



UNIUNEA EUROPEANĂ

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



POCU



Instrumente Structurale
2014-2020

Formarea PROFesională a personalului din sistemul
medical din România în GENetica medicală
PROGEN - SMIS 107623

PROGEN- CURS MODUL IV
Epigenetica in practica geneticii medicale
Farmacogenetica – inceputul promitator al
unei noi specialitati medicale

Prof Dr. Natalia Cucu

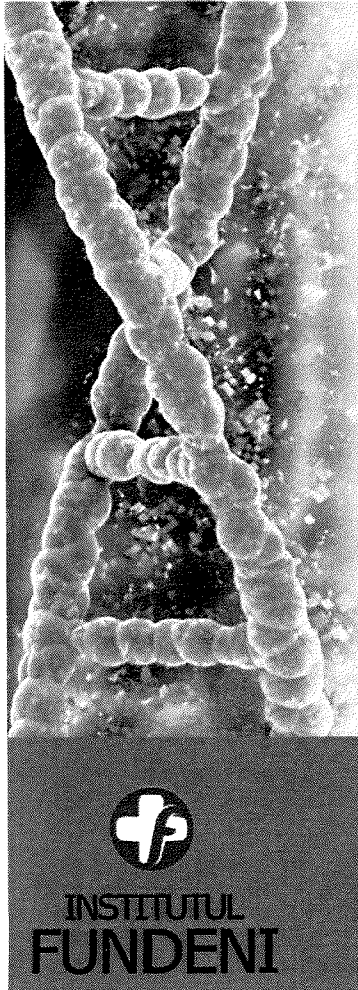


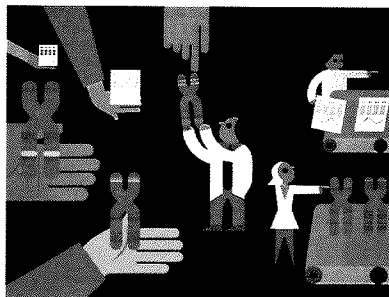
INSTITUTUL
NATIONAL DE
INDENTIFICARE

PROGEN

PROGEN – Obiectiv General

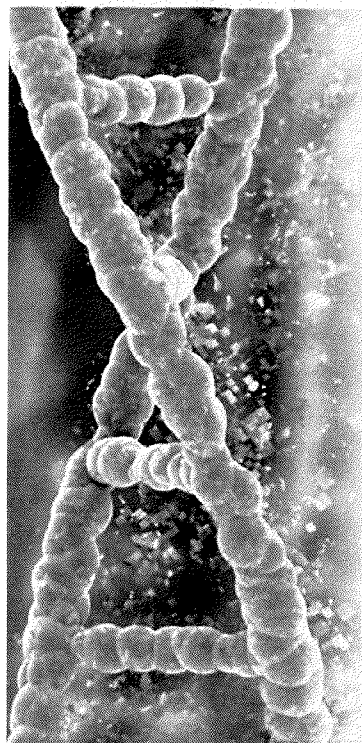
- Proiectul se aliniază cerințelor actuale ale **medicinii de precizie**: introducerea noilor concepte de biologie moleculară, de biomedicină sistemică.
- Obiectivul modern, dar dificil, al medicinei de precizie impune o *specializare a medicilor geneticieni, în noi domenii ale eredității*.
- *Specializarea 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**.





