



UNIUNEA EUROPEANĂ



**POCU**



Instrumente Structurale  
2014-2020

Proiect cofinanțat din Fondul Social European prin Programul Operațional CAPITAL UMAN 2014 – 2020

Formarea **PRO**fesională a personalului din sistemul  
medical din România în **GEN**etica medicală  
**PROGEN - SMIS 107623**

# Epigenetica in practica geneticii medicale Farmacogenetica – inceputul promitator al unei noi specialitati medicale

Prof Dr. Natalia Cucu



INSTITUTUL  
FUNDENI



## PROGEN – Obiectiv General

- Proiectul se aliniază cerințelor actuale ale **medicinii de precizie**: introducerea noilor concepte de biologie moleculară, de biomedicină sistemică.
- Obiectivul modern, dar dificil, al medicinei de precizie impune o *specializare a medicilor geneticieni, în noi domenii ale eredității*.
- *Specializarea cadrelor medicale: serviciul medical* să își atingă dezideratul major pentru care este realizat: acela de a aborda fiecare persoană într-un mod particular, considerând alături de evaluarea echilibrului său metabolic, identitatea sa biologică (genetică) moștenită sau dobândită în decursul vieții.
- Medicul poate da astfel un **diagnostic personalizat**, poate elabora o **schemă personalizată de tratament**, selectează un **medicament potrivit**, **în doze potrivite pentru persoana diagnosticată cu o anumită boală**.
- Mai mult, este posibil azi să se **evalueze riscul de îmbolnăvire a persoanei** abordate și să se elaboreze o **schemă profilactică** sau să se prezinte un **prognostic al stării de sănătate pentru descendenți**.





# Genetica-Genomica Functionala-Epigenetica

- Proiectul pune accent pe noțiunile fundamentale clasice de genetică, citogenetică și genetică moleculară, evidențiind necesitatea introducerii **conceptelor moderne de genomică funcțională și epigenetică, farmacogenomică** și chiar nutrigenomică în optimizarea actului medical complex.
- Medicina de precizie impune totodată și o **abordare tehnologică de vârf**, pe măsura complexității fenotipurilor moleculare și celulare definitorii pentru stări patologice particulare.
- **Interpretarea** rezultatelor trebuie să se alinieze cunoștințelor actuale privind mecanismul molecular al patogeniei bolilor.

# Genetica-Genomica Funcționala-Epigenetica

- Dacă la începutul anilor 2000, în plină desfășurare a programului de **descifrare a genomului uman**, medicina avea întrebări privind eficiența genomicii în explicarea proceselor de patogenie a bolilor și în optimizarea serviciului medical, în general, după aproape două decenii, *progresele tehnologice și științifice realizate în genomică medicală* sunt uimitoare.
- Ele au generat descoperiri remarcabile despre **structura și funcția genomului uman, dar și despre mecanismele moleculare ale patogeniei bolilor.**
- S-a depășit etapa **descifrării genomului** reprezentat de secvențele nucleotidice ale genelor codificatoare de proteine și s-a pășit în etapa **genomicii funcționale**. Astfel, în realizarea fenotipului normal și patologic sunt evidențiate astăzi *rețele distincte de control al funcției genomului*, implicând diferite categorii de elemente funcționale la nivelul nuclear și citoplasmatic.

# Genetica-Genomica Funcționala-Epigenetica

- Genomica funcțională consideră nu numai relația **gena-proteină-fenotip celular**, ci acordă importanță atât **relațiilor intergenice**, cât și **relațiilor dintre gene și mediu**
- Fenotipul metabolic este descris astfel prin **rețele funcționale** ce includ căi distincte metabolice, de semnalizare sau reglatorii. Cercetarea acestora poate să conducă la înțelegerea profundă a mecanismelor bolii.



# Genetica-Genomica Functionala-Epigenetica

- Prin aceste achiziții noi în biologia moleculară, medicina genomică redefinește **concepția actuală despre boală**: aceasta este o concepție sistemică, prin care boala este considerată ca o **perturbare a unor rețele complexe, integrate, moleculare**.
- Cunoașterea acestor rețele moleculare de către specialiștii în medicină contribuie la creșterea capacității acestora de a **defini mai precis fenotipurile moleculare ale pacienților**, cât și la creșterea potențialului lor de a ameliora radical îngrijirile medicale.
- **Medicina genomică** pune bazele **medicinii personalizate**, aceasta având pe primul plan: individul bolnav" si nu "boala". Astfel, medicina personalizată adaptează și optimizează furnizarea de servicii medicale (teste și decizii) la profilul genetic al unui pacient și le ajustează la necesitățile sale.
- **Medicina genomică** va permite în consecință clinicianului să **decidă rapid, eficace și precis** cea mai adecvată conduită de acțiune pentru un anumit pacient. Serviciul medical va implica, în consecință: (i) detectarea precoce a bolii și diagnosticul ei specific; (ii) stabilirea mai precisă a progresiei și severității bolii, precum și prognosticul pacientului; (iii) alegerea terapiei optime (tip de agent farmaceutic și doză) pentru individ, considerând predicția farmacogenomică și prevenirea unor reacții adverse si (iv) monitorizarea raspunsului la tratament.

