



«Предиктивная, персонифицированная медицина-состояние и ВОЗМОЖНОСТИ»



ГЛОТОВ О.С., к.б.н.

**Баранов В.С., член-корр.
РАН**

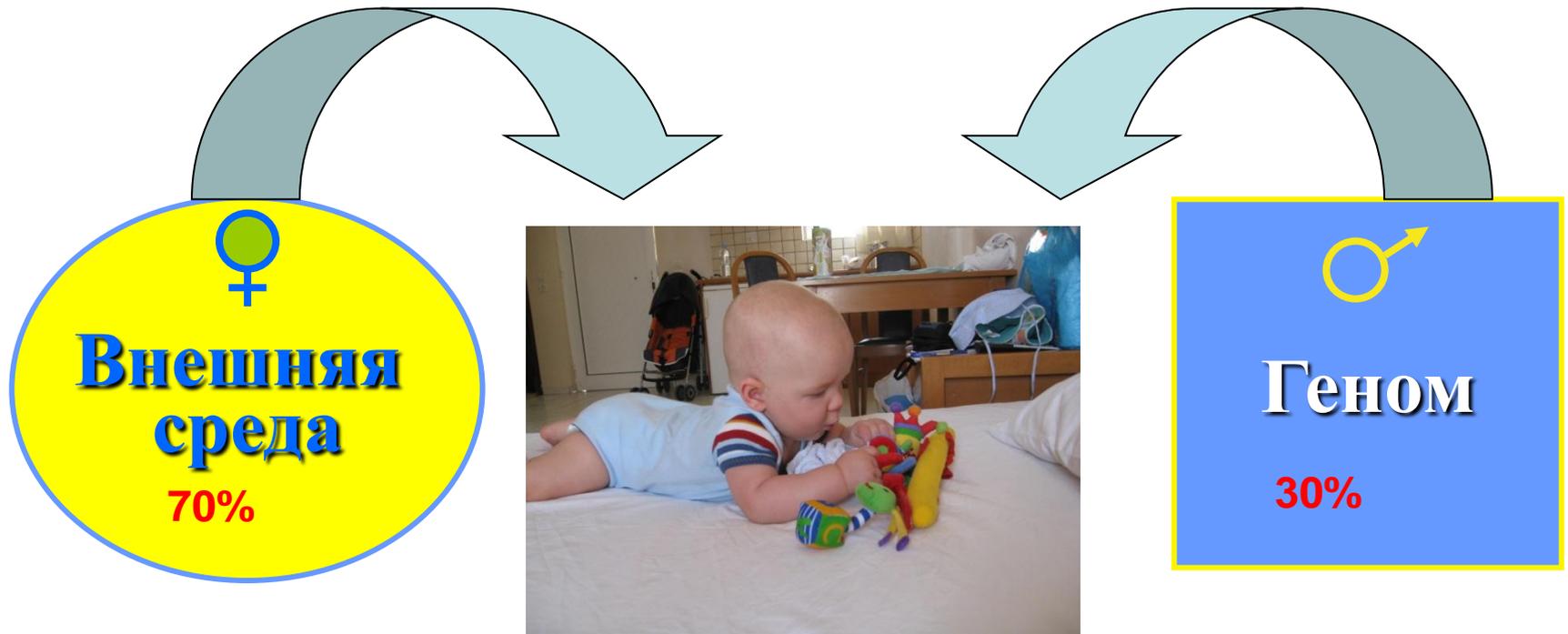
**ФГБУ «НИИАГ им. Д.О. Отта
СЗО РАМН,
СПбГУ**

Москва, 27 октября 2014г.

ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ:

1. История предиктивной персонализированной медицины (ППМ) в процессе расшифровки генома человека.
2. Генетический паспорт - (ГП). Составляющие генетического предиктивного тестирования.
3. Новые направления ППМ: фармакогеномика, токсикогеномика, нутригеномика, спортивная геномика, геномика старения и другие.
4. Недостающая/исчезающая наследуемость. Возможные причины.
5. Что могут дать конкретному человеку исследования генов?
6. Подходы в решении проблем и перспективы внедрения ППМ.
7. Новые диагностические методы.

СЛАГАЕМЫЕ ЗДОРОВЬЯ



ШЕСТЬ ОСНОВНЫХ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ:

ЕДА, РЕЖИМ ПИТАНИЯ, ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ, СТРЕСС ВРЕДНЫЕ ПРИВЫЧКИ, ЭКОЛОГИЯ, ЛЕКАРСТВА

“but remember throughout that no external cause is efficient without a predisposition of the body itself. Otherwise, external causes which affect one will affect all” Galen, 55 y. BC.».

Ни один внешний фактор не вызывает заболевания без наличия соответствующей ему предрасположенности организма. В противном случае внешние причины, поражающие одного, поражали бы всех» Гален, 55 лет до РХ.

В.С. БАРАНОВ, Е.В. БАРАНОВА,
Т.Э. ИВАЩЕНКО, М.В. АСЕЕВ

ГЕНОМ ЧЕЛОВЕКА И ГЕНЫ "ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ"



ВВЕДЕНИЕ В ПРЕДИКТИВНУЮ
МЕДИЦИНУ

2000

ОСОБЕННОСТИ предиктивной медицины:

1. индивидуальный
характер
2. профилактическая
направленность

С генетической точки зрения заболевания
можно разделить
на 3 группы:

1. Хромосомные

2. Моногенные

3. Мультифакториальные (МФЗ)(болезни,
причиной которых являются как внешние
факторы, так и индивидуальные, генетически
обусловленные особенности человека)

Приведенные в данном докладе алгоритмы диагностики и интерпретации результатов изложены в Методических рекомендациях и Монографии

ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН
СПб ГУЗ Диагностический центр (медико-генетический)

Под редакцией В. С. Баранова и Э. К. Айламазяна

ОПРЕДЕЛЕНИЕ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К НЕКОТОРЫМ ЧАСТЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ. ГЕНЕТИЧЕСКАЯ КАРТА РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

Методические рекомендации

*Рекомендовано Обществом акушеров-гинекологов
Санкт-Петербурга и СЗ РФ*



Соавторы книги — сотрудники лаборатории пренатальной
диагностики НИИ АГ им. Д. О. Отта СЗО РАМН
слева направо первый ряд: А. С. Потов, М. В. Асеев,
В. С. Баранов, Т. Э. Иващенко, О. С. Потов;
второй ряд: О. Н. Беспалова, Н. Ю. Швед,
М. А. Козловская, Е. С. Вашукова

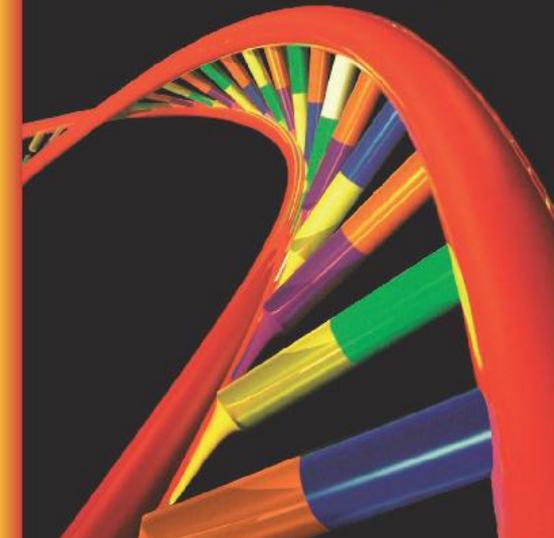


Под редакцией
В. С. Баранова

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПАСПОРТ — ОСНОВА ИНДИВИДУАЛЬНОЙ И ПРЕДИКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

Под редакцией
В. С. Баранова

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПАСПОРТ —
ОСНОВА ИНДИВИДУАЛЬНОЙ
И ПРЕДИКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ



Изд-во «Н-Л» Спб, 2009, 527 стр.