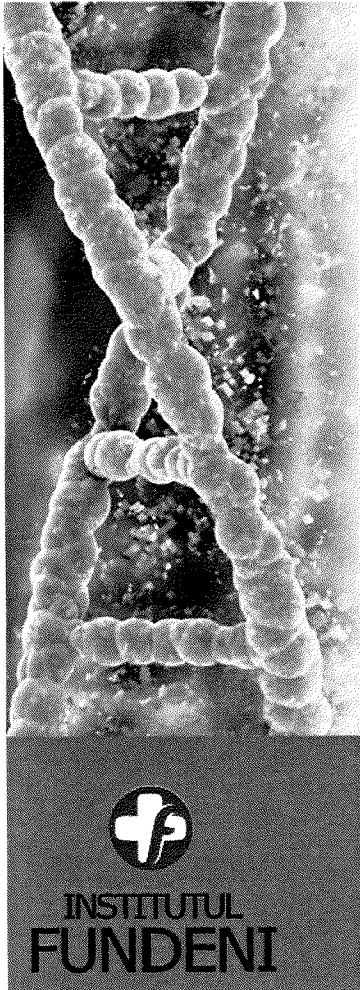
Genetica-Genomica Functionala-Epigenetica

- Proiectul pune accent pe noțiunile fundamentale clasice de genetică, citogenetică și genetică moleculară, evidențiind necesitatea introducerii **conceptelor moderne de genomica functionala și epigenomica, farmacogenomica** si chiar nutrigenomica în optimizarea actului medical complex.
- Medicina de precizie impune totodată și o **abordare tehnologica de vârf**, pe măsura complexității fenotipurilor moleculare și celulare definatorii pentru stări patologice particulare.
- **Interpretarea** rezultatelor trebuie să se alinieze cunoștințelor actuale privind mecanismul molecular al patogeniei bolilor.



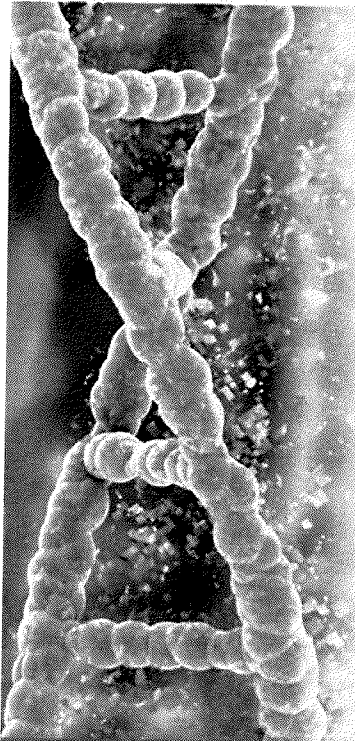
Genetica-Genomica Funcționala-Epigenetica

- 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.



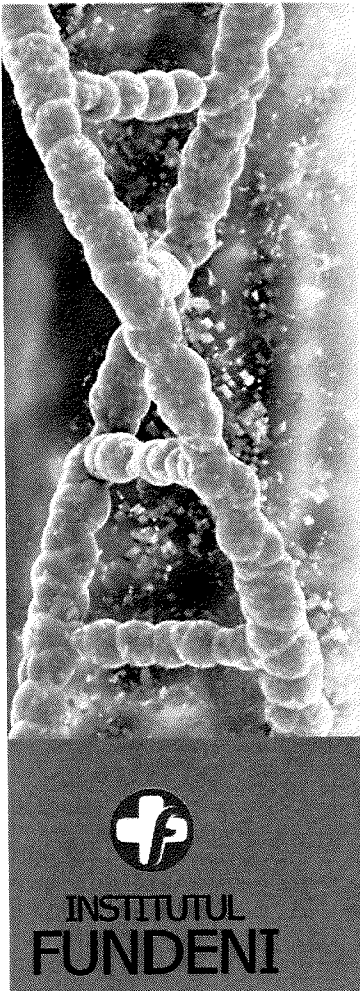
Genetica-Genomica Funcționala-Epigenetica

