

# ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

## Γενετική της νόσου Parkinson

### *Μονογονιδιακές και Πολυγονιδιακές Μορφές*

Γεώργιος Χατζηγεωργίου  
Καθηγητής Νευρολογίας



Νευρολογική Κλινική  
Τμήμα Ιατρικής  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας



# Παρουσίαση

- **Εισαγωγή**
- **Μονογονιδιακές μορφές (οικογενείς)**
- **Πολυπαραγοντικές μορφές (σποραδικές)**
  - **Μελέτες γενετικής συσχέτισης**
    - **Μελέτες σε υποψήφια γονίδια**  
[Candidate gene approach (Hypothesis driven)]
    - **Μελέτες ευρείας γονιδιωματικής συσχέτισης**  
[Genome wide approach (Agnostic approach)]



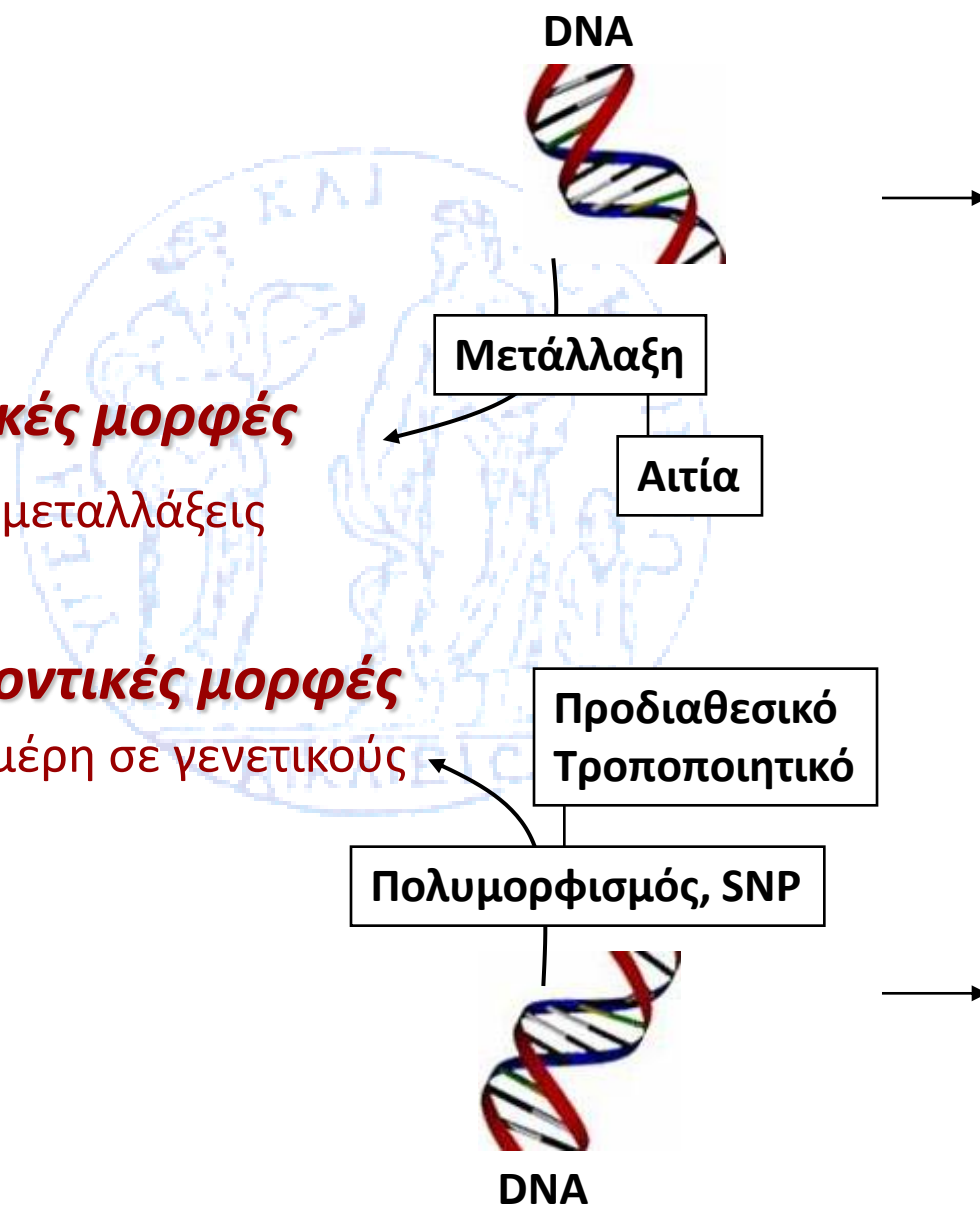
# Ορισμός

- **Μονογονιδικές μορφές**

Οφείλονται σε μεταλλάξεις σε ένα γονίδιο

- **Πολυπαραγοντικές μορφές**

Οφείλονται εν μέρη σε γενετικούς παράγοντες



## Οικογενείς PD

PARK loci	Gene
PD-associated loci and genes	
PARK1/ PARK4	SNCA
PARK8	LRRK2
PARK2	Parkin
PARK6 PARK7 PARK9	PINK1 DJ-1 ATP13A2
PD-associated loci and genes	
PARK3	Unknown
PARK5	UCHL1
PARK10	Unknown
PARK11?	GIGYF2
PARK13	Omi/HTRA2
PARK14?	PLA2G6
PARK15?	FBXO7
PARK12	Unknown
PD-associated genes proposed	
Not assigned	SCA2
Not assigned	GBA

## Σποραδικές PD

The screenshot shows the PDGene website interface. The address bar displays 'http://www.pdgene.org/default.asp'. The page title is 'PDGene'. Below the title, there is a description: 'A database for Parkinson's disease genetic association studies developed by Massachusetts General Hospital/Harvard Medical School, The Michael J. Fox Foundation and the Alzheimer Research Forum'. The main content area is titled 'PDGENE - PUBLISHED PD CANDIDATE GENES'. It includes navigation buttons for 'BACK', 'SEARCH', 'METHODS', 'DISCLAIMER', and 'CREDITS'. The page is dated 'Updated 11 September 2009'. At the bottom, there is a list of chromosomes: 'Chromosome: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 X Y \*New \*MT'.

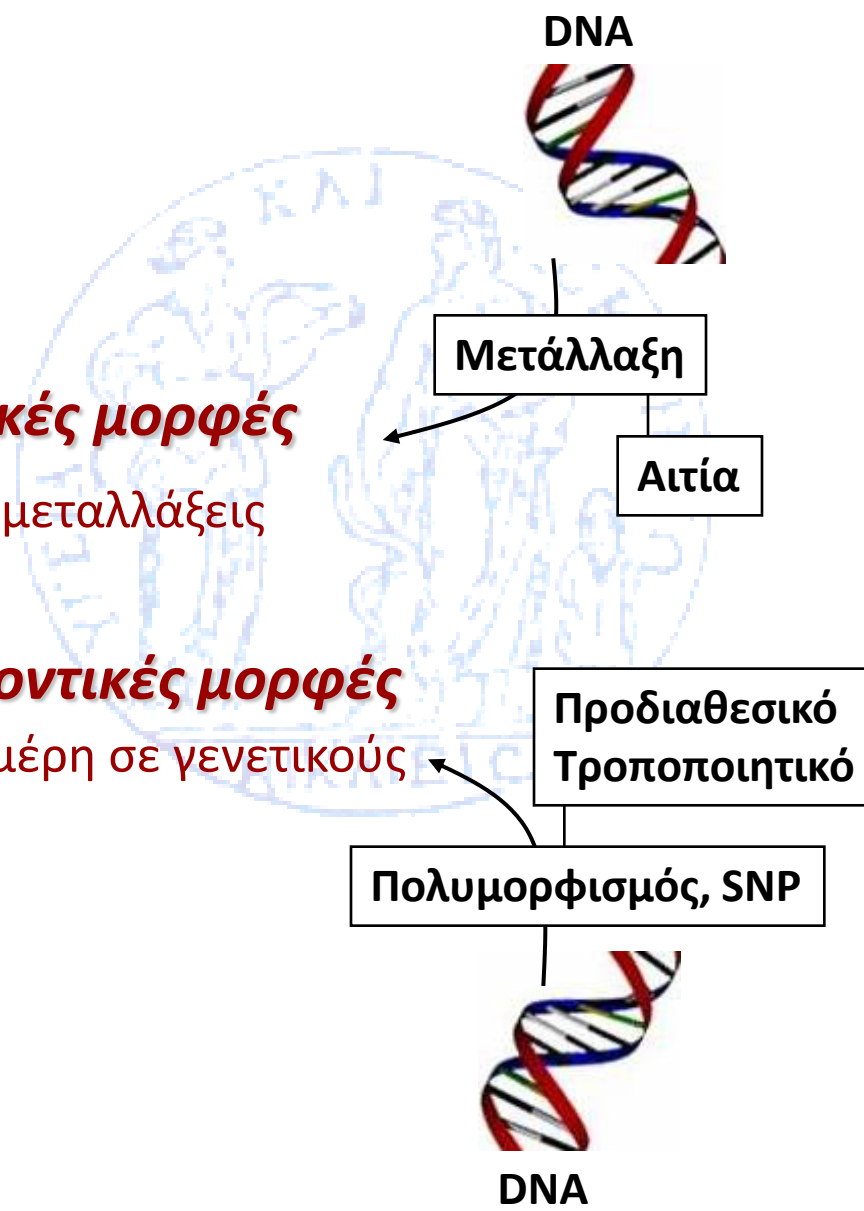
# Ορισμός

- **Μονογονιδικές μορφές**

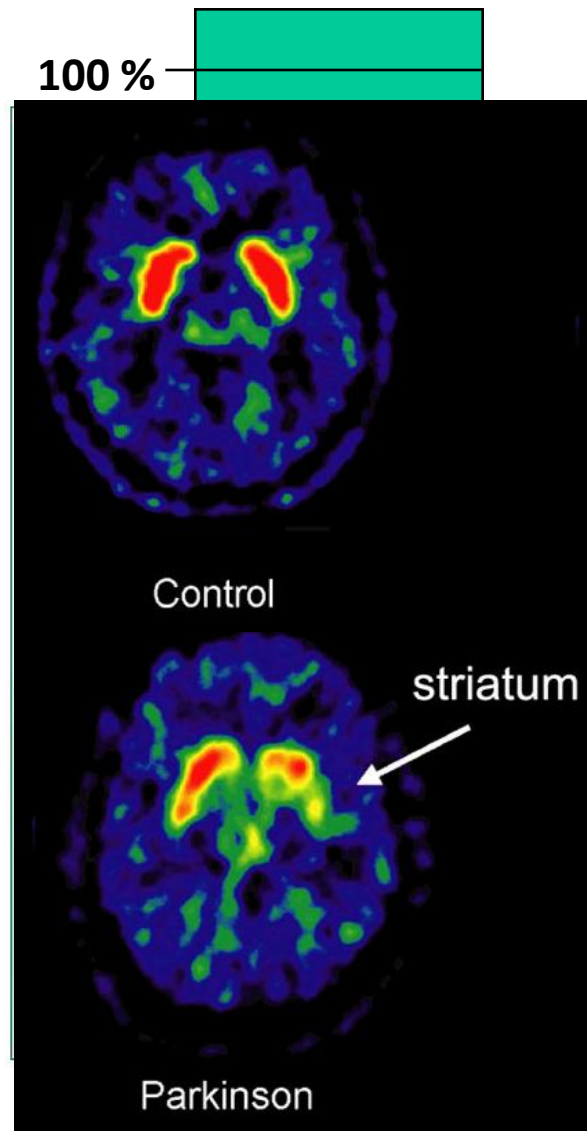
Οφείλονται σε μεταλλάξεις σε ένα γονίδιο

- **Πολυπαραγοντικές μορφές**

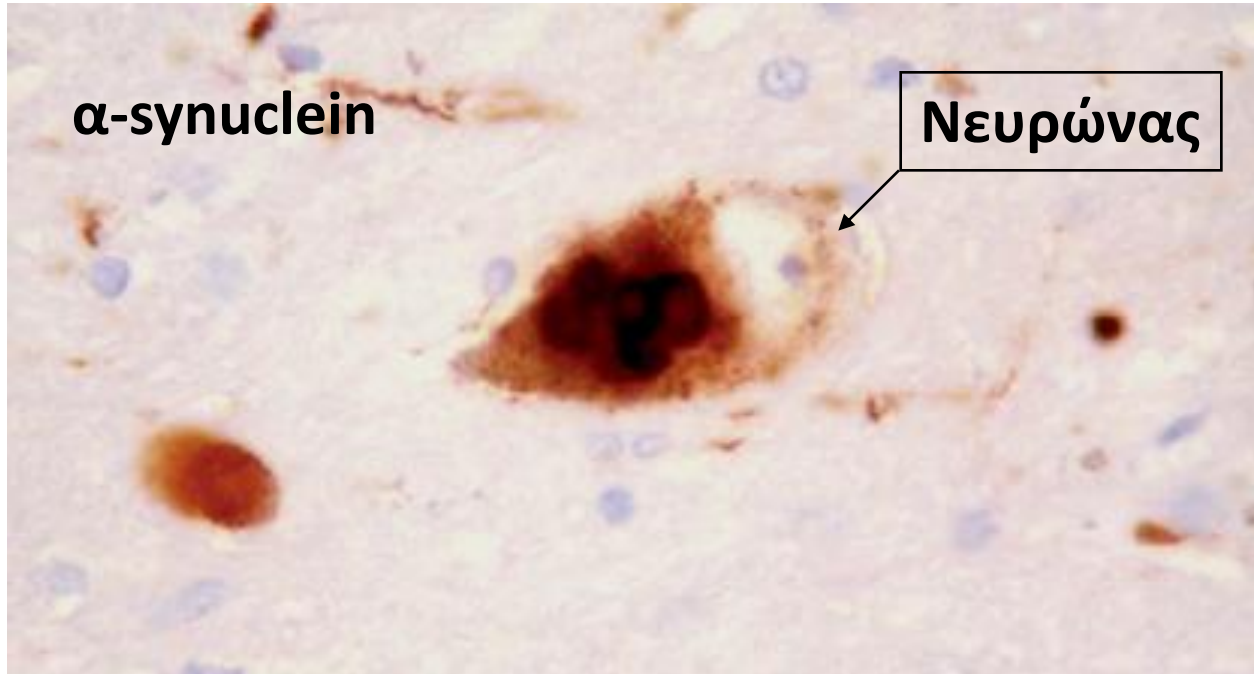
Οφείλονται εν μέρη σε γενετικούς παράγοντες



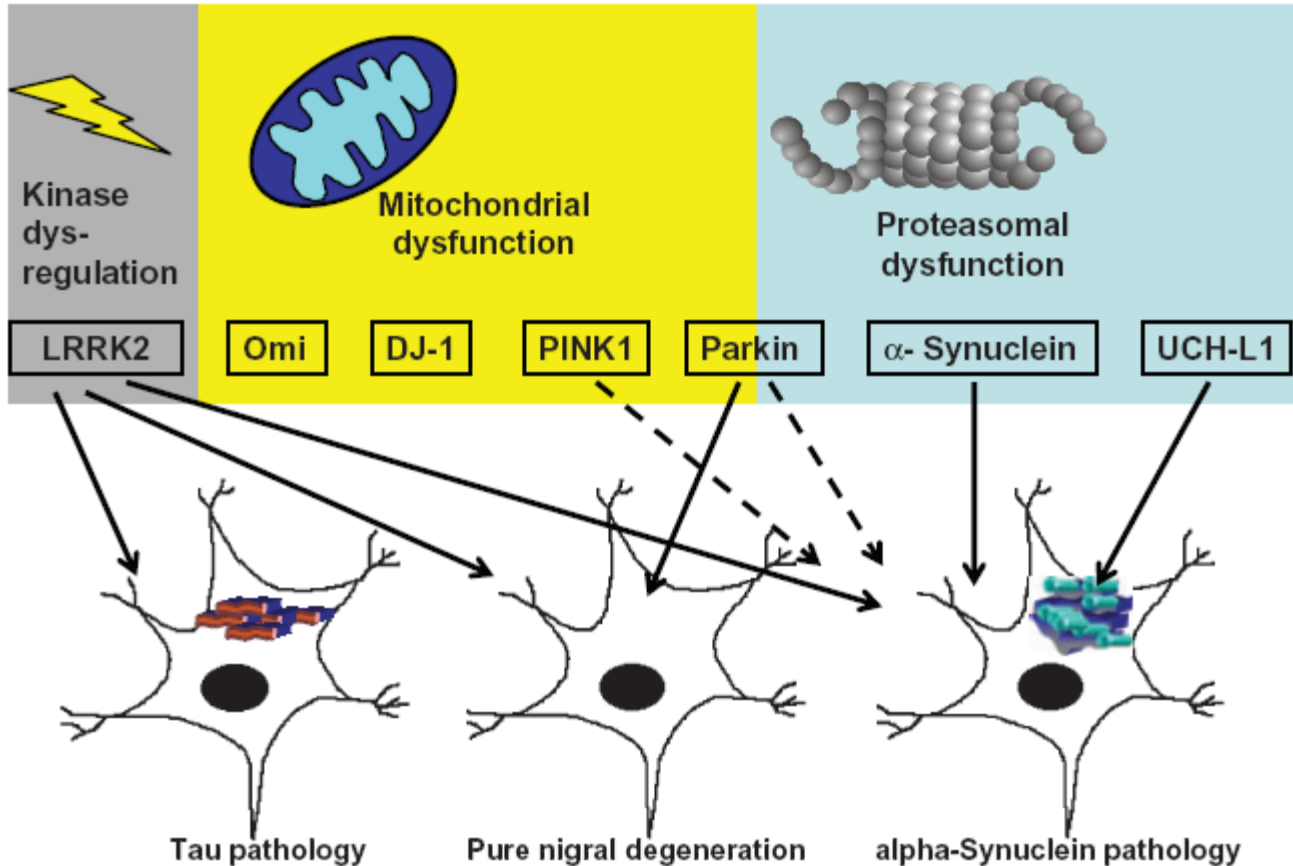
Οικογενείς PD



# Μέχρι πρόσφατα τα σωματία Lewy στη νόσο Parkinson



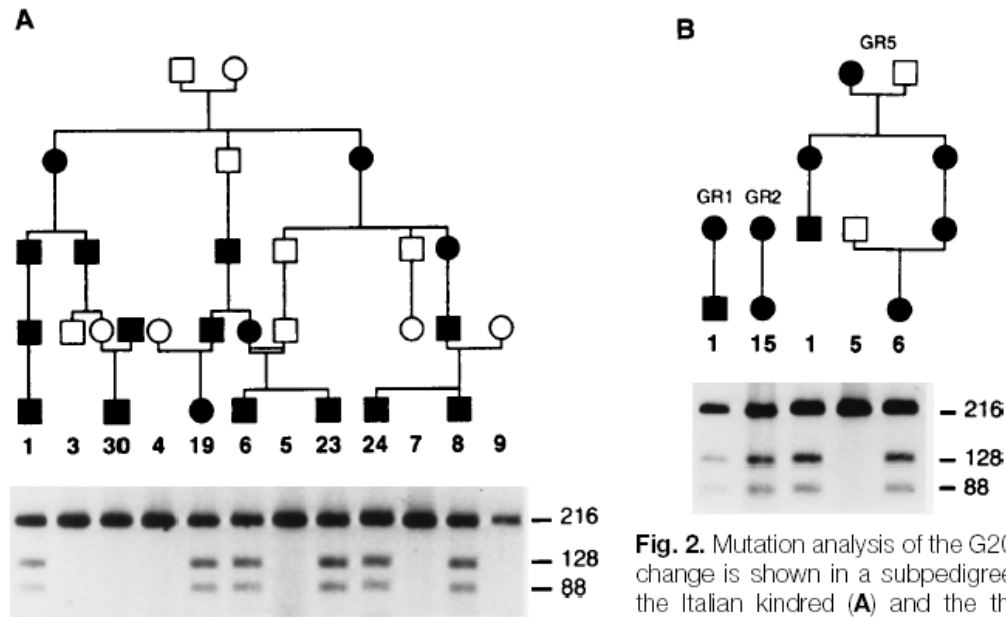
# Μέχρι πρόσφατα τα σωμάτια Lewy στη νόσο Parkinson



# Μονογονιακές μορφές νόσου Parkinson

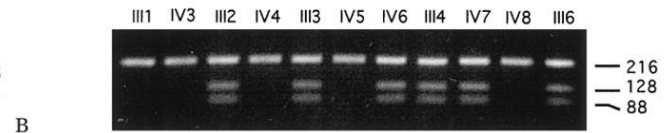
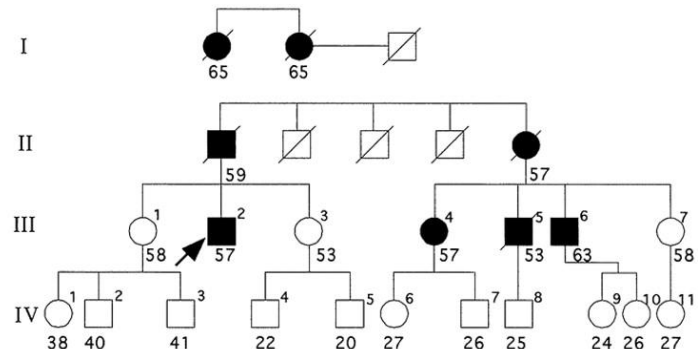
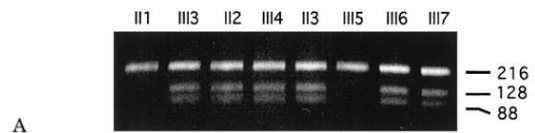
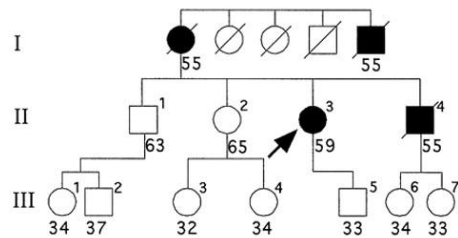
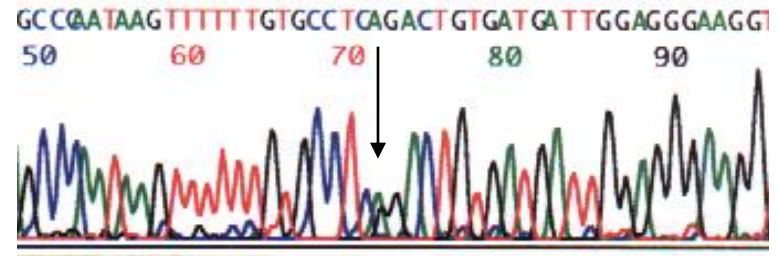
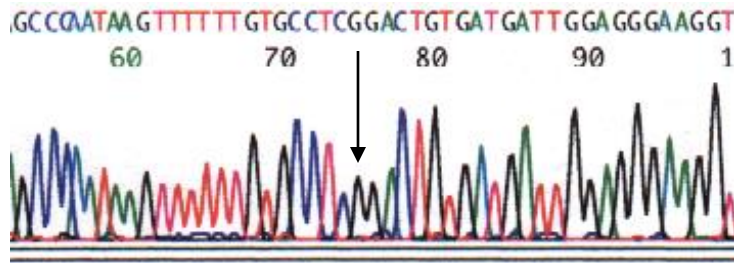
## Mutation in the $\alpha$ -Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's Disease

Mihael H. Polymeropoulos,\* Christian Lavedan†, Elisabeth Leroy†, Susan E. Ide, Anindya Dehejia, Amalia Dutra, Brian Pike, Holly Root, Jeffrey Rubenstein, Rebecca Boyer, Edward S. Stenroos, Settara Chandrasekharappa, Aglaia Athanassiadou, Theodore Papapetropoulos, William G. Johnson, Alice M. Lazzarini, Roger C. Duvoisin, Giuseppe Di Iorio, Lawrence I. Golbe, Robert L. Nussbaum



**Fig. 2.** Mutation analysis of the G209A change is shown in a subpedigree of the Italian kindred (A) and the three (GR1, GR2, GR5) Greek PD kindreds (B). Filled symbols represent affected individuals. Numerical identifiers denote the individuals immediately above. Tsp45 I digestion of PCR products (5) is shown at the bottom of the figure, and fragment sizes are indicated on the right in base pairs.