ОТ ГЕНЕТИКИ В ГЕНОМИКУ

Генетический полиморфизм (SNP, VCN)

Высокоэффективные методы молекулярно-генетического анализа (полногеномный скрининг, прогресс методов секвенирования, эпигенетические и экспрессионные профили)

ГЕНОМНАЯ (МОЛЕКУЛЯРНАЯ) МЕДИЦИНА

Фармакогеномика

Кардиогеномика

Нутригеномика

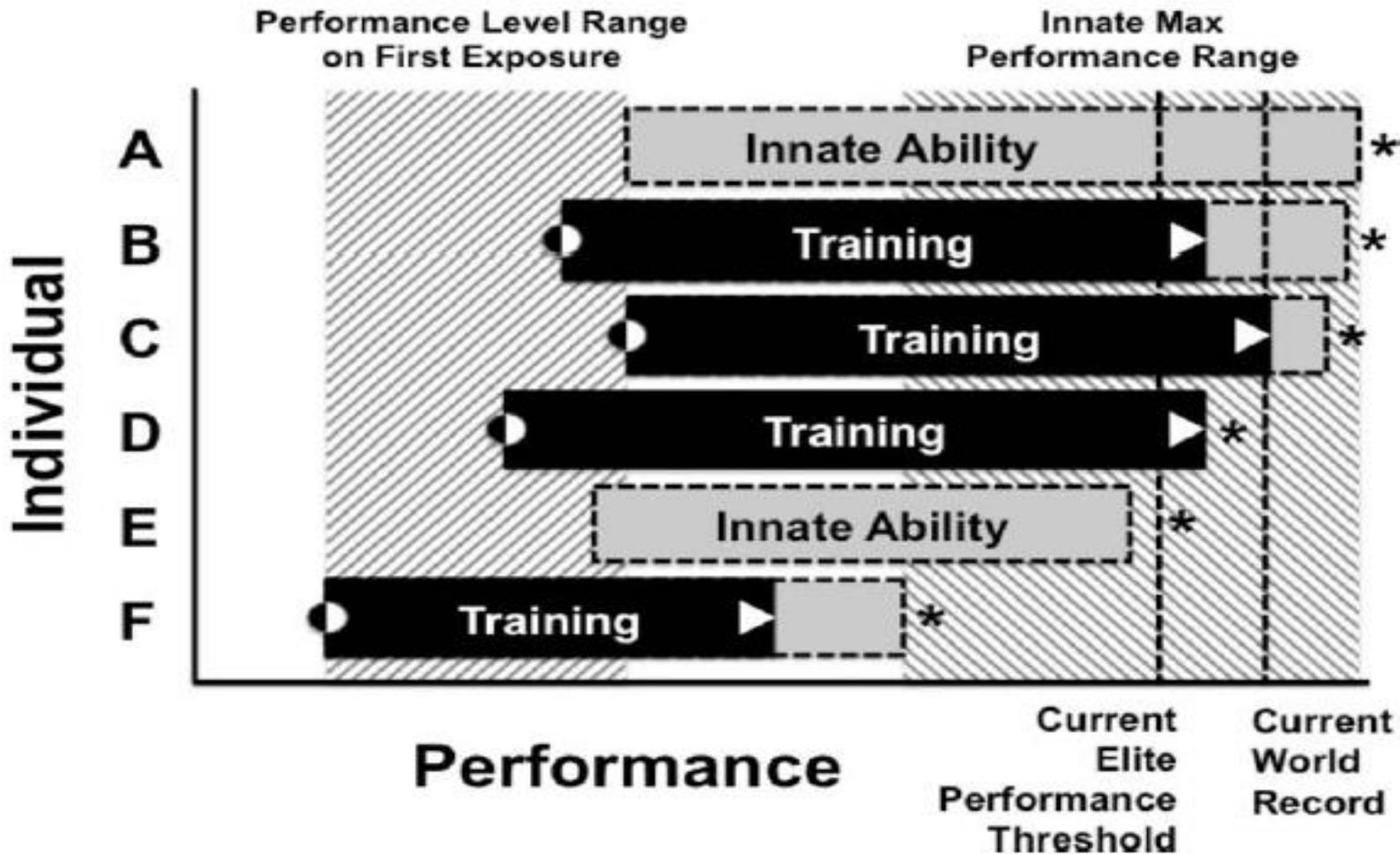
Геномика старения

Спортивная геномика

Теоретическая модель физической работоспособности (Tucker & Collins, BJSM, 2012)