- 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

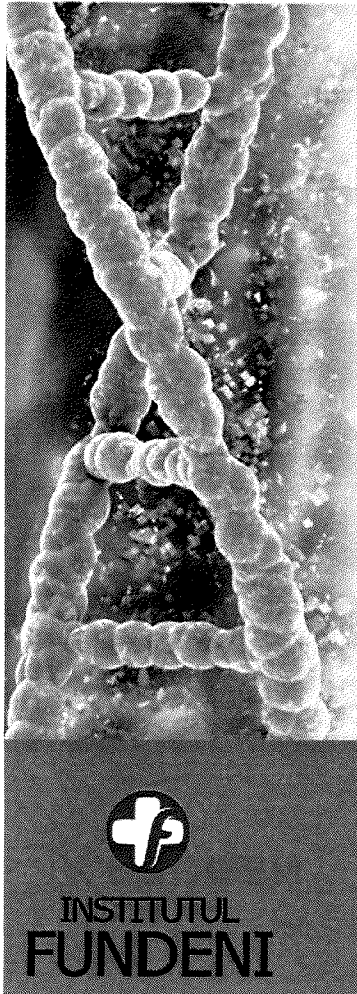
- Prin aceste achiziții noi în biologia moleculară, medicina genomică redefinește **concepția actuală despre boală**: aceasta este o concepție sistemică, prin care boala este considerată ca o **perturbare a unor rețele complexe, integrate, moleculare**.
- Cunoașterea acestor rețele moleculare de către 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 răspunsului la tratament.



Genetica-Genomica Funcționala-Epigenetica

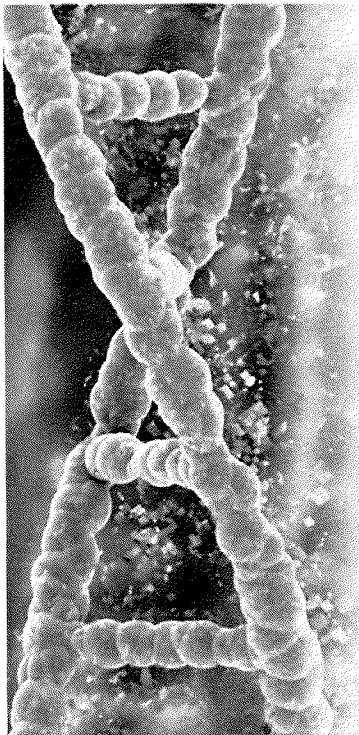
Tematica generală MODULUL 4: EPIGENETICA – FARMACOGENETICA- NUTRIGENETICA/
NUTRIGENOMICA

- 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/transcripte ARN necodificatoare)
- Relația Genom-Mediu: plasticitatea celulară/reprogramarea spațio-temporală a funcției genelor
- Factori epigenetici la nivelul nucleului (transcriptomici): Codul metilării ADN și Codul histonic: factori de remodelare a cromatinei în relația cu expresia genelor
- Factori epigenetici la nivelul citoplasmei: Sistemul ARN de interferență
- Genetica dezvoltării și rolul informației epigenetice
- Epigenetica în procesele de reproducere: Imprinting genetic și boli cu transmitere non-Mendeliană



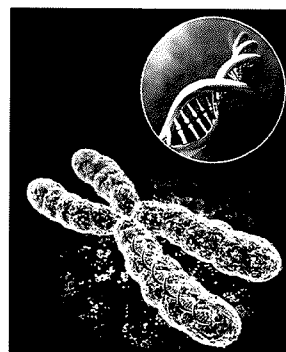
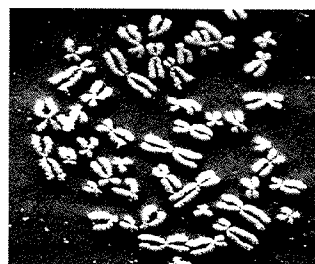
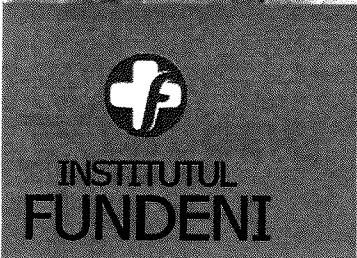
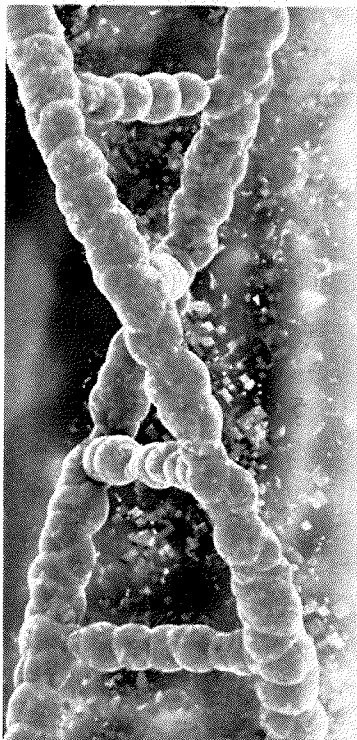
Genetica-Genomica Funcționala-Epigenetica


