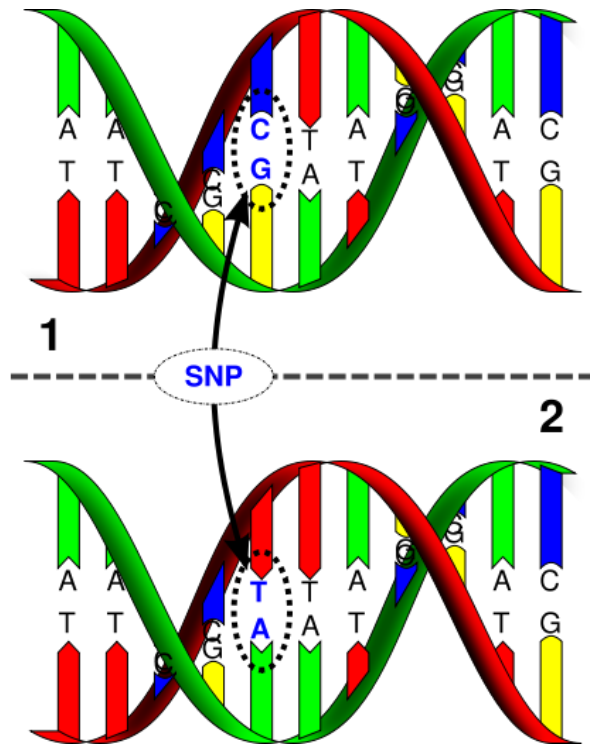
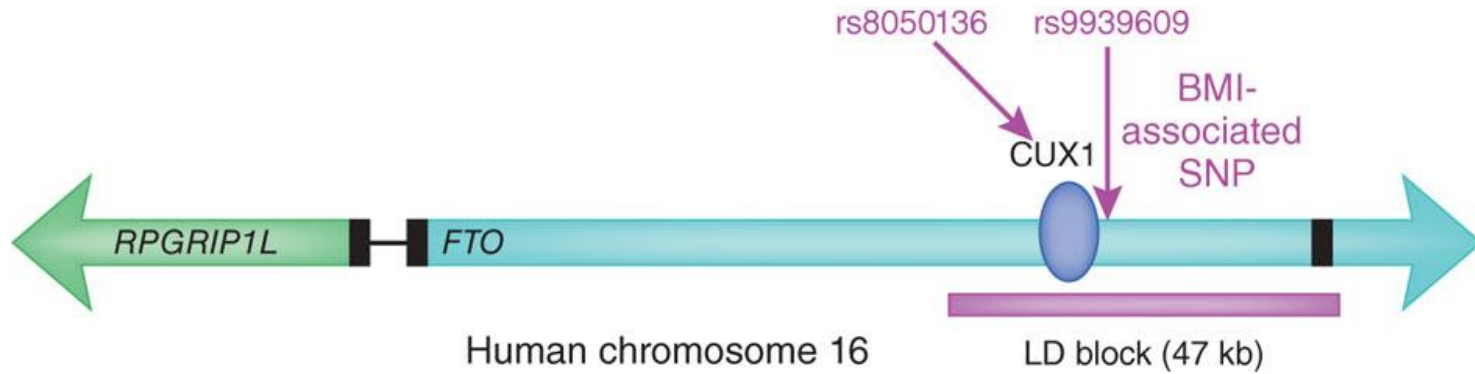
Προκύπτει από την αντικατάσταση ΕΝΟΣ νουκλεοτιδίου σε μία συγκεκριμένη θέση του γονιδιώματος.



C/T: αλληλόμορφα/alleles



Γονίδιο FTO



Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs)

ή μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός

Προκύπτει από την αντικατάσταση ΕΝΟΣ νουκλεοτιδίου σε μία συγκεκριμένη θέση του γονιδιώματος.

Γιατί είναι σημαντική η μελέτη τους;

> Καθορίζουν την απόκριση του ατόμου στη διατροφή, στη φαρμακευτική αγωγή, στα εμβόλια, στα χημικά κ.α.

> Καθοριστικά για εξατομικευμένη ιατρική

Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs)

Πώς συμβολίζονται:

- Rs ID
- CHR:POS
- Allele - Position - Allele
- AA - Position - AA
- κ.α.

Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs)

Πώς χαρακτηρίζονται:

- Αλληλόμορφο κινδύνου/επίδρασης | risk allele/effect allele
 - Αυτό που έχει συσχετιστεί με κάποιο νόσημα, γνώρισμα
 - ΣΥΝΗΘΩΣ είναι χαμηλότερης συχνότητας από το άλλο αλληλόμορφο (minor allele)
 - Θεωρείται σπάνιο όταν η συχνότητά του είναι <5%
- Μη-αλληλόμορφο κινδύνου/επίδρασης | non-risk/effect allele
 - Το άλλο αλληλόμορφο
 - ΣΥΝΗΘΩΣ είναι υψηλότερης συχνότητας από το κινδύνου (major allele)

Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs)

Πώς κατηγοριοποιούνται τα άτομα ανάλογα με τα αλληλόμορφα που φέρουν:

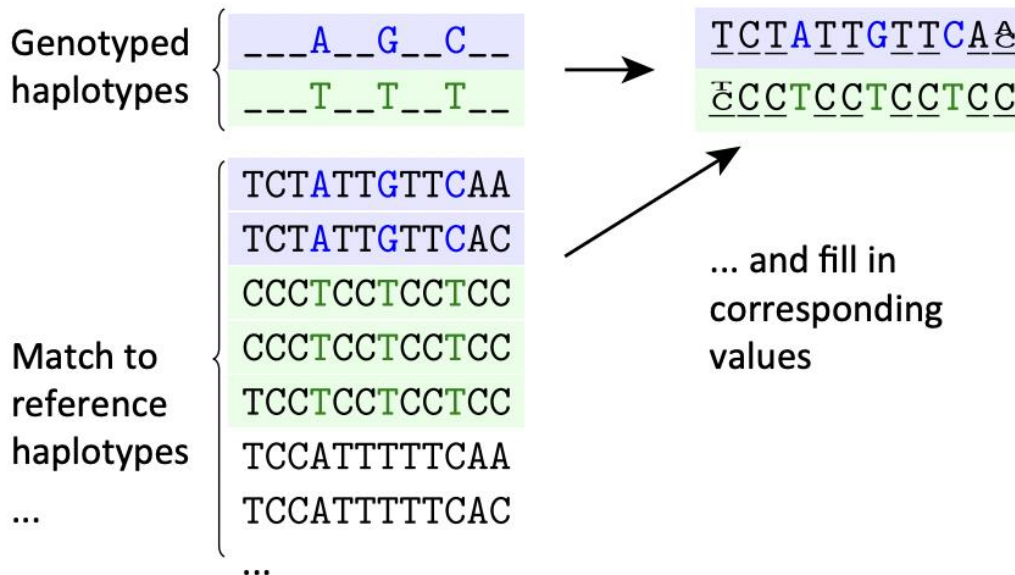
Έστω ότι το αλληλόμορφο A είναι το αλληλόμορφο κινδύνου και το αλληλόμορφο G είναι το φυσιολογικό αλληλόμορφο. Τότε:

- > **AA**: Ομόζυγοι για το αλληλόμορφο κινδύνου
- > **AG**: Ετερόζυγοι / φορείς του αλληλομόρφου κινδύνου
- > **GG**: Ομόζυγοι για το φυσιολογικό αλληλόμορφο - *Wild type*

Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs)

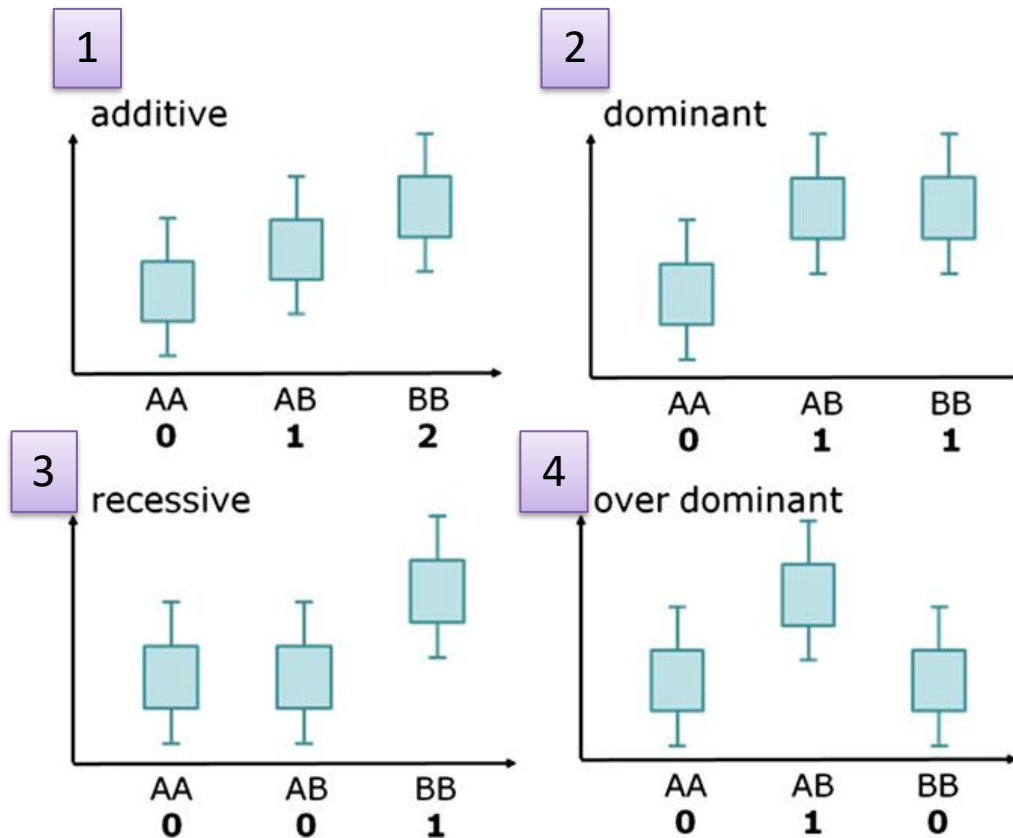
Στη λογική των απλοτύπων και στα πάνελς αναφοράς βασίζεται η διαδικασία του IMPUTATION

- > Στατιστική διαδικασία
- > “Μαντεψιά”