Downloaded from bjsm.bmj.com on June 23, 2012 - Published by group.bmj.com

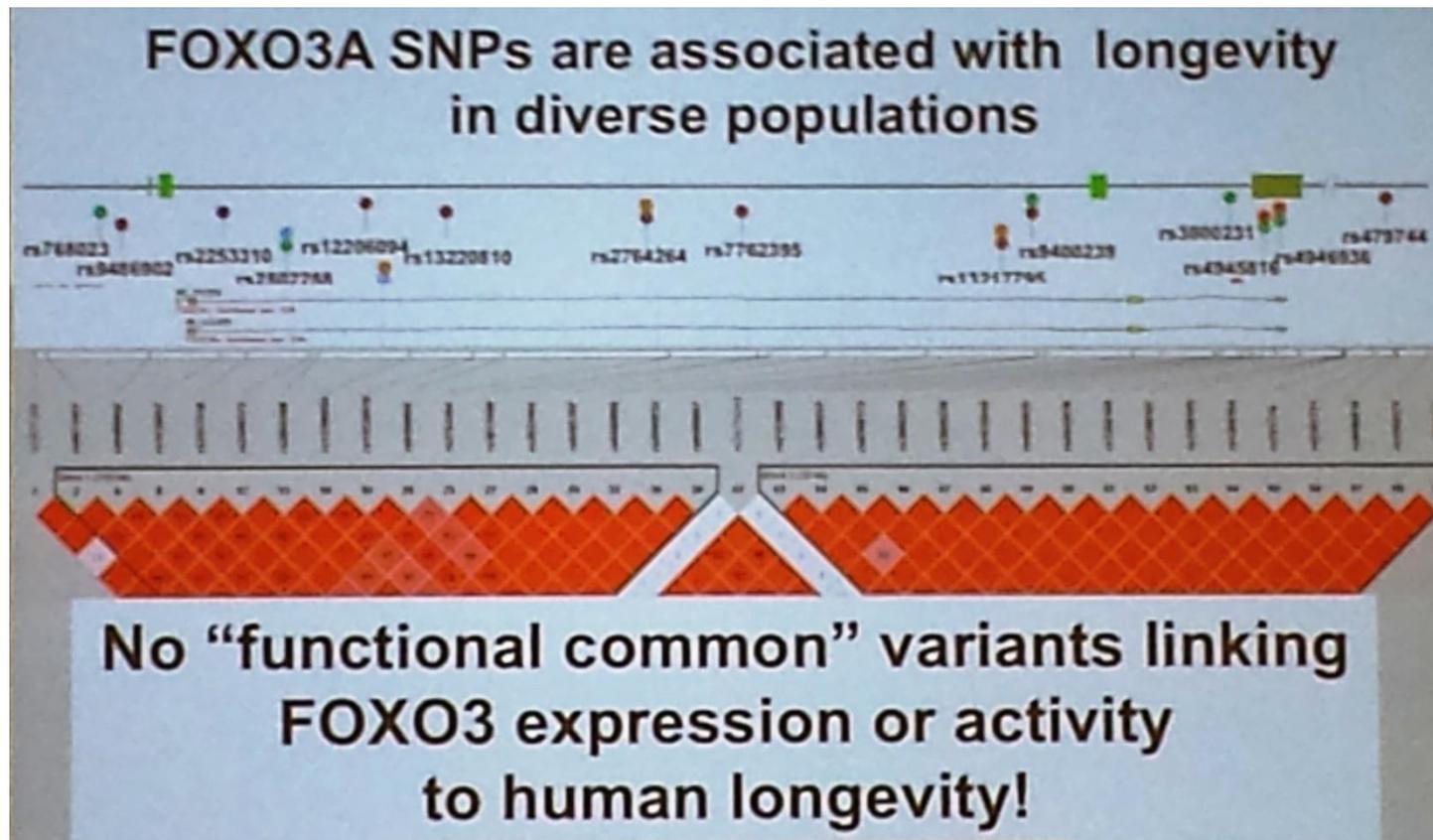
Review



ГЕНЕТИЧЕСКИЕ НОВОСТИ В ГЕРОНТОЛОГИИ

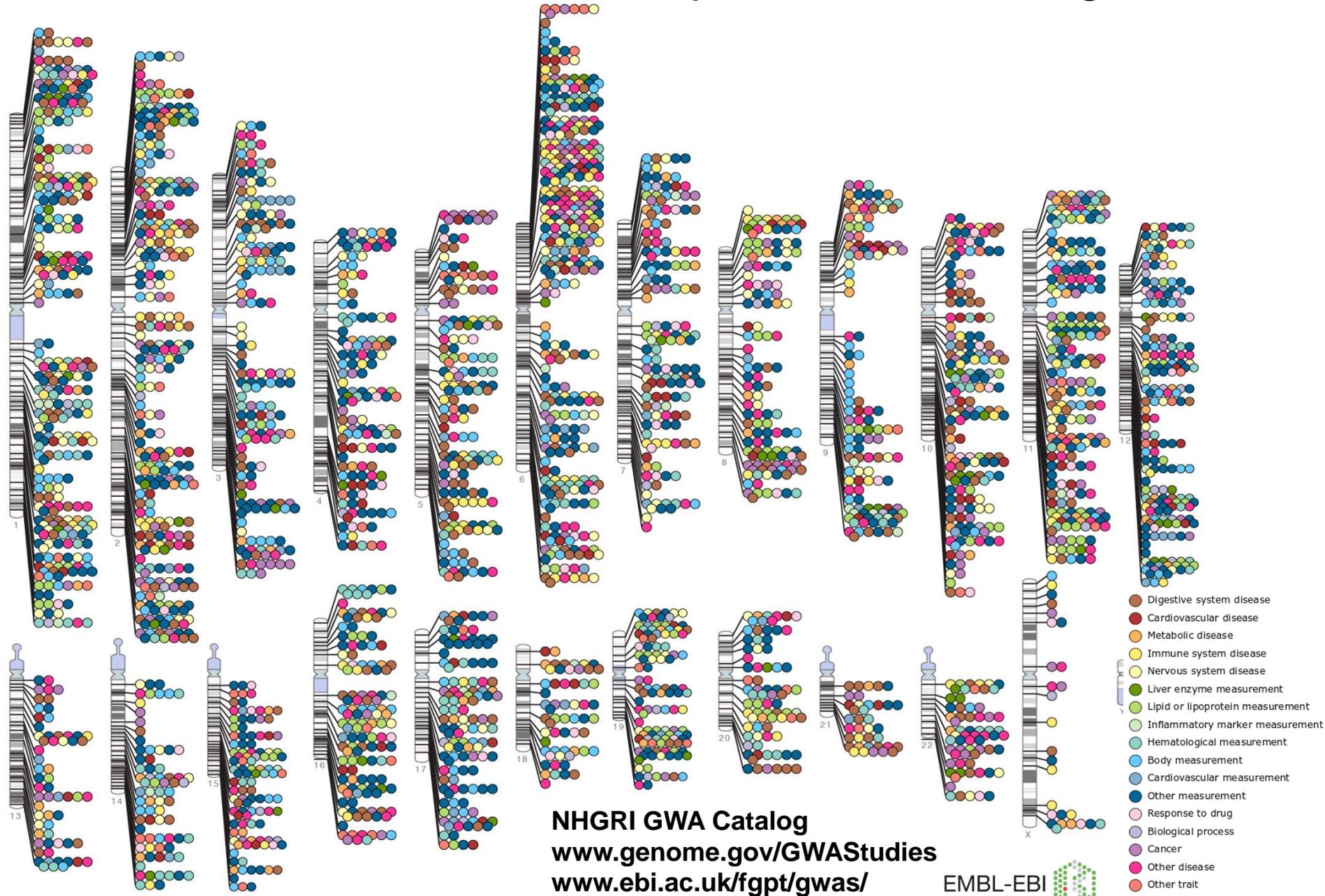
1. Накопление мутаций в геноме митохондрий объясняет разницу в продолжительности жизни мужчин и женщин. Высокая гетероплазмия мтДНК. Высокая конкордантность гетероплазмии внутри семьи (Franceschi, 2014, Sochi).
2. Свободные радикалы не являются факторами старения, обладают противоопухолевым действием, антиоксиданты стимулируют рост опухоли при раке легких (Sayin et al., 2014).
3. GWAS анализ – 28 генов и 150 SNP - предсказание долгожительства с вероятностью > 70% (Sebastiani et al., 2012).
4. Долгожители (столетние) имеют редкие протективные мутации (Suh, 2014, Sochi). Выявлено 25 таких вариантов.
5. Мутация A673T блокирует сайт рестрикции амилоидного белка (APP) – предохраняет от болезни Альцгеймера (Johnsson et al., 2012).
6. микро-РНК – как предикторы б-ни Альцгеймера (Akst, 2013).
7. Мутации с образованием крупнодисперсных гранул липопротеинов низкой плотности, препятствуют развитию атеросклероза.
8. Мутации митохондриальной ДНК, снижающие уровень энергетического обмена клетки, удлиняют жизнь.
9. Мутации рецепторов для Инсулинового Ростового Фактора (IGF) - увеличивают продолжительность жизни у женщин.

Нет общих функциональных вариантов FOXP3, ассоциированных со старением (Suh, 2014, Sochi)



Published Genome-Wide Associations through 12/2012

Published GWA at $p \leq 5 \times 10^{-8}$ for 17 trait categories



ИТОГИ ПОЛНОГЕНОМНОГО СКРИНИНГА

1. GWAS – мощный и уже de facto стандартный метод идентификации аллелей, контролирующих сложные признаки. Метод GWAS позволяют существенно углубить понимание патогенеза заболевания.
2. Наличие обширного (около 1000 образцов) банка ДНК больных с одинаковым клиническим диагнозом и такой же по размеру группы парного контроля (по типу случай-контроль).
3. Разработаны пакеты программ для оценки результатов GWAS – Genome wide Rapid Association using Mixed Model and Regression (GRAMMAR - GS) Ю.С.Аульченко 2010.
4. Генетическое профилирование становится стандартной процедурой предсказания рисков МФЗ.
5. Геномные профили объясняют только небольшое увеличение риска болезни (5-10% дисперсии роста, 1-7% дисперсии липидов крови).

Генетическое тестирование позволяет определить группу риска человека по заболеваниям, но не позволяет давать индивидуальные прогнозы в отношении его будущих болезней

ВКЛАД НАСЛЕДСТВЕННОСТИ В КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ПРИЗНАКИ И В НЕКОТОРЫЕ МФЗ



Рост – 80-85%

Масса тела – 70-80%

Цвет глаз, кожи, волос – 95-99%

Форма ушей – 98%

Сахарный диабет – 60%

Артериальное давление – 40-45%

Уровень липидов – 60-80%

Выносливость – 65%

Быстрота – 80%

Интеллект – 70%

Предсказательная величина генетических тестов не может превысить величины наследуемости!!!

«ИСЧЕЗАЮЩАЯ» НАСЛЕДУЕМОСТЬ МФЗ MISSING HERITABILITY of COMMON DISEASES

Гипотеза «common diseases – common variants» (частые болезни – частые полиморфизмы) даже после внедрения метода полногеномного скрининга – GWAS не подтвердилась: установленные генетические факторы ответственны только за 5 – 10% вариаций фенотипа многих МФЗ.

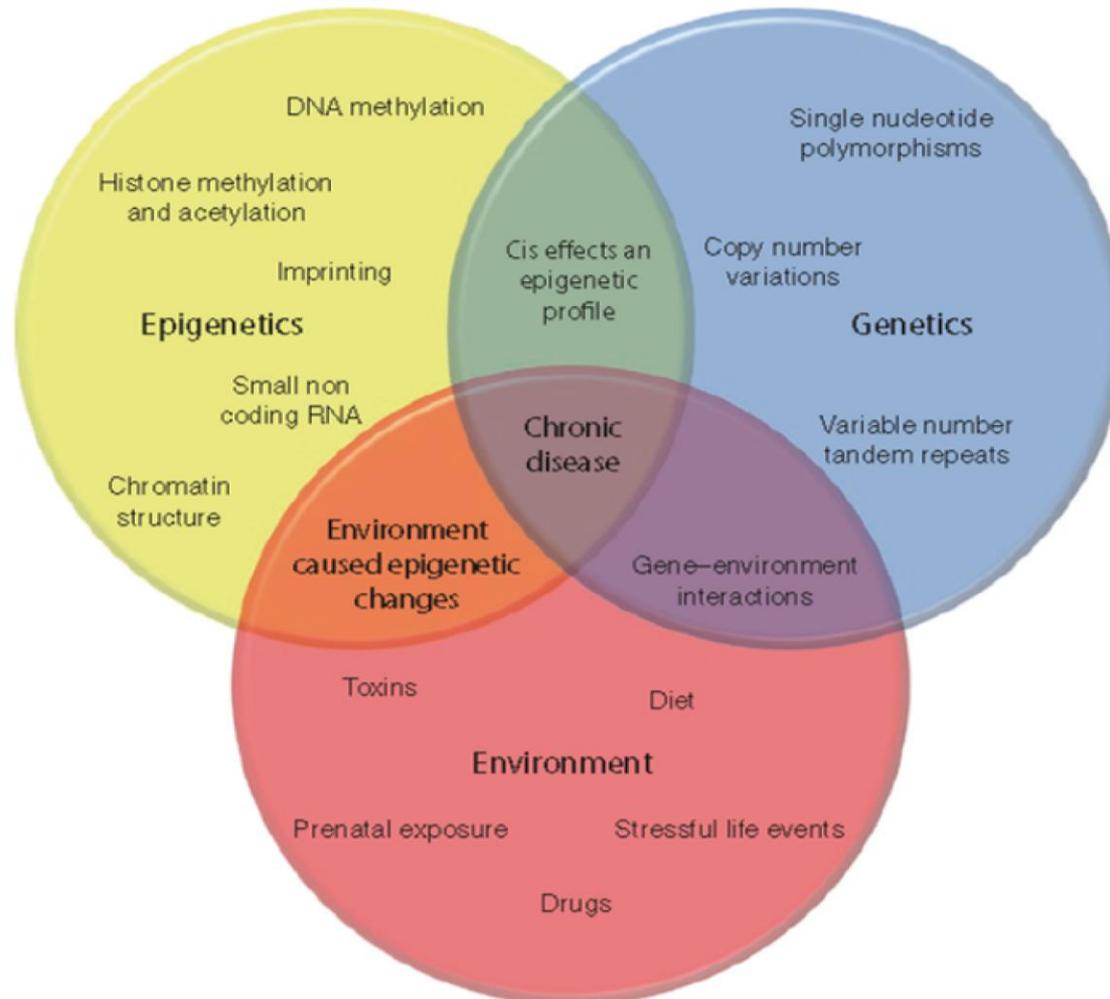
Причины:

- малая величина риска неблагоприятных аллелей (OR 1.1-1.5);
- метод GWAS не улавливает SNP с частотой менее 0,5%;
- не учитываются ген - генные взаимодействия (эффект ЭПИСТАЗА);
- эпигенетические изменения генома;
- не оценивается вклад в патологию CNV (1-50 Мб);
- не учитываются внегенные SNP, ассоциированные с МФЗ;
- недооценивается роль повреждающего эффекта экзогенных факторов.

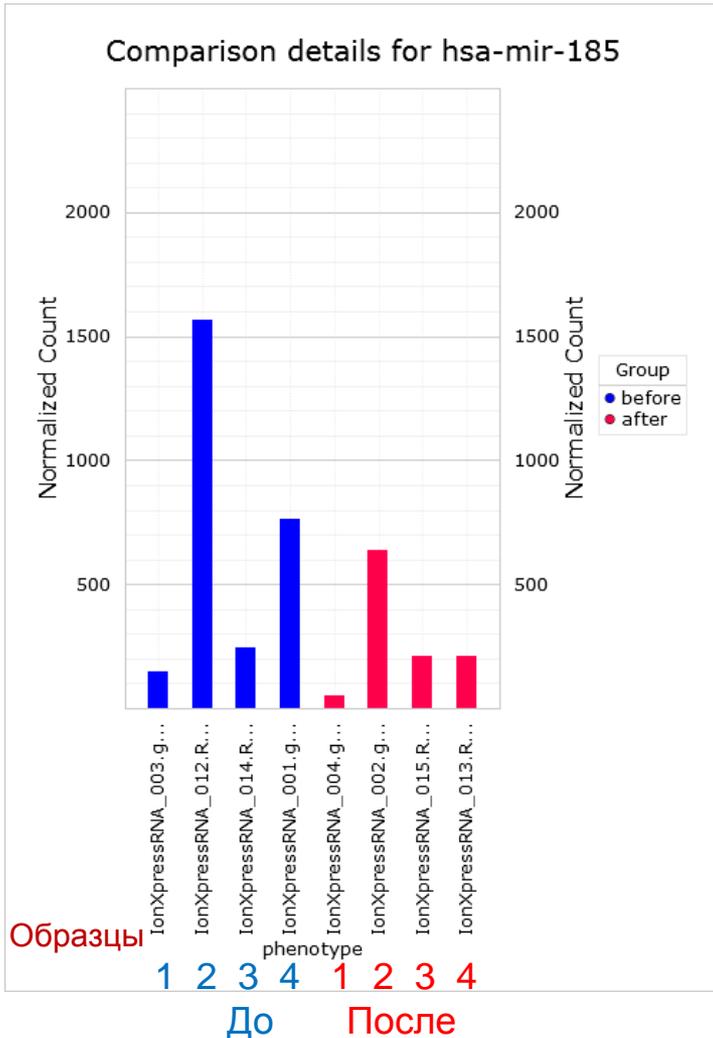
Возможно, что для разных МФЗ причины исчезающей наследственности будут разными. Природа МФЗ оказалась сложнее, чем предполагалось. Она не сводится только к мутациям ДНК, но и к эпимутациям, к сложным взаимодействиям типа белок–белок, ДНК–белок, сложная иерархия биологических уровней организации.

МФЗ - продукт взаимодействия генетических, средовых и эпигенетических факторов

Fig. 1.5 Chronic disease results from the interaction of genetic, environmental, and epigenetic factors



Гистограмма экспрессии hsa-mir-185 до и после нагрузки у спортсменов гребцов



Изменения экспрессии выявлено для hsa-mir-185, который связан с регуляцией генов:

PPARG - Регуляции генов, связанных с аккумуляцией жира (синтез триглицеридов), дифференцировкой адипоцитов и миобластов, чувствительностью к инсулину, активностью остеобластов и остеокластов (регуляция роста).

VEGFA - Индуцирует ангиогенез, васкулогенез, стимулирует рост клеток эндотелия и их миграцию, ингибирует апоптоз.

<http://www.microrna.org/microrna/getTargets.do?matureName=hsa-miR-185&organism=9606>

Некоторые проблемы интерпретации результатов ассоциативных исследований и трансляции их в практическую медицину

1. Неоднозначность полученных результатов для разных популяций и этнических групп.
2. Многие неблагоприятные (рисковые) аллели (генотипы) широко распространены в популяциях.
3. Как правило, регистрируются небольшие величины показателей отношения шансов (относительного риска).
4. Труднообъяснима биологическая значимость выявленных ассоциаций.

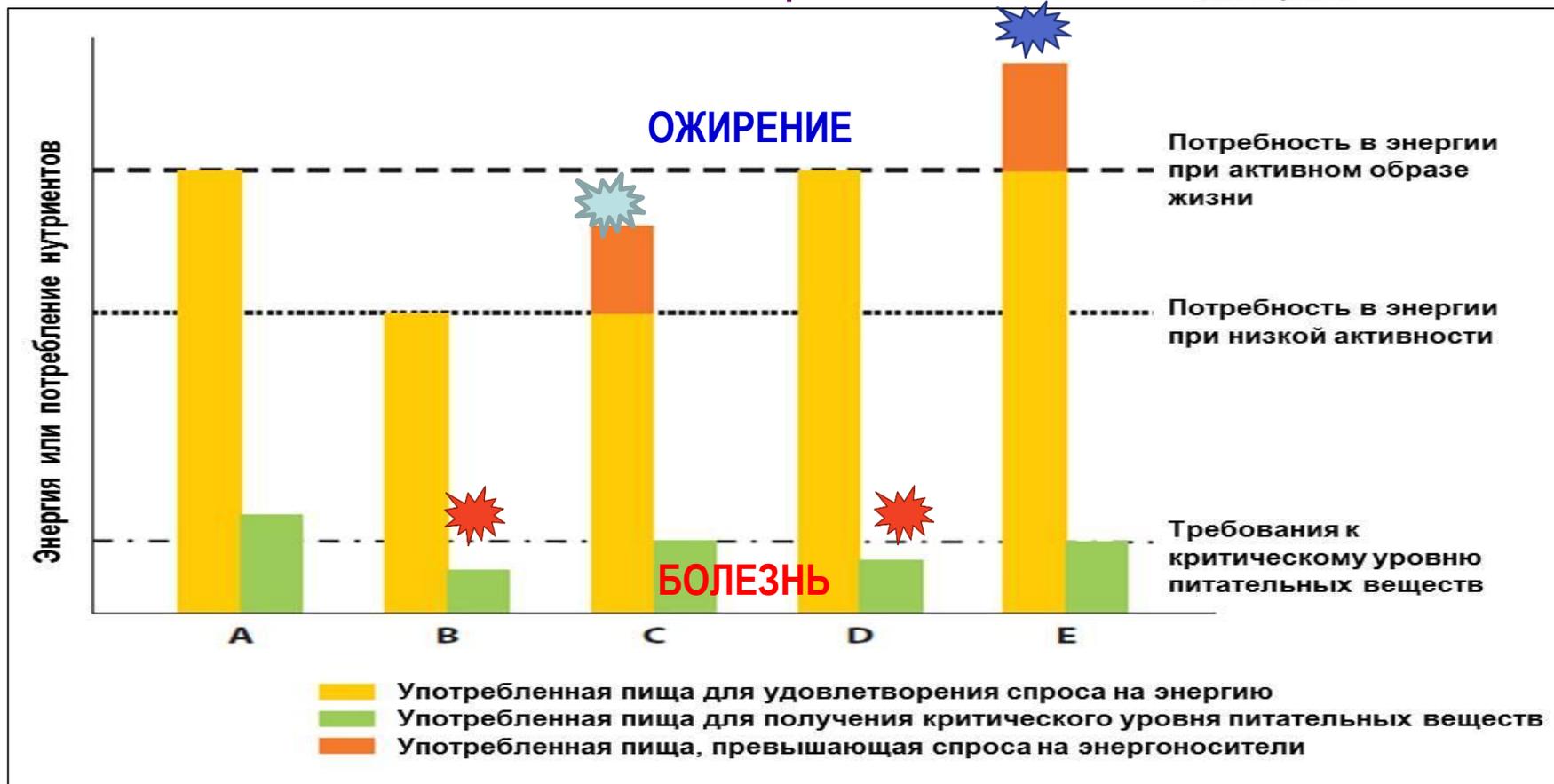
**Болезнь – результат конфликта между
произошедшим в прошлом
отбором по генетическим маркерам и
требованиями сегодняшнего дня
(неспособность наших генов
«соответствовать» современному
стилю жизни)**