# Μονογονιακές μορφές νόσου Parkinson





# Μονογονιακές μορφές νόσου Parkinson



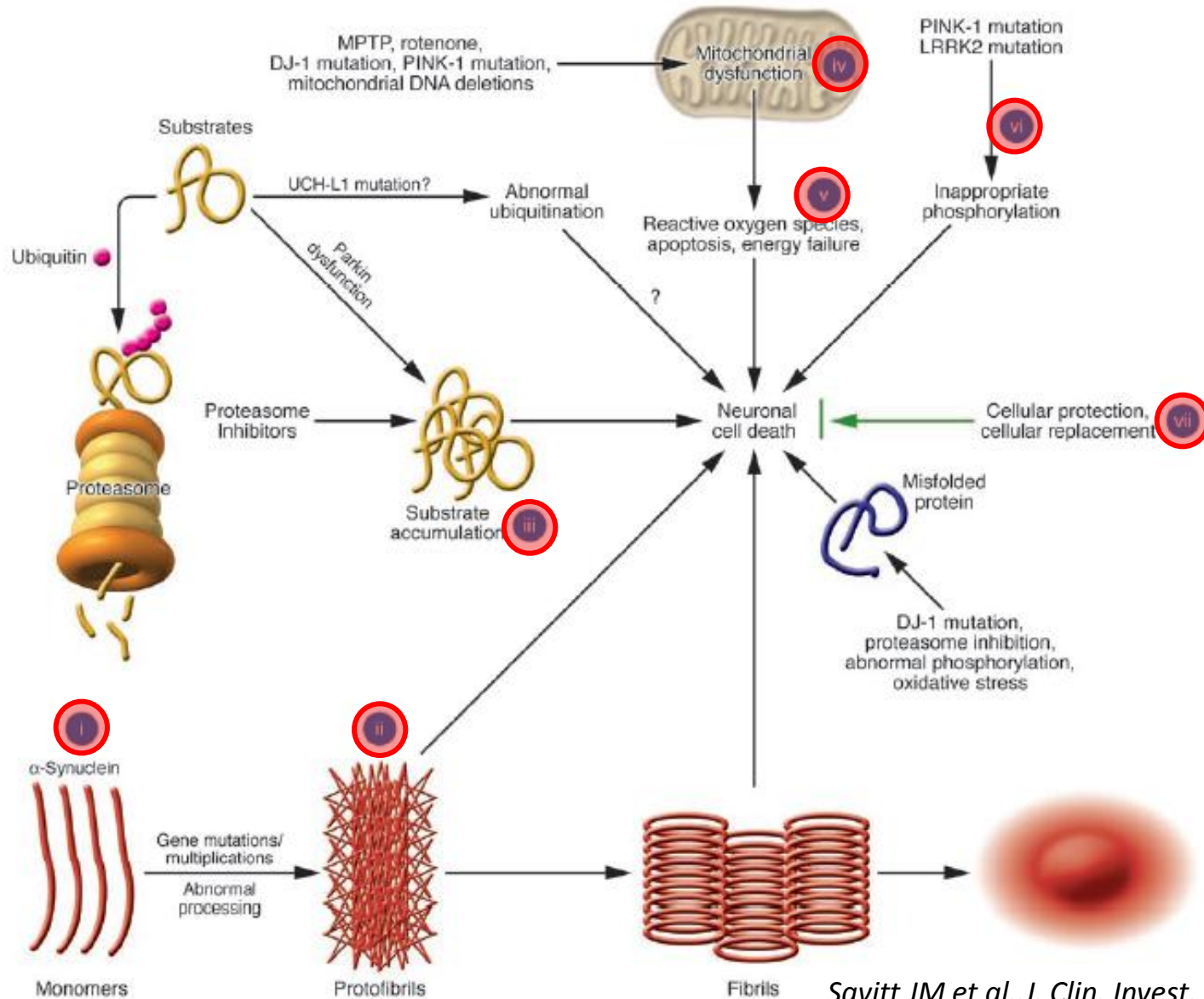
# Μονογονιακές μορφές νόσου Parkinson

α/α	Γονίδιο	Κληρονόμηση	Μεταλλάξεις
PARK 1 & 4	SNCA	Επικρατητική	A30P, E46K, A53T & διπλ/τριπλ
PARK 5	UCHL-1	Επικρατητική	1 σημειακή σε μία οικογένεια
PARK 8	LRRK2	Επικρατητική	> 7 παθογενετικές (G2019S)
PARK 11	GIGYF2	Επικρατητική	11 παθογενετικές
PARK 2	Parkin	Υπολειπόμενη	> 100 παθογενετικές & ελλ/διπλ
PARK 6	PINK-1	Υπολειπόμενη	> 40 παθογενετικές & ελλείμματα
PARK 7	DJ-1	Υπολειπόμενη	10 σημειακές & ελλείμματα
PARK 9	ATP13A2	Υπολειπόμενη	5 παθογενετικές
PARK 14	PLA2G6	Υπολειπόμενη	2 παθογενετικές
PARK 15	FBXO7	Υπολειπόμενη	3 παθογενετικές
PARK 13	Omi/HTRA2	άγνωστο	2 παθογενετικές
PARK 3	άγνωστο	Επικρατητική	-----
PARK 10	άγνωστο	άγνωστο	-----
PARK 12	άγνωστο	άγνωστο	-----

# Μονογονιακές μορφές νόσου Parkinson ( καλή ανταπόκριση στην L-dopa)

α/α	Γονίδιο	Κληρονόμηση	Μεταλλάξεις
PARK 1 & 4	SNCA	Επικρατητική	A30P, E46K, A53T & διπλ/τριπλ
PARK 5	UCHL-1	Επικρατητική	1 σημειακή σε μία οικογένεια
PARK 8	LRRK2	Επικρατητική	> 7 παθογενετικές (G2019S)
PARK 11	GIGYF2	Επικρατητική	11 παθογενετικές
PARK 2	Parkin	Υπολειπόμενη	> 100 παθογενετικές & ελλ/διπλ
PARK 6	PINK-1	Υπολειπόμενη	> 40 παθογενετικές & ελλείμματα
PARK 7	DJ-1	Υπολειπόμενη	10 σημειακές & ελλείμματα
PARK 9	ATP13A2	Υπολειπόμενη	5 παθογενετικές
PARK 14	PLA2G6	Υπολειπόμενη	2 παθογενετικές
PARK 15	FBXO7	Υπολειπόμενη	3 παθογενετικές
PARK 13	Omi/HTRA2	άγνωστο	2 παθογενετικές
PARK 3	άγνωστο	Επικρατητική	-----
PARK 10	άγνωστο	άγνωστο	-----
PARK 12	άγνωστο	άγνωστο	-----

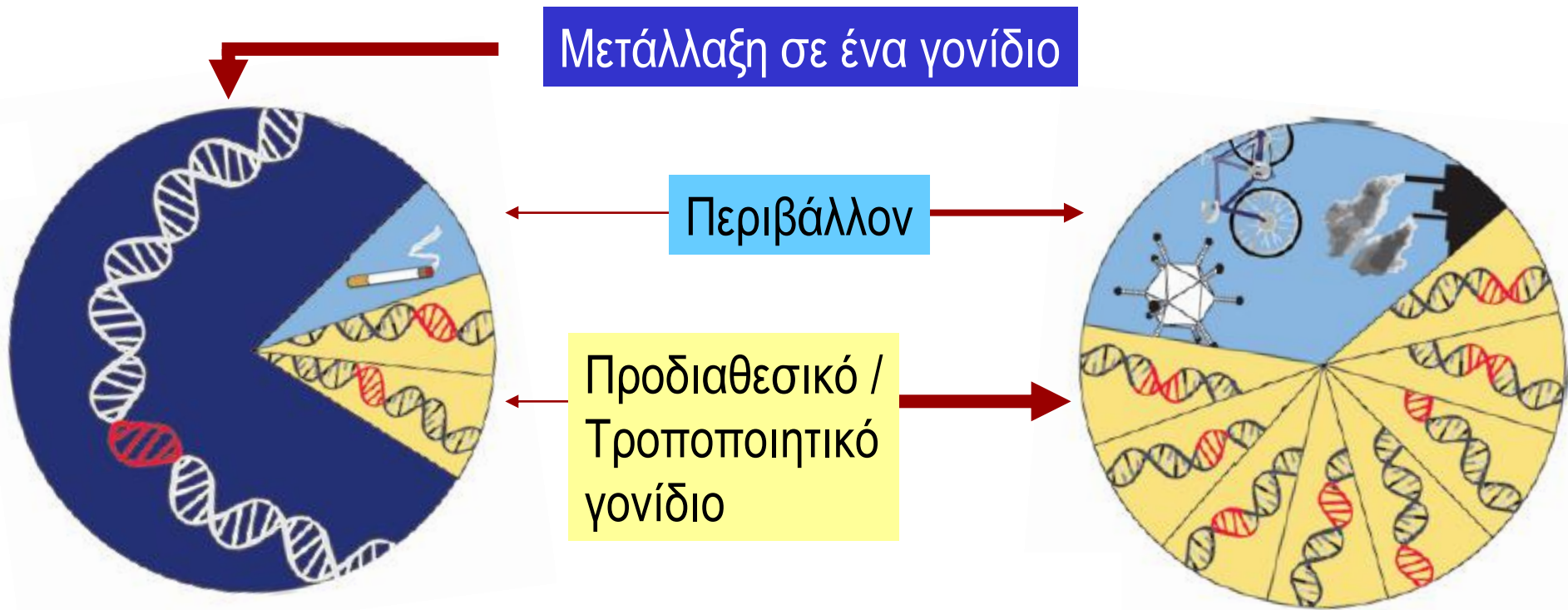
# Μονογονιακές μορφές νόσου Parkinson .....η συνεισφορά τους.....



# Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες σε μονογονιδιακές και πολυπαραγοντικές μορφές PD

**Μονογονιδιακές**

**Πολυπαραγοντικές**

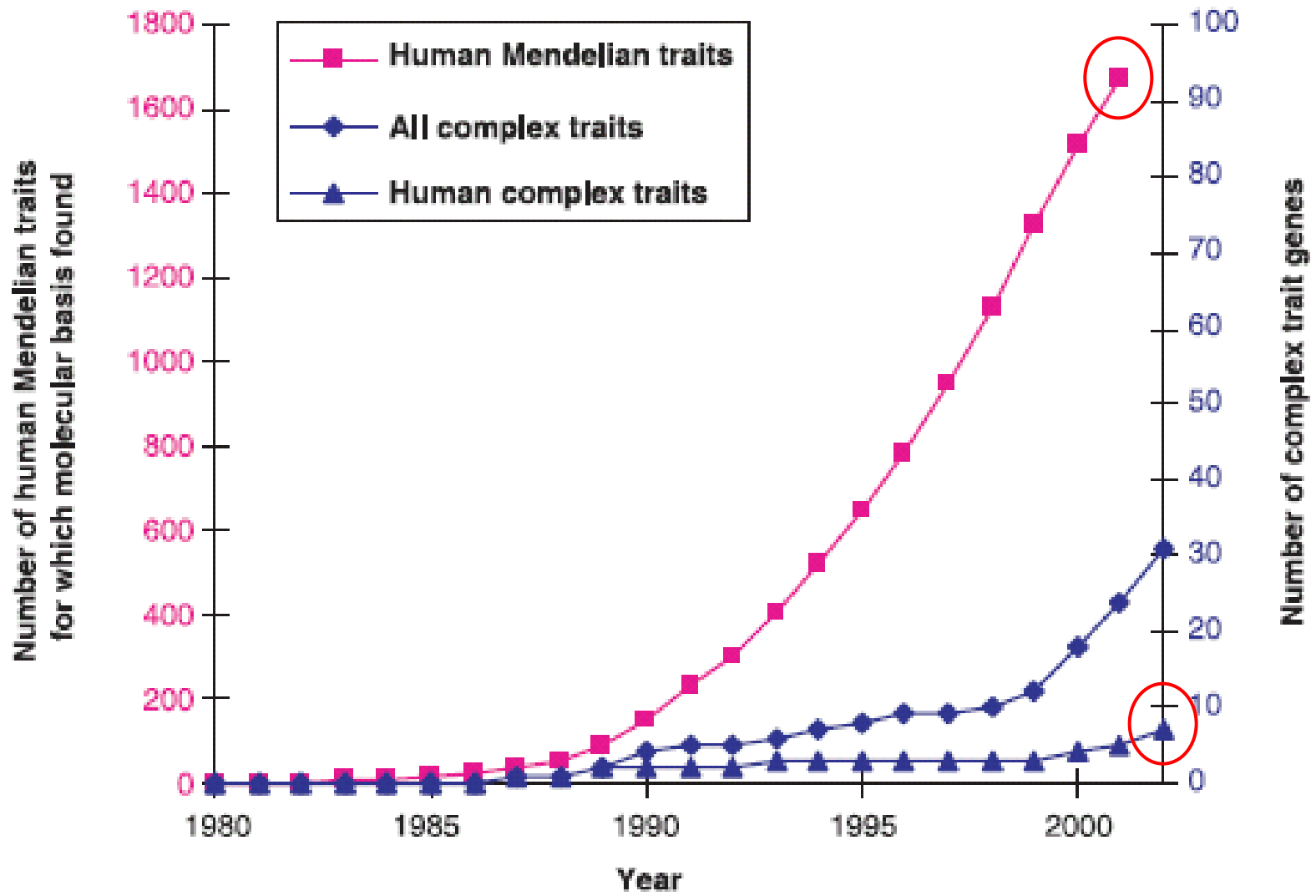


# Γιατι να μελετούμε γενετικά τα πολυπαραγοντικά νοσήματα?

- Παθογένεια
- Βελτίωση διάγνωσης / πρόγνωσης / θεραπείας

# Γιατι να μη μελετούμε γενετικά τα πολυπαραγοντικά νοσήματα?

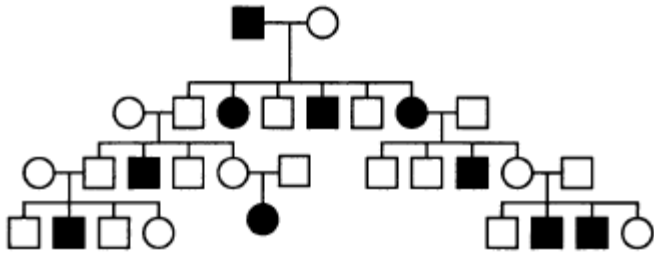
- Πανάκριβος τρόπος σπατάλης του χρόνου μας
- Τα γενετικά αποτελέσματα σπάνια οδηγούν σε νέες θεραπείες



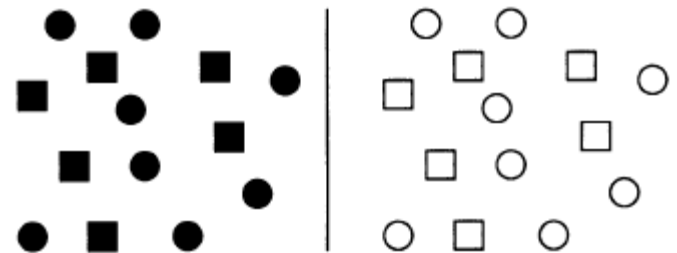
# Genetic Dissection of Complex Traits

Eric S. Lander\* and Nicholas J. Schork *Science*, 1994; 265: 2037-2048

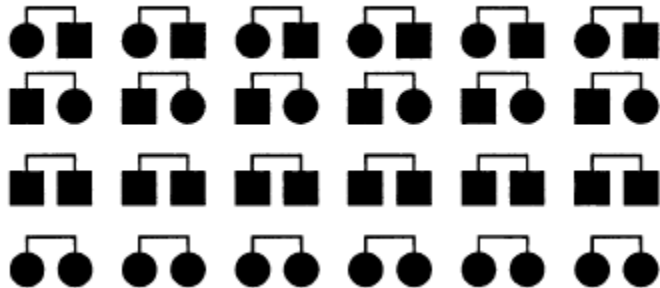
## Linkage analysis



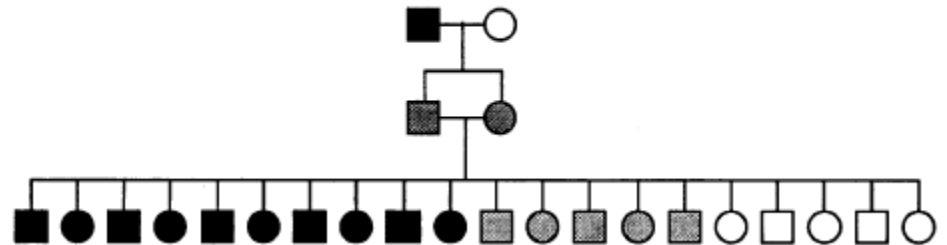
## Association studies



## Allele-sharing methods



## Experimental crosses





# Genetic Dissection of Complex Traits

Eric S. Lander\* and Nicholas J. Schork *Science*,1994;265:2037-2048

## Linkage analysis

**PARK8**

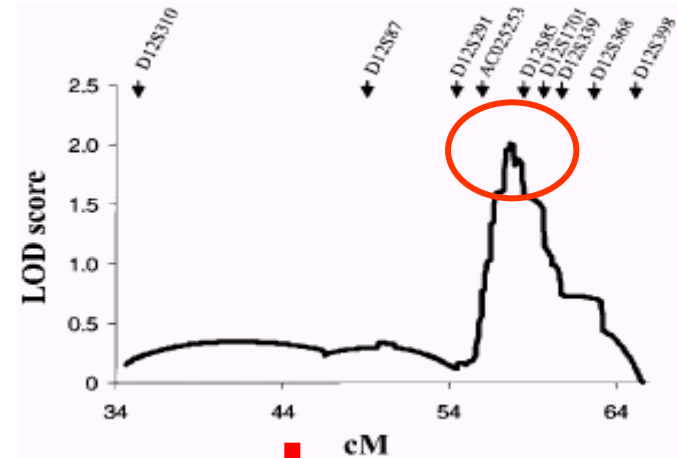
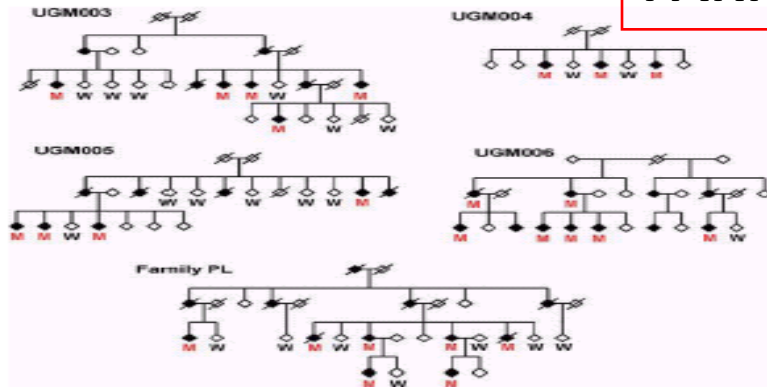


Figure 3. PARK8-Linked Pedigrees

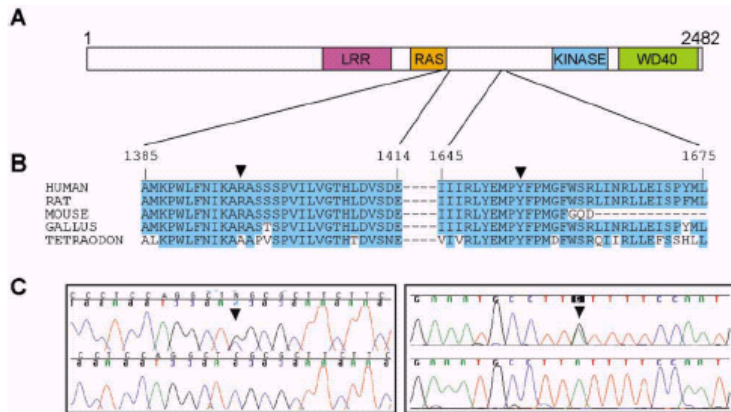
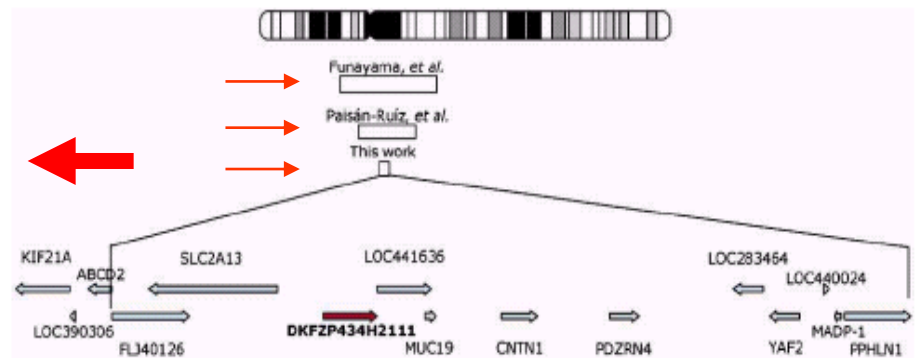


Figure 2. Mutations in Dardin that Are Linked to PARK8 PD

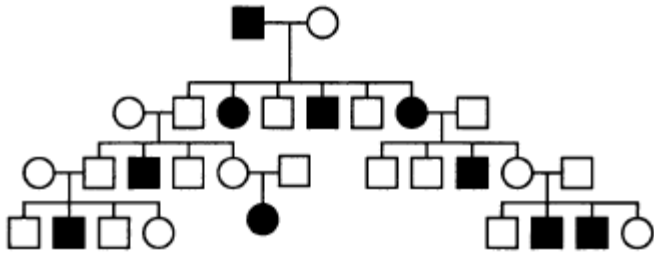


Paisán-Ruiz et al. *Neuron*;2004;44:595–600

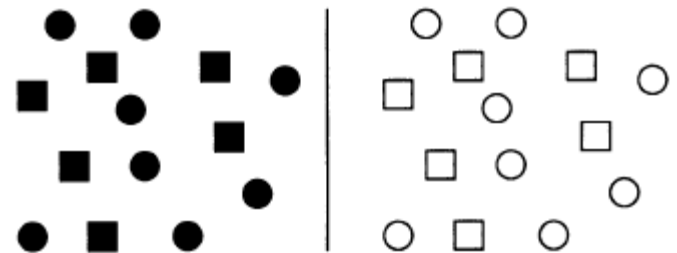
# Genetic Dissection of Complex Traits

Eric S. Lander\* and Nicholas J. Schork *Science*, 1994; 265: 2037-2048

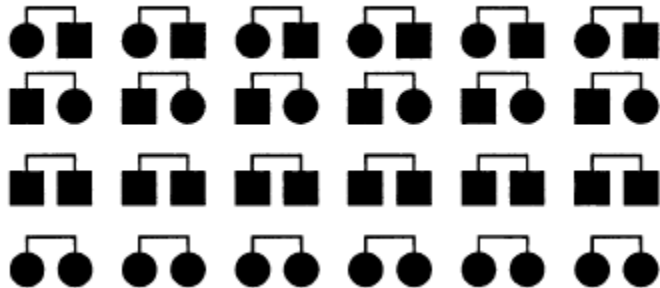
## Linkage analysis



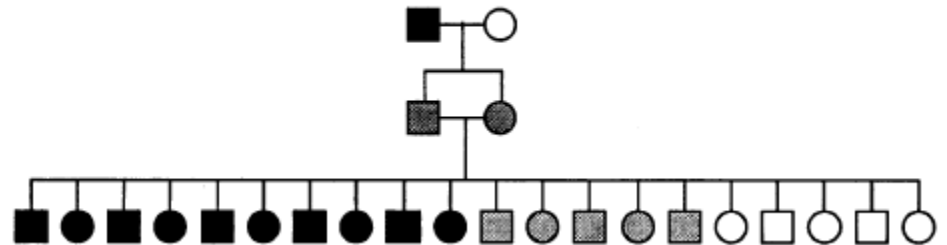
## Association studies



## Allele-sharing methods



## Experimental crosses



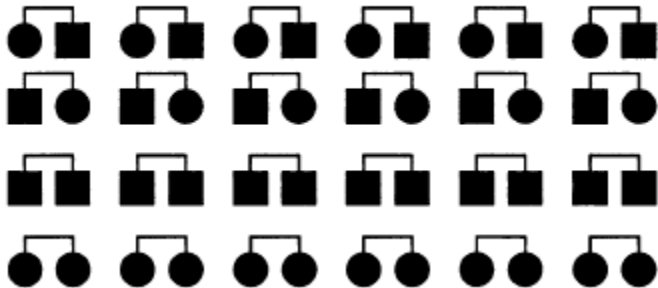
# Genetic Dissection of Complex Traits

Eric S. Lander\* and Nicholas J. Schork *Science*, 1994; 265: 2037-2048

Προσβεβλημένοι συγγενείς μοιράζονται κοινές γενετικές περιοχές πολύ πιο συχνά από όσον αναμένεται



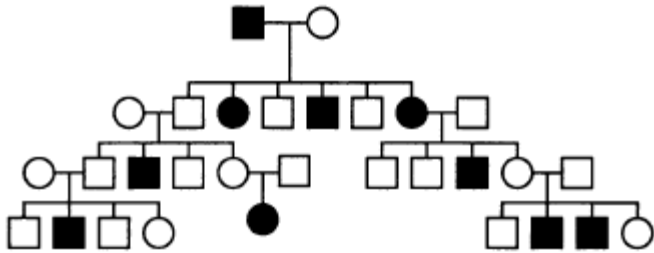
## Allele-sharing methods



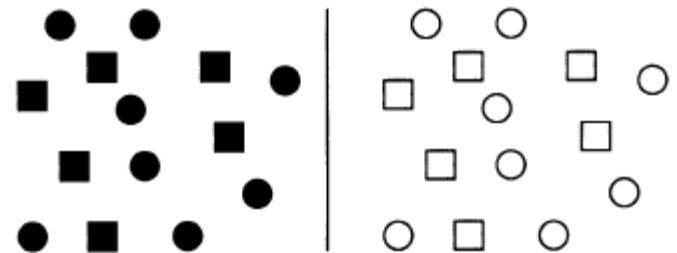
# Genetic Dissection of Complex Traits

Eric S. Lander\* and Nicholas J. Schork *Science*, 1994; 265: 2037-2048

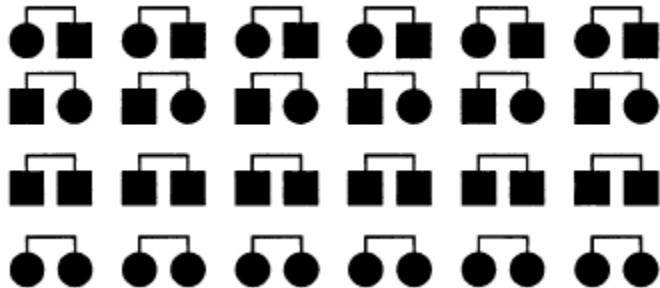
## Linkage analysis



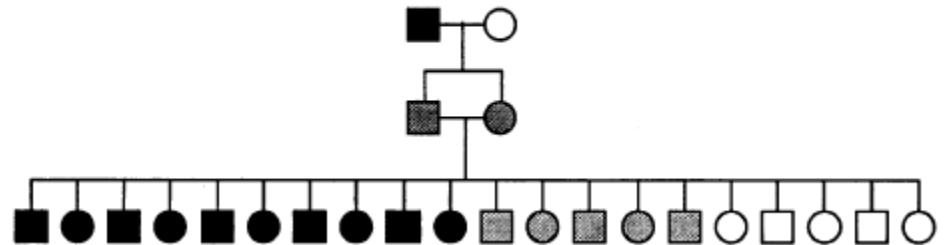
## Association studies



## Allele-sharing methods



## Experimental crosses



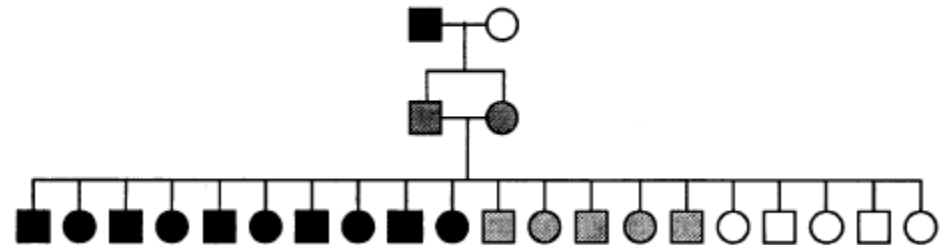
# Genetic Dissection of Complex Traits

Eric S. Lander\* and Nicholas J. Schork *Science*,1994;265:2037-2048

Παρέχουν την δυνατότητα μελέτης πολλαπλών γενεών  
με εξασφαλισμένη γενετική ομοιογένεια