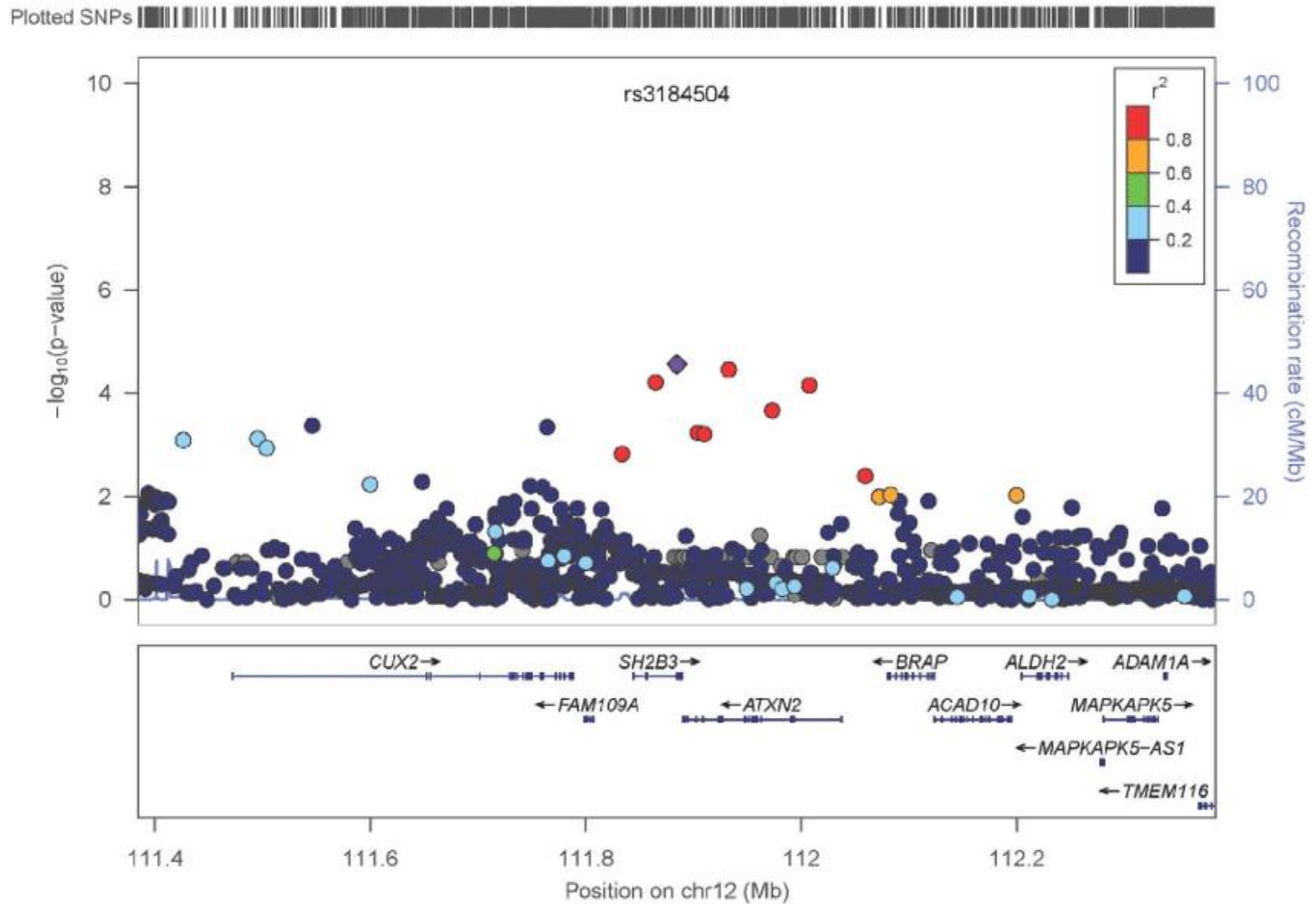


Γενετικά μοντέλα κληρονομησης

1. Προσθετικό μοντέλο - Additive model
2. Επικρατές μοντέλο - Dominant model
3. Υπολειπόμενο μοντέλο - Recessive model
4. Υπερ-επικρατές μοντέλο - Over-dominant model

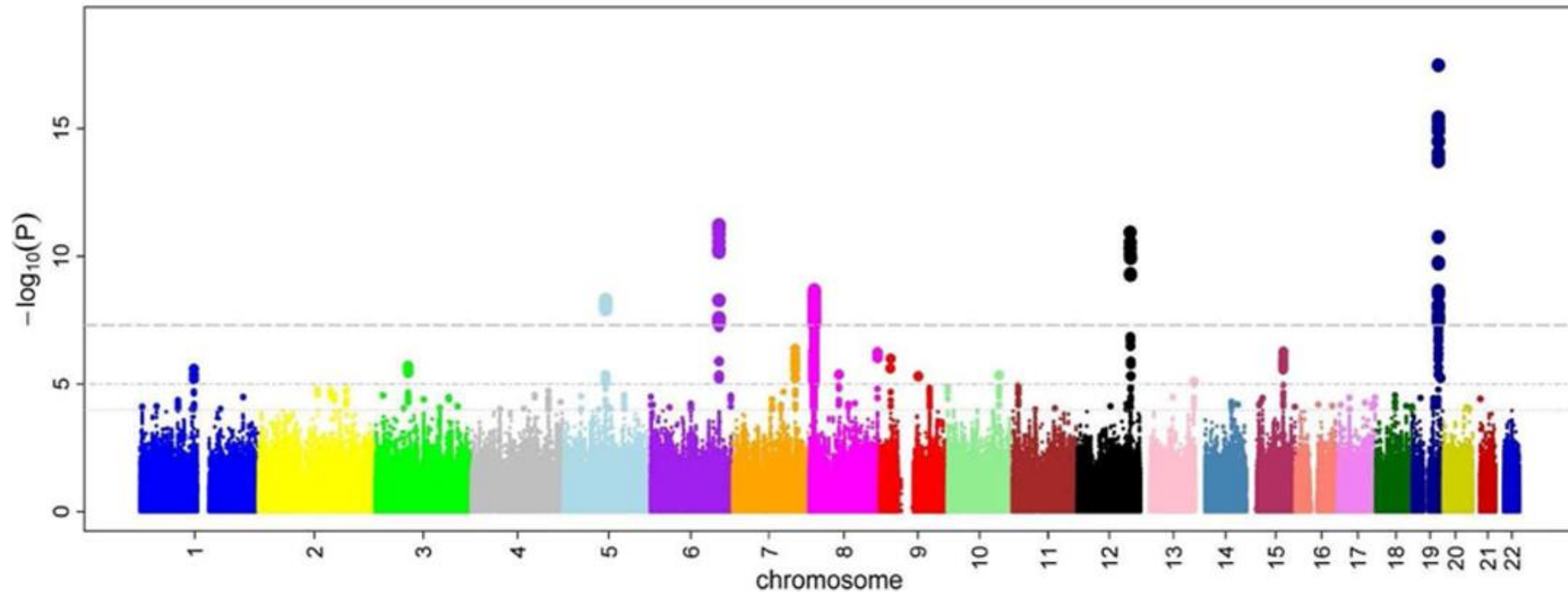


Regional Plot



Χρησιμοποιείται για την απεικόνιση των αποτελεσμάτων σε έναν συγκεκριμένο γενετικό τόπο

Manhattan Plot



Χρησιμοποιείται κατά κόρον για την απεικόνιση των αποτελεσμάτων των GWAS

Μελέτες Γενετικής

Gut Liver. 2015 Nov 27. doi: 10.5009/gnl15163. [Epub ahead of print]

Relationships between Genetic Variations of PNPLA3, TM6SF2 and Histological Features of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Japan.

Akuta N¹, Kawamura Y¹, Arase Y¹, Suzuki F¹, Sezaki H¹, Hosaka T¹, Kobayashi M¹, Kobayashi M², Saitoh S¹, Suzuki Y¹, Ikeda K¹, Kumada H¹.

	PNPLA3 rs738409			p-value*
	CC	CG	GG	
Steatosis, 5%–33%/>33%–66%/>66%	8/11/2	23/26/10	27/17/14	0.270
Lobular inflammation, no foci/<2 foci/2–4 foci/>4 foci per 200× field	1/14/6/0	7/33/18/1	6/24/20/8	0.074
Ballooning, none/few cells/many cells	3/11/7	8/38/13	5/25/28	0.060
Stage, 0/1/2/3/4	2/12/0/3/4	10/27/7/14/2	5/11/11/24/1	0.001
Matteoni classification, type 1/2/3/4	1/2/0/18	4/3/3/49	2/2/2/52	0.805
NAFLD activity score, ≤2/3,4/≥5	2/12/7	9/26/25	6/17/36	0.100
	TM6SF2 rs58542926			p-value*
	CC	CT	TT	
Steatosis, 5%–33%/>33%–66%/>66%	42/41/19	15/12/6	1/0/1	0.727
Lobular inflammation, no foci/<2 foci/2–4 foci/>4 foci per 200× field	9/53/35/5	5/17/8/3	0/1/1/0	0.803
Ballooning, none/few cells/many cells	11/57/34	5/15/13	0/2/0	0.574
Stage, 0/1/2/3/4	13/38/12/31/10	4/11/5/9/4	0/1/0/1/0	0.990
Matteoni classification, type 1/2/3/4	5/5/4/88	2/2/1/28	0/0/0/2	0.998
NAFLD activity score, ≤2/3,4/≥5	13/40/51	4/14/15	0/1/1	0.976

NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease.

*Histological features were compared among the three genotypes of *PNPLA3* and *TM6SF2*; ¹p=0.001, compared with the CG genotype by Bonferroni test.

Μελέτες Γενετικής

Nat Commun. 2016 Feb 1;7:10495. doi: 10.1038/ncomms10495.

New loci for body fat percentage reveal link between adiposity and cardiometabolic disease risk.

Lu Y, Day FR, Gustafsson S, Buchkovich ML, Na J, Bataille V, Cousminer DL, Dastani Z, Drong AW, Esko T, Evans DM, Falchi M, Feitosa MF, Ferreira T, Hedman AK, Haring R, Hysi PG, Iles MM, Justice AE, Kanoni S, Lagou V, Li R, Li X, Locke A, Lu C, Mägi R, Perry JR, Pers TH, Qi Q, Sanna M, Schmidt EM, Scott WR, Shungin D, Teumer A, Vinkhuyzen AA, Walker RW, Westra HJ, Zhang M, Zhang W, Zhao JH, Zhu Z, Afzal U, Ahluwalia TS, Bakker SJ, Bellis C, Bonnefond A, Borodulin K, Buchman AS, Cederholm T, Choh AC, Choi HJ, Curran JE, de Groot LC, De Jager PL, Dhonukshe-Rutten RA, Ennenman AW, Eury E, Evans DS, Forsen T, Friedrich N, Fumeron F, Garcia ME, Gärtner S, Han BG, Havulinna AS, Hayward C, Hernandez D, Hillege H, Ittermann T, Kent JW, Kolcic I, Laatikainen T, Lahti J, Mateo Leach I, Lee CG, Lee JY, Liu T, Liu Y, Lobbens S, Loh M, Lyytikäinen LP, Medina-Gomez C, Michaëlsson K, Nalls MA, Nielson CM, Oozageer L, Pascoe L, Paternoster L, Polašek O, Ripatti S, Sarzynski MA, Shin CS, Narančić NS, Spira D, Srikanth P, Steinhagen-Thiessen E, Sung YJ, Swart KM, Taittonen L, Tanaka T, Tikkanen E, van der Velde N, van Schoor NM, Verweij N, Wright AF, Yu L, Zmuda JM, Eklund N, Forrester T, Grarup N, Jackson AU, Kristiansson K, Kuulasmaa T, Kuusisto J, Lichtner P, Luan J, Mahajan A, Männistö S, Palmer CD, Ried JS, Scott RA, Stancáková A, Wagner PJ, Demirkan A, Döring A, Gudnason V, Kiel DP, Kühnel B, Mangino M, Mcknight B, Menni C, O'Connell JR, Oostra BA, Shuldiner AR, Song K, Vandenput L, van Duijn CM, Vollenweider P, White CC, Boehnke M, Boettcher Y, Cooper RS, Forouhi NG, Gieger C, Grallert H, Hingorani A, Jørgensen T, Jousilahti P, Kivimäki M, Kumari M, Laakso M, Langenberg C, Linneberg A, Luke A, Mckenzie CA, Palotie A, Pedersen O, Peters A, Strauch K, Tayo BO, Wareham NJ, Bennett DA, Bertram L, Blangero J, Blüher M, Boucharde C, Campbell H, Cho NH, Cummings SR, Czerwinski SA, Demuth I, Eckardt R, Eriksson JG, Ferrucci L, Franco OH, Froguel P, Gansevoort RT, Hansen T, Harris TB, Hastie N, Heliövaara M, Hofman A, Jordan JM, Jula A, Kähönen M, Kajantie E, Knekt PB, Koskinen S, Kovacs P, Lehtimäki T, Lind L, Liu Y, Orwoll ES, Osmond C, Perola M, Pérusse L, Raitakari OT, Rankinen T, Rao DC, Rice TK, Rivadeneira F, Rudan I, Salomaa V, Sørensen TI, Stumvoll M, Tönjes A, Towne B, Tranah GJ, Tremblay A, Uitterlinden AG, van der Harst P, Vartiainen E, Viikari JS, Vitart V, Vohl MC, Völzke H, Walker M, Wallaschofski H, Wild S, Wilson JF, Yengo L, Bishop DT, Borecki IB, Chambers JC, Cupples LA, Dehghan A, Deloukas P, Fatemifar G, Fox C, Furey TS, Franke L, Han J, Hunter DJ, Karjalainen J, Karpe F, Kaplan RC, Kooner JS, McCarthy MI, Murabito JM, Morris AP, Bishop JA, North KE, Ohlsson C, Ong KK, Prokopenko I, Richards JB, Schadt EE, Spector TD, Widén E, Willer CJ, Yang J, Ingelsson E, Mohlke KL, Hirschhorn JN, Pospisilik JA, Zillikens MC, Lindgren C, Kilpeläinen TO, Loos RJ.