Пузырев В.П., Кучер А.Н., 2011

Пища обеспечивает потребности в энергии и в питательных веществах

Evolutionary Perspectives on the Obesity Epidemic: Adaptive, Maladaptive, and Neutral Viewpoints

John R. Speakman



A - Активный образ жизни, хорошее качество еды

B - Низкая активность, достаточное потребление энергии – недостаток питательных веществ

C - Еда с достаточным количеством питательных веществ – избыток энергии

D - Активный образ жизни, но плохое качество продуктов – недостаток питательных веществ

E - Еда с достаточным количеством питательных веществ - избыток энергии

Резюме:

1. Тип диеты оказывал влияние на формирование генетической специфичности популяций.
2. В современных популяциях характер питания существенно отличается от традиционного.
3. В современных популяциях распространены «болезни цивилизации».

Вопросы:

1. Может ли химический состав диеты (т.е. питание) определять баланс между здоровьем и болезнью?
2. Опосредуются (и если «да», то «как») эти процессы генетически?

Возможные механизмы обусловленности:

1. Потребности в нутриентах могут быть детерминированы генетически.
2. Нутриенты могут влиять на функционирование генов.

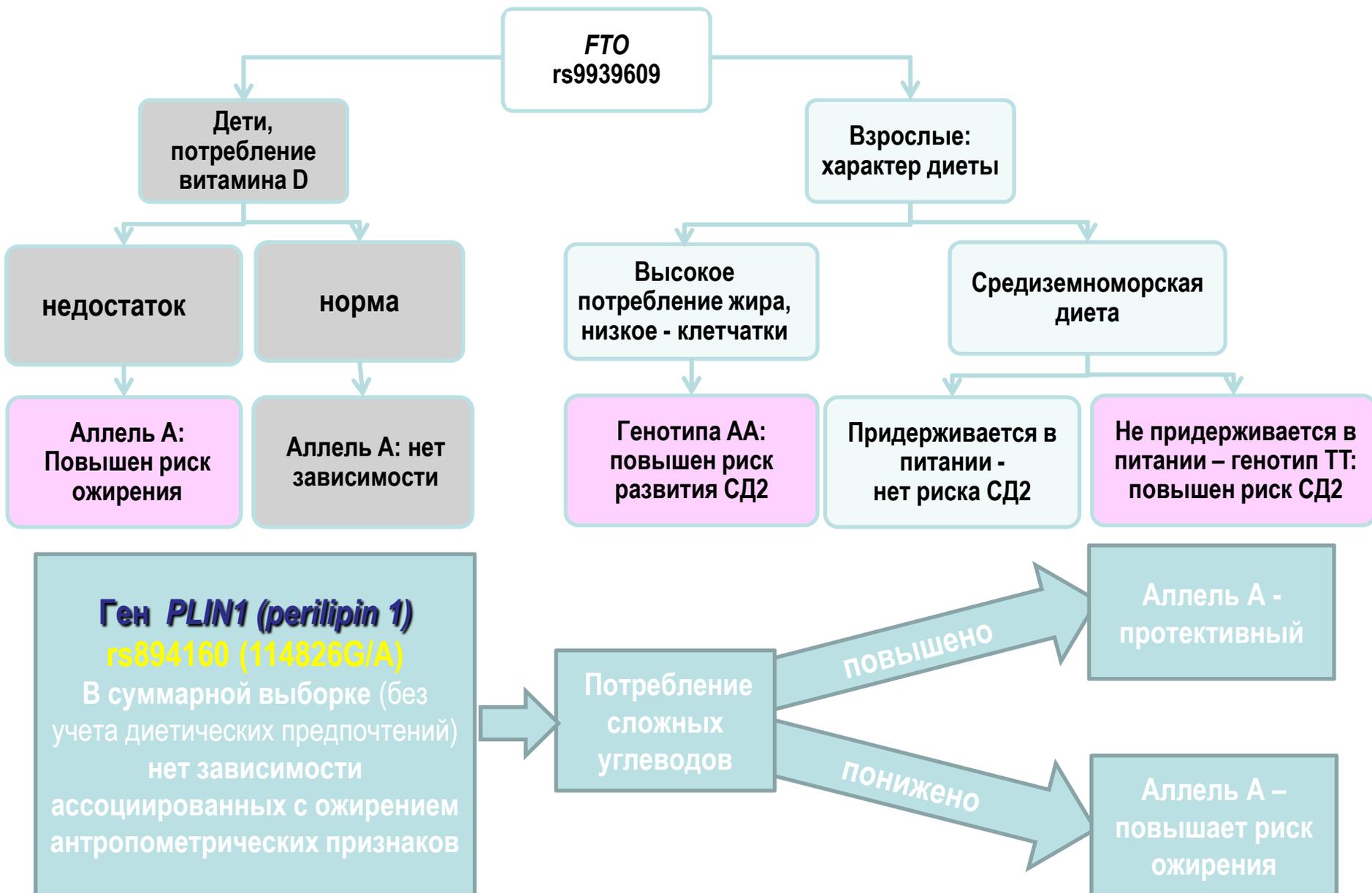
Нутригеномика стремится обеспечить генетическое понимание того, как **обычный** химический состав диеты (т.е. питания) определяет баланс между здоровьем и болезнью посредством изменения экспрессии и/или структуры индивидуального генетического состава.

Nutritional genomics: the next frontier in the postgenomic era

Jim Kaput and Raymond L. Rodriguez

Physiol. Genomics 16:166-177, 2004. doi:10.1152/physiolgenomics.00107.2003

Не только потребность в макро- и микро-нутриентах может определяться генетическими факторами, но нутриенты могут влиять на функционирование генов



Smith et al., 2008; Ortega-Azorin et al., 2012; Stemburgo et al., 2013; Lourenco et al., 2014; Smith et al., 2008

Из доклада Кучер А.Н., 2014 (любезно предоставленного автором)

Перспективы и пути выхода



Создание **«модели заболевания»** на основе комплекса генетических, биохимических, иммунологических и физиологических параметров с целью прогноза риска и разработки мер профилактики патологии

Критерии отбора генов:

- Положительная ассоциация участка генома (гена) с признаком;
- Повторяющиеся в исследованиях, выполненных по типу «ген-кандидат» и полногеномные ассоциативные исследования. Должны повторяться как минимум в двух исследованиях;
- Повторяющиеся в независимых полногеномных ассоциативных исследованиях (не менее 3);
- Функциональная значимость. Продукт предполагаемого гена должен быть задействован в известных метаболических путях, ведущих к признаку;
- Однородность результатов. Во всех исследованиях должна быть показана положительная ассоциация участка генома (гена) с признаком .