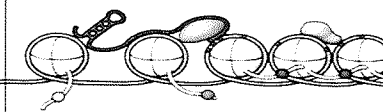
- Factori genetici și epigenetici în dezvoltarea neuronală/în bolile neurodegenerative
- Factori genetici și epigenetici în bolile cronice metabolice
- Factori genetici și epigenetici în cancerogeneza.
- Noțiuni generale privind relația dintre gene și substanțele bioactive din medicamente: farmacogenetica
- Proteinele P 450 și markeri farmacogenetici asociați medicamentelor
- **Aspecte aplicative și tehnice:**
- Exemple de markeri epigenetici în diverse patologii
- Teste genetice asociate cu tratamentul țintit anticancer: receptori kinazici și ținte terapeutice anticancer nonreceptori cu domenii kinazice
- Noțiuni fundamentale de Nutrigenetica și Nutrigenomica. Rolul epigeneticii în relația gene-mediului
- Tehnici de analiză a expresiei genelor la nivel ARN și proteine
- Tehnici de analiză a metilării ADN/Tehnici de analiză a modificării histonelor (ChIP)
- Secvențiere de generație nouă



Genetica-Genomica Funcționala-Epigenetica

De la Genetica Clasică- Focus: Cod ADN static



Static DNA code	Epigenetic code
	
Highly conserved during mitosis and meiosis, mendelian inheritance	Semi-conserved during mitosis and meiosis
Interindividual differences in primary sequence is relevant to diseases	The epigenetic code functionally interacts with the static DNA code
Strong evolutionary conservation	Rapid evolutionary divergence
Identical in all cell types	Differs between cell types, responsive to environment
Gene therapy required	Amenable to pharmacologic intervention