Table 1 | Loci reaching genome-wide significance ($P < 5 \times 10^{-8}$) for body fat percentage in all ancestry analyses, sorted according to significance in the overall analysis.

SNP	Chr.	Position (bp)	Nearest gene	Other nearby genes of interest	Fat% increasing allele	Fat% increasing allele frequency*	Other allele	All ancestry				All ancestry-men				All ancestry-women				Sex difference			
								P	Explained variance	N	P	Explained variance	N	P	Explained variance	N	P	Explained variance	N	P			
																					Per allele change in body fat %†	β	s.e.
rs1558902	16	52,361,075	FTO		A	40%	T	0.051	0.005	3.8E-27	0.12%	99,328	0.051	0.0064	3.8E-15	0.122%	51,498	0.050	0.0067	7.2E-14	0.120%	48,486	0.96
rs2943652	2	226,816,690	IRS1		C	36%	T	0.034	0.005	1.5E-12	0.05%	99,323	0.046	0.0065	1.3E-12	0.098%	51,492	0.023	0.0068	5.6E-04	0.025%	48,487	0.03
rs6567160	18	55,980,115	MC4R		C	25%	C	0.034	0.005	1.3E-10	0.04%	100,642	0.042	0.0072	6.1E-09	0.065%	52,380	0.029	0.0076	1.1E-04	0.032%	48,918	0.23
rs6755502	2	625,721	TMEM18		C	83%	C	0.039	0.006	1.4E-10	0.04%	99,855	0.027	0.0084	1.6E-03	0.020%	51,778	0.052	0.0087	2.7E-09	0.075%	48,733	0.034
rs6738627	2	165,252,696	COBLL1	GRB14	A	37%	C	0.030	0.005	5.7E-09	0.04%	80,196	0.035	0.0073	1.9E-06	0.057%	39,698	0.026	0.0072	3.8E-04	0.031%	41,353	0.36
rs693839	13	79,856,289	SPRY2		C	32%	C	0.028	0.005	6.6E-09	0.035%	100,190	0.034	0.0067	3.6E-07	0.050%	51,906	0.021	0.0069	2.4E-03	0.019%	48,940	0.17
rs6857	19	50,084,094	TOMM40	APOE APOC7 SH2B1 APOB48R ATXN2L SIRT1 SULT1A2	C	83%	C	0.048	0.008	6.8E-09	0.065%	68,857	0.035	0.0112	1.8E-03	0.035%	35,868	0.058	0.0118	7.3E-07	0.096%	33,644	0.15
rs4788099	16	28,763,228	TUFM		G	38%	C	0.027	0.005	1.2E-08	0.03%	100,659	0.032	0.0064	6.7E-07	0.048%	52,385	0.024	0.0067	3.6E-04	0.027%	48,929	0.37
rs9906944	17	44,446,419	IGF2BP1		C	67%	T	0.033	0.006	2.9E-08	0.04%	74,338	0.025	0.0083	2.9E-03	0.027%	38,242	0.036	0.0084	1.5E-05	0.059%	36,751	0.31
rs543874	1	176,156,103	SEC16B		G	19%	A	0.032	0.006	4.5E-08	0.04%	100,705	0.028	0.0079	3.7E-04	0.024%	52,410	0.037	0.0081	5.8E-06	0.042%	48,951	0.43
Loci identified in sex-specific all-ancestry analyses																							
rs3761445	22	36,925,357	PLA2G6	PICK1	G	41%	A	0.024	0.005	1.7E-07	0.29%	99,614	0.037	0.0063	2.5E-09	0.068%	51,687	0.017	0.0066	0.013	0.013%	48,114	0.020
rs5757318	19	18,681,308	CR1C1		C	50%	A	0.024	0.005	2.1E-07	0.30%	98,814	0.012	0.0064	0.054	0.008%	51,484	0.037	0.0067	4.8E-08	0.067%	47,986	0.0075

Chr., chromosome; positions (bp) according to Build 36; and allele coding based on the positive strand.

*Based on all-ancestry sex-combined analyses.

†Effects sizes are expressed in s.d., based on inverse normally transformed outcomes (mean 0, s.d. 1).

‡Loci first reported in the previous genome-wide association study of body fat percentage¹³ (PMID:21706003).

Μελέτες Γενετικής

[BMC Med Genet.](#) 2014 Jun 6;15:66. doi: 10.1186/1471-2350-15-66.

The association of 9p21-3 locus with coronary atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis.

[Munir MS](#), [Wang Z¹](#), [Alahdab F](#), [Steffen MW](#), [Erwin PJ](#), [Kullo IJ](#), [Murad MH](#).

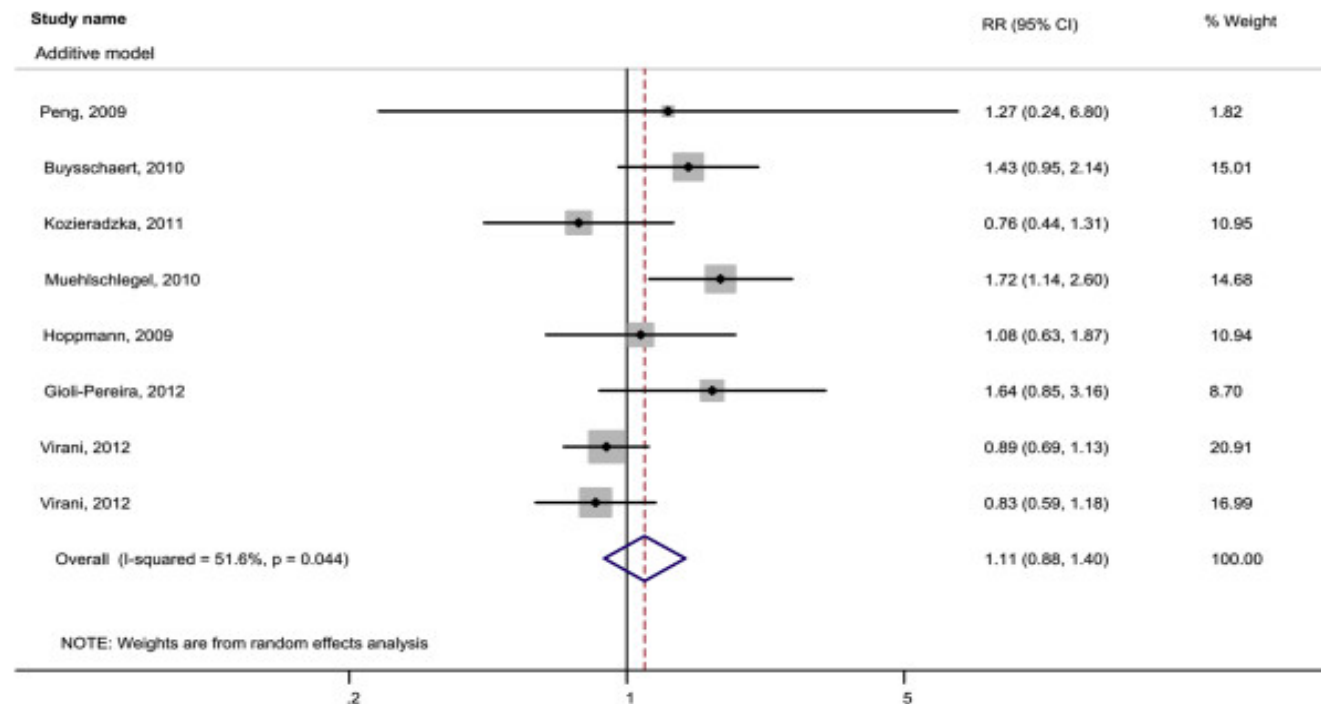


Figure 3

Pooled relative risk of all cause mortality using additive [LR vs. IR vs. HR], dominant [(LR + IR) vs. HR], and recessive [LR vs. (IR + HR)] models.

Μελέτες Γενετικής

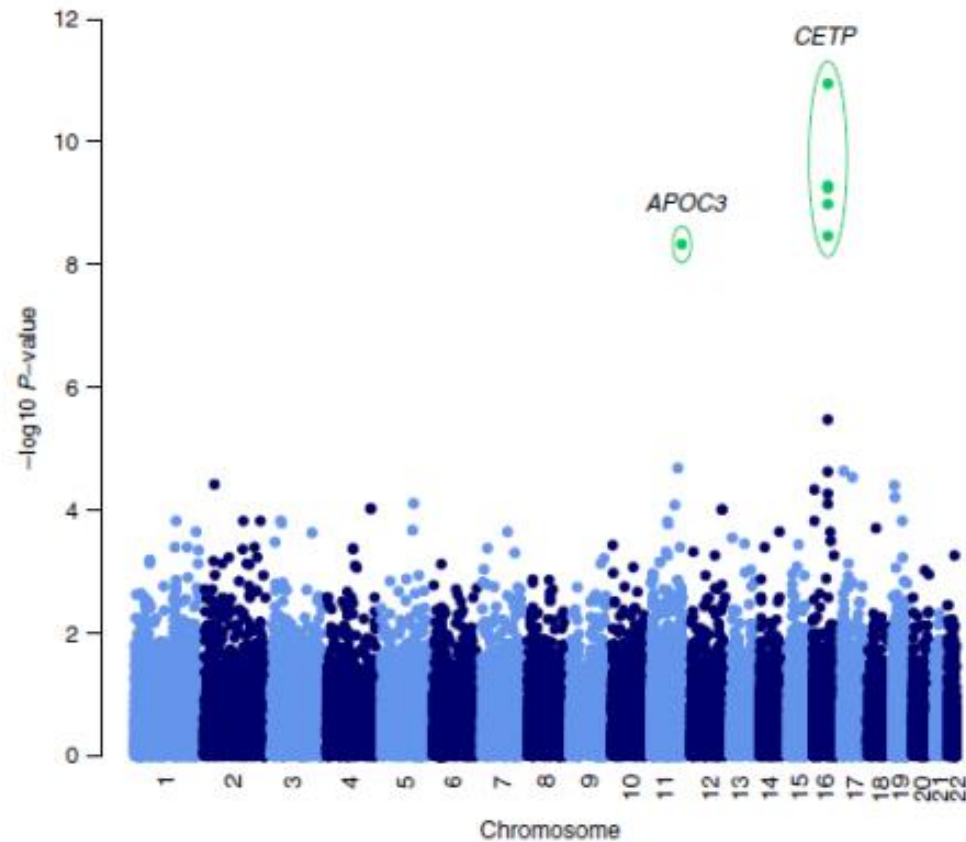


Figure 1 | Manhattan plot for HDL in MANOLIS. Genome-wide statistical association evidence for HDL in MANOLIS. *P*-values are generated from the likelihood ratio test, as calculated by GEMMA software.