Построение модели предсказания признака на основе генетических маркеров с помощью метода линейной регрессии

Допустим, у нас есть переменная Y , значения которой мы хотим предсказывать и переменные $x_i=(x_1... x_n)$, от которых (как мы предполагаем) зависит переменная. Тогда линейная модель для переменной Y будет иметь вид –

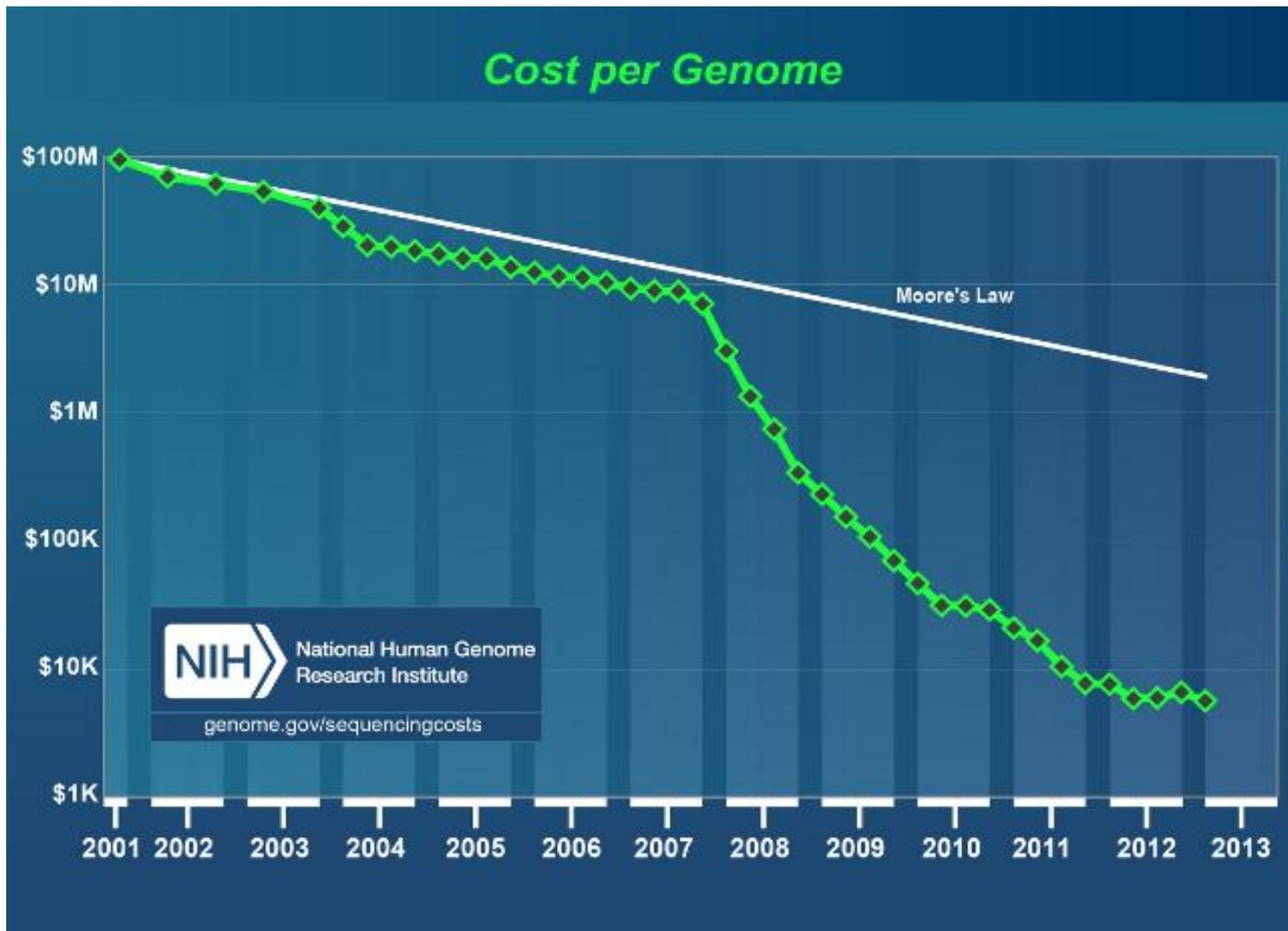
$$Y = \beta_0 + \sum_i \beta_i x_i = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n$$

где β_i это соответствующие коэффициенты при переменных x_i .
Эти коэффициенты можно получить при подгонке модели по данным обучающей выборки (набору значений Y и соответствующим им значениям x_i).

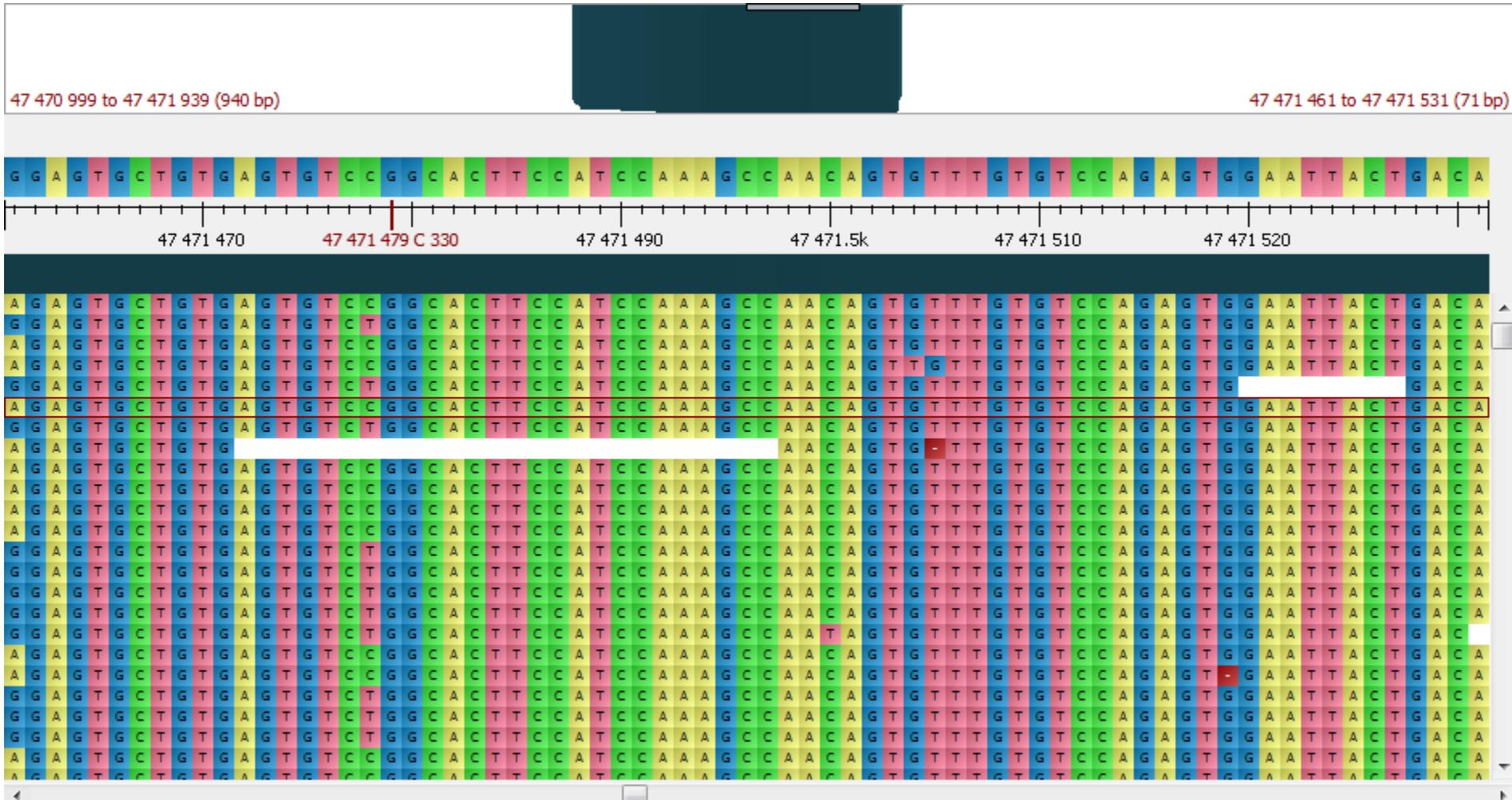
Модели предсказания ИМТ, ОТ, уровней ХС, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП (до 9 генов) на основе исследуемых генетических маркеров.