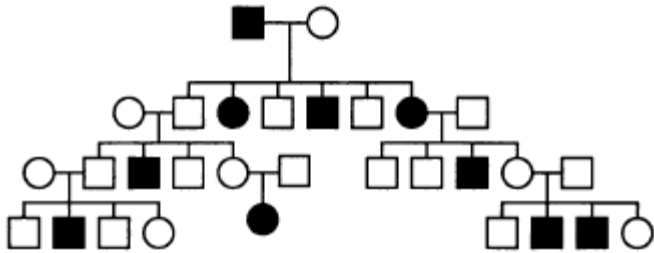
Experimental crosses



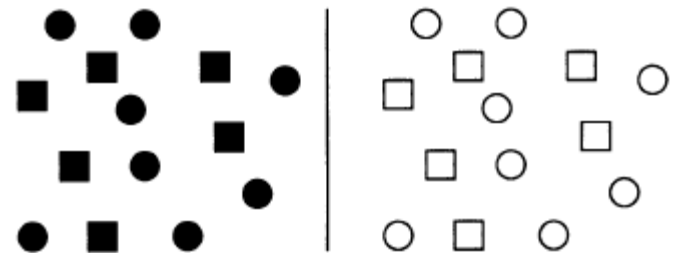
# Genetic Dissection of Complex Traits

Eric S. Lander\* and Nicholas J. Schork *Science*, 1994; 265: 2037-2048

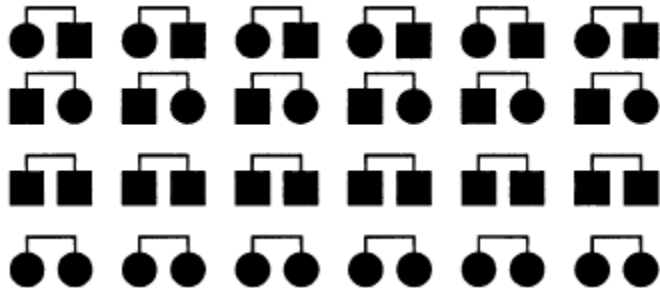
## Linkage analysis



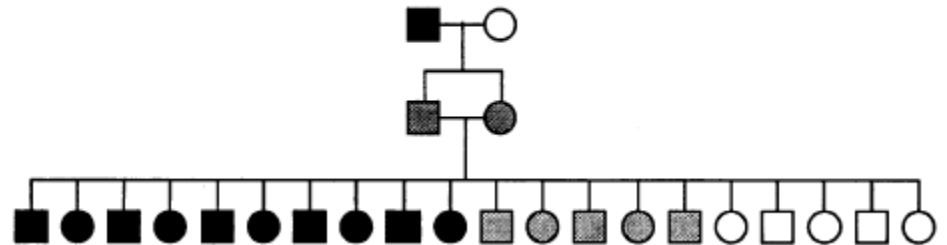
## Association studies



## Allele-sharing methods



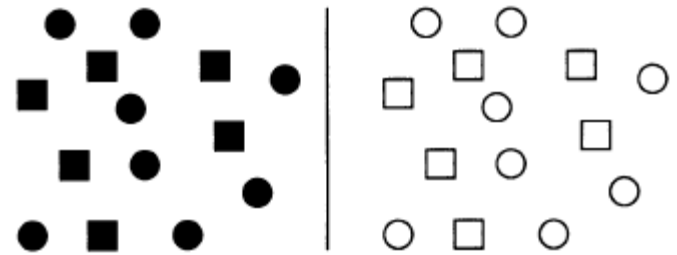
## Experimental crosses



# Genetic Dissection of Complex Traits

Eric S. Lander\* and Nicholas J. Schork *Science*, 1994; 265: 2037-2048

## Association studies



Οι μελέτες γενετικής συσχέτισης ελέγχουν κατά πόσο ένα αλληλίο (*SNP, single nucleotide polymorphism*) εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα σε πάσχοντες σε σχέση με μη πάσχοντες (συνήθως αφορούν γενικό πληθυσμό και όχι οικογένειες)

# Polymorphism of DNA sequence adjacent to human $\beta$ -globin structural gene: Relationship to sickle mutation

(sickle cell anemia/cDNA/restriction endonuclease/gene mapping)

YUET WAI KAN\*† AND ANDRÉE M. DOZY\*

\* Hematology Service, and † Howard Hughes Medical Institute Laboratory, San Francisco General Hospital, San Francisco, California 94110; and Departments of \* Medicine and † Laboratory Medicine, University of California, San Francisco, California 94143

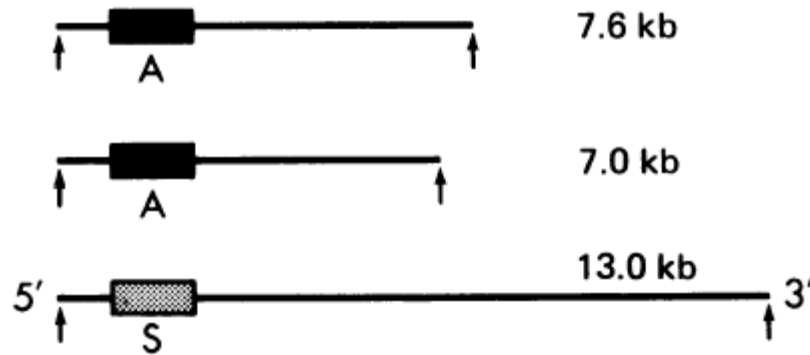
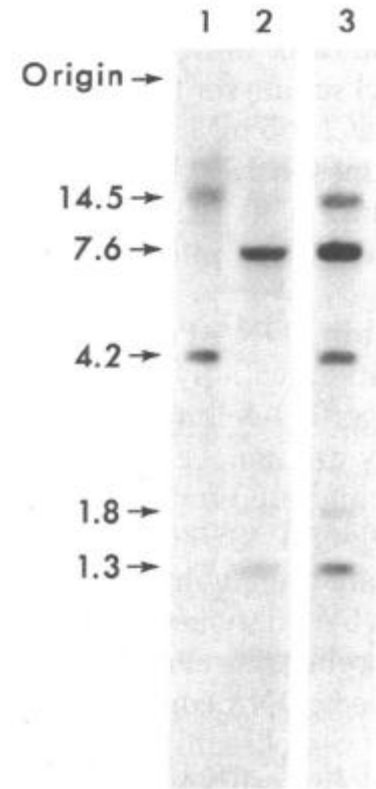


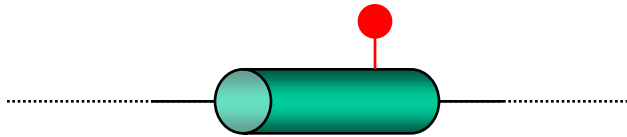
FIG. 5. Diagram of the three types of *Hpa* I fragments. Arrows, *Hpa* I sites; A and S, normal and sickle  $\beta$ -globin genes, respectively.





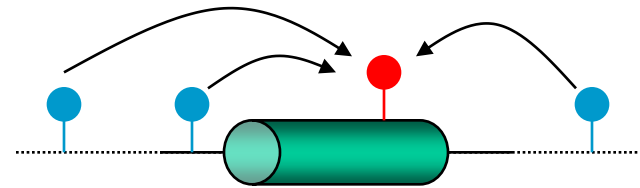
# Οι μελέτες γενετικής συσχέτισης βασίζονται στα SNPs

Άμεσης συσχέτιση



Υποψήφιος SNP

Έμμεση συσχέτιση

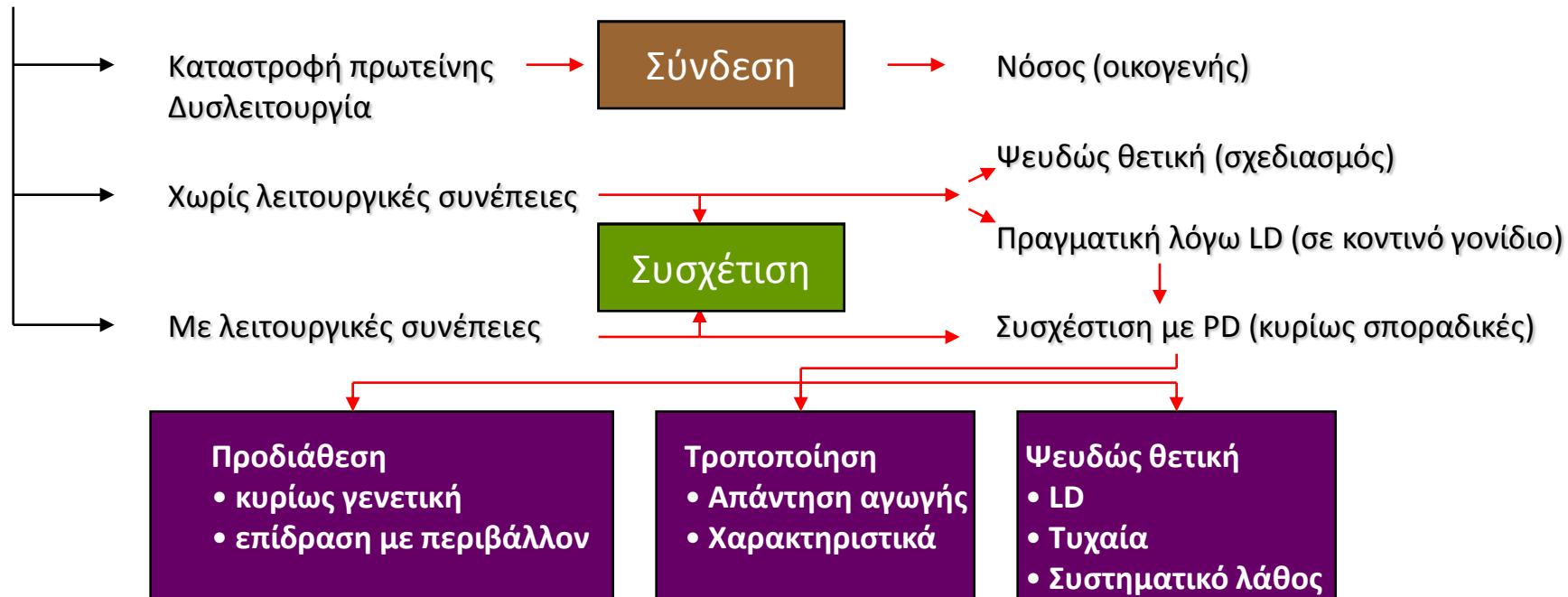


SNPs με βάση την σύνδεση  
ανισσοροπίας  
(Linkage Disequilibrium)

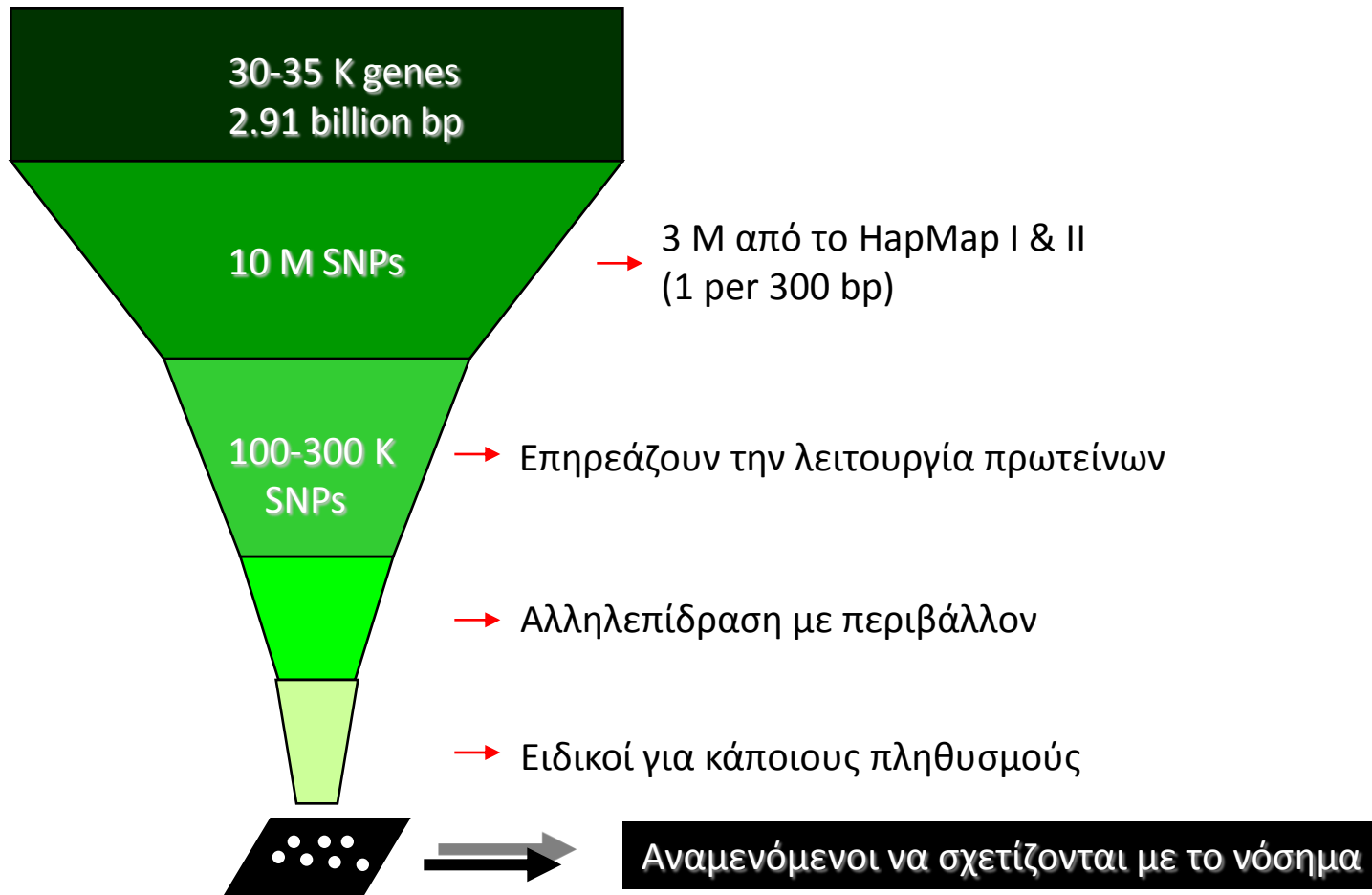
# Οι μελέτες γενετικής συσχέτισης βασίζονται στα SNPs



Νουκλεοτιδική αλλαγή (SNP), del/multiplication



# Οι μελέτες γενετικής συσχέτισης βασίζονται στα SNPs



# Οι μελέτες γενετικής συσχέτισης βασίζονται στα SNPs

## Προοπτικές μελέτες παρατήρησης (*prospective cohort study*)

Φορείς του αλληλίου A  
Φορείς του αλληλίου B

▶ Μετά από χρόνια ▶

σύγκριση της συχνότητας  
νόσου στις 2 ομάδες  
(σχετικός κίνδυνος-RR)

## Μελέτες ασθενών-μαρτύρων (*Case-Control Study*)

Ασθενείς με ένα νόσημα  
Αντίστοιχοι μάρτυρες

▶ Δεδομένη στιγμή ▶

σύγκριση της συχνότητας  
αλληλίων στις 2 ομάδες  
(λόγος αναλογιών-OR)

Πλεονεκτήματα	Candidate-gene studies		Genome-wide studies				
	Association	Reseq/cing	Linkage	Admixtue	Missense SNPs	Association	Reseq/cing
No prior known function	-	-	+	+	+	+	+
Localized to small genomic region	+	+	-	-	+	+	+
Expensive	-	+	-	-	+/-	+	Prohibitive
Families needed	-	-	+	-	-	-	-
Ability to detect rare alleles (MAF<1%)	-	+	+	-	-	-	-
Ability to detect common alleles (MAF>5%)	+	-	-/+	+	+	+	+
Requirement for allele variation among populations	-	-	-	+	-	-	-

# Οι μελέτες γενετικής συσχέτισης βασίζονται στα SNPs

**Candidate gene approach (Hypothesis driven)**

**Genome-wide approach (agnostic approach)**

# Οι μελέτες γενετικής συσχέτισης βασίζονται στα SNPs

**Candidate gene approach (Hypothesis driven)**

Genome-wide approach (agnostic approach)

**Πως επιλέγουμε το υποψήφιο γονίδιο ?**

Βιολογία	➔	Λειτουργία
Φαρμακολογία	➔	Μηχανισμός
Πειραματόζωα	➔	Γονίδια που εμπλέκονται
Μονογονιδιακά	➔	Κληρονομικές μορφές
Γνωστές συσχετίσεις	➔	Δημοσιευμένες

# Οι μελέτες γενετικής συσχέτισης βασίζονται στα SNPs

1. Γονίδια → μεταβολισμό ντοπαμίνης
2. Γονίδια → δράση L-dopa
3. Γονίδια → αποτοξίνωσης από νευροτοξίνες
4. Γονίδια που προκαλούν μονογονιδιακό PD
5. Άλλα γονίδια
  - Λιποπρωτεϊνών
  - Οξειδωτικό στρες
  - Νευροτροφικοί παράγοντες
  - Μιτοχονδριακά γονίδια, κλπ

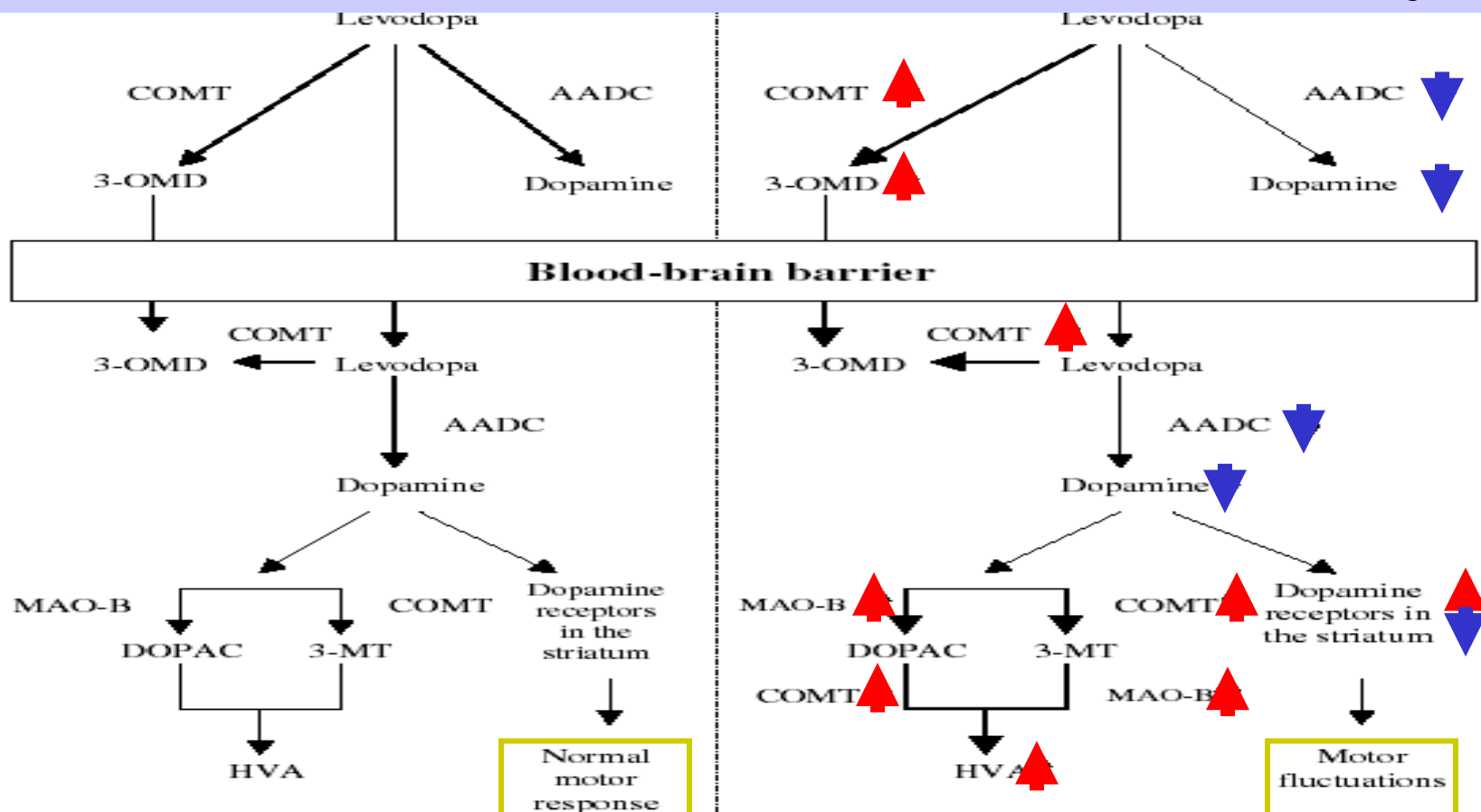


# Οι μελέτες γενετικής συσχέτισης βασίζονται στα SNPs

1. Γονίδια → μεταβολισμό ντοπαμίνης
2. Γονίδια → δράση L-dopa

Πιθανά γονίδια όπου SNPs θα επηρέαζαν το μεταβολισμό της L-dopa

*Pharmacogenomics 2004*



# Οι μελέτες γενετικής συσχέτισης βασίζονται στα SNPs

**Candidate gene approach (Hypothesis driven)**

Genome-wide approach (agnostic approach)

**Πως επιλέγουμε τους SNPs**

1. Λειτουργικός
2. Tagging

# Οι μελέτες γενετικής συσχέτισης βασίζονται στα SNPs

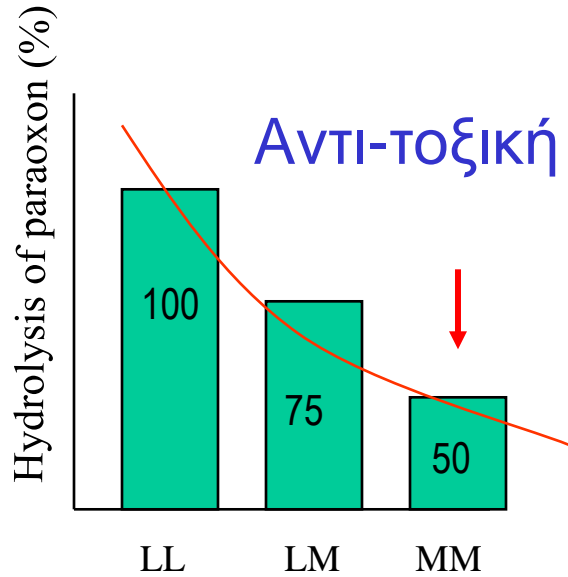
**Candidate gene approach (Hypothesis driven)**

Genome-wide approach (agnostic approach)

**Πως επιλέγουμε τους SNPs**

1. Λειτουργικός
2. Tagging

# Η δράση της Paraoxonase 1 (PON1) είναι γενετικά καθορισμένη



M55L

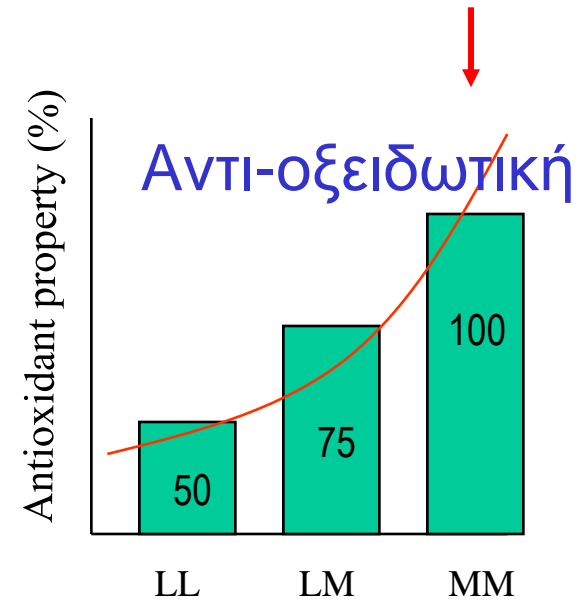


Table 1  
The distributions of genotypes and allele frequencies of PON1 Leu–Met 54 polymorphism in patients with PD and healthy controls<sup>a</sup>

Groups	Total <i>N</i>	Genotypes			M allele frequency	$\chi^2$ , <i>P</i> , <i>df</i> =2 genotypes	$\chi^2$ , <i>P</i> , <i>df</i> =1 alleles
		LL	LM	MM			
Patients with PD	117	36 (30.8)	61 (52.1)	20 (17.1)	0.43	10.49 <0.005	8.63 <0.003
Healthy controls	207	102 (49.3)	80 (38.6)	25 (12.1)	0.31	–	–

<sup>a</sup> OR (MM and ML vs. LL)=2.19 [95% CI=1.52–3.14]; *N*=Number of subjects studied; NS, nonsignificant. Figures in parentheses are percentages.