Ορισμός & Υπολογισμός του PRS

Ο PRS είναι το **σταθμισμένο άθροισμα** των αλληλομόρφων κινδύνου ενός ατόμου. Χρησιμοποιεί το μέγεθος επίδρασης (β /OR) κάθε SNP από GWAS summary statistics

Φόρμουλα: $PRS_j = \sum i \beta_i \times G_{ij}$

Trait	SNP	Chr	Gene	Alleles*	GWAS			Replication			Combined		
					AF [†]	Beta [‡]	p-value	AF	Beta	p-value	AF	Beta	p-value
Eye C'	rs1667394	15q13.1	HERC2	C/T	0.29	0.41	8.08E-09	0.27	0.33	2.96E-13	0.28	0.35	1.92E-20
Eye C'	rs702477	7p21.3	SCIN	C/T	0.34	0.34	1.30E-07	0.31	-0.02	6.88E-01	0.32	0.12	2.30E-03
Eye C'	rs8039195	15q13.1	HERC2	C/T	0.25	0.37	7.91E-07	0.26	0.35	3.66E-13	0.25	0.35	2.77E-18
Eye C'	rs886890	7p21.3	SCIN	T/C	0.48	-0.27	5.65E-06	0.53	0.03	4.77E-01	0.51	-0.09	1.01E-02
Eye C'	rs1635168	15q13.1	HERC2	T/G	0.15	0.41	7.36E-06	0.13	0.26	3.21E-05	0.14	0.31	1.17E-09
Skin M	rs9809315	3p14.3	FLNB	A/G	0.31	1.26	1.79E-07	0.30	0.34	9.36E-02	0.30	0.65	2.84E-05
Skin M	rs2033739	3p14.3	FLNB	A/G	0.36	1.10	4.57E-06	0.34	0.17	4.32E-01	0.35	0.52	1.41E-03
Hair M	rs262825	6q25.3	GTF2H5, TULP4	C/T	0.47	11.77	7.94E-06	0.47	0.89	5.35E-01	0.47	3.63	4.12E-03

*Minor/Major allele in the GWAS.

[†]Allele frequencies (AF) and [‡]regression coefficients (beta) are given with respect to the number of copies of the minor allele in the GWAS.

doi:10.1371/journal.pone.0048294.t002

Βήματα Υπολογισμού:

1. Δεδομένα & Στάθμιση

- **Εισαγωγή:** Summary Statistics (SNPs, β , P-value).
- **Effect Size (β):** Ποσοτικοποιεί τη συσχέτιση ανά αλληλόμορφο. Συνήθως είναι log-odds/log-hazard ratios για δυαδικά χαρακτηριστικά

Βήματα Υπολογισμού: 2. Επιλογή Παραλλαγών

- **LD Clumping:** Αφαίρεση πλεονασματικής πληροφορίας μεταξύ συσχετισμένων SNPs
- **Thresholding:** Επιλογή SNPs με P-value < ορισμένο κατώφλι

Σύγχρονες Μέθοδοι PRS: Genome-Wide

- Οι σύγχρονες μέθοδοι περιλαμβάνουν **εκατομμύρια SNPs**.
- Εφαρμόζουν shrinkage (συρρίκνωση) στα μεγέθη επίδρασης και ενσωματώνουν τον LD

Κατηγορίες Μεθόδων

- 1. Non-model-based:** (π.χ. C+T, SCT) Χρησιμοποιούν ανεξάρτητα SNPs με μεγάλο effect size
- 2. Polygenic:** (π.χ. LDpred2-inf, PRS-CS) Υποθέτουν ότι όλα τα SNPs έχουν μη-μηδενική επίδραση
- 3. Sparse:** (π.χ. LDpred2-sp, SBayesR) Υποθέτουν ότι μόνο ένα μικρό κλάσμα SNPs έχει μη-μηδενική επίδραση

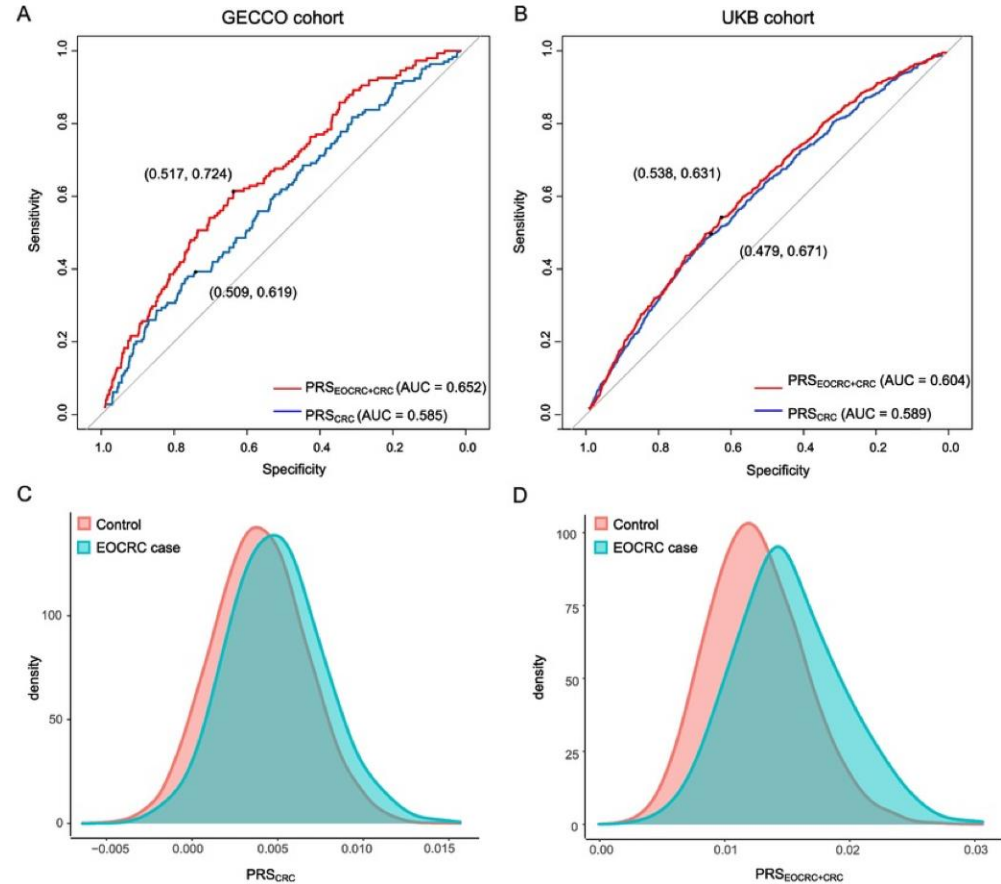
Αξιολόγηση Απόδοσης PRS

Variance Explained (R^2): Ποσοστό της φαινοτυπικής διακύμανσης που εξηγείται από τον PRS

AUC / C-index: Μέτρο διακριτικής ικανότητας για δυαδικά χαρακτηριστικά (cases/controls)

Αξιολόγηση Απόδοσης PRS

- **Odds Ratio (OR)/Hazard Ratio (HR):** Μέγεθος επίδρασης ανά 1 SD αύξηση του PRS.
- **PRS Top Percentile:** Σύγκριση κινδύνου στην κορυφαία κατανομή (π.χ. Top 5%) έναντι του πληθυσμιακού μέσου



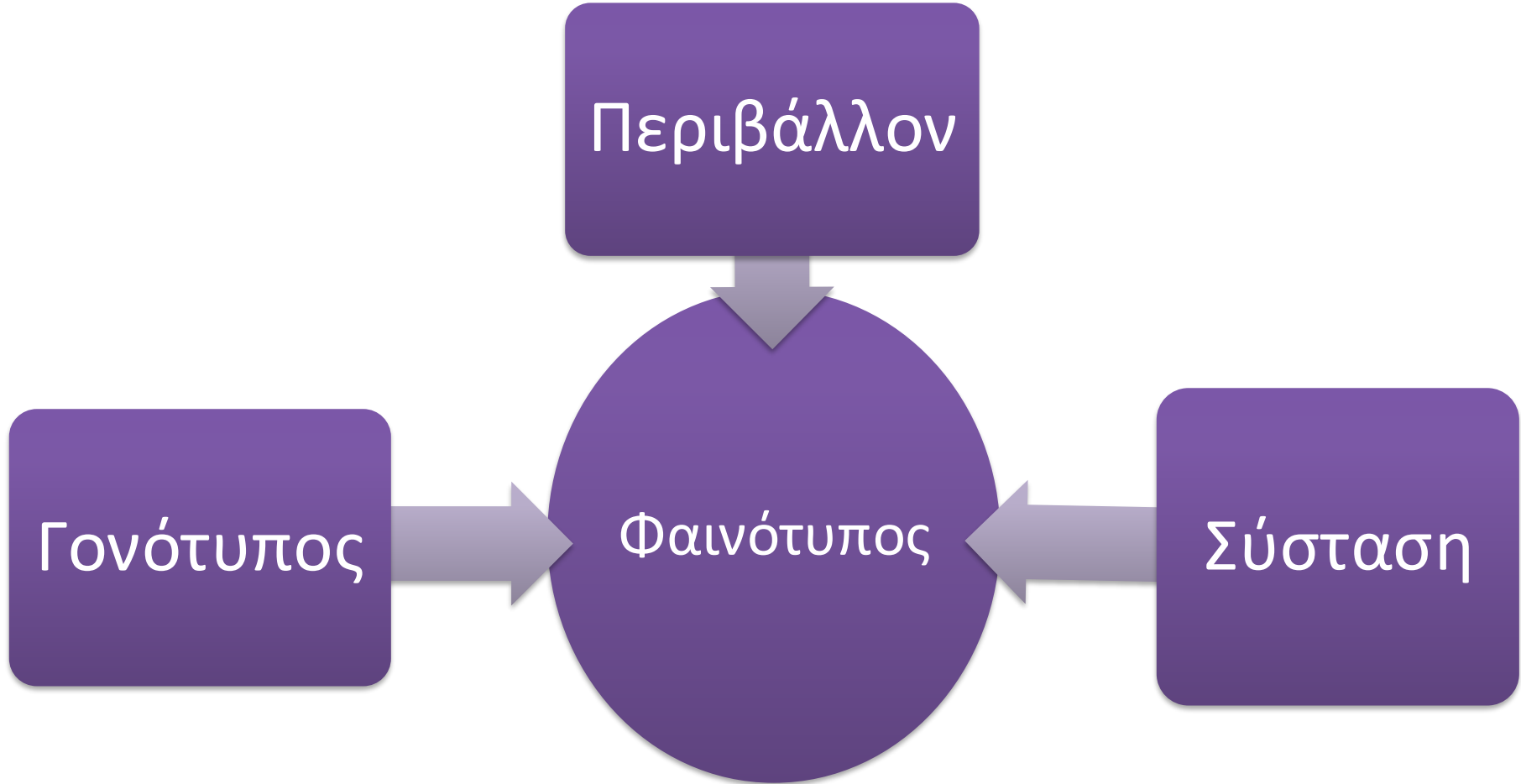
Γιατί είμαστε διαφορετικοί;