Группа и подгруппы	общая		до менопаузы		после менопаузы	
	Значение коэффициента	p-value	Значение коэффициента	p-value	Значение коэффициента	p-value
ИМТ						
свободный член	24.09	<2e-16	23.55	<2e-16	27.03	<2e-16
<i>ZBTB38_2</i>	0.93	0.106	-	-	3.20	0.00035
<i>HHIP_1</i>	1.32	0.071	-	-	2.02	0.054
<i>LCORL</i>	-	-	-	-	3.36	0.003
<i>ADAMTSL3_1</i>	-	-	-	-	3.60	0.00011
<i>ADAMTSL3_2</i>	-	-	-	-	-2.89	0.017
<i>JAZF1_2</i>	-	-	-	-	-2.37	0.011
<i>IGFBP3_2</i>	1.06	0.089	-	-	-	-
<i>CABLES1</i>	-	-	-	-	2.23	0.013
<i>IFNG</i>	2.06	0.005	1.76	0.023	2.39	0.046
<i>VDR3</i>	-	-	-	-	-3.72	0.00011
<i>NEGR1</i>	-1.00	0.083	-	-	-	-
<i>NRXN3</i>	1.30	0.055	-	-	-	-
<i>TFAP2B</i>	-	-	-	-	-1.58	0.052
<i>CEL_2</i>	-1.18	0.040	-	-	-2.41	0.021
<i>FAD</i>	-	-	-	-	-	-
<i>APOA_2</i>	-	-	-1.53	0.079	-	-
<i>ABCA1_1</i>	-	-	-	-	3.58	0.032
<i>LIPE</i>	-	-	-	-	-4.69	0.002
<i>PPARG_2</i>	-	-	-	-	3.49	0.006
скорректированный коэффициент детерминации (adjusted R-squared)	0.065		0.043		0.44	
средняя ошибка, (кг/м2)	4.1		3.67		2.8	

ДИНАМИКА СТОИМОСТИ СЕКВЕНИРОВАНИЯ ГЕНОМА ЧЕЛОВЕКА



Использование программы UGENE для детекции замен в гене HTR2A (замена A/G в позиции 47471461 и полиморфизм rs6311 (C/T) в позиции 47471478)



Панель для диагностики ГЕМОФИЛИЙ А и В*

ion torrent
by life technologies

Ion AmpliSeq™ Inherited Disease Panel

Survey over 300 genes associated with over 700 diseases using 30ng of DNA



The **Ion AmpliSeq™ Inherited Disease Panel** comprises over 10,000 primer pairs that target genes involved in some of the most common Mendelian diseases, making it ideal for a broad survey of inherited disease genes.

Based on the transformative Ion AmpliSeq™ technology that enables the selective amplification of tens to thousands of target sequences in a single multiplex PCR reaction, the Ion AmpliSeq™ Inherited Disease Panel employs more than 10,000 primer pairs in just 3 pools to amplify the coding exons of over 300 genes associated with over 700 unique inherited diseases [1], including neuromuscular, cardiovascular, developmental, and metabolic diseases. This panel allows researchers to complete targeted sequencing library construction in just 3.5 hours and fast-track projects by minimizing time-consuming and labor-intensive primer design and target selection procedures.

Developed to match genes targeted by clinical molecular geneticists studying inherited diseases, including genes listed in the NIH Genetic Test Registry, the Ion AmpliSeq™ Inherited Disease Panel is designed to deliver unrivaled genomic scope with simplicity, scalability, and speed.

Simplicity

- Only 30 ng of input DNA required

Scalability

- Over 10,000 primer pairs in just 3 tubes, targeting over 700 diseases
- Supports automation for 96-well plate-based protocols enabling large projects to be rapidly processed

Speed

- Single day from DNA to annotated variants, including 3.5 hours for targeted libraries

Ion AmpliSeq™ Inherited Disease Panel		
Targets	Exons of over 300 genes associated with >700 inherited diseases, including neuromuscular, metabolic, cardiovascular, and developmental diseases	
Amplimer length	125-225 bp (average 197 bp)	
Primer pool size	>10,000 primer pairs in 3 tubes	
Input DNA required	10 ng per pool, 30 ng per DNA sample	
Time-to-results	12 hours	
	Specification	Observed performance (Ion 316™ Chip)
Coverage uniformity*	>95%	90%
On-target bases**	>99%	99%
Target bases with >20x coverage	>90%	94%
Average depth of coverage	NA	275x

*Coverage uniformity is based on coverage at >20x of the mean coverage

**On-target bases is based on the number of target regions that had >20x coverage per run



Use Ion AmpliSeq™ Inherited Disease Panel with Ion 316™ or Ion 318™ Chips
Dataset for this panel is available at lifetechnologies.com/ioncommunity

life
technologies™

Одновременно анализируется:
2 гена – **F8 (26 экзонов), F9 (8 экзонов)**

Стоимость исследования 1 человека – 35 тыс руб., семьи из 3х человек – 45 тыс руб, 20 образцов – по 6 тыс за образец

* помимо генов F8, F9 - панель включает 18 генов: APC, ATP7B, PAH, GALT, GJB2, HFE, KRAS, MECP2, MED12, NF1, NF2, NKX25, PKD1, PKHD1, SERPINA1, SMAD4

APC	Аденоматозный полипоз толстой кишки
ATP7B	Болезнь Вильсона — Коновалова
PAH	фенилкетонурия
GALT	галактоземия I тип (классическая галактоземия, недостаточность галактозо-1-фосфат уридилтрансферазы)
GJB2	врожденная тугоухость
HFE	гемохроматоз
KRAS	рак толстой кишки, легких, поджелудочной железы, желчевыводящих путей, эндометрия и яичников
MECP2	синдром Ретта
MED12	синдром Опица-Каведжиа
NF1	нейрофиброматоз I тип
NF2	нейрофиброматоз II тип
NKX2-5	(ОМIM): врожденная изолированная аспления (271400), дефект межпредсердной перегородки 7 типа (108900), кондукционные пороки сердца (217095), синдром гипоплазии левых отделов сердца 2 типа (614435), врожденный незобный гипотиреоз 5 типа (225250), тетрадо Фалло (187500), дефект межжелудочковой перегородки 3 типа (614432), дефект межпредсердной перегородки 7 типа, кондукционные пороки сердца, синдром гипоплазии левых отделов сердца 2 типа, врожденный незобный гипотиреоз 5 типа, тетрада Фалло, дефект межжелудочковой перегородки 3 типа
PKD1	поликистоз почек (аутосомно-доминантный тип наследования)
PKHD1	поликистоз почек (аутосомно-рецессивный тип наследования)
SERPINA1	Хроническая обструктивная болезнь легких
SMAD4	ювенильный гамартоматозный полипоз желудка и кишечника; различные формы спорадических опухолей

Исследование генов кардиомиопатий методом NGS секвенирования



Ion AmpliSeq™ Designer

Primer design tool to create custom, ultrahigh-multiplex primer pools for Ion semiconductor sequencing

How it works

- 1 Enter your targets
- 2 Submit your design
- 3 Review design results
- 4 Order custom panels

Use your primer pools, the Ion AmpliSeq™ Library Kit and your DNA samples to create libraries for sequencing on the Ion PGM™ Sequencer and analyze with Torrent Suite or Ion Reporter Software.

[Sign in](#) - or - [Register now](#) to request customized primer pools

An Ion Community account is required for access. After registering you will need to return to amplifyseq.com in order to login.



Ion AmpliSeq™ Custom Panels

Гены кардиомиопатий:

ACTC1

MYBPC3

MYH7

MYL2

MYL3

TNNI3

TNNT2

TPM1

CASQ2

Одновременные анализ 9 генов (более 2000 мутаций)

Стоимость исследования всего 1500\$ (старыми методами – более 10000\$ за секвенирование 1 гена)

Исследование генов «здоровья» методом NGS секвенирования



Ion AmpliSeq™ Designer
Primer design tool to create custom, ultrahigh-multiplex primer pools for Ion semiconductor sequencing

How it works

- 1 Enter your targets
- 2 Submit your design
- 3 Review design results
- 4 Order custom panels

Use your primer pools, the Ion AmpliSeq™ Library Kit and your DNA samples to create libraries for sequencing on the Ion PGM™ Sequencer and analyze with Torrent Suite or Ion Reporter Software.

[Sign in](#) - or - [Register now](#) to request customized primer pools

An Ion Community account is required for access. After registering you will need to return to amplifyseq.com in order to login.



Ion AmpliSeq™ Custom Panels

Тест «генетическая паспортизация», включает анализ 387 участков в 150-ти наиболее значимых генах «предрасположенности» к более 50 частым МФЗ. Стоимость анализа от 5 тысяч рублей на человека.

Анализ данных

ION REPORTER™ SOFTWARE

A secure, hosted data analysis tool to simplify the informatics associated with routine assays around DNA variation.

Sign In Register new account

Access Ion Reporter 1.6

NextGENe[®] for Ion PGM™
Next Generation Sequencing Software for Biologists

Version 2.3

SOFTGENETICS[®]
Software PowerTools for Genetics Analysis

Torrent Suite™ Software Integration

Automate your data analysis needs and leverage the power of Ion Reporter™ Software directly from within Torrent Suite™ Software. Just select create an Ion Reporter™ workflow as you plan your sequencing runs and the software automates the rest from primary analysis, to data transfer, and secondary analysis in Ion Reporter™ Software.