# Η έκθεση σε φυτοφάρμακα αυξάνει το κίνδυνο για PD

**Table 3.** Odds Ratio for Parkinson's Disease According to Residential Ambient Exposure to Maneb and/or Paraquat, by Time Window of Exposure and Age Group, Central Valley of California, 1974–1999

Age Group and Exposure	Cases		Controls		Odds Ratio <sup>a</sup>	95% Confidence Interval
	No.	%	No.	%		
<i>1974–1999 Time Window</i>						
<i>≤60 years</i>						
Missing data	16	20	20	23		
No exposure	13	16	27	31	1	Reference
Paraquat or maneb only	36	46	34	39	2.27	0.91, 5.70
Both paraquat and maneb	14	18	6	7	4.17	1.15, 15.16
<i>&gt;60 years</i>						
Missing data	37	13	32	13		
No exposure	80	28	86	34	1	Reference
Paraquat or maneb only	112	39	103	41	1.18	0.75, 1.84
Both paraquat and maneb	60	21	33	13	2.15	1.15, 4.02

# Οι μελέτες γενετικής συσχέτισης βασίζονται στα SNPs

**Candidate gene approach (Hypothesis driven)**

Genome-wide approach (agnostic approach)

**Πως επιλέγουμε τους SNPs**

1. Λειτουργικός
2. Tagging



# Οι μελέτες γενετικής συσχέτισης βασίζονται στα SNPs

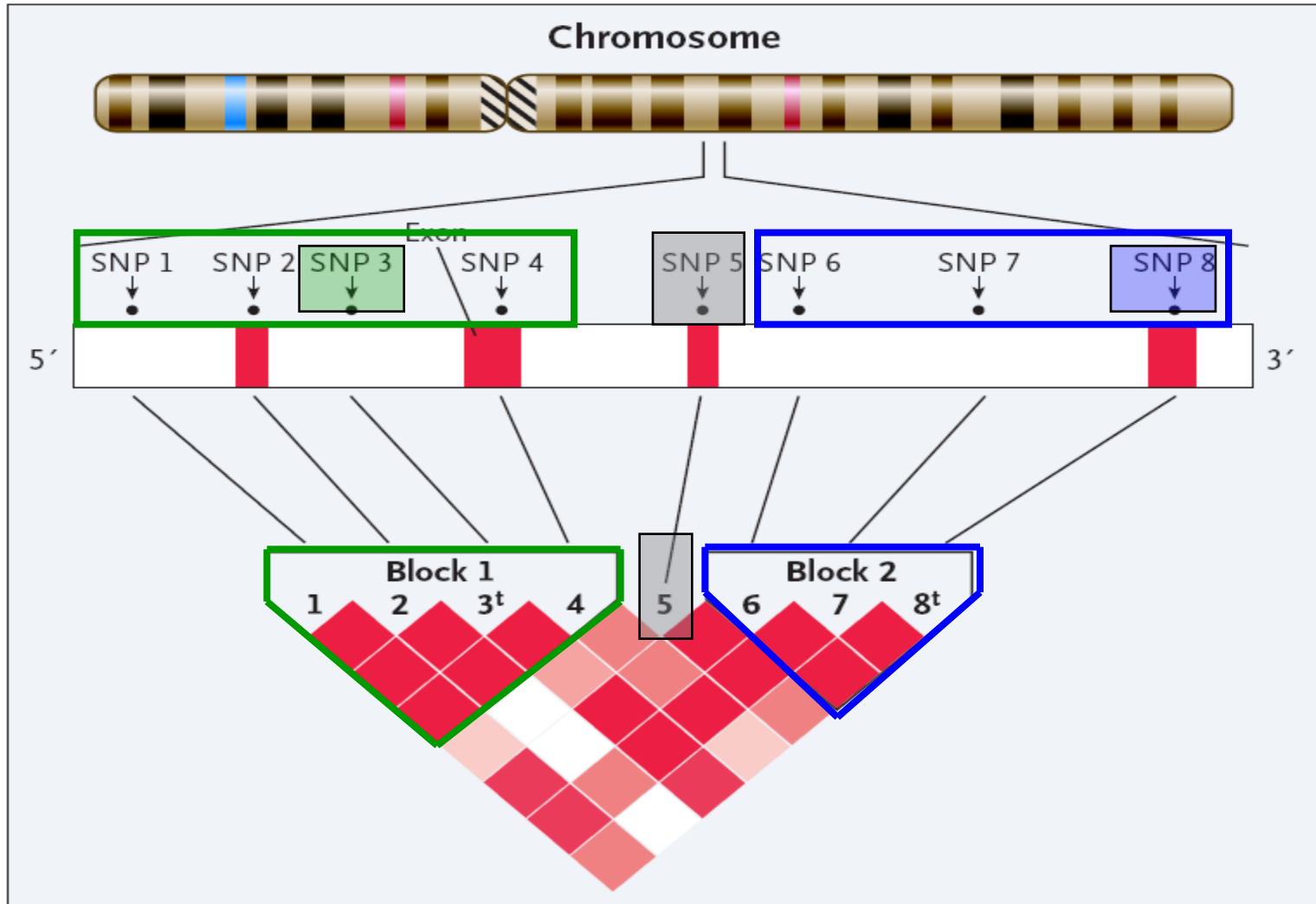
**Candidate gene approach (Hypothesis driven)**

Genome-wide approach (agnostic approach)

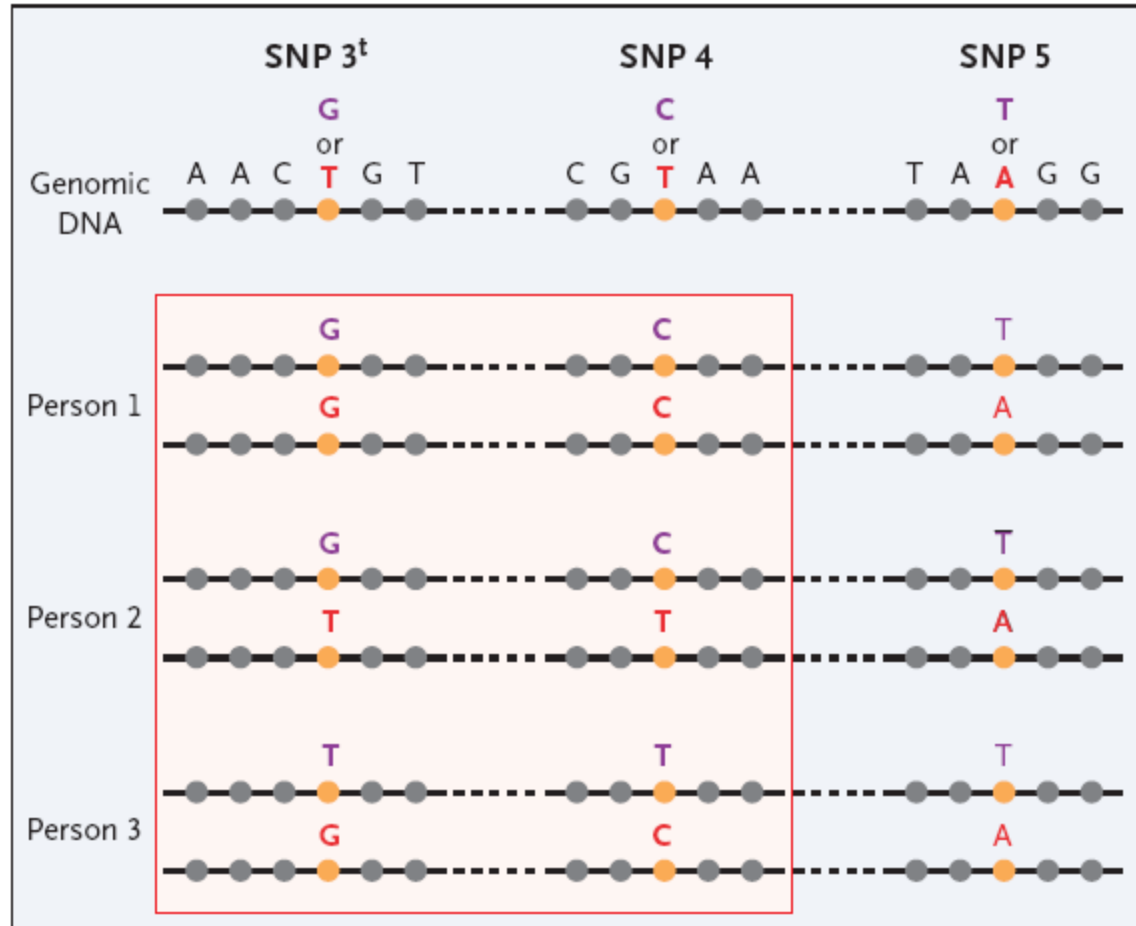
**Πως επιλέγουμε τους SNPs**

1. Λειτουργικός
2. Tagging

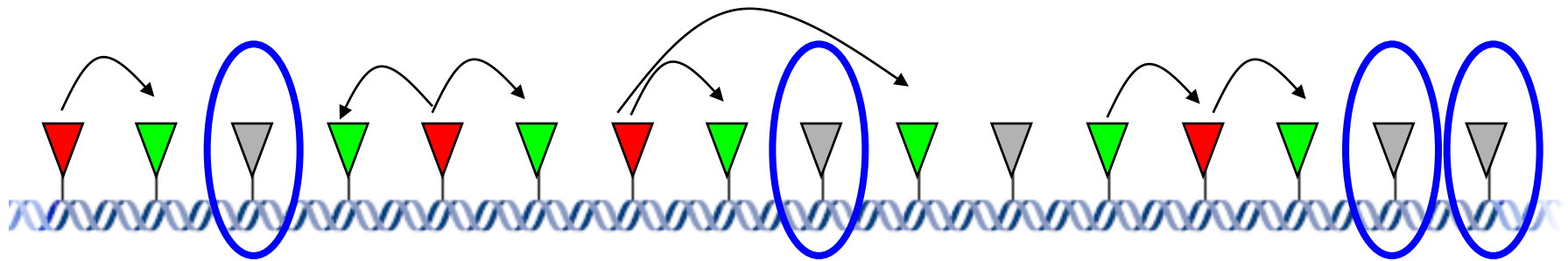
# Τα tagging SNPs βασίζονται στην παρουσία blocks και LD






# Τα tagging SNPs βασίζονται στην παρουσία blocks και LD



# Με την μεθοδολογία των tagging SNPs δεν καλύπτουμε πλήρως το γονιδίωμα



-  Tagging SNP
-  SNPs σε LD
-  SNPs χωρίς LD

# Η χρήση των απλοτύπων δίνει πληρέστερη εικόνα για την συμμετοχή της περιοχής

Ανίχνευση απλοτύπων

**AKT 1**

SNP	HAPLOTYPES								COHORT								
	Rs7124422	rs11030104	rs2049045	Rs7103411	Rs7127507	Rs2049046	rs2030324	Rs11030121	AMERICAN			FINNISH					
									CASES (n = 242)	CONTROLS (n = 203)	P	CASES (n = 271)	CONTROLS (n = 231)	P	CASES (n = 147)	CONTROLS (n = 136)	P
T	A	G	T	T	T	C	C	0.431	0.500	0.04 <sup>1</sup>	0.488	0.456	0.71	0.450	0.440	0.75	
T	G	C	C	T	A	T	C	0.192	0.228	0.23	0.163	0.194	0.22	0.181	0.163	0.64	
C	A	G	T	C	A	T	T	0.183	0.153	0.27	0.288	0.284	0.58	0.249	0.270	0.24	
T	G	G	C	T	A	T	C	0.047	0.042	0.73	0.027	0.019	0.44	-	-	-	
T	A	G	C	T	A	T	C	0.032	0.003	0.02 <sup>2</sup>	-	-	-	0.038	0.008	0.03 <sup>3</sup>	

Xiromerisiou et al, Neurosc Lett 2007

# Οι μελέτες γενετικής συσχέτισης βασίζονται στα SNPs

**Candidate gene approach (Hypothesis driven method)**

Genome-wide approach (agnostic approach)

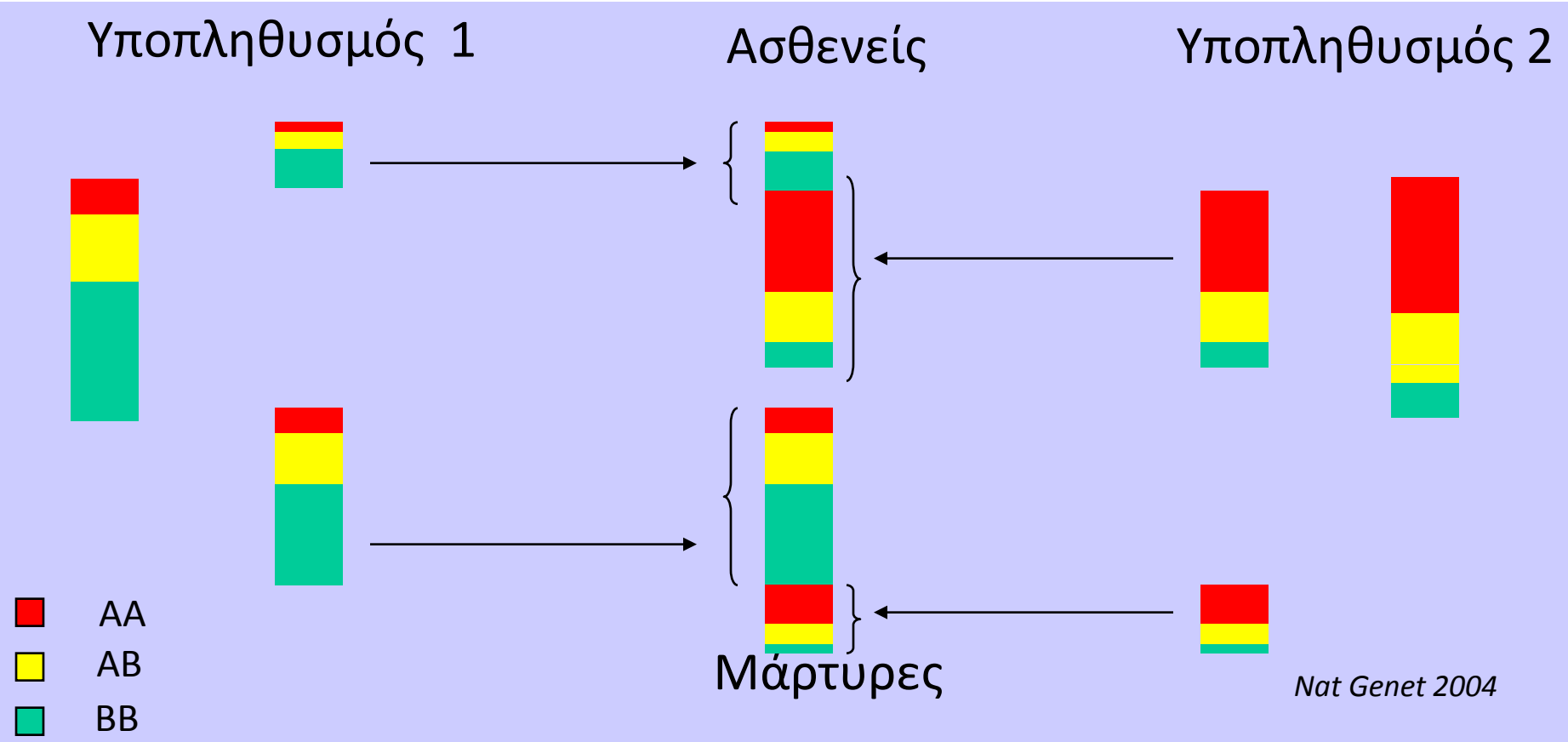
**Είναι ο πληθυσμός μας κατάλληλος ?**

1. Μάρτυρες
2. Αποφυγή επιλογής ασθενών και μαρτύρων
3. Σύνθεση πληθυσμού

# Η ακατάλληλη σύνθεση του πληθυσμού είναι κρίσημη

## Υποθέσεις

Διαφορετική συχνότητα του AA γοντύπου στους δυο υποπληθυσμούς;  
Διαφορετική συχνότητα της νόσου στους δύο υποπληθυσμούς



# Οι μελέτες γενετικής συσχέτισης βασίζονται στα SNPs

**Candidate gene approach (Hypothesis driven method)**

Genome-wide approach (agnostic approach)

**Πόσο κατάλληλη είναι η ανάλυση και η ερμηνεία?**

1. Διόρθωση για πολλαπλές στατιστικές αναλύσεις

(10 SNPs →  $p < 0.05/10 = 0.005$ )

( $10^3$  SNPs →  $p < 0.00005$ )

( $10^5$  SNPs →  $p < 0.0000005$ )

2. Επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων

3. Ετερογένεια



# Οι μελέτες γενετικής συσχέτισης βασίζονται στα SNPs

**Candidate gene approach (Hypothesis driven method)**

Genome-wide approach (agnostic approach)

**Είναι το δείγμα του πληθυσμού επαρκές (POWER)?**

1. Συχνότητα του minor αλληλίου
2. Αναμενόμενο OR και επίπεδο σημαντικότητας

$\alpha$	Susceptibility allele frequency in controls					
	1%	5%	10%	20%	30%	40%
0.05	13 599	2866	1533	886	694	623
0.01	19 258	4058	2171	1255	982	883
0.001	27 055	5702	3051	1763	1380	1240
$5 \times 10^{-5}$	36 869	7770	4157	2403	1881	1690
$5 \times 10^{-8}$	58 678	12 366	6617	3825	2994	2690

Numbers indicate sample size needed to detect significant association (power=90%) for different values of  $\alpha$ , assuming allelic odds ratio of 1.3, given differing allele frequencies for predisposing allele or haplotype. Assumptions are same as for table 3.

**Table 4: Effect of differing statistical significance levels on sample size** *Hattersley AT, et al Lancet 2005*

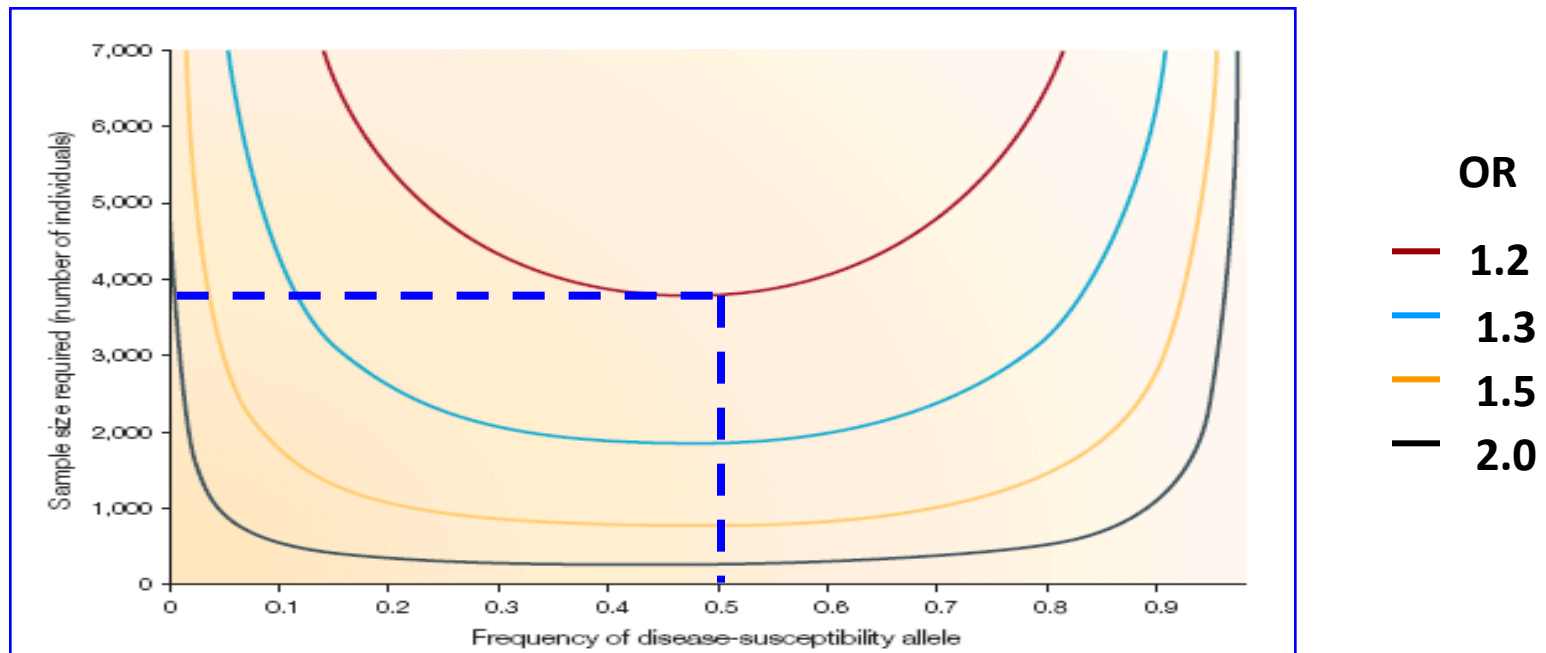
# Οι μελέτες γενετικής συσχέτισης βασίζονται στα SNPs

**Candidate gene approach (Hypothesis driven method)**

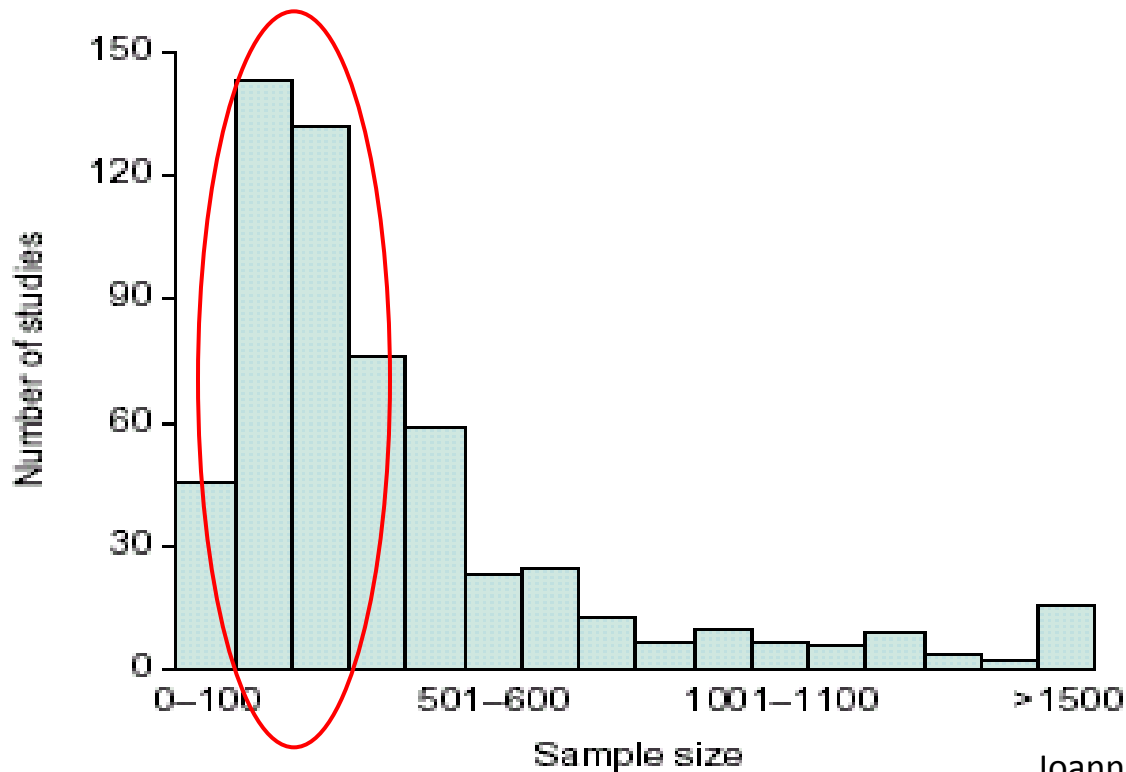
Genome-wide approach (agnostic approach)

**Είναι το δείγμα του πληθυσμού επαρκές (POWER)?**

1. Συχνότητα του minor αλληλίου
2. Αναμενόμενο OR και επίπεδο σημαντικότητας

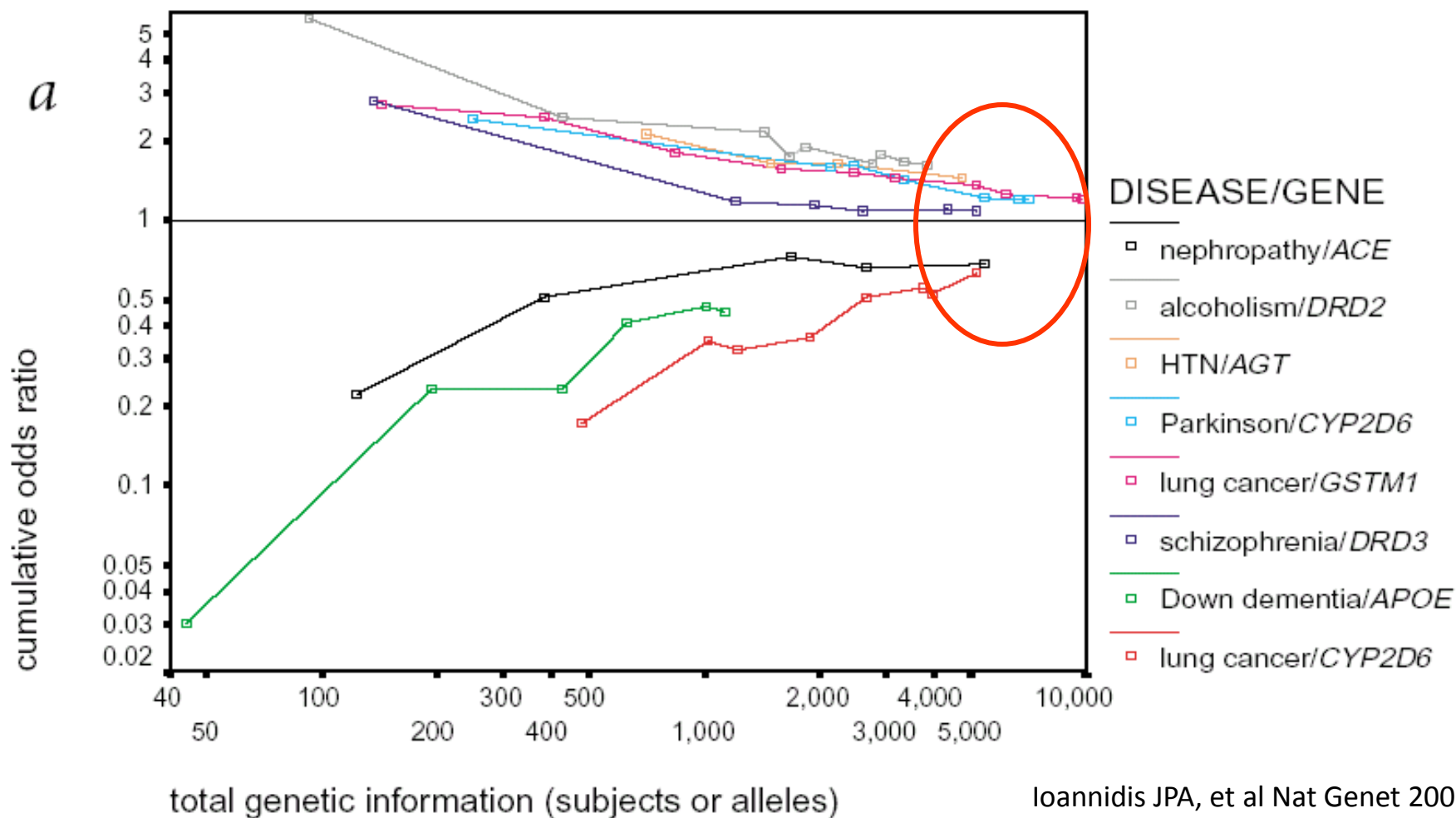


# Οι μελέτες συσχέτισης για υποψήφια γονίδια είχαν μικρό αριθμό ασθενών μέχρι πρόσφατα



Ioannidis JPA, Trends Mol Med 2003

# Η αναμενόμενη επίδραση των υποψηφίων γονιδίων είναι μικρή (OR of 1.1-1.5)



# Οι μελέτες γενετικής συσχέτισης βασίζονται στα SNPs

**Candidate gene approach (Hypothesis driven method)**

Genome-wide approach (agnostic approach)