# Genetica-Genomica Funcționala-Epigenetica

- Tematica generală MODULUL 4: EPIGENETICA – FARMACOGENETICA-NUTRIGENETICA/NUTRIGENOMICA
- Organizarea celulară a ADN: accent pe structura cromatinei
- Relația dintre structura cromatinei și expresia genelor
- Controlul expresiei genelor la nivel nuclear și citoplasmic (factori de remodelare a cromatinei/transcripți ARN necodificatoare)
- Codul metilării ADN și Codul histonic: factori de remodelare a cromatinei în relația cu expresia genelor
- Sistemul ARN de interferență
- Tehnici de analiză a expresiei genelor la nivel ARN și proteine
- Tehnici de analiză a metilării ADN/Tehnici de analiză a modificării histonelor (ChIP)
- Genetica dezvoltării și rolul informației epigenetice
- Epigenetica în procesele de reproducere
- Markerii epigenetici în tehnicile de reproducere asistată

# Genetica-Genomica Funcționala-Epigenetica

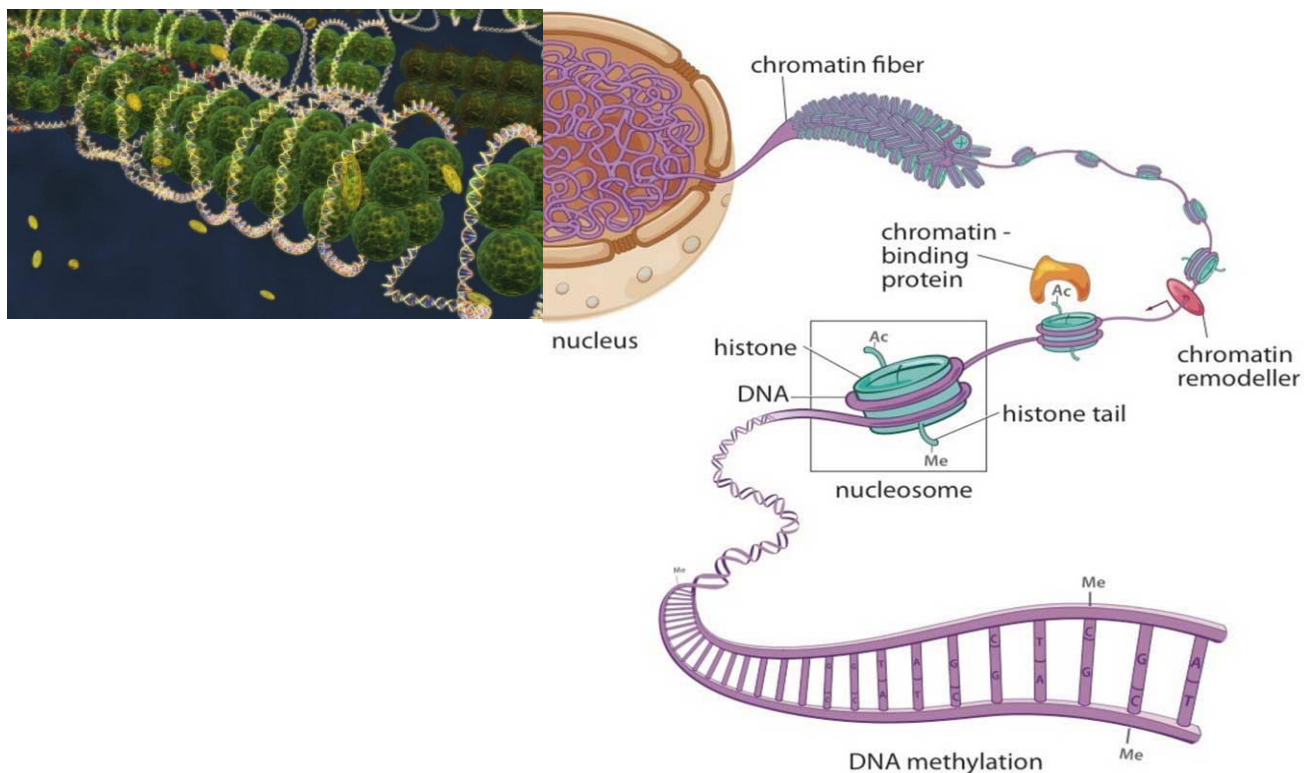
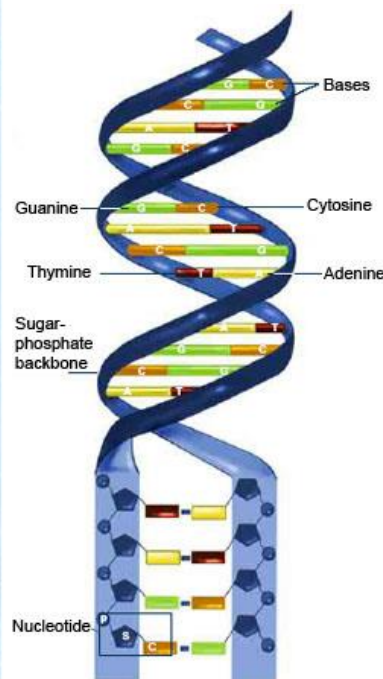
- Epigenetica in medicina regenerativa: markeri in tehnologia de obtinere a celulelor stem
- Epigenetica in procesele de imbatranire: markeri genetici si epigenetici de evaluare a varstei biologice
- Factori genetici si epigenetici in bolile cronice metabolice
- Factori genetici si epigenetici in cancerogeneza.
- Factori genetici si epigenetici in dezvoltarea neuronală/in bolile neurodegenerative
- Factori genetici si epigenetici in dezvoltarea cancerului.
- Notiuni generale privind relatia dintre gene si substantele bioactive din medicamente: farmacogenetica
- Proteinele P 450 si markeri farmacogenetici asociati medicamentelor
- Teste genetice asociate cu tratamentul tintit anticancer: receptori kinazici si tinte terapeutice anticancer nonreceptori cu domenii kinazice
- Notiuni fundamentale de Nutrigenetica si Nutrigenomica. Rolul epigeneticii in relatia gene-mediu
- Markeri nutrigenetici si nutrigenomici in evaluarea necesarului zilnic personalizat de nutrienti; evaluarea riscului genetic pentru dezechilibre metabolice.