- **Μη Τροποποιήσιμοι Παράγοντες**
 - Γενετικό προφίλ
 - Ηλικία, φύλο, εθνικότητα κ.α. (συστατικοί παράγοντες)
- **Τροποποιήσιμοι Παράγοντες**
 - *Περιβαλλοντικοί παράγοντες:*
Διατροφή, άσκηση, κάπνισμα, τρόπος ζωής, SES, ύπνος

Food for thought

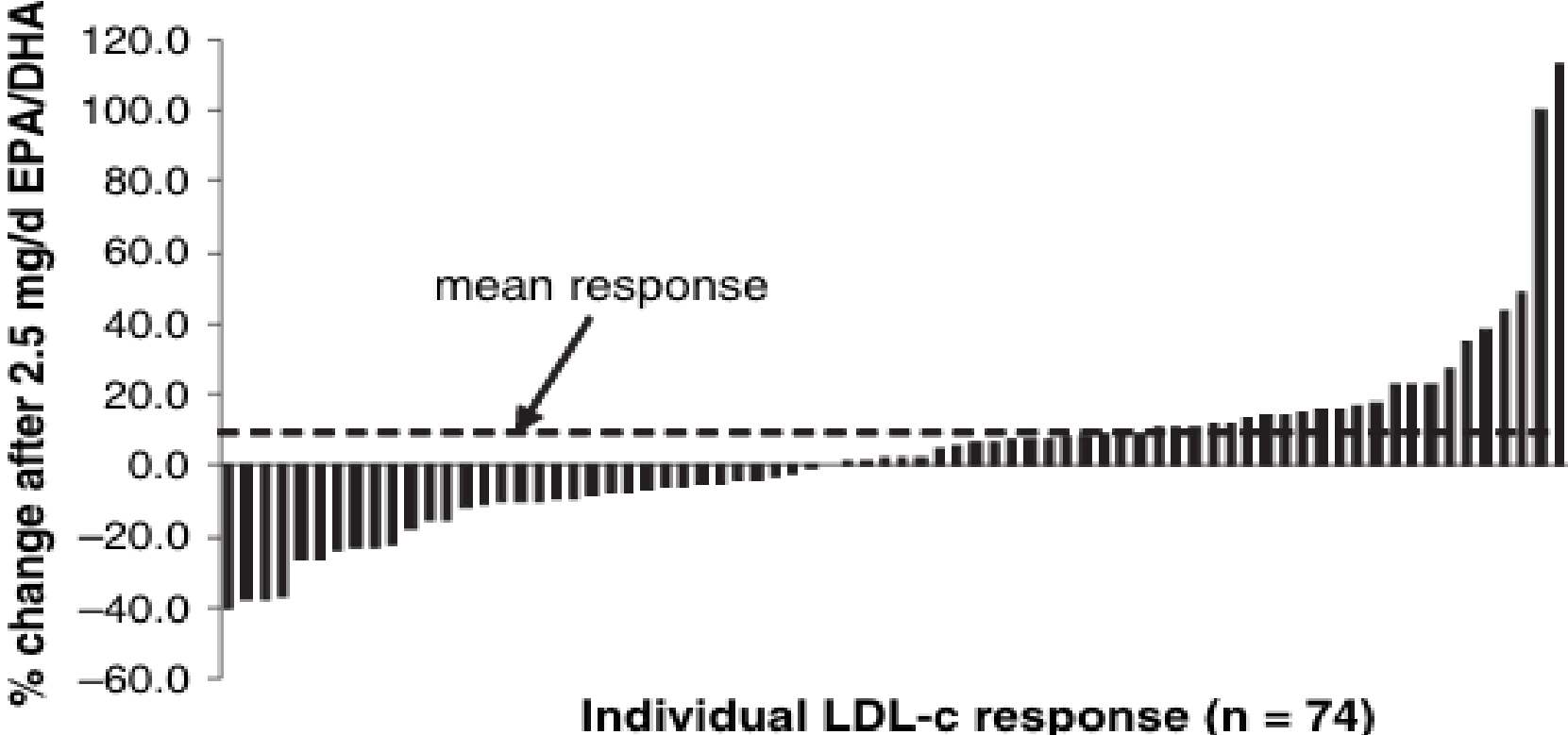
1. Όλοι οι άνθρωποι με γενετική προδιάθεση για παχυσαρκία θα την αναπτύξουν;
2. Πώς δύο αδέρφια που έχουν κοινό περιβάλλον έχουν μεγάλες διαφορές σωματικού βάρους;

Γιατί είμαστε διαφορετικοί;



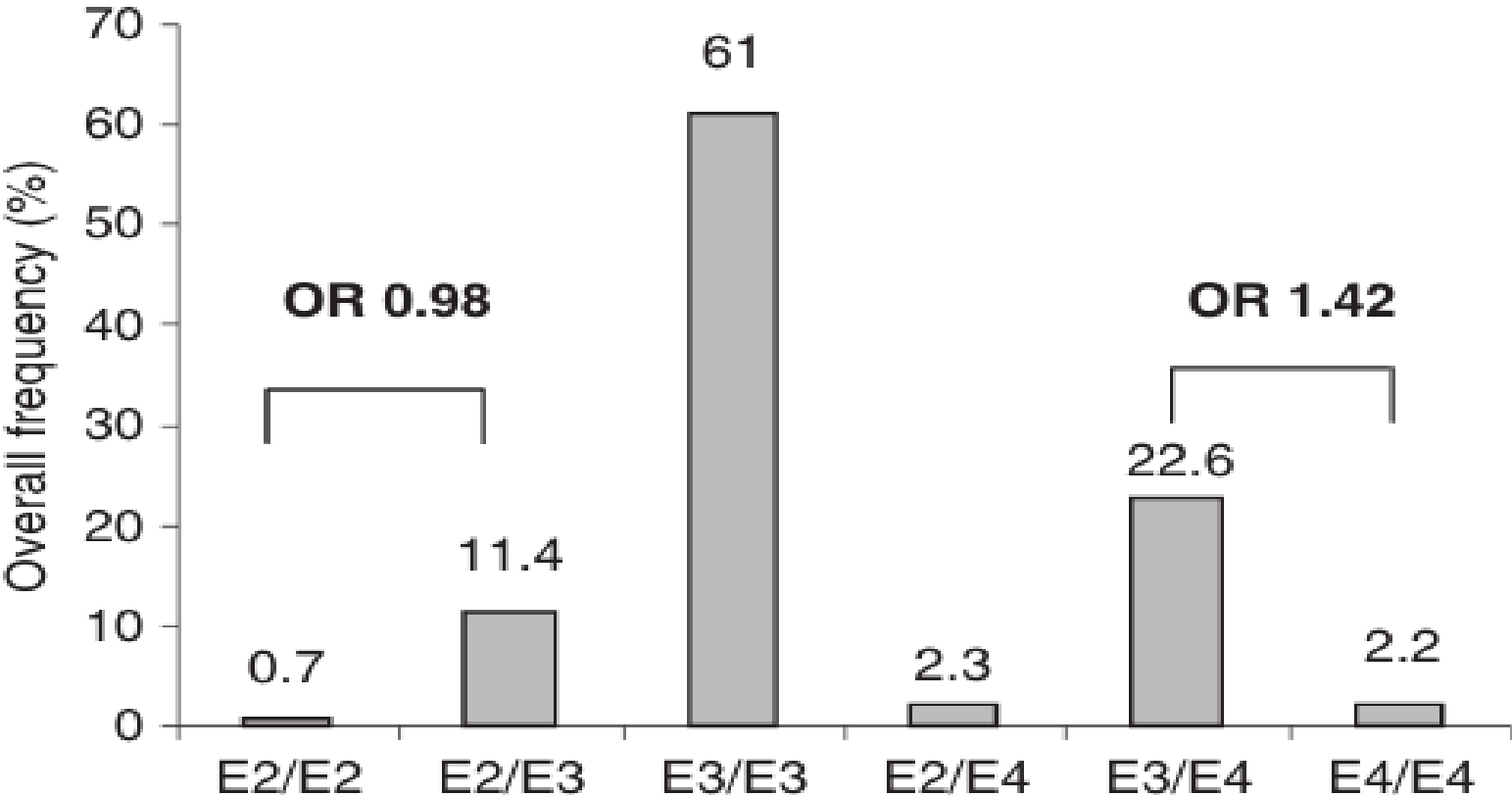
Personalized nutrition for the prevention of cardiovascular disease: a future perspective.

Lovegrove JA¹, Gitau R.



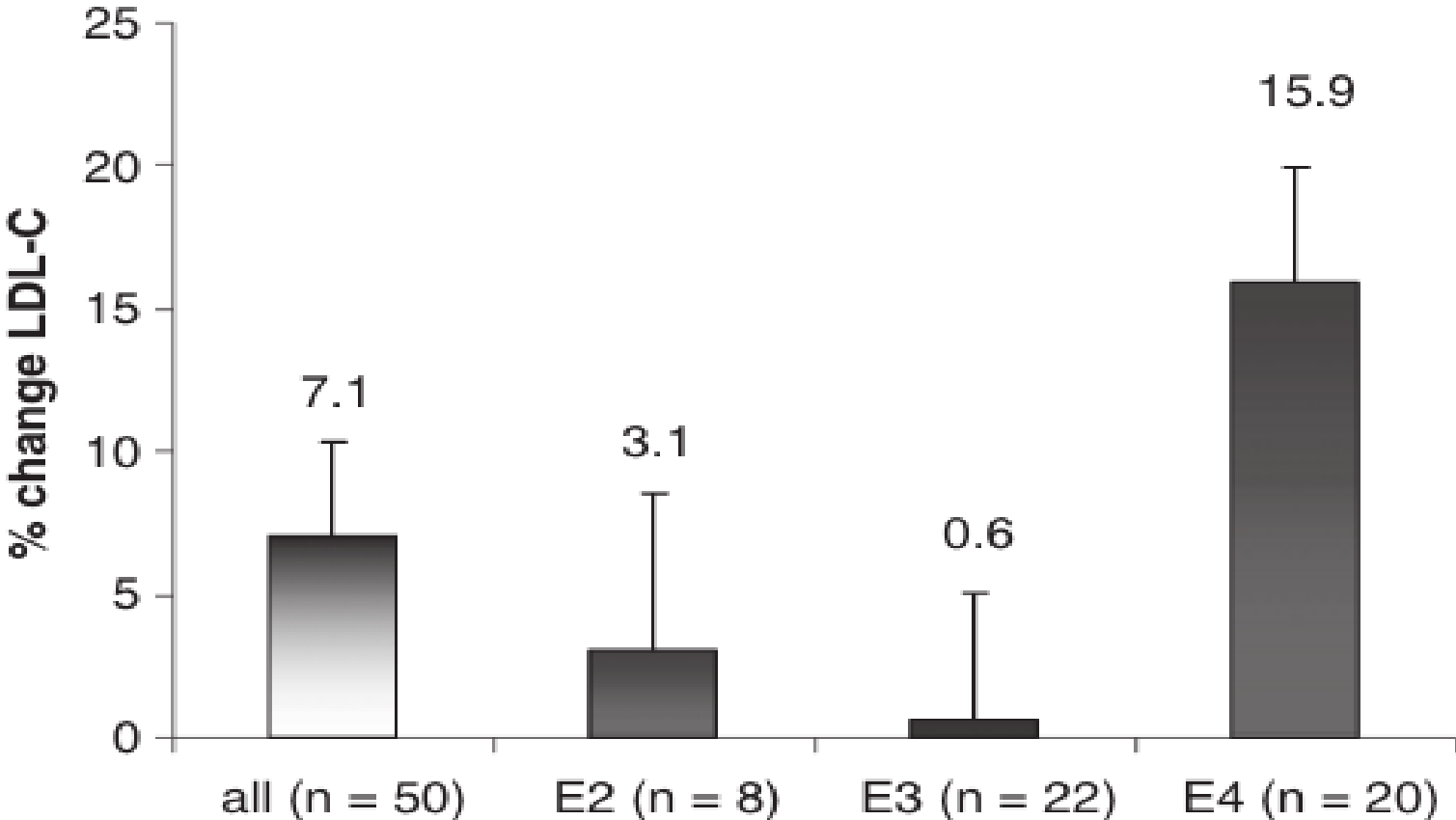
Personalized nutrition for the prevention of cardiovascular disease: a future perspective.