**Είναι το δείγμα του πληθυσμού επαρκές (POWER)?**

1. Συχνότητα του minor αλληλίου
2. Αναμενόμενο OR και επίπεδο σημαντικότητας

**Πως αντιμετωπίζεται αυτό το πρόβλημα?**

1. Μετα-αναλύσεις
2. Δημιουργία διεθνών ομάδων μελέτης (consortia)

# Οι μελέτες γενετικής συσχέτισης βασίζονται στα SNPs

**Candidate gene approach (Hypothesis driven method)**

Genome-wide approach (agnostic approach)

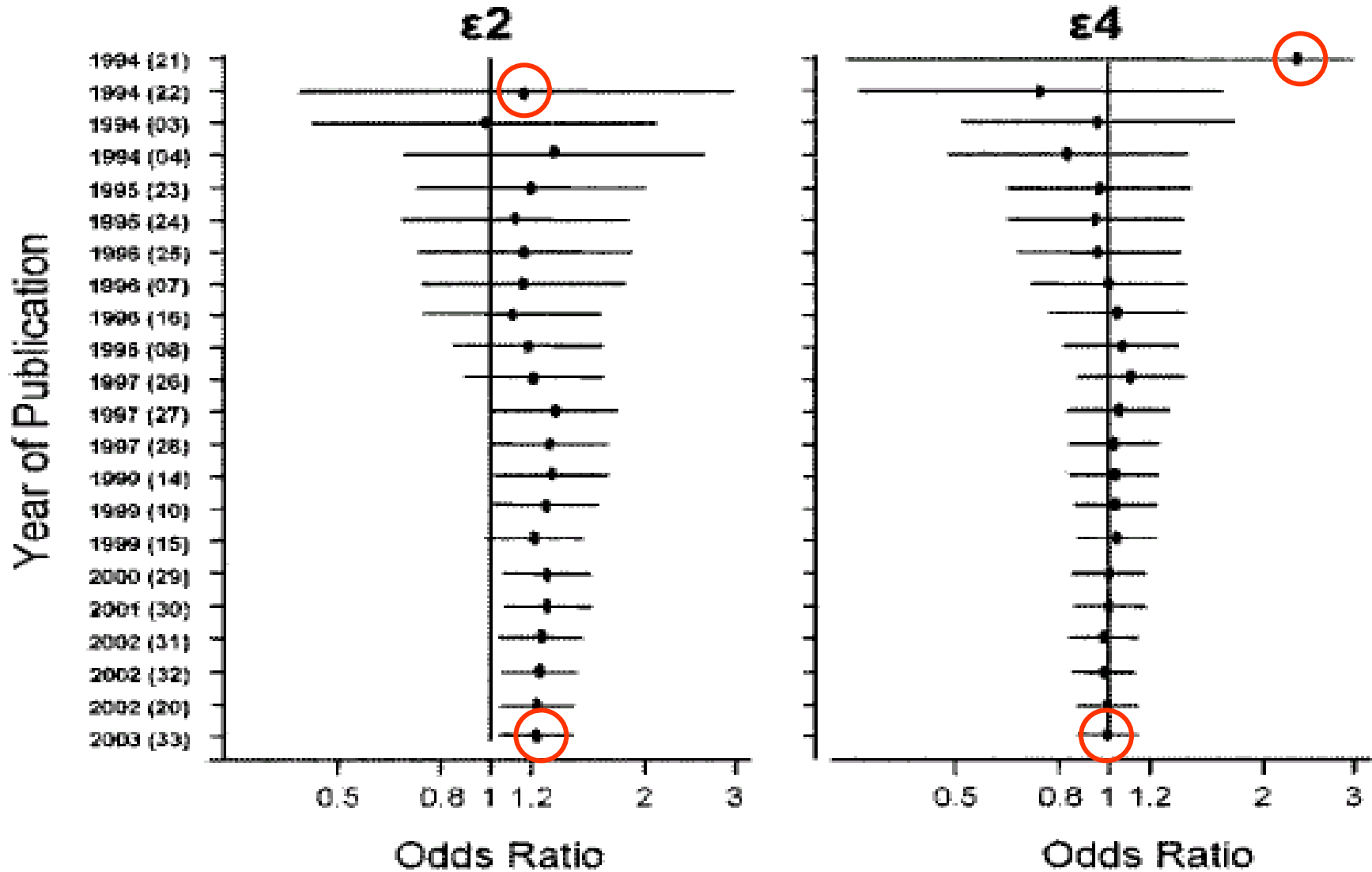
**Είναι το δείγμα του πληθυσμού επαρκές (POWER)?**

1. Συχνότητα του minor αλληλίου
2. Αναμενόμενο OR και επίπεδο σημαντικότητας

**Πως αντιμετωπίζεται αυτό το πρόβλημα?**

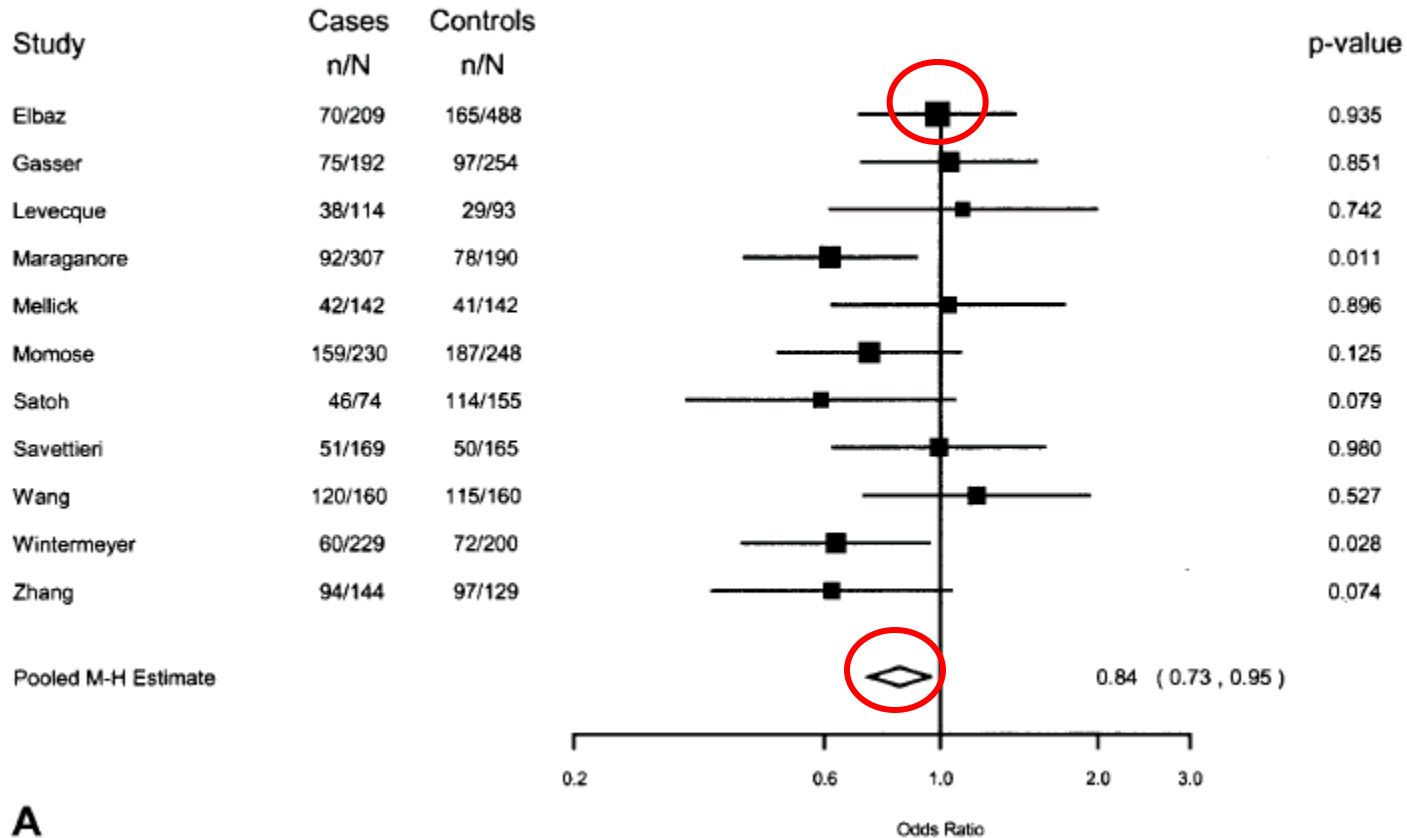
1. Μετα-αναλύσεις
2. Δημιουργία διεθνών ομάδων μελέτης (consortia)

# Μετα-ανάλυση για το ρόλο των αληθίων της ΑΡΟΕ στην παθογένεια της ΡD



# Μετα-ανάλυση για το ρόλο των αληλίων του UCHL-1 στην παθογένεια της PD

Odds Ratio Estimates with 95% confidence intervals



A

Odds Ratio Estimates with 95% confidence intervals



# Μετα-ανάλυση για το ρόλο των γονοτύπων της PON-1 στην παθολογία της PD

Race	Contrast	Fixed effects OR (95%ci)	P-value Q-test	I <sup>2</sup> (%)	P-value U-test	Random effects OR (95%ci)
All	M vs L	1.32(1.10-1.59)	0.20	35	<0.01	n.a
	MM vs LM+LL	1.34(0.92-1.94)	0.46	0	0.13	n.a
	MM vs LL	1.64(1.10-2.46)	0.29	0	0.02	n.a
	MM+LM vs LL	1.45(1.13-1.86)	0.20	35	<0.01	n.a.
Caucasian	M vs L	1.34(1.11-1.62)	0.12	53	<0.01	1.36(1.03-1.79)
	MM vs LM+LL	1.34(0.92-1.95)	0.28	0	0.12	n.a.
	MM vs LL	1.66(1.10-2.49)	0.16	45	0.02	1.70(0.99-2.94)
	MM+LM vs LL	1.50(1.16-1.95)	0.14	49	<0.01	n.a.
Asian	M vs L	1.07(0.52-2.20)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	MM vs LM+LL	1.00(0.06-15.99)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	MM vs LL	1.01(0.06-16.15)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	MM+LM vs LL	1.08(0.51-2.30)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

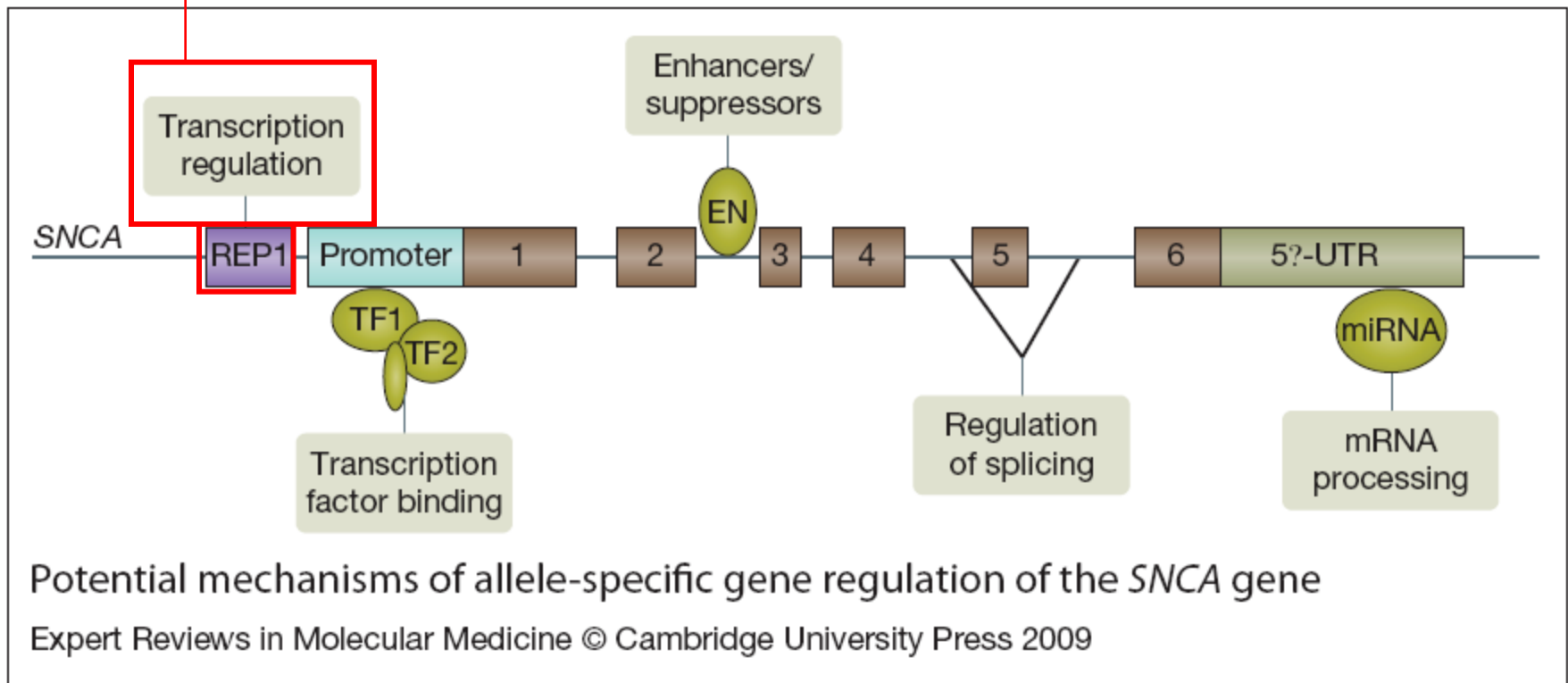
# Μετα-ανάλυση για το ρόλο των γονοτύπων της PON-1 στην παθογένεια της PD

Race	Contrast	Fixed effects OR (95%ci)	P-value Q-test	I <sup>2</sup> (%)	P-value U-test	Random effects OR (95%ci)
All	M vs L	<b>1.32(1.10-1.59)</b>	0.20	35	<0.01	n.a
	MM vs LM+LL	1.34(0.92-1.94)	0.46	0	0.13	n.a
	MM vs LL	1.64(1.10-2.46)	0.29	0	0.02	n.a
	MM+LM vs LL	1.45(1.13-1.86)	0.20	35	<0.01	n.a.
Caucasian	M vs L	<b>1.34(1.11-1.62)</b>	0.12	53	<0.01	1.36(1.03-1.79)
	MM vs LM+LL	1.34(0.92-1.95)	0.28	0	0.12	n.a.
	MM vs LL	1.66(1.10-2.49)	0.16	45	0.02	1.70(0.99-2.94)
	MM+LM vs LL	1.50(1.16-1.95)	0.14	49	<0.01	n.a.
Asian	M vs L	<b>1.07(0.52-2.20)</b>	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	MM vs LM+LL	1.00(0.06-15.99)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	MM vs LL	1.01(0.06-16.15)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	MM+LM vs LL	1.08(0.51-2.30)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

# Ο κρίσιμος ρόλος των consortia στις μελέτες συσχέτισης

Η ιστορία του Rep1 πολυμορφισμού του γονιδίου SNCA

Δινουκλεοτιδικός πολυμορφισμός



# Ο κρίσιμος ρόλος των consortia στις μελέτες συσχέτισης

## Η ιστορία του Rep1 πολυμορφισμού του γονιδίου SNCA

536

G.M. HADJIGEORGIOU ET AL.

**TABLE 1.** Allele frequencies of  $\alpha$ -synuclein Rep1 polymorphism and genotypes according to possession of allele 2

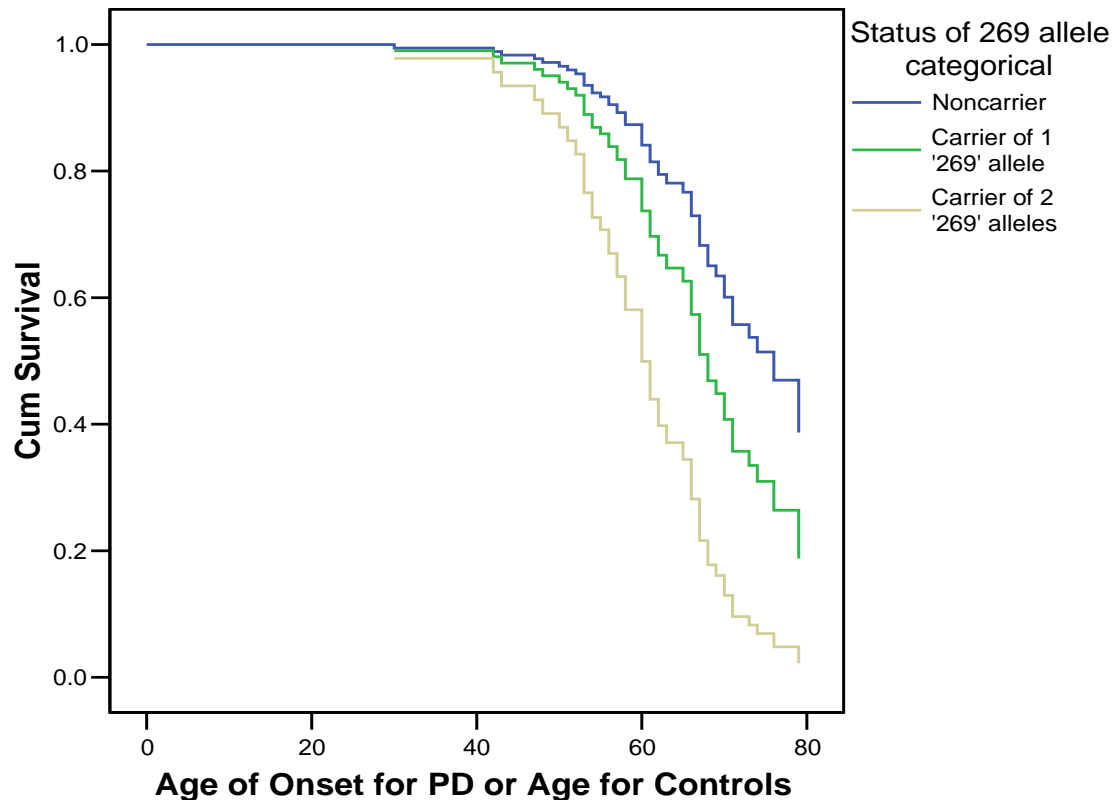
	Rep1 allele (%)						Rep1 genotype according to carriage of Rep1 allele 2			P
	-2	-1	0	1	2	3	2/-	-/-	OR (95% CI)	
Controls (n = 186)	0 (0.0)	3 (0.8)	117 (31.4)	231 (62.1)	19 (5.1)	2 (0.5)	18 (9.7)	168 (90.3)	Reference	
PD patients (n = 178)	1 (0.3)	3 (0.8)	76 (21.3)	215 (60.4)	59 (16.6)	2 (0.6)	46 (25.8)	132 (74.2)	3.25 (1.80–5.87)	<0.001
Men (n = 106)	0 (0.0)	1 (0.5)	44 (20.7)	130 (61.3)	36 (17.0)	1 (0.5)	27 (25.5)	79 (74.5)	3.25 (1.48–7.12)	0.003
Women (n = 72)	1 (0.7)	2 (1.4)	32 (22.2)	85 (59.0)	23 (16.0)	1 (0.7)	19 (26.4)	53 (73.6)	3.27 (1.33–8.04)	0.01
LOPD (n = 157)	1 (0.3)	3 (0.9)	70 (44.6)	192 (29.3)	48 (15.2)	0 (0.0)	37 (23.6)	120 (76.4)	2.88 (1.57–5.30)	0.001

The ORs and 95% CIs for PD men and women were calculated with men and women controls respectively as the reference category. 2/-, carriers of at least one Rep1 allele 2; -/-, noncarriers of Rep1 allele 2.

# Ο κρίσιμος ρόλος των consortia στις μελέτες συσχέτισης

Η ιστορία του Rep1 πολυμορφισμού του γονιδίου SNCA

Survival Function for patterns 1 - 3



# Ο κρίσιμος ρόλος των consortia στις μελέτες συσχέτισης

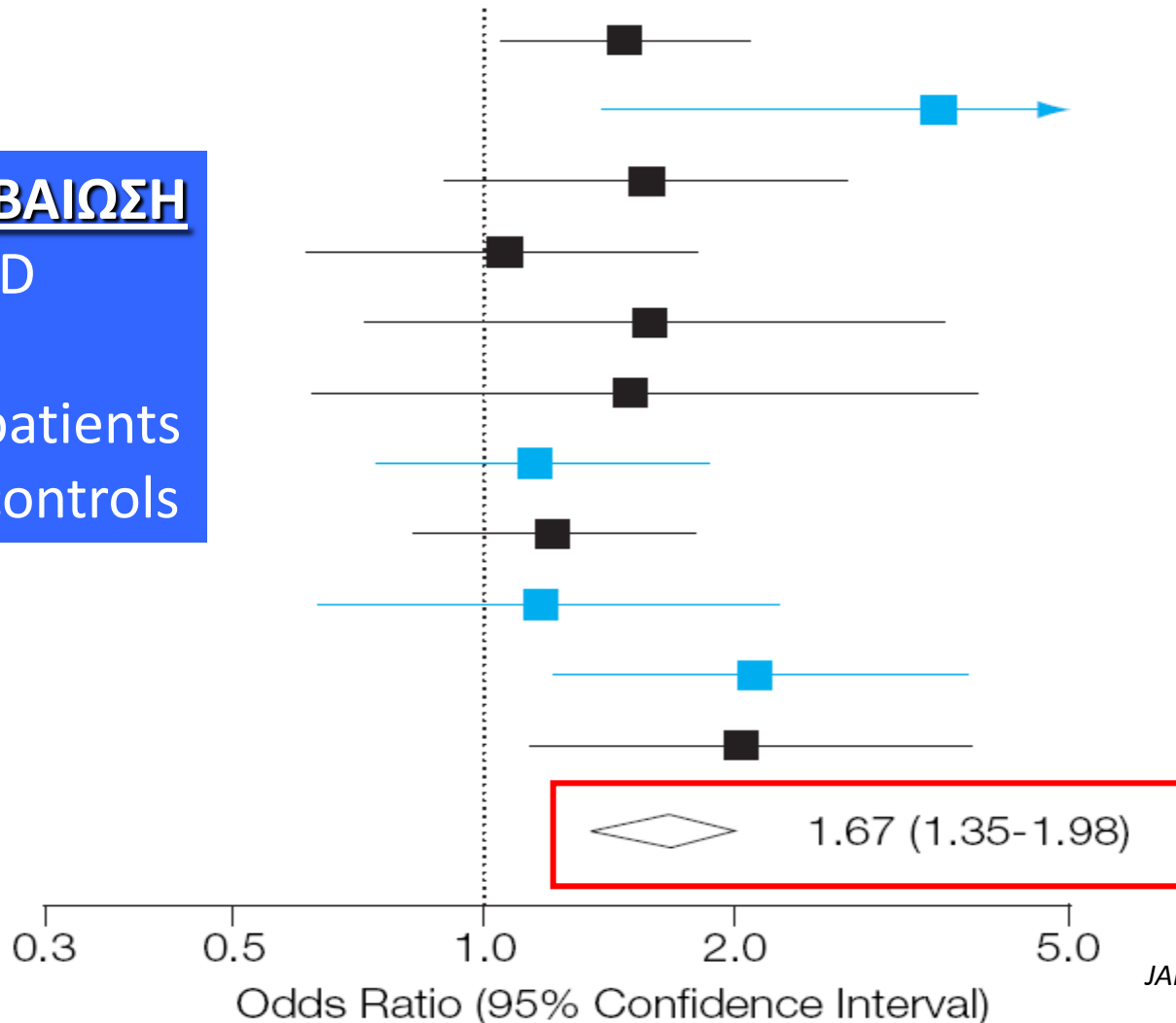
Η ιστορία του Rep1 πολυμορφισμού του γονιδίου SNCA

## ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΣΗ

GEO-PD

2692 patients

2652 controls

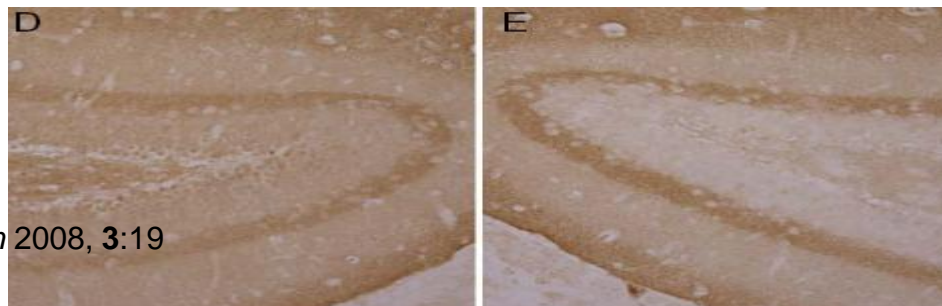
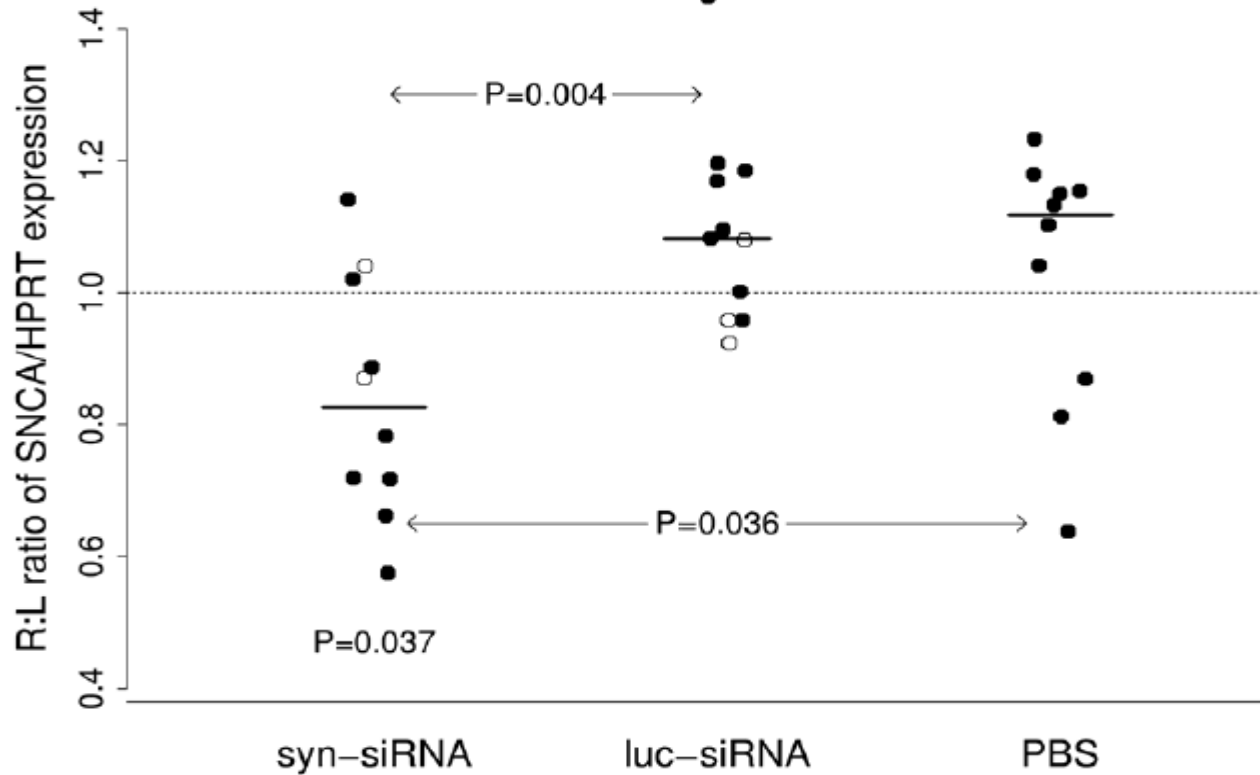


# Ο κρίσιμος ρόλος των consortia στις μελέτες συσχέτισης

Η ιστορία του Rep1 πολυμορφισμού του γονιδίου SNCA

Γιατί αυτό το εύρημα είναι σημαντικό ?