# Genetica-Genomica Funcționala-Epigenetica

Complexitatea structurii și dinamicii *materialului genetic*

**ADN / Cromatina** (complex nucleo-histonic cu conformație dinamică)



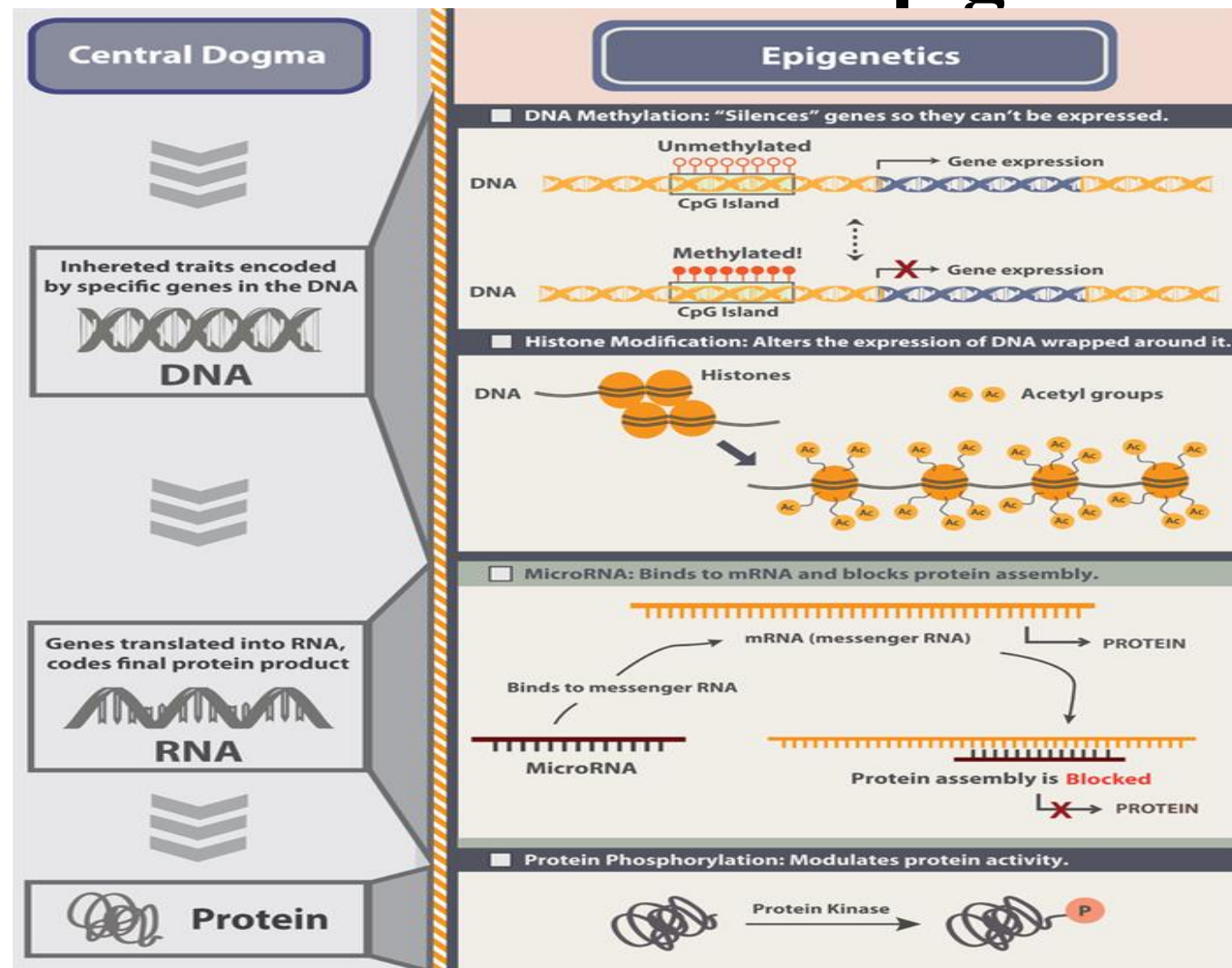
# Genetica-Genomica Funcționala-Epigenetica