Data Security

Sample & AI

Annotate yo

ANNOVAR: Functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data

ANNOVAR is an efficient software tool to utilize update-to-date information to functionally annotate genetic variants detected from diverse genomes (including human genome hg19, hg18 as well as mouse, worm, fly, yeast and many others). Given a list of variants with chromosomes, start position, end position, reference nucleotide and observed nucleotide, ANNOVAR can perform:

1. **Gene-based annotation:** Identify whether SNPs or CNVs cause protein coding changes and the amino acids that are affected. Users can flexibly use RefSeq genes, UCSC genes, ENSEMBL genes, GENCODE genes, or many other gene definition systems.
2. **Region-based annotations:** Identify variants in specific genomic regions, for example, conserved regions among 44 species, predicted transcription factor binding sites, regulatory non-coding regions, CpG islands, disease susceptibility sites, ENCODE tracks (H3K4me1, H3K4me3, H3K9me3, H3K27ac, H3K9ac, DNase-Seq tracks, K562-Seq peaks), or many other annotations on genomic intervals.
3. **Filter-based annotation:** Identify variants that are reported in dbSNP, or identify the subset of common SNPs (MAF >1%) in the 1000 Genome Project, or identify subset of all variants with GC content >0.5, or find deleterious variants with GERP++ score < -2, or many other annotations on specific mutations.
4. **Other functionalities:** Retrieve the nucleotide sequence in any user-specific genomic positions in batch. Identify a candidate gene list for Mendelian diseases from exome data, and other utilities.

SUMMARIZE ANNOVAR is a script within the ANNOVAR package that is very popular among users. Given a list of variants from whole-exome or whole-genome sequencing, it will generate an Excel-compatible file with gene annotation, amino acid change annotation, SIFT scores, PolyPhen scores, LIFT scores, MutationTaster scores, PhyloP conservation scores, GERP++ conservation scores, BIOC identifiers, 1000 Genome Project allele frequencies, NHLBI ESP 6000 exome project allele frequencies and other information.

In a modern desktop computer (3GHz Intel Xeon CPU, 8GB memory), for 4.7 million variants, ANNOVAR requires ~4 minutes to perform gene-based functional annotation, or ~15 minutes to perform stepwise "variants reduction" procedure, making it practical to handle hundreds of human genomes in a day.

BIODISE
GENETICS DEPARTMENT : Commercial partner of ANNOVAR

BIODISE is responsible for the exclusive worldwide marketing and distribution of the ANNOVAR tool to commercial users. ANNOVAR will be distributed stand alone, and as a complement to Genome Trix™, which includes data from HMDG and TRANSFAC®. With ANNOVAR and Genome Trix™ combined, users can identify and annotate known disease causing interted mutations in whole-genome or whole-exome seq data.

Partek Genomics Suite
Next Generation Sequencing Software

Next Generation Sequencing

Easily Analyze Your Next Generation Sequencing Data with Partek Genomics Suite

ChIP-Seq RNA-Seq microRNA-Seq DNA-Seq

Next generation sequencing enables accurate quantification of molecules, taking transcriptomics analysis in Partek Genomics Suite (Partek GS) beyond gene expression, into quantification at the transcript level, novel transcript discovery, alternative splicing and quantification at the exon level. Also non-coding RNA, like miRNA are analyzed. Through sequencing, genomic information at the SNP level is obtained, extending the analysis further to allele specific expression and SNP discovery.

Partek GS empowers biologists to analyze RNA-Seq, ChIP-Seq, Methyl-Seq and DNA-Seq easily by following dedicated workflows within one software, with one familiar interface, across: Data Input > Quality Control > Statistical Analysis > Clustering > Gene Ontology and Pathway analysis - with highly interactive and intuitive visualizations, dedicated genome browser and data analysis reporting features.

This is just the beginning, as functional genomics pushes for larger understanding of the cell and underlying regulatory mechanisms. Combining epigenome, genome and transcriptome data offers the biologist an instrumental tool in confirming hypotheses, across the various compartments of the cell. Partek GS provides Integrated Genomics workflows, that empower genomic biologists, across technology like NGS and microarray as well as across assays with focus on DNA, RNA or DNA-protein interactions, such as detecting peaks, performing novo motif discovery, comparing with downstream gene or transcript expression and much more.

At the core of Partek GS, annotations are processed efficiently to enable the correlation of the various data formats and save you time. Try Partek Genomics Suite for your next generation sequencing data

Specific Applications for Next Generation Sequencing in Partek Genomics Suite

ChIP-Seq Analysis

Partek GS will identify regions of the genome where short reads pile up to create a peak representing a binding site of the protein of interest from aligned reads. Once the peak regions are defined, these sequences can be searched for motifs. De novo motifs can be discovered and visualized. Alternatively, a collection of known motifs can be screened to see what is common across the peaks based on sequence content. Also, find overlapping gene tools within Partek GS will help you overlap your enriched regions to gene annotation for functional gene enrichment studies.

RNA-Seq Analysis

Analyze human sequence variants

GeneTalk - The Professional Network and Online Tool for Geneticists

Register now

Filter your sequence variants with genotype frequencies, inheritance models, and expert curated gene panels.

Annotate sequence variants and find out what other GeneTalk users say about specific mutations.

Discuss with other GeneTalk users about sequence variants and their biological and medical implications.

GeneTalk was the first price in Completion (Berlin/Brandenburg) 1. Platz BPW 2013 | Kategorie

Follow @gene_talk

Эксперты NIH США (2010) выделили 5 этапов внедрения достижений геномики в практическую медицину

1. 1990 – 2003 – каталог структуры генома
2. 2004 – 2010 – познание биологии генома
3. 2011 – 2020 – понимание биологии болезни (системная биология)
4. > 2020 – становление новой медицинской науки
5. > 2025 – Революция в медицине; резкое улучшение здравоохранения

ИХ ГЕНОМЫ УЖЕ СЕКВЕНИРОВАНЫ



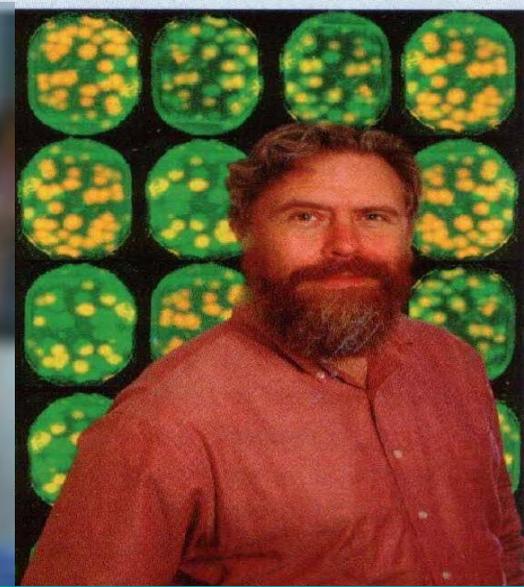
Джеймс

УОТСОН



Крэйг

ВЕНТЕР



Джон

ЧЕРЧ

Стоимость секвенирования генома в 2007 - 1 000 000 \$;
в 2009 - 50 000 \$; в 2012 - 7 000 \$; в 2015 – 1 000 \$.

**НО для клинки сиквенс индивидуальных геномов
пациентов никогда не заменит ГЕНЕТИЧЕСКОГО
ПАСПОРТА**

ВЫВОДЫ

1. Союз медицины и геномики дал начало новым направлениям: фармакогеномике, нутригеномике, кардиогеномике, спортивной геномике генетики долголетия и др.
2. Методологическую основу молекулярной (предиктивной) медицины составляют представления о функциональных генетических модулях, генетическом полиморфизме, генах «предрасположенности».
3. Основные отличительные особенности молекулярной медицины – её индивидуальность и профилактическая направленность.
4. Предиктивная медицина (ПМ) позволяет установить наследственную предрасположенность к тяжелым заболеваниям задолго до их возникновения.
5. Генетический паспорт – естественный продукт современной генетики и медицины, его внедрение требует детальной клинической, юридической и этической проработки.
6. Сравнительный анализ ген-генных взаимодействий, экспрессии и эпигенетических профилей генов – кандидатов в норме и патологии, регуляторных механизмов и эффектов внешней среды – основа системной биологии и генетики МФЗ.
7. Лозунг ПМ сегодня: «От исследований анатомии генома – к функциональной геномике От анализа генома покоя – к пониманию динамического генома – системной биологии генома.
8. Главная задача современной медицины- внедрение достижений генетики в практику здравоохранения, в клиническое мышление всех врачей.