# Επηρεάζοντας την έκφραση του γονιδίου της SNCA δυνατόν να οδηγήσει σε νέα φάρμακα





# Οι μελέτες γενετικής συσχέτισης βασίζονται στα SNPs

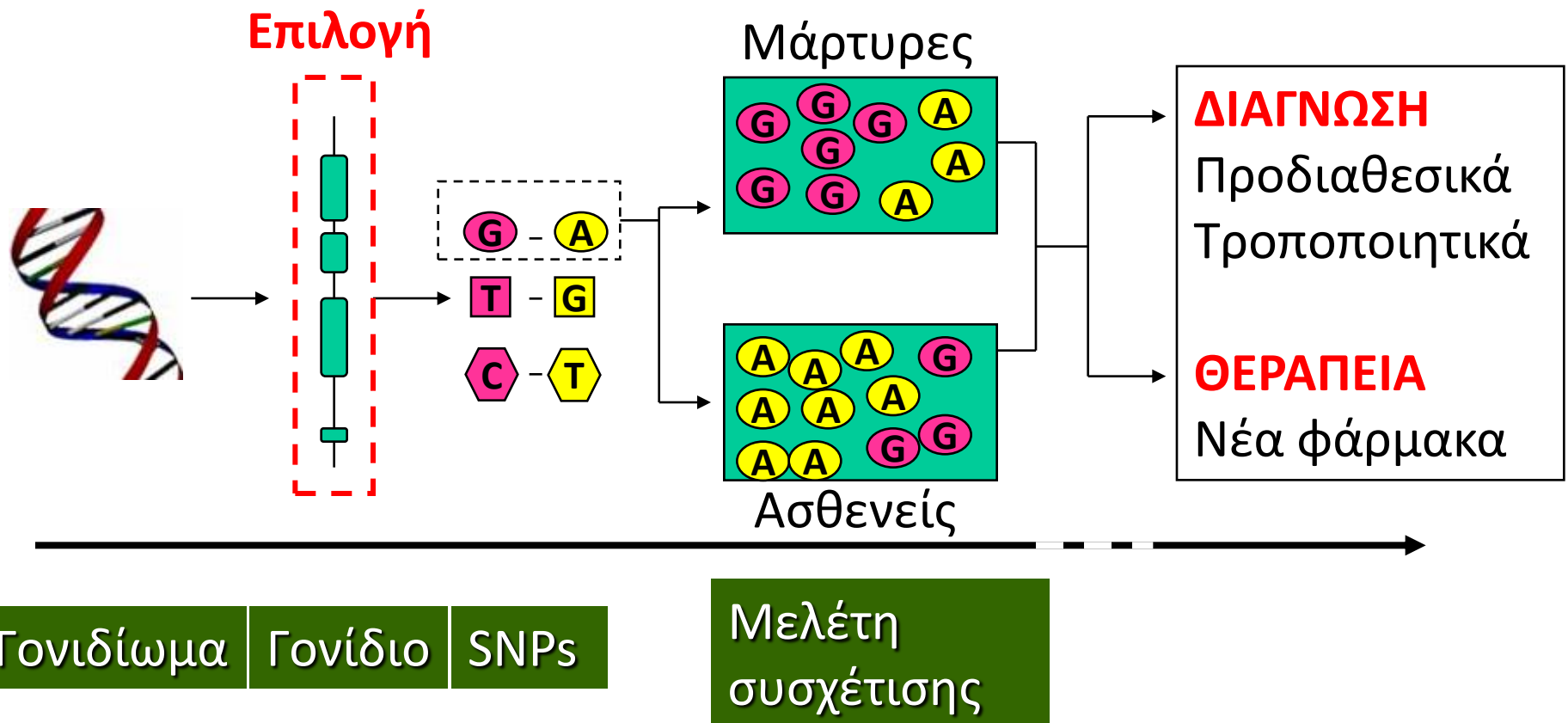
**Candidate gene approach (Hypothesis driven method)**

Genome-wide approach (agnostic approach)

# Οι μελέτες γενετικής συσχέτισης βασίζονται στα SNPs

**Candidate gene approach (Hypothesis driven method)**

Genome-wide approach (agnostic approach)





A database for Parkinson's disease genetic association studies developed by  
Massachusetts General Hospital/Harvard Medical School,  
The Michael J. Fox Foundation and the Alzheimer Research Forum

### The Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research

Research  
News & Events  
Funding Programs  
About

### Alzheimer Research Forum

Current Papers  
ARF Recommends  
Research News

## PDGENE - PUBLISHED PD CANDIDATE GENES

[BACK](#) [SEARCH](#) [METHODS](#) [DISCLAIMER](#) [CREDITS](#)

*Updated 27 September 2009*

**Chromosome:** [1](#) [2](#) [3](#) [4](#) [5](#) [6](#) [7](#) [8](#) [9](#) [10](#) [11](#) [12](#) [13](#)  
[14](#) [15](#) [16](#) [17](#) [18](#) [19](#) [20](#) [21](#) [22](#) [X](#) [Y](#) **\*New\*MT**

**Gene:**  [Go](#)

**Protein:**  [Go](#)

**Polymorphism:**  [Go](#)

**Study:**  [Go](#)

**Keyword:**  [Go](#)

[GWAS and other large-scale association studies](#)

[Display, print, and download PDGene database content](#)

The PDGene database aims to provide a comprehensive, unbiased and regularly updated collection of genetic association studies performed on Parkinson's disease (PD) phenotypes. Eligible publications are identified following systematic searches of scientific literature databases, as well as the table of contents of journals in genetics, neurology, and psychiatry.

### PDGene Recent Updates

[Go](#)

### Top PDGene Results

[View Top Results](#) [Methods](#)

- [GBA](#)
- [LRRK2](#)
- [SNCA](#)
- [USP24](#)
- [MAPT/STH](#)
- [BDNF](#)
- [MAOB](#)
- [PDXK](#)
- [SLC6A3](#)
- [DRD2](#) [\[see more\]](#)

### PDGene Stats

Studies: 797  
Genes: 527  
Polymorphisms: 2261

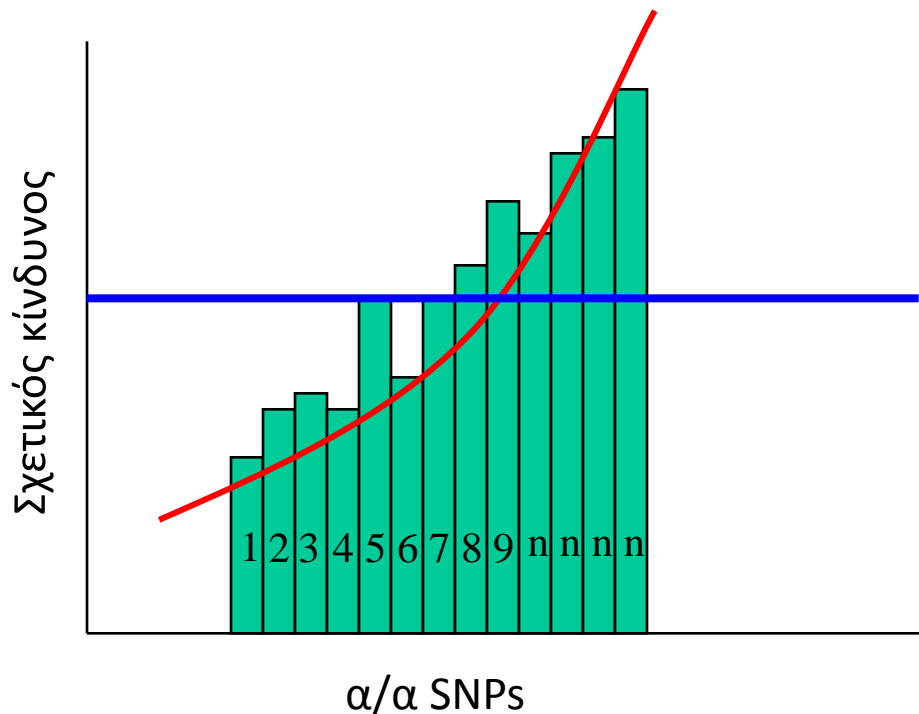
### PDGene Related Links

# Ποιά η συμβολή των SNPs στην προδιάθεση για PD

Ένα SNP ► 1-8% κινδύνου νόσου

Πολλά SNPs ► 20-70% κινδύνου νόσου

Trends Mol Med 2003



# Ποιά η συμβολή των SNPs στην προδιάθεση για PD

Ένα SNP



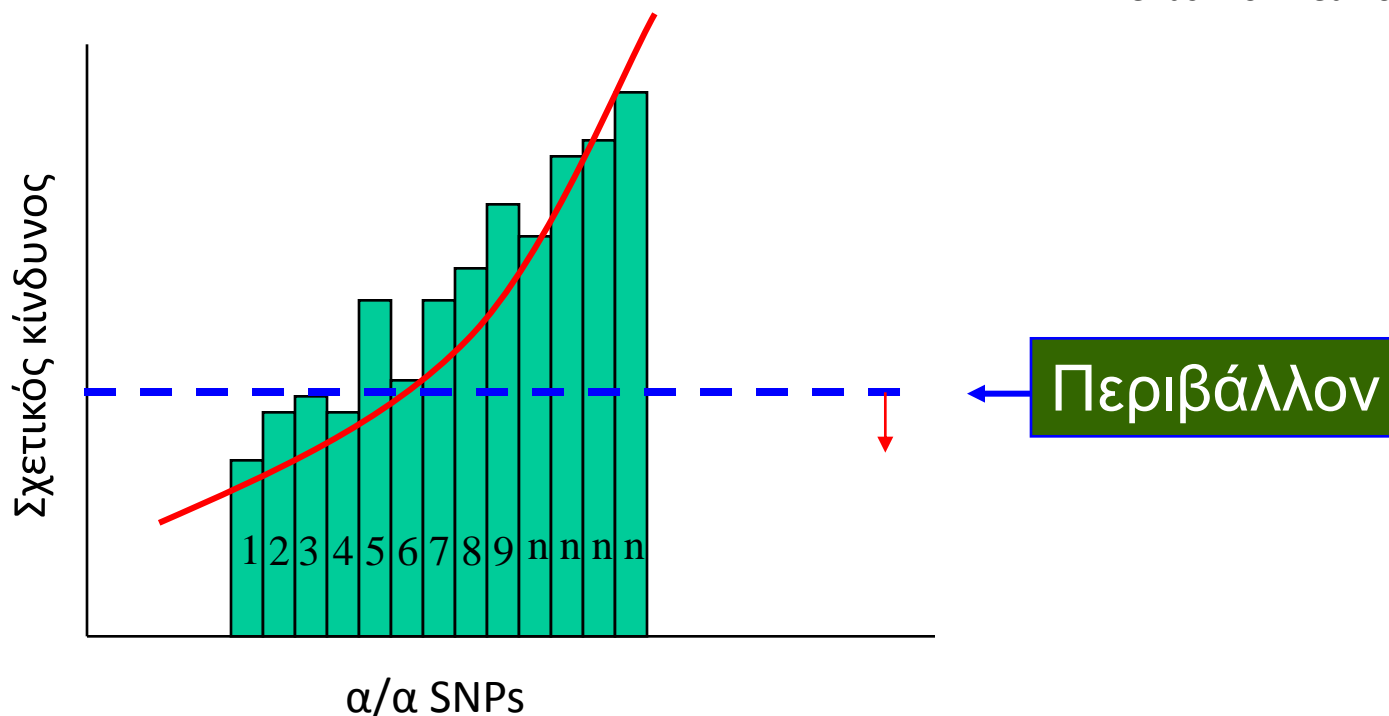
1-8% κινδύνου νόσου

Πολλά SNPs



20-70% κινδύνου νόσου

Trends Mol Med 2003



# Πόσους SNPs ψάχνουμε ;

## Number of Risk Alleles Needed to Produce a Sibling Relative Risk of 1.5, 2.0, or 3.0.\*

Relative Risk Per Allele	Sibling Relative Risk		
	1.5	2.0	3.0
		<i>no. of risk alleles</i>	
1.10	203–507	347–867	550–1374
1.20	51–135	87–231	138–367

\* The number of risk alleles was calculated over a range of allele frequencies (10 to 90%); the minimum and maximum numbers are presented. All alleles were assumed to have the same frequency and relative risk and to be independent.

# Οι μελέτες γενετικής συσχέτισης βασίζονται στα SNPs

**Candidate gene approach (Hypothesis driven method)**

**Genome-wide approach (agnostic approach)**

# Οι μελέτες γενετικής συσχέτισης βασίζονται στα SNPs

Candidate gene approach (Hypothesis driven method)

## Genome-wide approach (agnostic approach)

### Παράγοντες που επηρέασαν την εξάπλωση των GWAS

- Εκτενής κατάλογος SNPs για όλο το γονιδιόμα (HapMap)
- Τεχνολογία για ανίχνευση γονοτύπων SNPs (Affimetrix, Illumina, Invader)
- Μείωση κόστους
- Ανάπτυξη μεθόδων στατιστικής ανάλυσης
- Μεγάλος αριθμός δειγμάτων



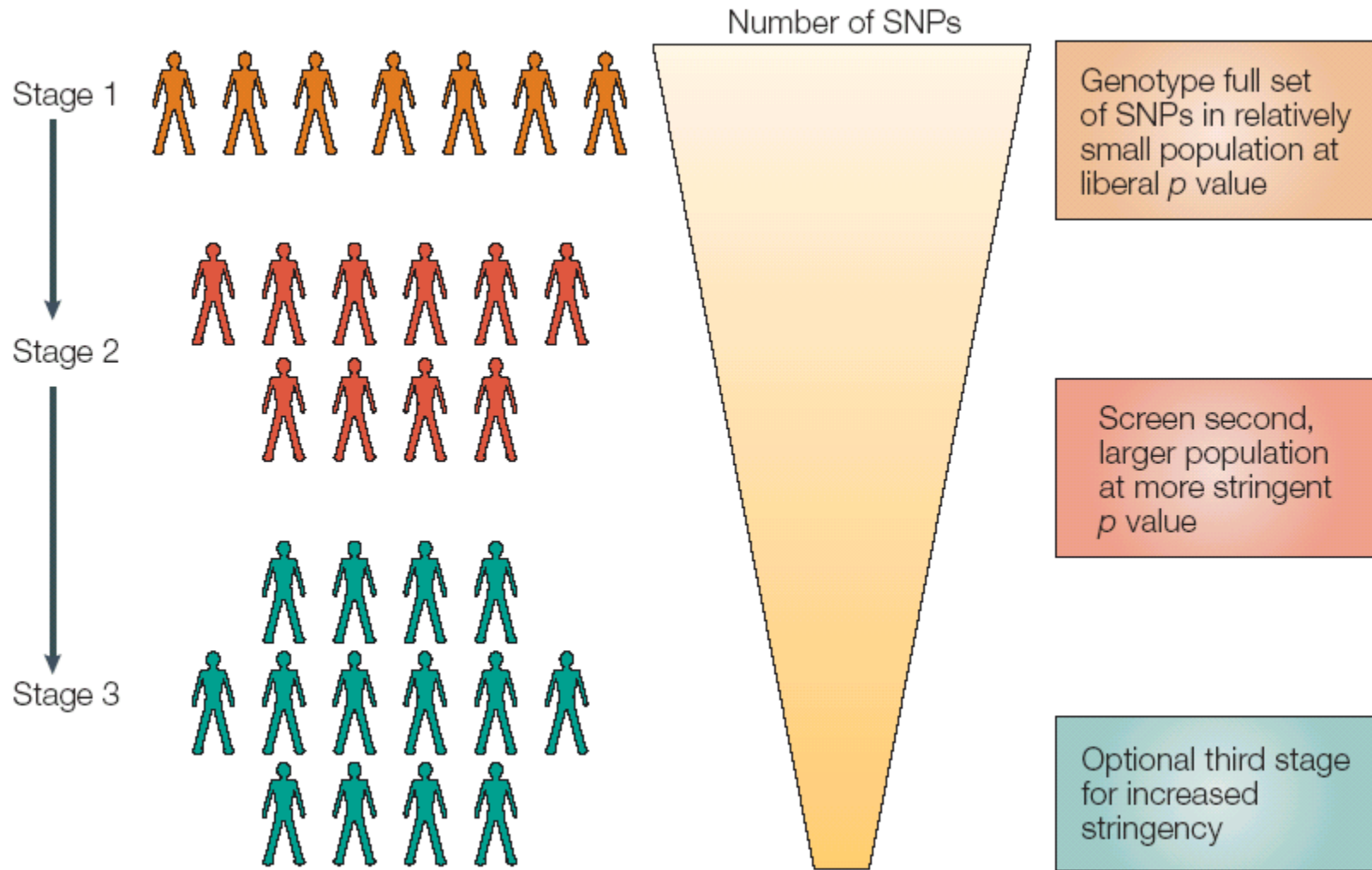
# Οι μελέτες γενετικής συσχέτισης βασίζονται στα SNPs

Candidate gene approach (Hypothesis driven method)

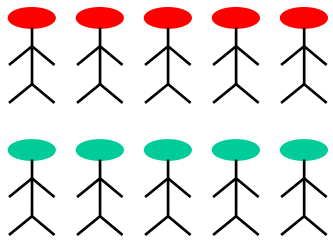
**Genome-wide approach (agnostic approach)**

**Σταδιακή μελέτη και ανάλυση**

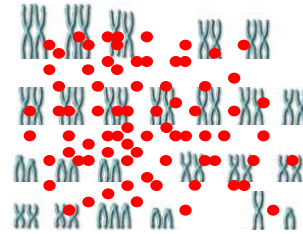
# Σταδιακή ανάλυση για εξοικονόμηση χρόνου και χρήματος



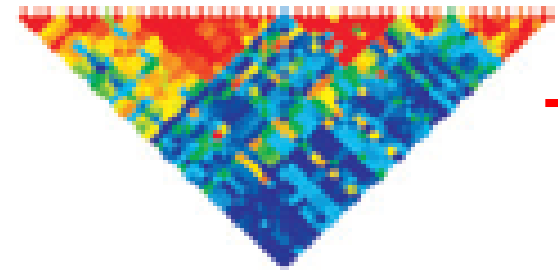
## Δείγμα (>1000)



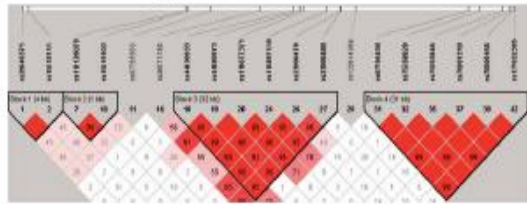
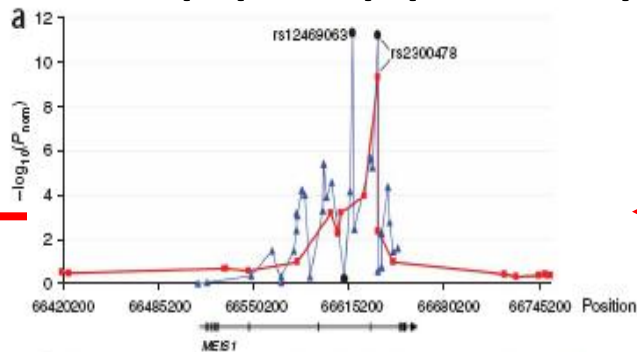
## Microarray-based SNP genotyping (0,5N)



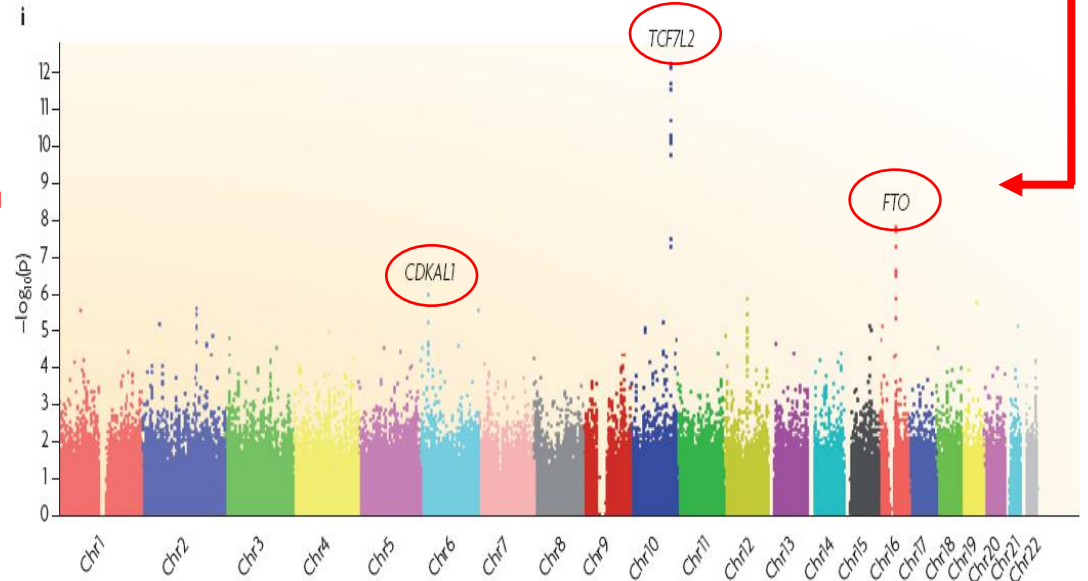
## Δημιουργία απλοτύπων



## Λεπτομερέστερη ανάλυση



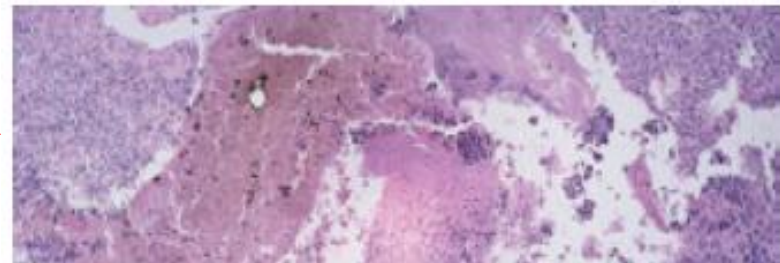
## Ανίχνευση σημάτων συσχέτισης



## Επιβεβαίωση (candidate approach)

Genotypes	CC	AA	CA	Total
Cases observed	59	27	98	184
Controls observed	60	89	36	185
Total	119	116	134	369

## Επιβεβαίωση (πειραματόζωα)



# Οι μελέτες γενετικής συσχέτισης βασίζονται στα SNPs

Candidate gene approach (Hypothesis driven method)

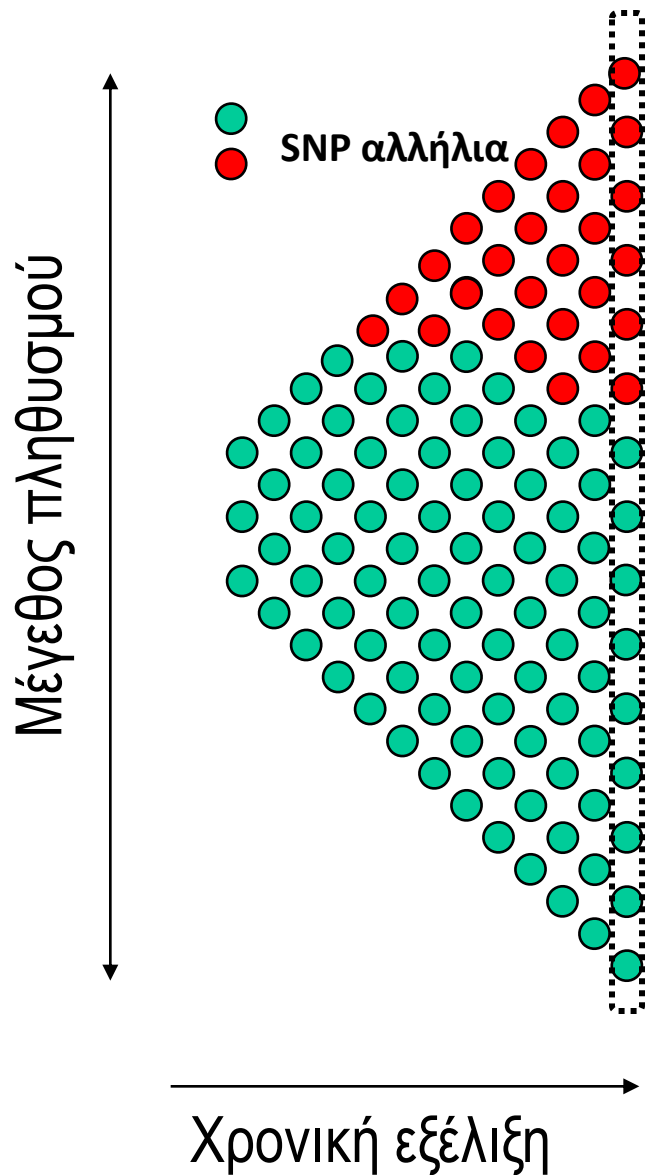
**Genome-wide approach (agnostic approach)**