Informatia genetica

Informatia epigenetica

De la Genetica clasica  
La  
Genomica si Epigenetica

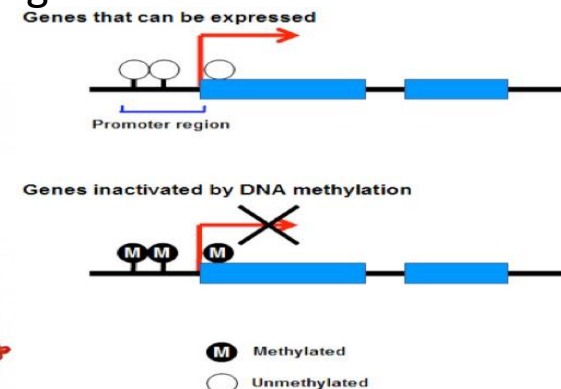
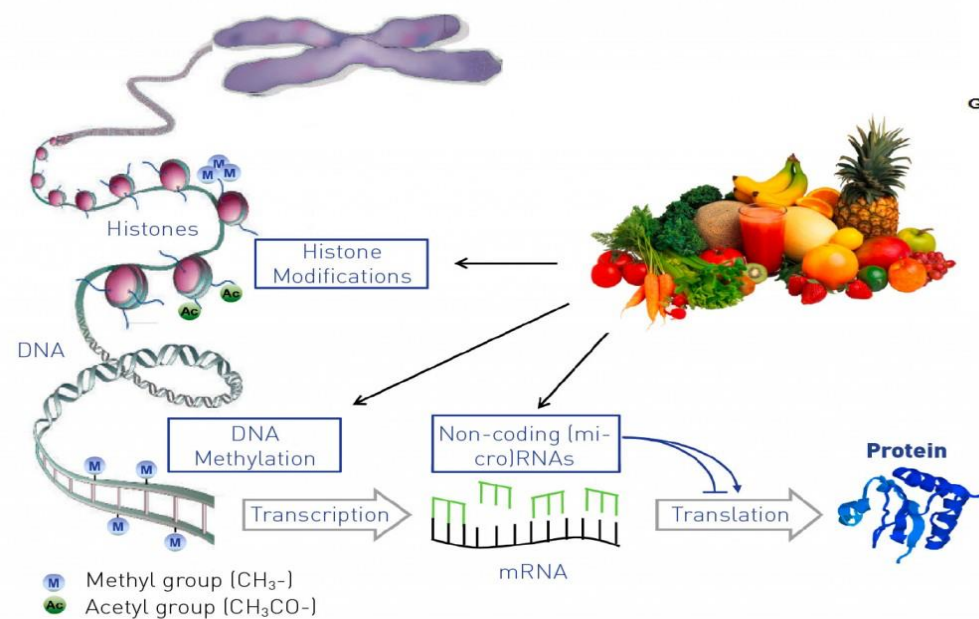
Rolul functiei genelor