Lovegrove JA¹, Gitau R.

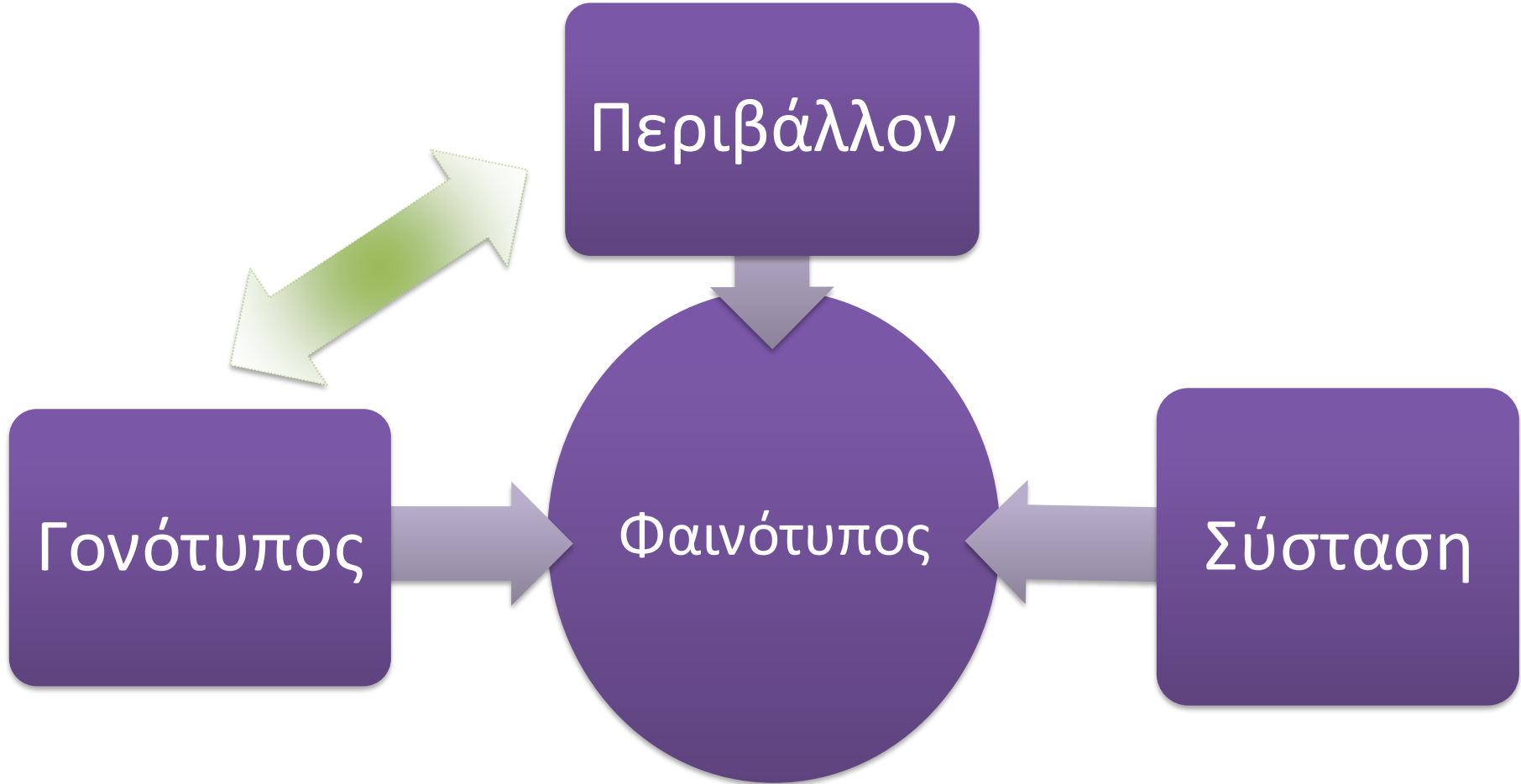


Personalized nutrition for the prevention of cardiovascular disease: a future perspective.

Lovegrove JA¹, Gitau R.



Γιατί είμαστε διαφορετικοί;



GxD αλληλεπιδράσεις

- **1945, Beadle:** Πρώτη αναφορά αλληλεπίδρασης γονιδίων-διατροφής (σε καλλιέργειες *Drosophila*)
- **1975, Brennan:** Πρώτη αναφορά του όρου Διατροφογενετική (Nutrigenetics)
- **2001, Pelegriin:** Πρώτη αναφορά του όρου Διατροφογενωμική (Nutrigenomics)

GxD αλληλεπιδράσεις

Διατροφογενετική



Διατροφογενωμική

Αλληλεπιδράσεις
Διατροφής -
Γονιδίων

GxD αλληλεπιδράσεις

Διατροφογενετική

Διατροφογενωμική

Η επιστήμη της επίδρασης της γενετικής ποικιλομορφίας στην απόκριση στη διατροφή

Η επιστήμη για το ρόλο των θρεπτικών συστατικών στην έκφραση των γονιδίων

Εργαλεία που χρησιμοποιούνται

- Τεχνικές μοριακής βιολογίας
- **GWAS**
- **Genomics**
- **Transcriptomics**
- **Proteomics**
- **Epigenetics**
- **Metabolomics**
- **System Biology**

Βιοενεργά Διατροφικά Συστατικά

- **Μακροθρεπτικά συστατικά**

- **Μικροθρεπτικά συστατικά:**

- Βιταμίνες: A, D, E, C, φυλλικό οξύ
- Ιχνοστοιχεία: Ca, Fe, Zn, Se

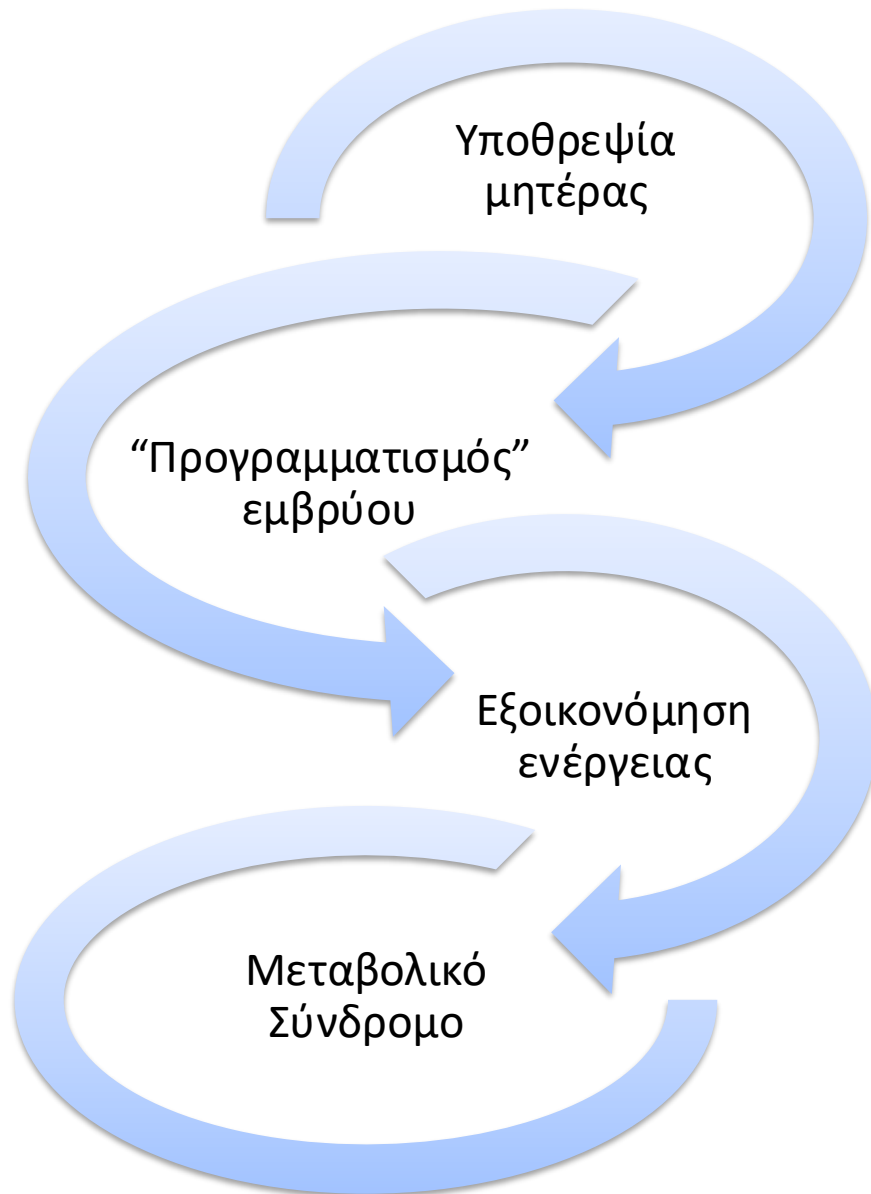
- **Άλλα συστατικά:**

- Φλαβονοειδή
- Πολυφαινόλες
- Ξενοβιοτικά

Πώς συνεισφέρουν στη
Διατροφογενωμική;

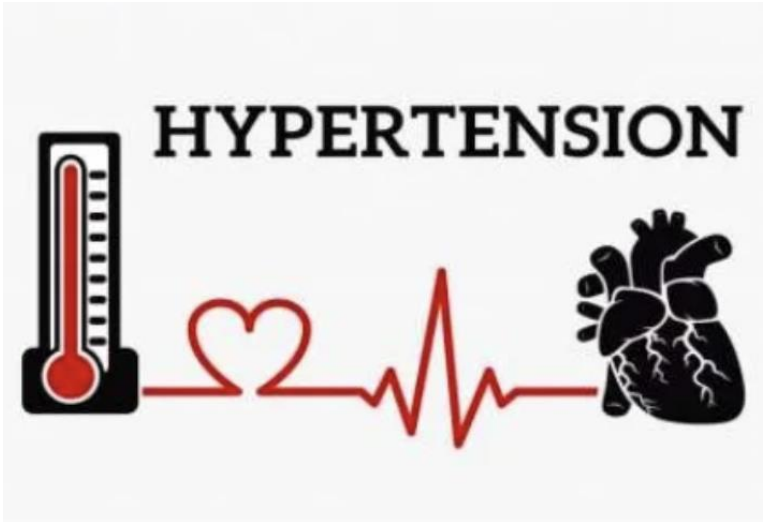
- Συμμετοχή στη δομή πρωτεϊνών και ενζύμων
- Λειτουργία ως συμπράγοντες
- Επίδραση σε μεταγραφικό παράγοντα
- κ.α.

Γονότυπος «εξοικονόμησης»



Το σώμα του εμβρύου προγραμματίζεται για την επερχόμενη πείνα, η οποία όμως στις σύγχρονες κοινωνίες δε θα προκύψει.