**Σταδιακή μελέτη και ανάλυση**

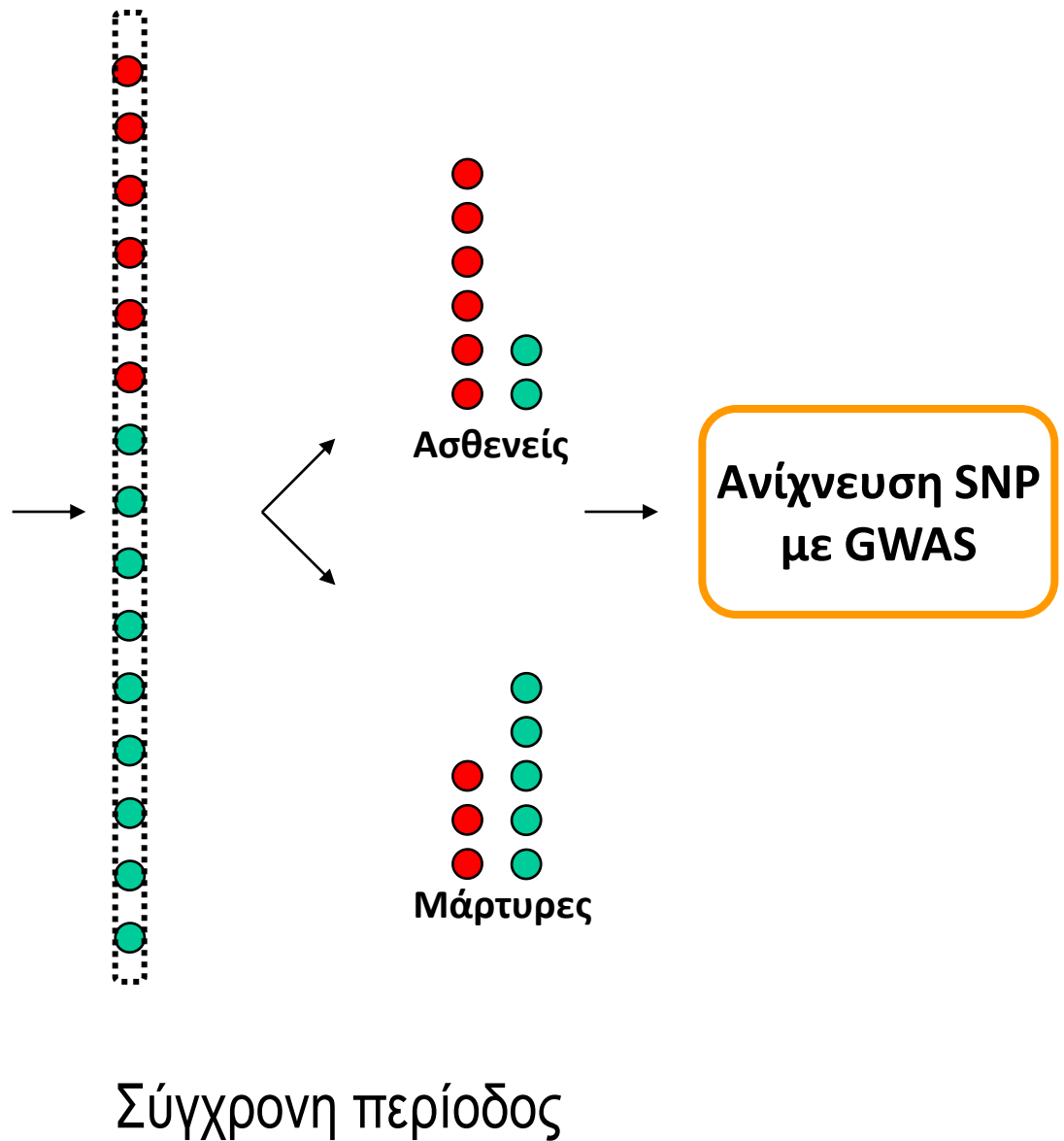
Το μεγαλύτερο μειονέκτημα των GWAS είναι η αδυναμία να ανιχνεύσουν τα σπάνια αλληλία (rare variant model)

Τα GWAS βασίζονται στο μοντέλο  
.....συχνό νόσημα – συχνά αλληλία.....

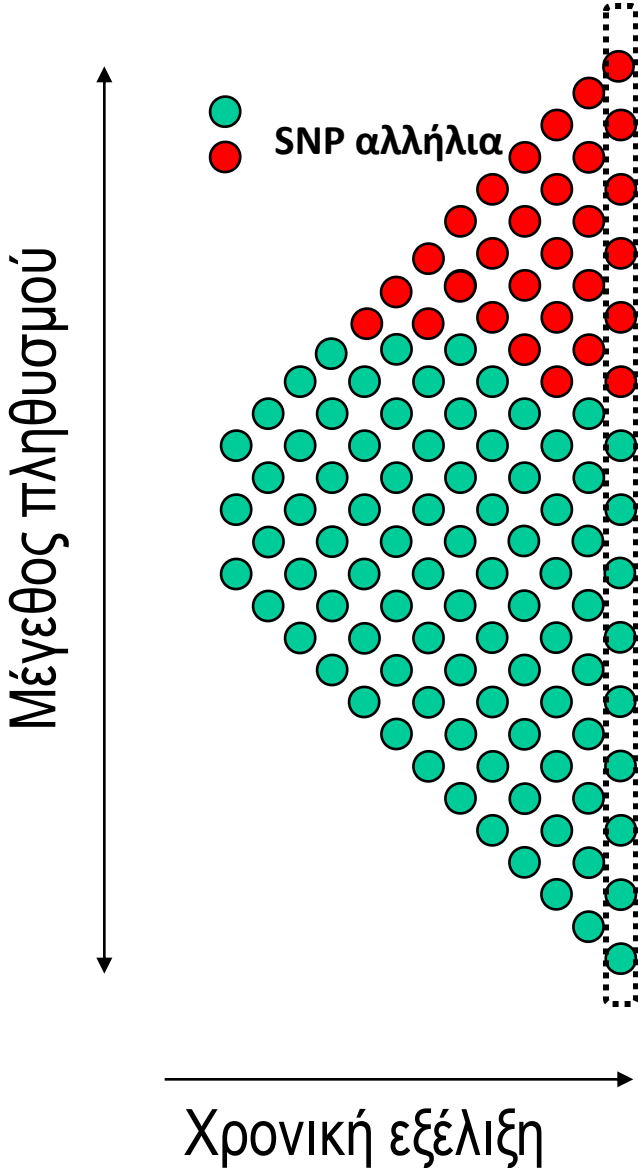
# Εξέλιξη κοινού SNP



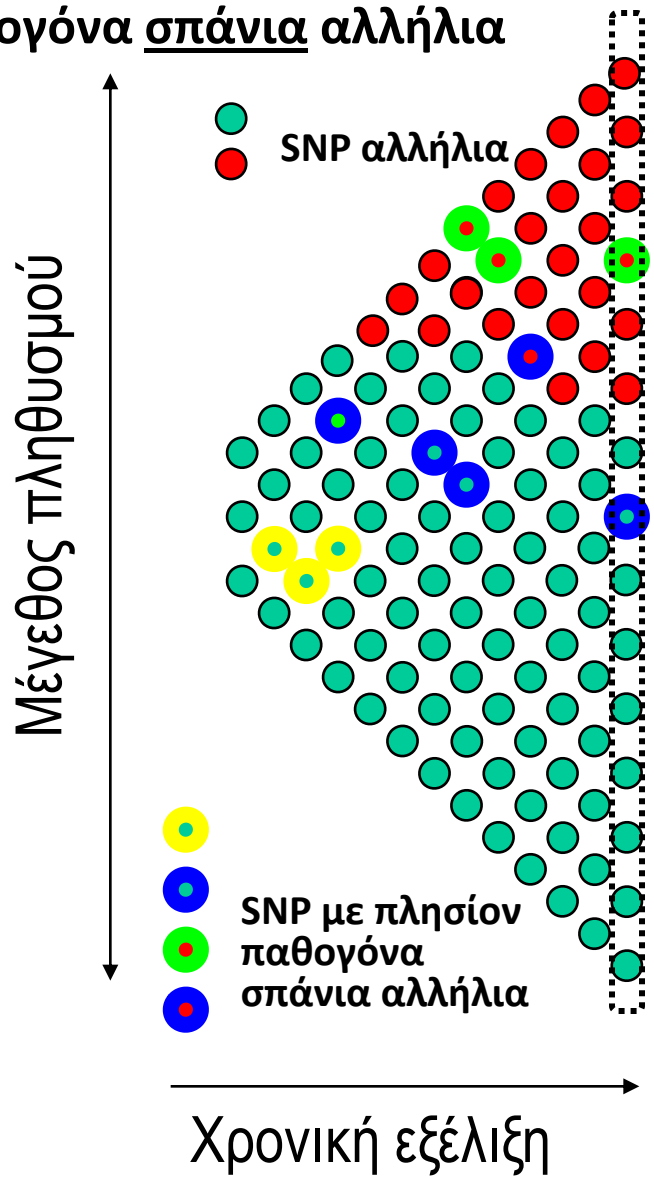
# Με τις GWAS ανιχνεύουμε κοινό SNP



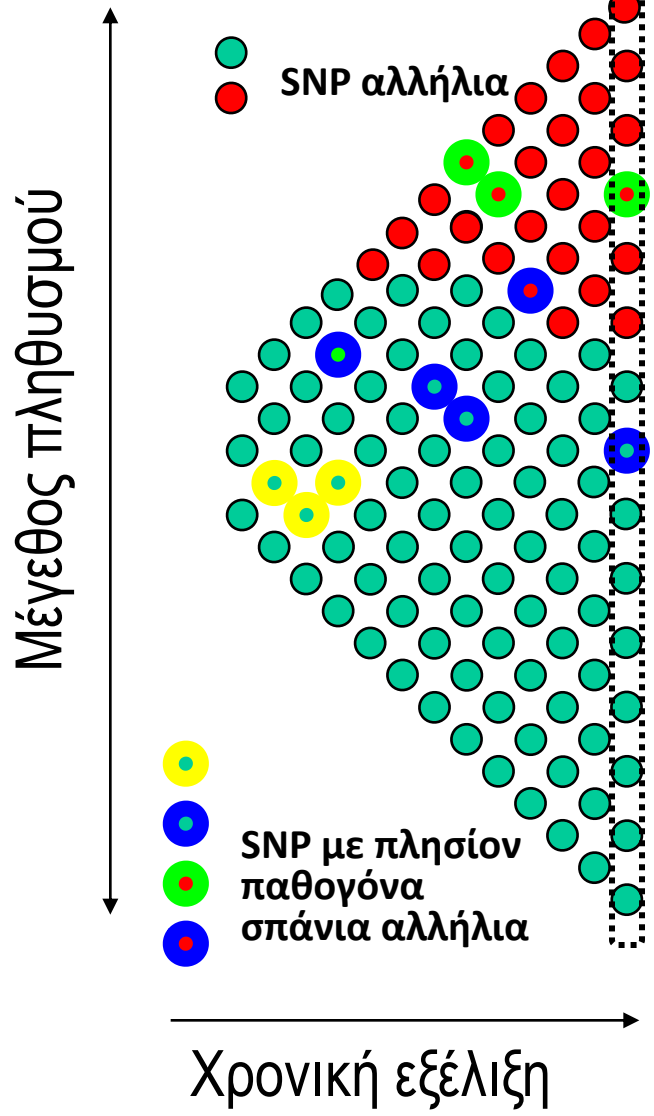
# Εξέλιξη κοινού SNP



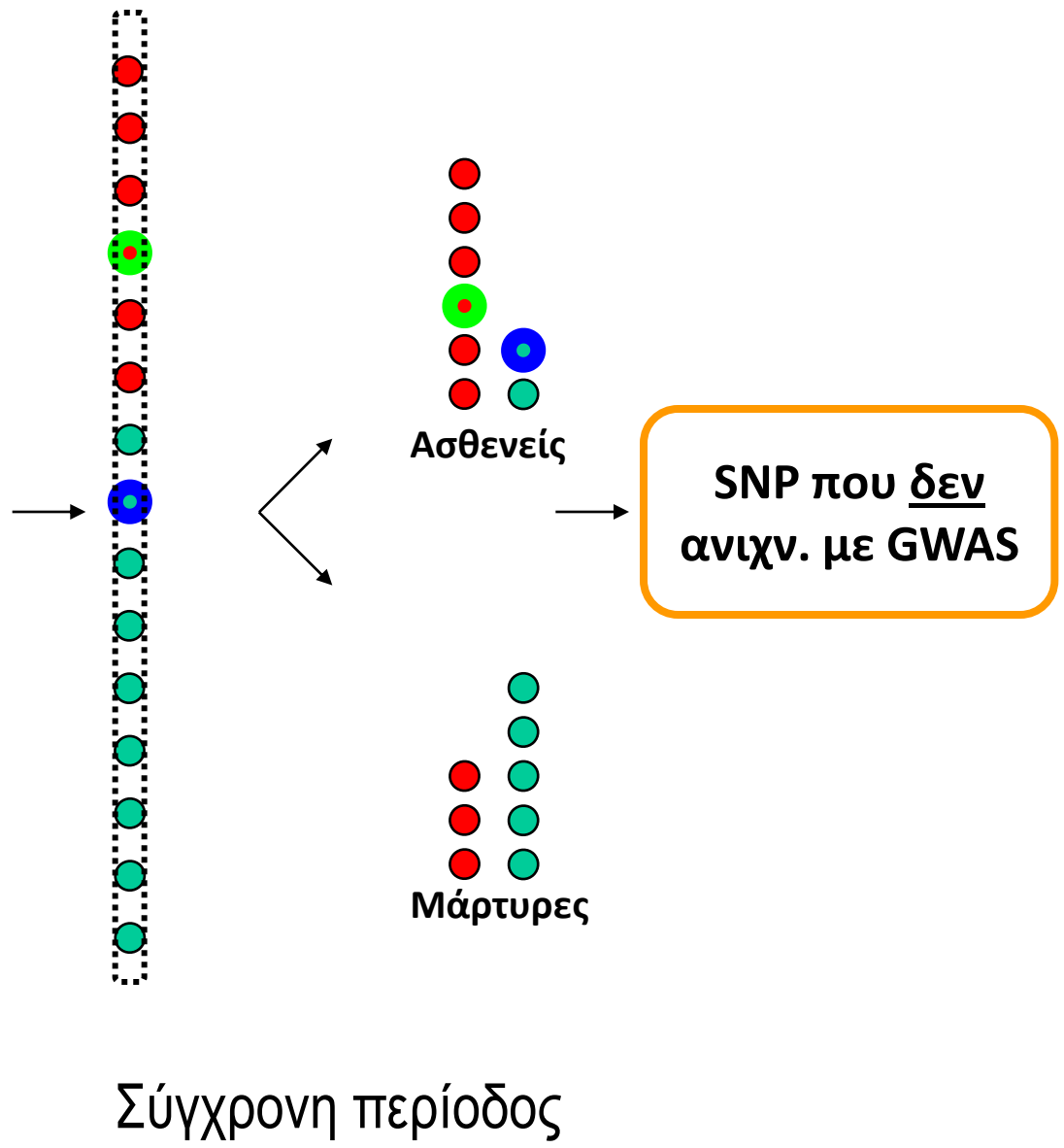
# Εξέλιξη κοινού SNP και πλησίον παθογόνα σπάνια αλλήλια



Εξέλιξη κοινού SNP και πλησίον παθογόνα σπάνια αλληλία



Με τις GWAS ανιχνεύουμε κοινό SNP





# Οι μελέτες γενετικής συσχέτισης βασίζονται στα SNPs

Candidate gene approach (Hypothesis driven method)

**Genome-wide approach (agnostic approach)**

**Σταδιακή μελέτη και ανάλυση**

**Επιτυχημένη εφαρμογή**

- Restless Legs Syndrome

**Αποτυχημένη εφαρμογή**

- Parkinson's disease

# Οι μελέτες γενετικής συσχέτισης βασίζονται στα SNPs

Candidate gene approach (Hypothesis driven method)

**Genome-wide approach (agnostic approach)**

**Σταδιακή μελέτη και ανάλυση**

**Επιτυχημένη εφαρμογή**

- **Restless Legs Syndrome**

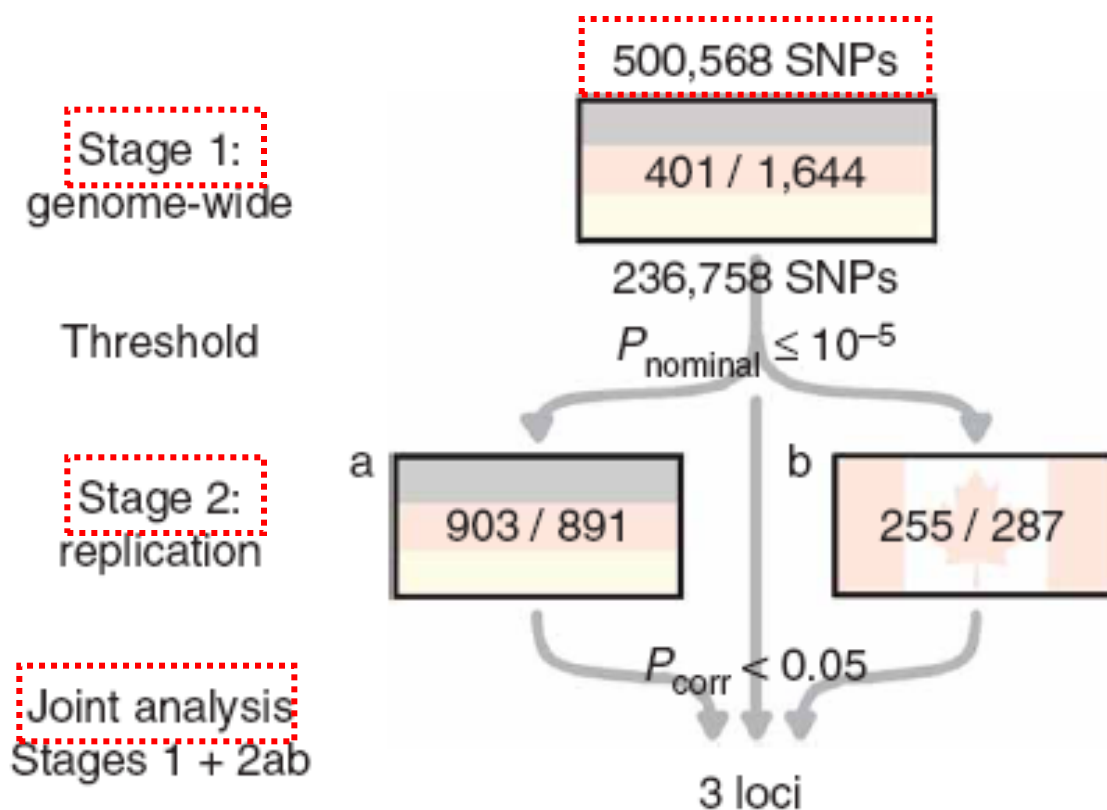
Αποτυχημένη εφαρμογή

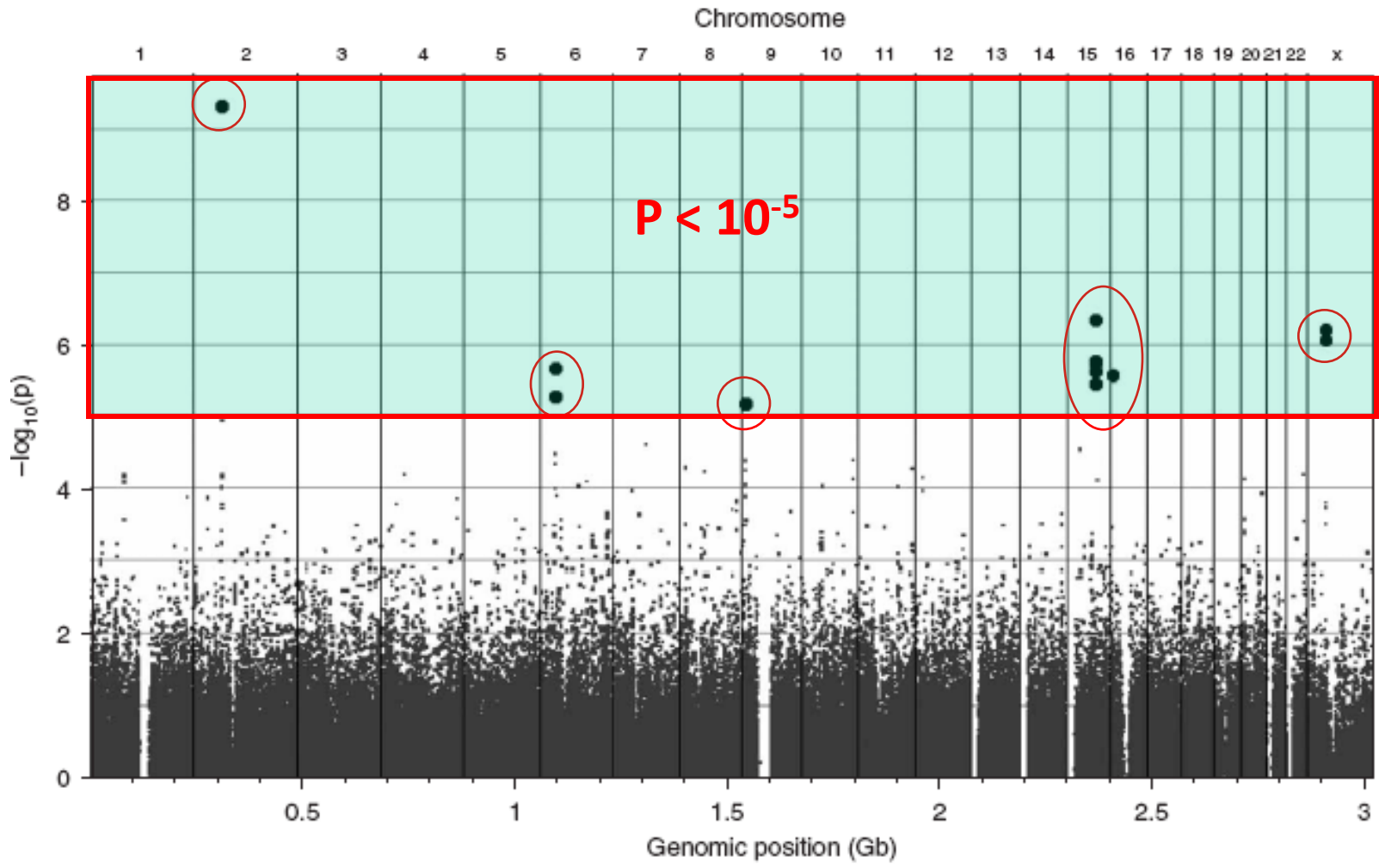
- Parkinson's disease

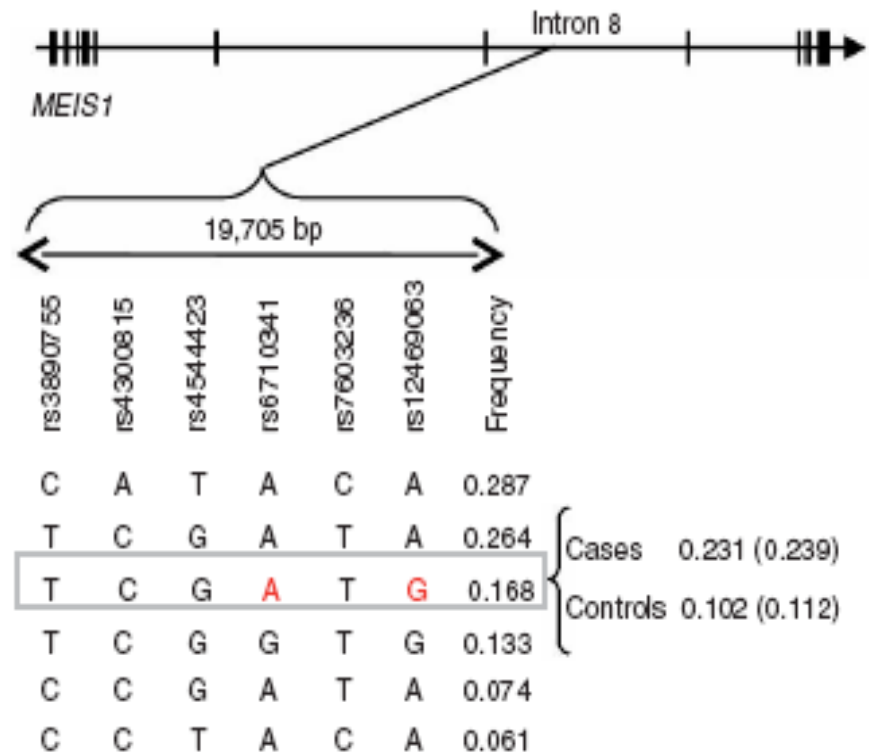
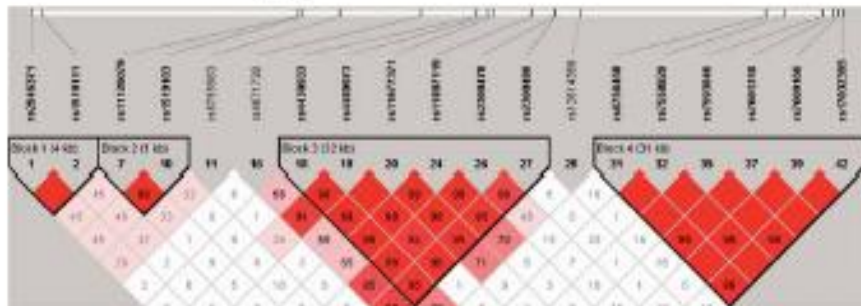
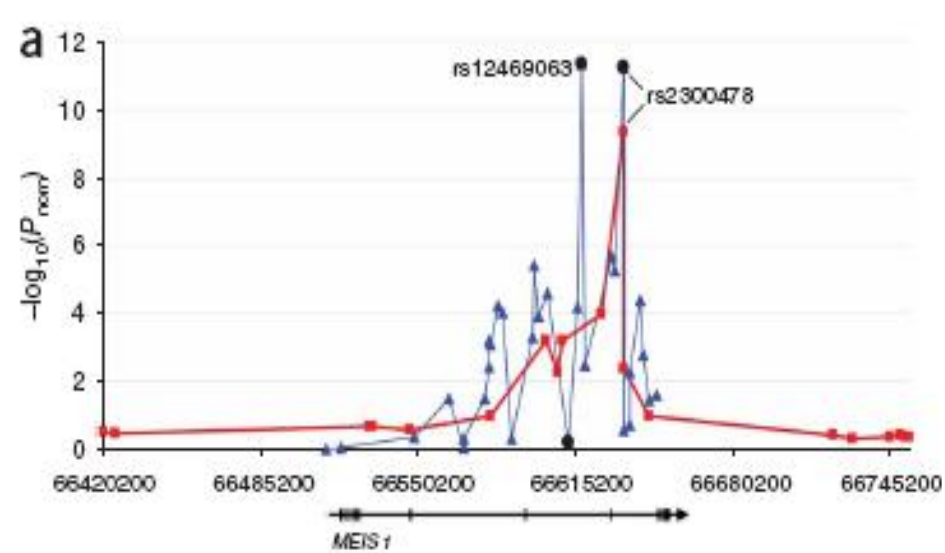
# Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions

Juliane Winkelmann<sup>1-3</sup>, Barbara Schormair<sup>1,3</sup>, Peter Lichtner<sup>1,3</sup>, Stephan Ripke<sup>2</sup>, Lan Xiong<sup>4</sup>, Shapour Jalilzadeh<sup>1,3</sup>, Stephany Fulda<sup>2</sup>, Benno Pütz<sup>2</sup>, Gertrud Eckstein<sup>1,3</sup>, Stephanie Hauk<sup>1,3</sup>, Claudia Trenkwalder<sup>5</sup>, Alexander Zimprich<sup>6</sup>, Karin Stiasny-Kolster<sup>7</sup>, Wolfgang Oertel<sup>7</sup>, Cornelius G Bachmann<sup>8</sup>, Walter Paulus<sup>8</sup>, Ines Peglau<sup>9</sup>, Ilonka Eisensehr<sup>10</sup>, Jacques Montplaisir<sup>11,12</sup>, Gustavo Turecki<sup>13</sup>, Guy Rouleau<sup>4</sup>, Christian Gieger<sup>14</sup>, Thomas Illig<sup>14</sup>, H-Erich Wichmann<sup>14,15</sup>, Florian Holsboer<sup>2</sup>, Bertram Müller-Myhsok<sup>2,16</sup> & Thomas Meitinger<sup>1,3,16</sup>

nature  
genetics







Η λειτουργία του MEIS1 γονιδίου είναι γενικά άγνωστη  
αν και έχει εμπλακεί στην ανάπτυξη των άκρων  
και άρα είναι πιθανόν το RLS να είναι νόσημα ανάπτυξης

# Οι μελέτες γενετικής συσχέτισης βασίζονται στα SNPs

Candidate gene approach (Hypothesis driven method)

**Genome-wide approach (agnostic approach)**

**Σταδιακή μελέτη και ανάλυση**

**Επιτυχημένη εφαρμογή**

- Restless Legs Syndrome

**Αποτυχημένη εφαρμογή**

- Parkinson's disease

# Οι μελέτες γενετικής συσχέτισης βασίζονται στα SNPs

Candidate gene approach (Hypothesis driven method)

**Genome-wide approach (agnostic approach)**

**Σταδιακή μελέτη και ανάλυση**

Επιτυχημένη εφαρμογή

- Restless Legs Syndrome

Αποτυχημένη εφαρμογή

- Parkinson's disease

# High-Resolution Whole-Genome Association Study of Parkinson Disease

Demetrius M. Maraganore,<sup>1</sup> Mariza de Andrade,<sup>2</sup> Timothy G. Lesnick,<sup>2</sup> Kari J. Strain,<sup>2</sup> Matthew J. Farrer,<sup>3</sup> Walter A. Rocca,<sup>1,2</sup> P. V. Krishna Pant,<sup>4</sup> Kelly A. Frazer,<sup>4</sup> David R. Cox,<sup>4</sup> and Dennis G. Ballinger<sup>4</sup> *Am. J. Hum. Genet.* 77:685–693, 2005

**Tier 1: 200.000 SNPs, 443 sibling pairs**

**Tier 2: 2.000 SNPs, 332 sibling pairs**

Genomic SNPs Associated with PD in Two Samples (Tiers 1 and 2)

dbSNP NUMBER	GENE NAME	NCBI BUILD 35.1	BRAIN*	GENE ONTOLOGY <sup>b</sup>			SUMMARY <sup>b,c</sup>	OR <sup>d</sup> (95% CI)	P <sup>d</sup>
				Function	Process	Component			
rs7702187	SEMA5A	5p15.2	Yes	Receptor activity	Cell adhesion; cell-cell signaling; neurogenesis	Integral to membrane	Axonal guidance (neural development); initiation of neuronal apoptosis	1.74 (1.36–2.24)	7.62 × 10 <sup>-6</sup>
rs10200894	...	2q36	...	...	...	...	PARK11 locus	1.84 (1.38–2.45)	1.70 × 10 <sup>-5</sup>
rs2313982	...	4q31.1	...	...	...	...	...	2.01 (1.44–2.79)	1.79 × 10 <sup>-5</sup>
rs17329669	...	7p14	...	...	...	...	...	1.71 (1.33–2.21)	2.30 × 10 <sup>-5</sup>
rs7723605	...	5p15.3	...	...	...	...	...	1.78 (1.35–2.35)	3.30 × 10 <sup>-5</sup>
ss46548856 <sup>e</sup>	...	...	...	...	...	...	...	1.88 (1.38–2.57)	3.65 × 10 <sup>-5</sup>
rs16851009	GALNT3	2q24	Yes	Manganese, sugar binding; transferase activity	Carbohydrate metabolism	Golgi apparatus; integral to membrane	Marker of differentiation and aggressiveness (several cancers)	1.84 (1.36–2.49)	4.17 × 10 <sup>-5</sup>
rs2245218	PRDM2	1p36.2	Yes	DNA, metal, zinc binding; transcription factor, regulator activity	Transcription regulation	Nucleus	Tumor suppression; neuronal differentiation; estrogen receptor binding; estrogen effector	1.67 (1.29–2.14)	4.61 × 10 <sup>-5</sup>
rs7878232	PASD1	Xq28	Yes	Signal transducer activity	Signal transduction	...	X-linked	1.38 (1.17–1.62)	6.87 × 10 <sup>-5</sup>
rs1509269	...	4q31.1	...	...	...	...	...	1.71 (1.30–2.26)	9.21 × 10 <sup>-5</sup>
rs11737074	...	4q27	...	...	...	...	...	1.50 (1.21–1.86)	1.55 × 10 <sup>-4</sup>

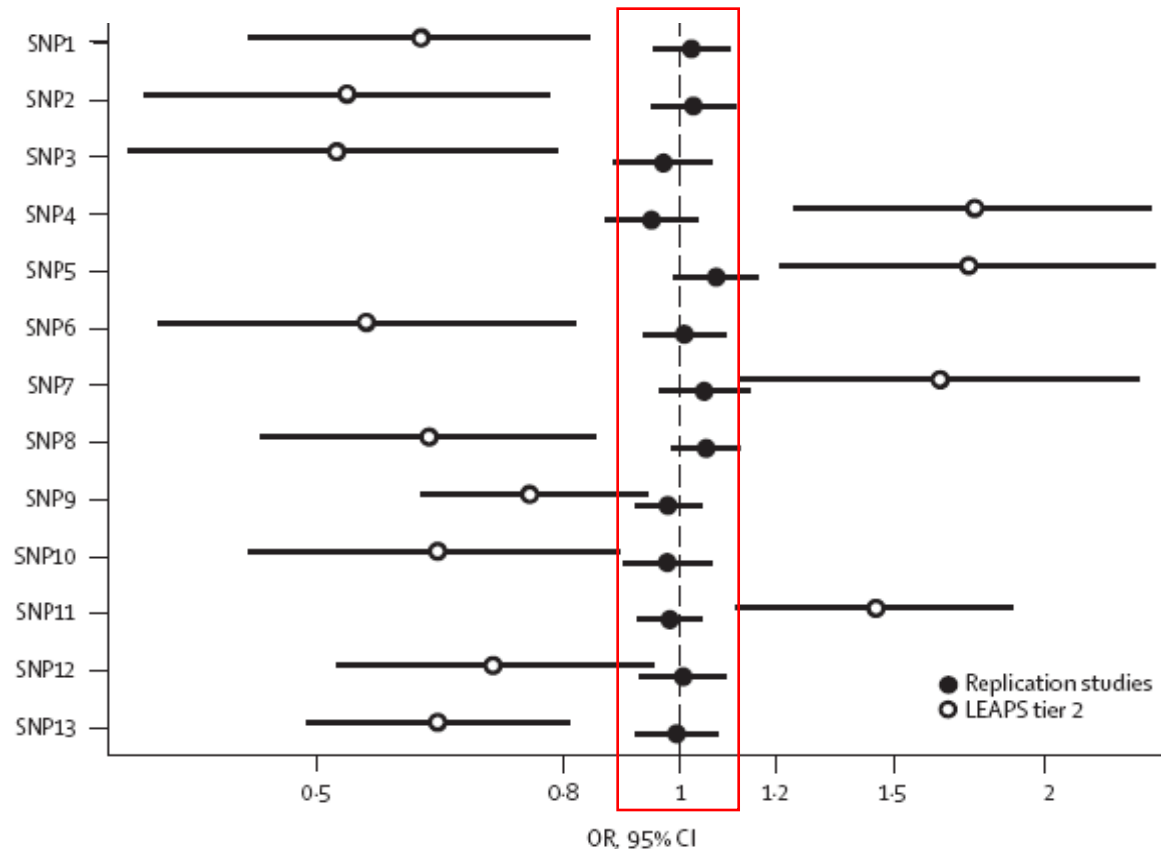


# Lack of replication of thirteen single-nucleotide polymorphisms implicated in Parkinson's disease: a large-scale international study

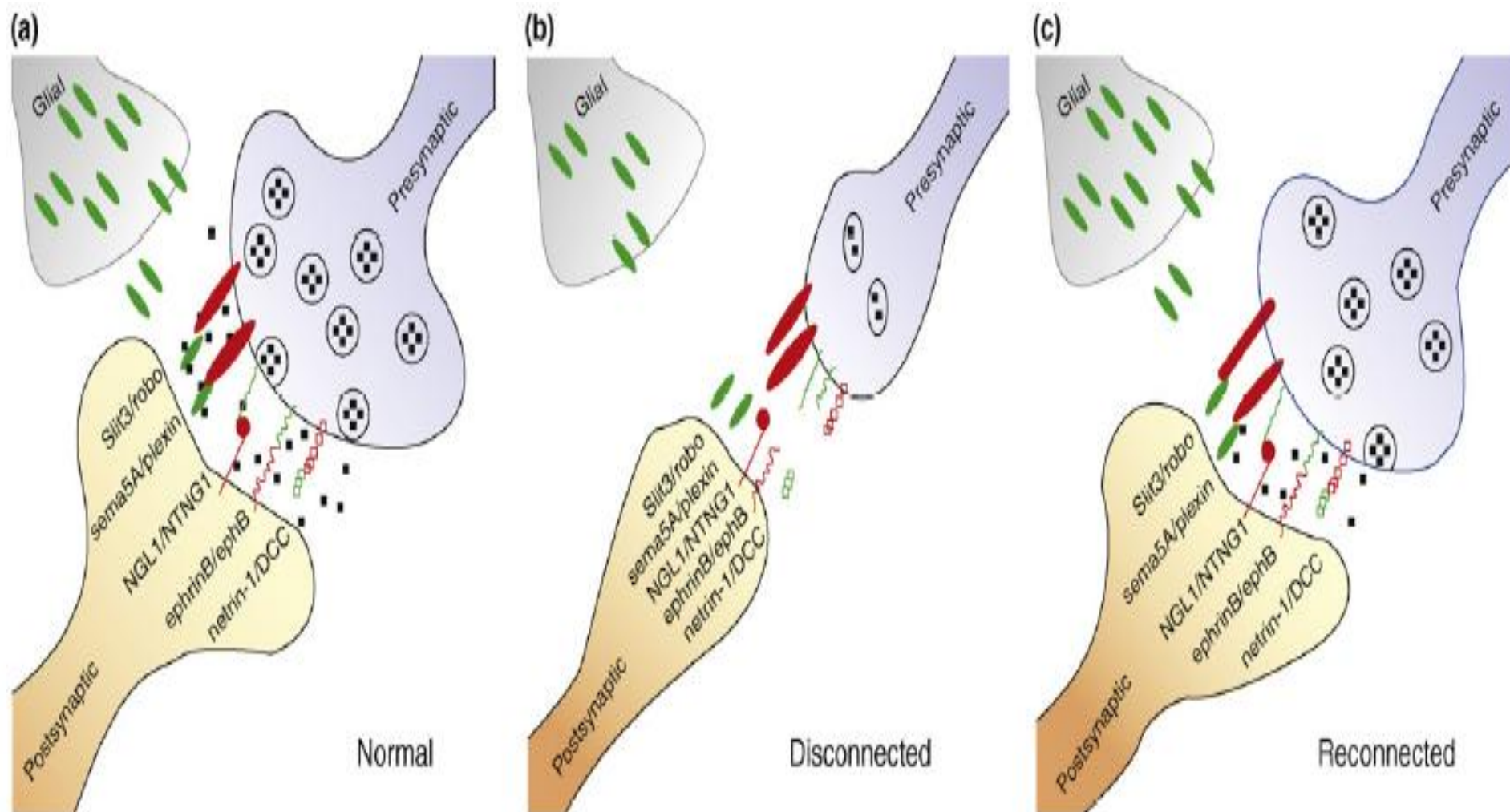
Alexis Elbaz, Lorene M Nelson, Haydeh Payami, John P A Ioannidis, Brian K Fiske, Grazia Annesi, Andrea Carmine Belin, Stewart A Factor, Carlo Ferrarese, Georgios M Hadjigeorgiou, Donald S Higgins, Hideshi Kawakami, Rejko Krüger, Karen S Marder, Richard P Mayeux, George D Mellick, John G Nutt, Beate Ritz, Ali Samii, Caroline M Tanner, Christine Van Broeckhoven, Stephen K Van Den Eeden, Karin Wirdefeldt, Cyrus P Zabetian, Marie Dehem, Jennifer S Montimurro, Audrey Southwick, Richard M Myers, Thomas A Trikalinos

<http://neurology.thelancet.com> Published online September 27, 2006 DOI:10.1016/S1474-4422(06)70579-8

## GEO-PD consortium (12.208 DNAs)

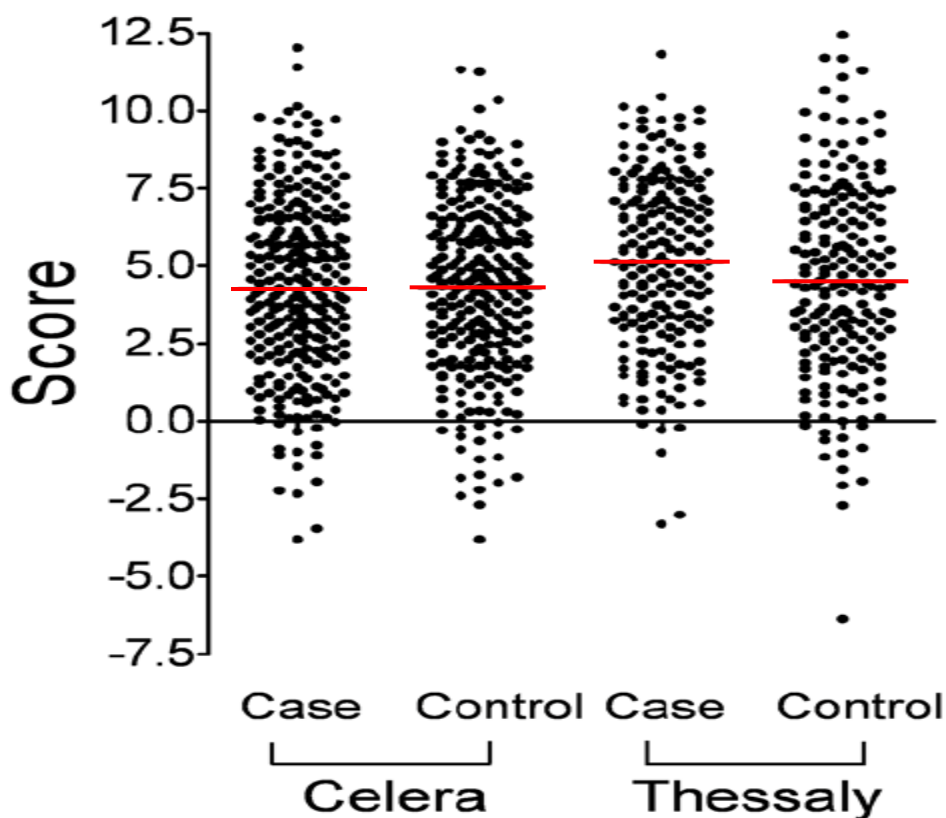


# A Genomic Pathway Approach to a Complex Disease: Axon Guidance and Parkinson Disease



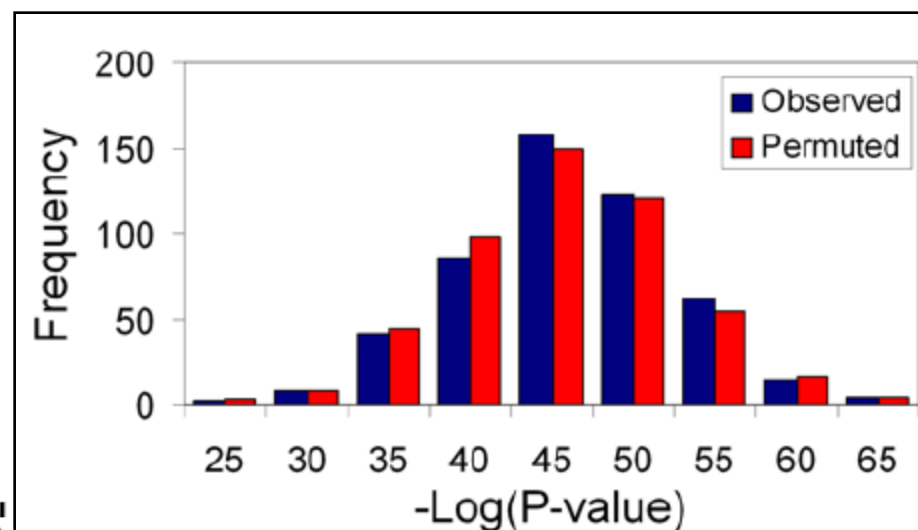
# Neither Replication nor Simulation Supports a Role for the Axon Guidance Pathway in the Genetics of Parkinson's Disease

Yonghong Li<sup>1\*</sup>, Charles Rowland<sup>1</sup>, Georgia Xiromerisiou<sup>2</sup>, Robert J. Lagier<sup>1</sup>, Steven J. Schrodi<sup>1</sup>, Efthimios Dradiotis<sup>2</sup>, David Ross<sup>1</sup>, Nam Bui<sup>1</sup>, Joseph Catanese<sup>1</sup>, Konstantinos Aggelakis<sup>2</sup>, Andrew Grupe<sup>1</sup>, Georgios Hadjigeorgiou<sup>2,3</sup>



**Table 2.** Association results for the putative axon guidance pathway model with Parkinson's risk.

Sample set	OR (95% CI)	P-value
Celera	1.0 (0.94–1.06)	0.98
Thessaly	1.07 (1.0–1.14)	0.049



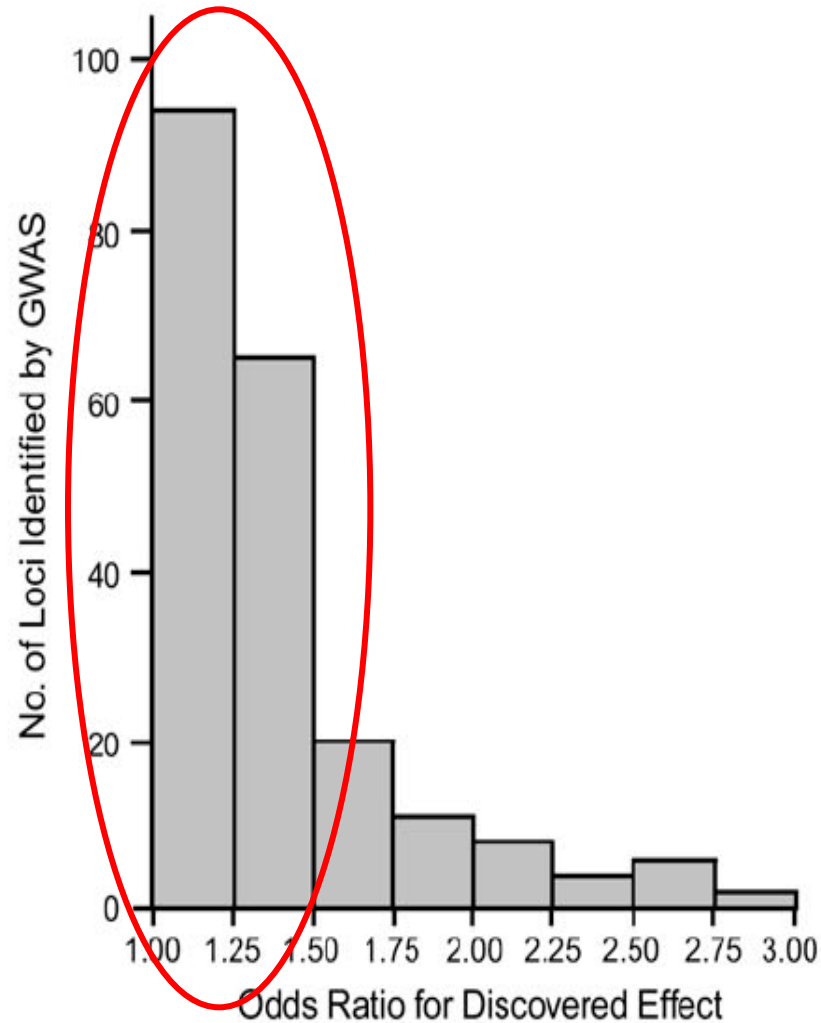
**Figure 1.** Dot plot showing regression scores of individual cases and controls in the Celera and Thessaly sample sets. A score was calculated for each individual as the sum of the specified main and interaction effects shown in Table 2.

# Μεγάλος όγκος από δεδομένα των GWAS αναμένεται .....

**Table 1.** Trends in Numbers of Published Articles on Human Genome Epidemiology, Meta-Analyses, and Genome-Wide Association Studies and Numbers of Genes Studied, by Year, 2001–2008<sup>a</sup>

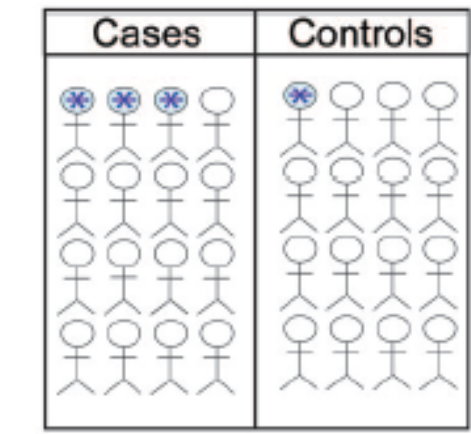
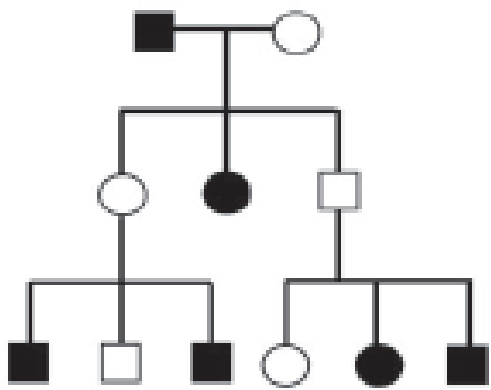
Year	No. of Genes <sup>b</sup>	No. of Diseases	No. of Articles Published		
			Total	GWAS	Meta-Analyses <sup>c</sup>
2001	633	690	2,492	0	34
2002	794	855	3,196	0	45
2003	832	880	3,476	3	65
2004	1,124	1,021	4,280	0	86
2005	1,308	1,077	5,029	5	113
2006	1,502	1,109	5,364	12	155
2007	2,142	1,292	7,222	104	208
2008	3,336	1,203	7,659	134	206

# Μεγάλος όγκος από δεδομένα των GWAS αναμένεται .....

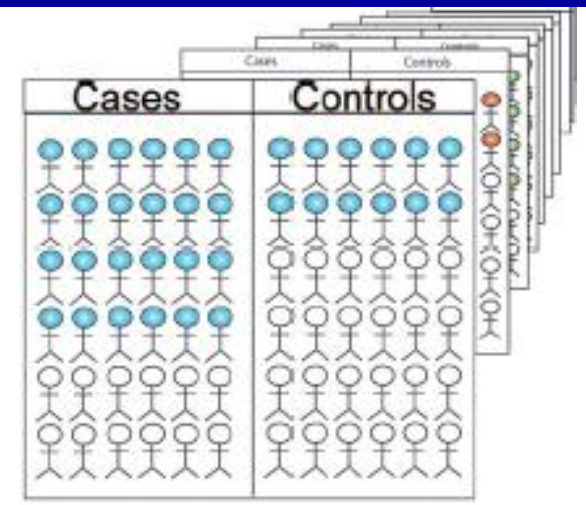




# ΣΥΠΜΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ



Candidate gene



GWAS

Μελέτες σύνδεσης

Μελέτες συσχέτισης

Κοινοί τόποι

Υποψήφια SNPs

Συσχέτιση με SNPs

Μετάλλαξη

Συχνό αλλήλιο

Βιολογική υπόθεση



# ΣΥΠΜΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ

Ανίχνευση προδιαθεσικών / τροποποιητικών αλληλίων

Νέα δεδομένα βιολογίας

Βελτίωση αιτιολογικής σχέσης  
σε ατομικό επίπεδο

Από κλινικής απόψεως

Εξατομίκευση

Βιοδείκτες

Πρόληψη

Διάγνωση

Πρόγνωση

Νέοι θεραπευτικοί  
στόχοι

Βελτιστοποίηση θεραπείας