# Genetica-Genomica Funcționala-Epigenetica

Noul concept de “Gena”- informația ereditară epigenetică- aditională informației genetice;  
relația cu mediul  
considerarea funcției variabile a genelor



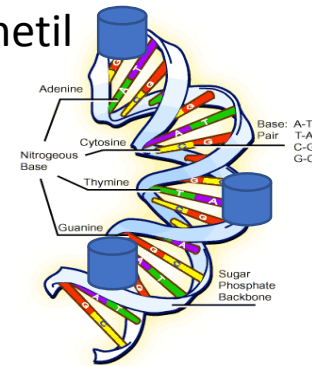


# Genetica-Genomica Funcționala-Epigenetica

Plasticitate vs. Stabilitate

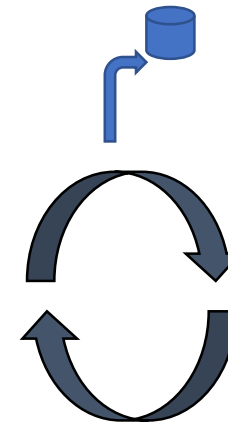
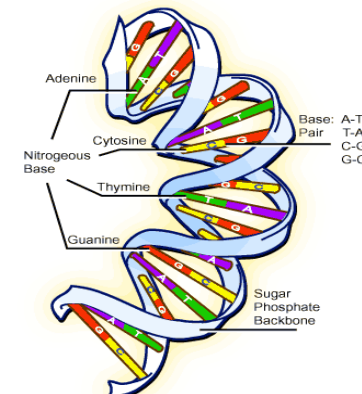
Reprogramarea programului funcțional al genelor

Grupe metil

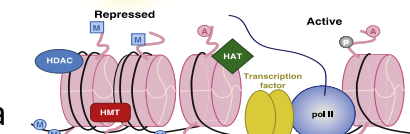


Silentiarea genelor

Activarea genelor



Procese epigenetice, independente de informația genetică moștenită

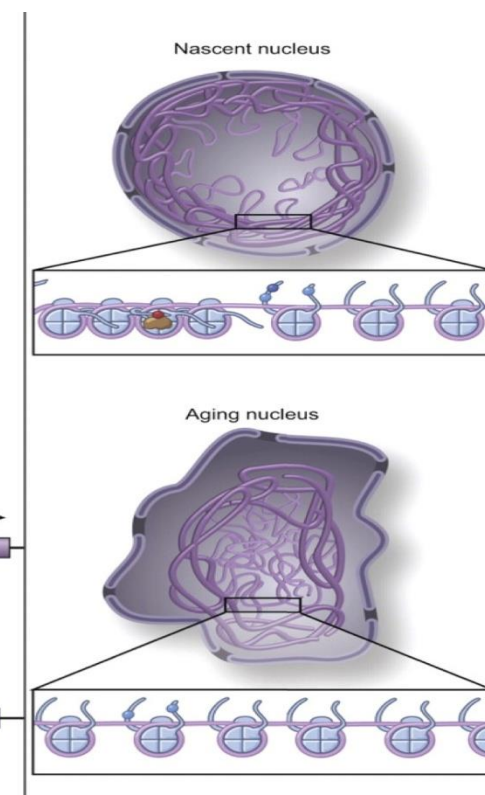
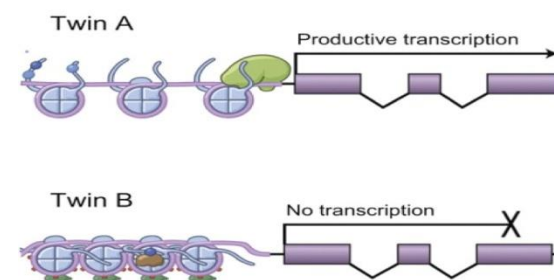