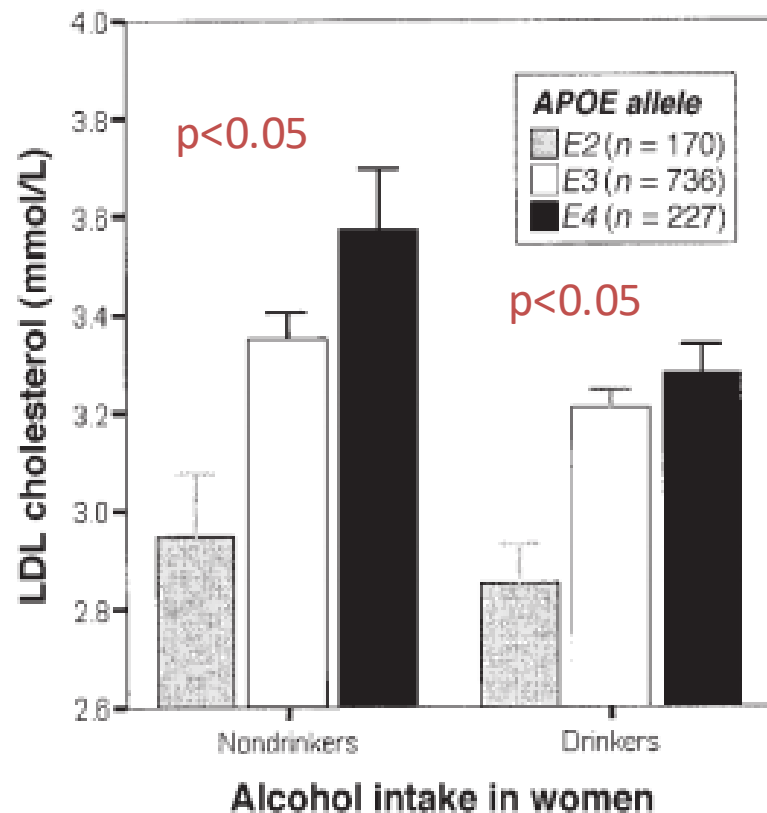
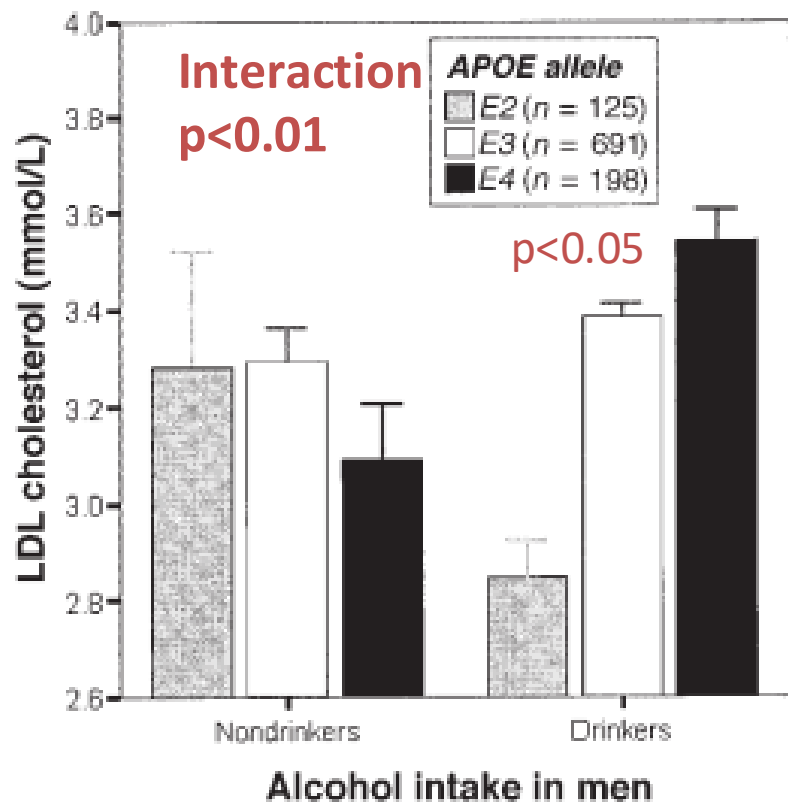
Πρόληψη Ασθενειών



Μελέτες GxD αλληλεπιδράσεων

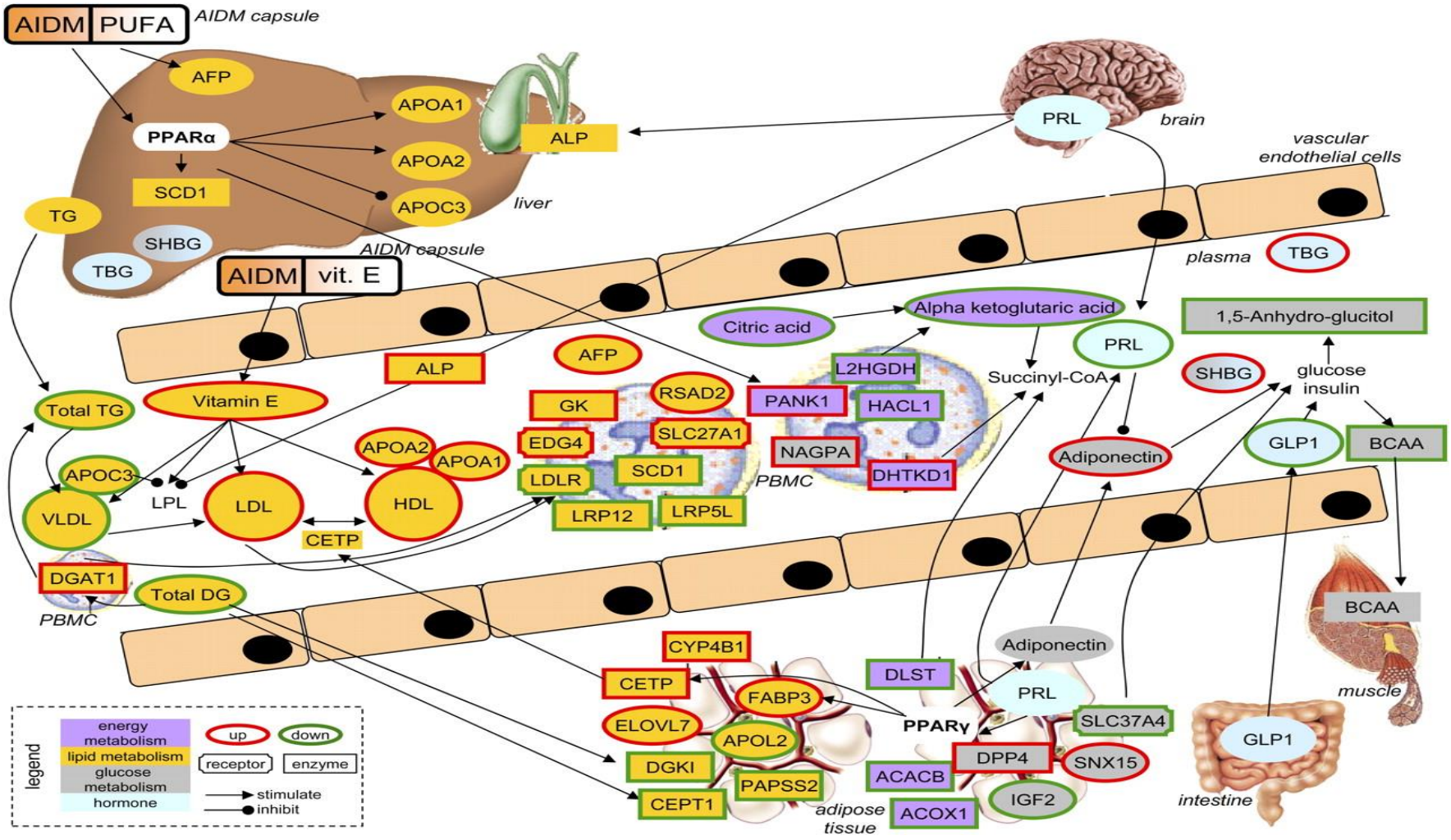
Alcohol drinking determines the effect of the APOE locus on LDL-cholesterol concentrations in men: the Framingham Offspring Study.

Corella D¹, Tucker K, Lahoz C, Coltell O, Cupples LA, Wilson PW, Schaefer EJ, Ordovas JM.



An antiinflammatory dietary mix modulates inflammation and oxidative and metabolic stress in overweight men: a nutrigenomics approach.

Bakker GC¹, van Erk MJ, Pellis L, Wopereis S, Rubingh CM, Cnubben NH, Kooistra T, van Ommen B, Hendriks HF.



Gene × dietary pattern interactions in obesity: analysis of up to 68 317 adults of European ancestry.

Nettleton JA¹, Follis JL², Ngwa JS³, Smith CE⁴, Ahmad S⁵, Tanaka T⁶, Wojczynski MK⁷, Voortman T⁸, Lemaitre RN⁹, Kristiansson K¹⁰, Nuotio ML¹¹, Houston DK¹², Perälä MM¹³, Qi Q¹⁴, Sonestedt E¹⁵, Manichaikul A¹⁶, Kanoni S¹⁷, Ganna A¹⁸, Mikkilä V¹⁹, North KE²⁰, Siscovick DS²¹, Harald K²², Mckeown NM⁴, Johansson I²³, Rissanen H²², Liu Y²⁴, Lahti J²⁵, Hu FB²⁶, Bandinelli S²⁷, Rukh G¹⁵, Rich S²⁸, Booi L²⁹, Dimitriou M³⁰, Ax E³¹, Raitakari O³², Mukamal K³³, Männistö S¹³, Hallmans G³⁴, Jula A²², Ericson U¹⁵, Jacobs DR Jr³⁵, Van Rooij FJ⁸, Deloukas P³⁶, Sjögren P³¹, Kähönen M³⁷, Djousse L³⁸, Perola M³⁹, Barroso I⁴⁰, Hofman A⁸, Stirrups K¹⁷, Viikari J⁴¹, Uitterlinden AG²⁹, Kalafati IP³⁰, Franco OH⁸, Mozaffarian D⁴², Salomaa V²², Borecki IB⁷, Knekt P²², Kritchevsky SB¹², Eriksson JG⁴³, Dedoussis GV³⁰, Qi L²⁶, Ferrucci L⁶, Orho-Melander M¹⁵, Zillikens MC²⁹, Ingelsson E⁴⁴, Lehtimäki T⁴⁵, Renström F⁴⁶, Cupples LA³, Loos RJ⁴⁷, Franks PW⁴⁸.

Table 2. Associations of BMI-GRS and WHR-GRS with BMI and WHR, respectively, in all participants and by sex

Group	Marker	Cohorts (N)	N	β	SE	P-value	Direction of association across cohorts
Outcome: BMI							
All ^a	BMI-GRS	18	57 075	0.116	0.005	1.97E-124	+++++
Women ^a	BMI-GRS	16	31 903	0.131	0.007	9.56E-72	+++++
Men ^a	BMI-GRS	17	25 172	0.102	0.007	1.36E-55	+++++
Outcome: BMI-adjusted WHR							
All ^b	WHR-GRS	17	54 294	0.0016	0.0001	2.15E-62	+++++
Women ^b	WHR-GRS	15	30 196	0.0022	0.0001	1.14E-48	+++++
Men ^b	WHR-GRS	16	24 098	0.0008	0.0001	1.55E-08	+++++

^aAssociations adjusted for study center and/or family structure (as applicable), age and sex (where relevant).