Residue	Mark/Effect	Region	Stress induction	Age of onset	Specific gene/regulator	Refs.
General H3	↓ H3K9me3	NAC	Maternal separation	Postnatal	β-actin	20, 33
	↓ H3K27me3	NAC	Chronic mild stress in stress-sensitive mice, reversed by empagrine; human depression with medication	Adult	β-actin	28
	↓ H3K9me3	NAC	Social stress, LPS/RH rats	Adult	β-actin	23, 25, 27
	↓ H3K9me3	NAC	Social stress	Adult	β-actin	13
H3K27	↓ H3K27me3	NAC	Broad changes with social stress, reversed by imipramine	Adult	β-actin	13
	↓ H3K27me3	NAC	Social stress	Adult	β-actin	31
	↓ H3K27me3	NAC	Human depression/suicide	Adult	β-actin	40, 41
	↓ H3K27me3	NAC	Resistant stress	Adult	β-actin	30
	↓ H3K27me3	NAC	Human depression with medication	Adult	β-actin	30
H3K14	↓ H3K14me3	ADY	Social stress	Adult	β-actin	23, 25
	↓ H3K14me3	NAC	Temporarily modulated by social stress; regulation in LPS/RH rats	Adult	β-actin	23, 25
	↓ H3K14me3	NAC	Temporarily modulated by social stress	Adult	β-actin	13
H3K9	↓ H3K9me3	NAC	Low maternal care	Postnatal	β-actin	17, 81, 83
	↓ H3K9me3	NAC	Maternal stress	Postnatal	β-actin	33
H3K9	↓ H3K9me3	NAC	Social stress	Adult	β-actin	22
	↓ H3K9me3	NAC	Human depression with medication	Adult	β-actin	25
	↓ H3K9me3	NAC	Respiratory stress	Adult	β-actin	33, 34
	↓ H3K9me3	NAC	Social stress and impregnation	Adult	β-actin	13
H3K4	↓ H3K4me3	NAC	Low maternal care	Postnatal	β-actin	81
	↓ H3K4me3	NAC	Social stress and chronic mild stress, reversed by empagrine	Adult	β-actin	23, 33
	↓ H3K4me3	NAC	Human depression/suicide	Adult	β-actin	30, 37
General H3H4	↓ H3K4me3	NAC	Regulation in LPS/RH rats	Adult	β-actin	23
General H3H4	↓ H3K4me3	NAC	Maternal separation	Postnatal	β-actin	80
General H3H4	↓ H3K4me3	NAC	Regulation in LPS/RH rats	Adult	β-actin	23
H3K18	↓ H3K18me3	ADY	Maternal separation	Postnatal	β-actin	79

# Genetica-Genomica Funcționala-Epigenetica

**Celulele neuronale** sunt extrem de sensibile la cele mai schimbări ambientale. Plasticitatea lor le permite modificarea permanentă a epigenomului, iar acesta își exercită un efect permanent asupra metabolismului celular în funcție de mediu și de stres.

Dovezi ale influenței mediului asupra genelor



**Gemenii univitelini prezintă același genotip:**  
influența mediului asupra epigenomului poate fi însă diferită

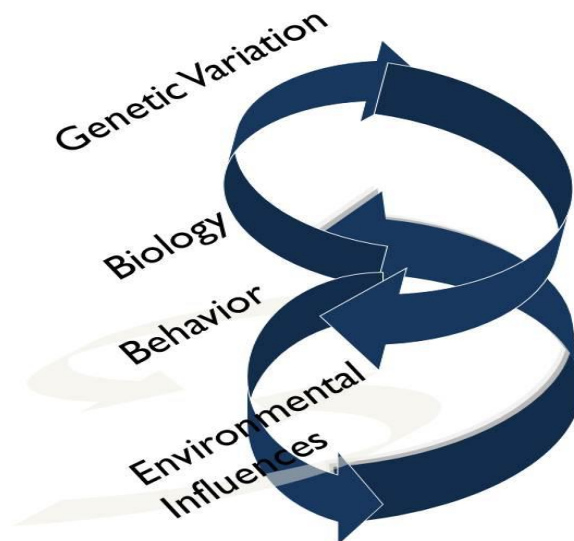


# Genetica-Genomica Funcționala-Epigenetica

Elementele de personalizare:

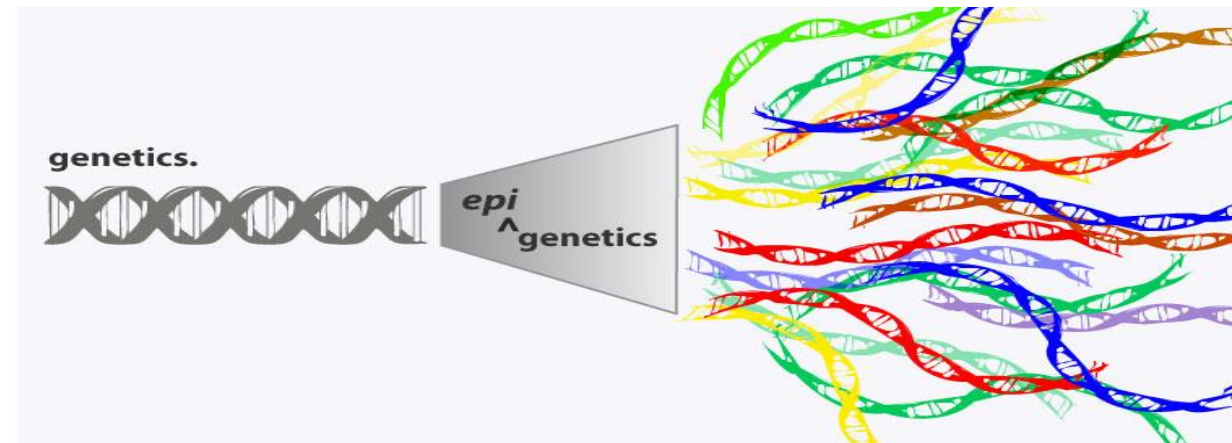
Genetica moleculara- Genomica funcționala-Epigenetica

Epigenetica: informația adițională celei genetice, cu rol de control al funcției genelor în relație cu mediul



Acelasi genotip

Fenotipuri variate



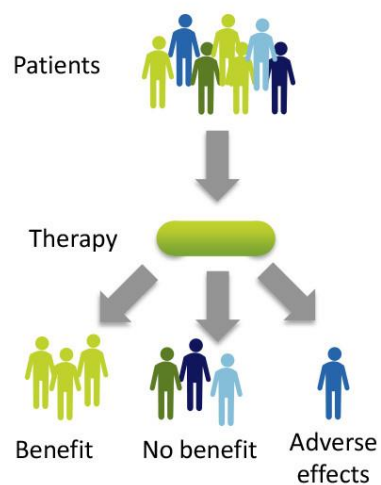


## Farmacogenetica/Farmacogenomica/Nutrigenomica

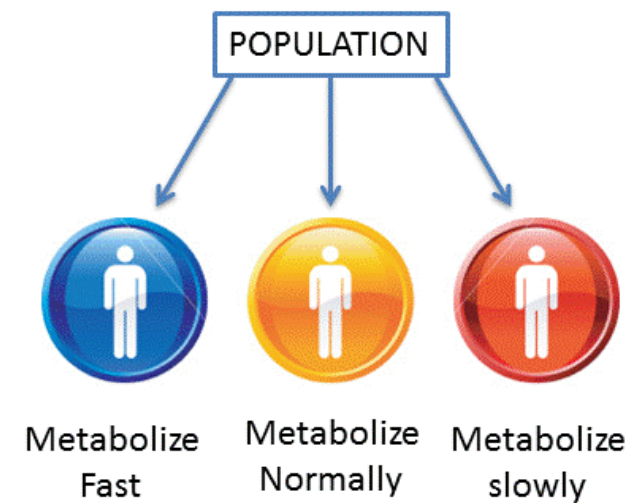
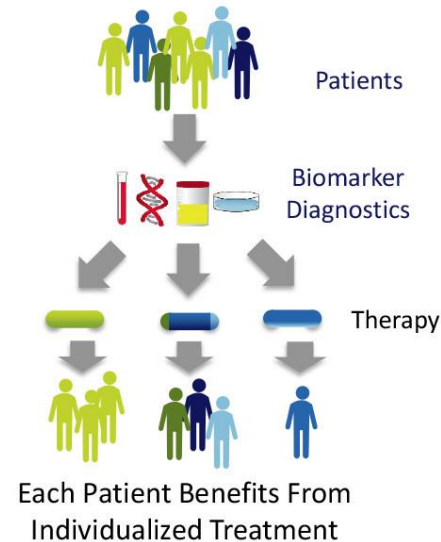
- Abordarea medicinei genomice include evaluarea riscului la boli comune, dar și elaborarea schemelor de predicție și prevenție personalizate, pe baza cunoștințelor de **nutrigenomică** și **toxicogenomică**.
- Nu în ultimul rând, medicina genomică se poate implica, în prezent, în identificarea **țintelor moleculare pentru a fi utilizate în dezvoltarea de biomarkeri de diagnostic timpuriu și de proiectare a unor noi medicamente**.
- Cursurile de specializare în medicina de precizie se aliniază programelor de educație din întreaga lume. Au fost dezvoltate astfel strategii prioritare pentru înțelegerea genomicii în clinică, în special pentru aplicarea acesteia în cancer și boli comune. Programele naționale din SUA, Marea Britanie și China sunt deja în desfășurare din anii 2015, 2016.
- În urma abordării farmacogenomicii s-au constatat deja **efectele benefice în creșterea eficienței terapeutice**. Domeniile vizate au fost, în primul rând: cardiologia, oncologia, unele boli monogenice (precum fibroza chistică, hipercolesterolemia familială) și diverse boli comune ale adultului.