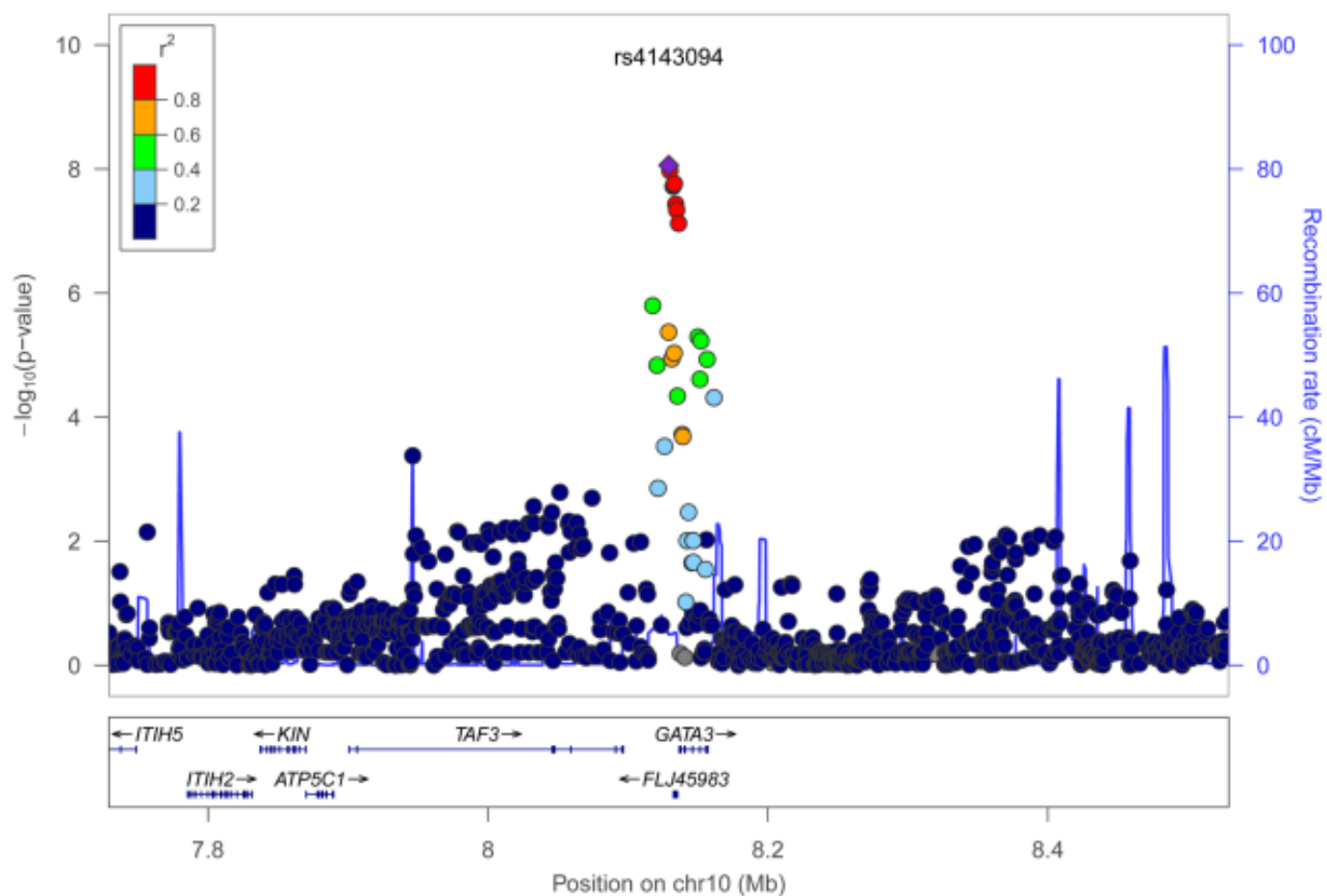
^bAssociations adjusted for study center and/or family structure (as applicable), age, sex (where relevant) and BMI.

Table 3. Interactions of diet score with BMI-GRS, WHR-GRS or select (<0.05)^a individual SNPs for BMI or WHR (women and men combined)

	Nearest gene	Risk allele	$\beta_{interaction}$	SE	P ^b _{interaction}	Direction of association across cohorts
Healthy diet score × BMI-GRS for BMI ^b	—	—	-0.0003	0.001	0.792	-----
Healthy diet score × rs10968576 for BMI ^b	LRRN6C	G	0.0119	0.006	0.040	+++++
Healthy diet score × rs4771122 for BMI ^b	MTIF3	G	0.017	0.006	0.008	-----?
Healthy diet score × WHR-GRS for BMI-adjusted WHR ^c	—	—	4.77E-05	2.32E-05	0.040	+++++
Healthy diet score × rs10195252 for BMI-adjusted WHR ^c	GRB14	T	1.74E-04	0.00008	0.028	+++++
Healthy diet score × rs4846567 for BMI-adjusted WHR ^c	LYPLAL1	G	2.31E-04	0.00008	0.006	+++++

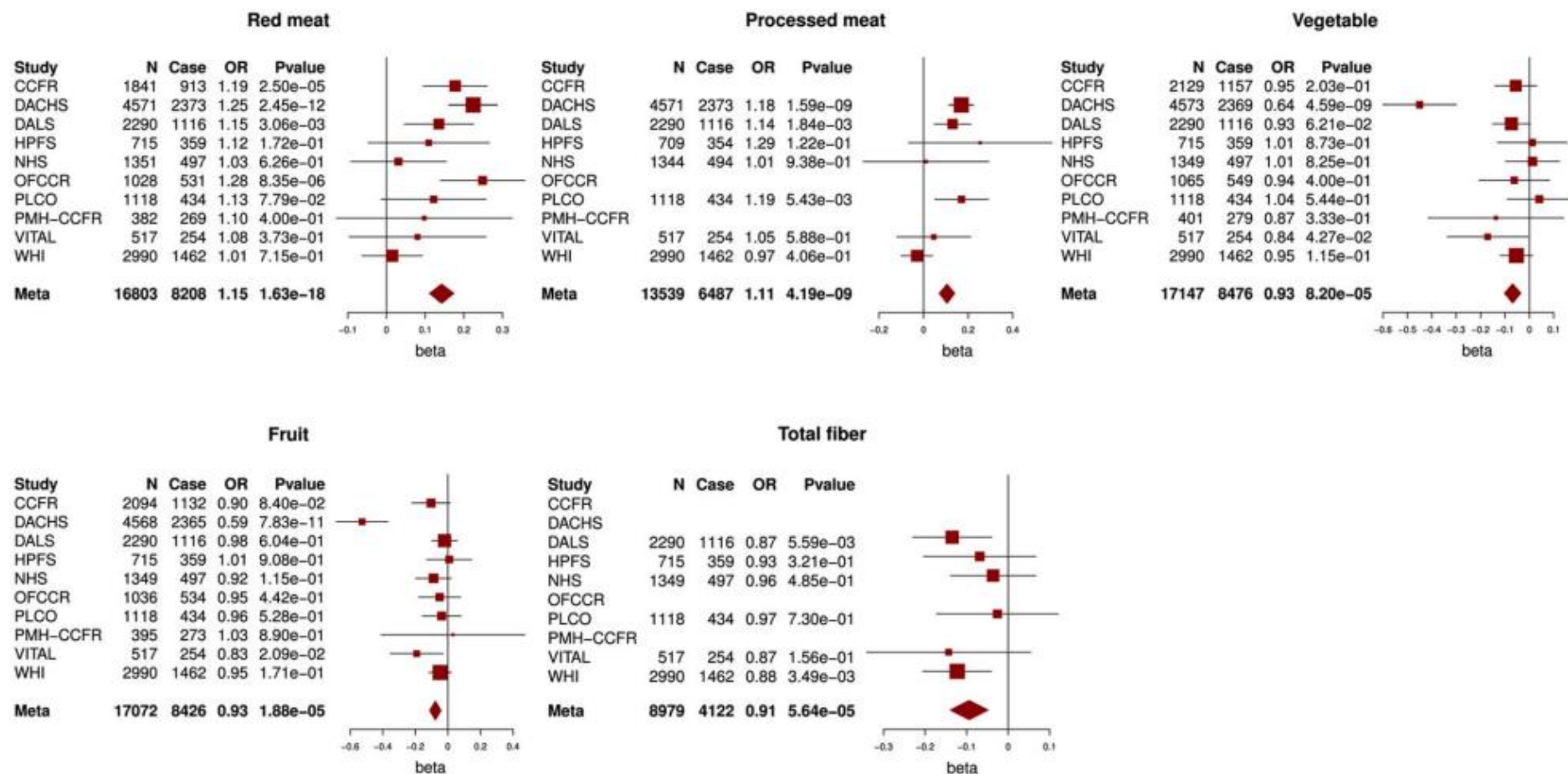
Genome-wide diet-gene interaction analyses for risk of colorectal cancer.

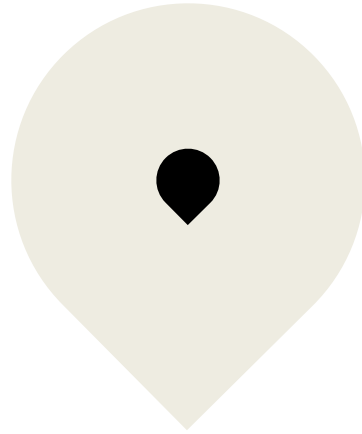
Figueiredo JC¹, Hsu L², Hutter CM³, Lin Y², Campbell PT⁴, Baron JA⁵, Berndt SI⁶, Jiao S², Casey G¹, Fortini B¹, Chan AT⁷, Cotterchio M⁸, Lemire M⁹, Gallinger S¹⁰, Harrison TA², Le Marchand L¹¹, Newcomb PA², Slattery ML¹², Caan BJ¹³, Carlson CS², Zanke BW¹⁴, Rosse SA², Brenner H¹⁵, Giovannucci EL¹⁶, Wu K¹⁷, Chang-Claude J¹⁸, Chanock SJ⁶, Curtis KR², Duggan D¹⁹, Gong J², Haile RW²⁰, Hayes RB²¹, Hoffmeister M¹⁵, Hopper JL²², Jenkins MA²², Kolonel LN¹¹, Qu C², Rudolph A¹⁸, Schoen RE²³, Schumacher FR¹, Seminara D³, Stelling DL², Thibodeau SN²⁴, Thornquist M², Warnick GS², Henderson BE¹, Ulrich CM²⁵, Gauderman WJ¹, Potter JD²⁶, White E², Peters U²; CCFR; GECCO.



Genome-wide diet-gene interaction analyses for risk of colorectal cancer.

Figueiredo JC¹, Hsu L², Hutter CM³, Lin Y², Campbell PT⁴, Baron JA⁵, Berndt SI⁶, Jiao S², Casey G¹, Fortini B¹, Chan AT⁷, Cotterchio M⁸, Lemire M⁹, Gallinger S¹⁰, Harrison TA², Le Marchand L¹¹, Newcomb PA², Slattery ML¹², Caan BJ¹³, Carlson CS², Zanke BW¹⁴, Rosse SA², Brenner H¹⁵, Giovannucci EL¹⁶, Wu K¹⁷, Chang-Claude J¹⁸, Chanock SJ⁶, Curtis KR², Duggan D¹⁹, Gong J², Haile RW²⁰, Hayes RB²¹, Hoffmeister M¹⁵, Hopper JL²², Jenkins MA²², Kolonel LN¹¹, Qu C², Rudolph A¹⁸, Schoen RE²³, Schumacher FR¹, Seminara D³, Stelling DL², Thibodeau SN²⁴, Thornquist M², Warnick GS², Henderson BE¹, Ulrich CM²⁵, Gauderman WJ¹, Potter JD²⁶, White E², Peters U²; CCFR; GECCO.





ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