# Farmacogenetica/Farmacogenomica/ Nutrigenetica/Nutrigenomica

**Without Personalized Medicine:**  
Some Benefit, Some Do Not

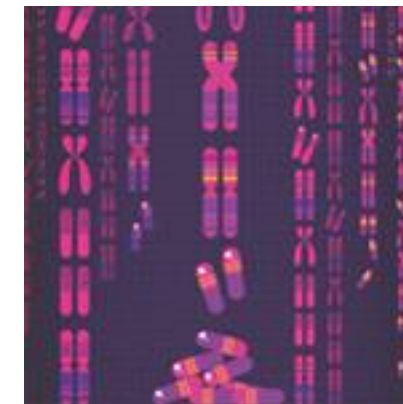
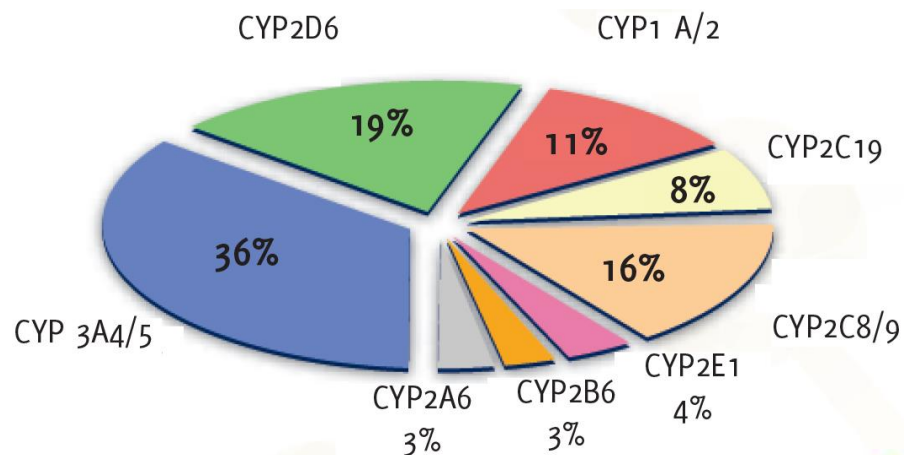


**With Personalized Medicine:**  
Each Patient Receives the Right Medicine For Them





# Farmacogenetica/Farmacogenomica/ Nutrigenetica/Nutrigenomica





# Teste genetice oncologice-Terapie tintita

## Companion genetic tests

Traditional "One Size Fits All" Approach  
All patients with the same  
diagnosis receive the same treatment



Treatment strategy based on  
patient's unique genetic profile



## Beneficii/Perspective

- Deși există o apreciere unanimă a beneficiilor pe care medicina de precizie le poate aduce în viitor prin medicina genomică, durata de implementare și de aplicare cu succes a acesteia depinde de factorii educaționali. Hândicapul conceptual din domeniul biomedicinii, abordarea interdisciplinară precară și ritmul de specializare sunt elemente decisive în acest sens.
- Se impun deci cursuri de informare privind noile cunoștințe în medicina genomică. Aceasta implică dezvoltarea de programe de educație adecvată, continuă și actualizarea permanentă a cunoștințelor. **Lucrătorii în domeniul biomedicinii trebuie să fie capabili să înțeleagă și să aplice actul medical, serviciul medical prin intermediul medicinei genomice. Pentru ca medicina genomică să fie folosită cu succes se cer cunoștințe, aptitudini și atitudini noi.**
- Ca atare, se impune schimbarea concepției de atitudinii a medicilor și a specialiștilor în biomedicină. **Bariera incertitudinii, pe care medicina de precizie și-a asumat să o îndepărteze, cere depășirea scepticismului față de medicina genomică și deci capatarea convingerii că medicina genomică permite o îngrijire mai bună a pacienților, dar și prevenția bolilor.**



# Adresabilitate

- Cursurile au o ADRESABILITATE și o UTILITATE extrem de largă. Ele se adresează specialiștilor din domeniul medicinei: în special al specialităților cu patologie genetică (pediatrie, obstetrică, neuro-psihiatrie, endocrinologie, laborator), dar și medicilor specialiști din numeroase alte domenii (spre exemplu, farmaceutica).
- Evident, cursurile PROGEN se vor constitui într-o specializare, un upgrade pentru cadrele medicale din toate domeniile. Aceștia au posibilitatea de a dobândi cunoștințe, aptitudini și atitudini noi necesare folosirii cu succes a genomicii medicale în domeniul lor de specializare.
- Adresabilitatea include un cadru mai larg de specialiști, precum a celor din biologie (în biologie moleculară, chimie, biofizică, și biotehnologie, chiar bioinformatica) interesați, pe baza colaborărilor interdisciplinare, de genetică umană aplicată în medicină.