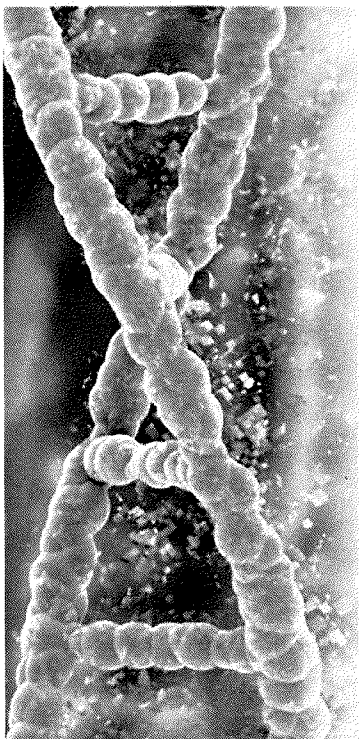
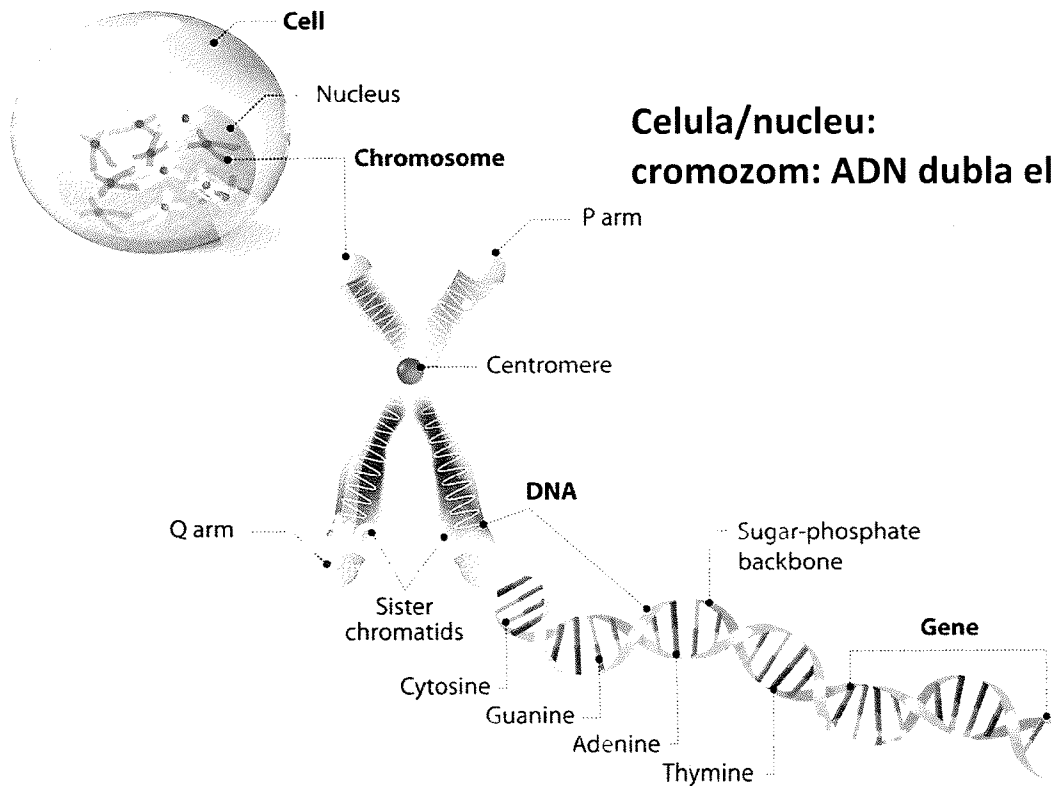
La Genetica Moleculară Modernă- include Genomica funcțională:
Focus- Dinamica funcției genelor într-un context de mediu variabil

Genetica-Genomica Funcționala-Epigenetica

Conceptul de biologie moleculară clasică

Celula/nucleu:

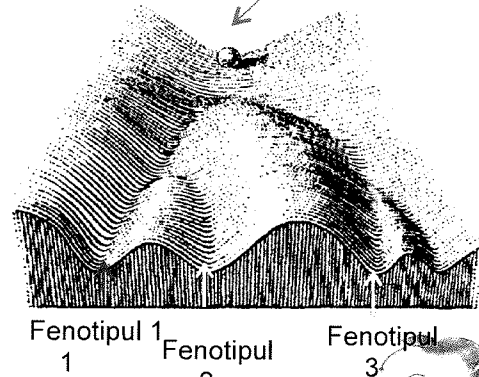
cromozom: ADN dubla elice/secvență nucleotidică



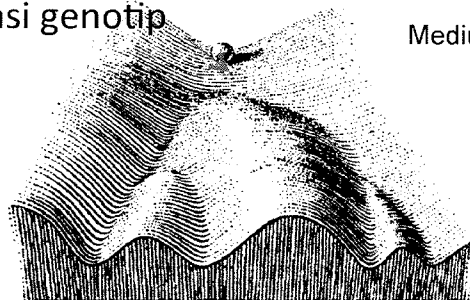
EPIGENETICA: concept/istoric/abordare moderna / Concept modern / Mecanismele moleculare detaliate care stau la baza variatiei functiei

EPIGENESIS concept introdus de Waddington (1942) (The basic relationship between genotype and cell phenotype)

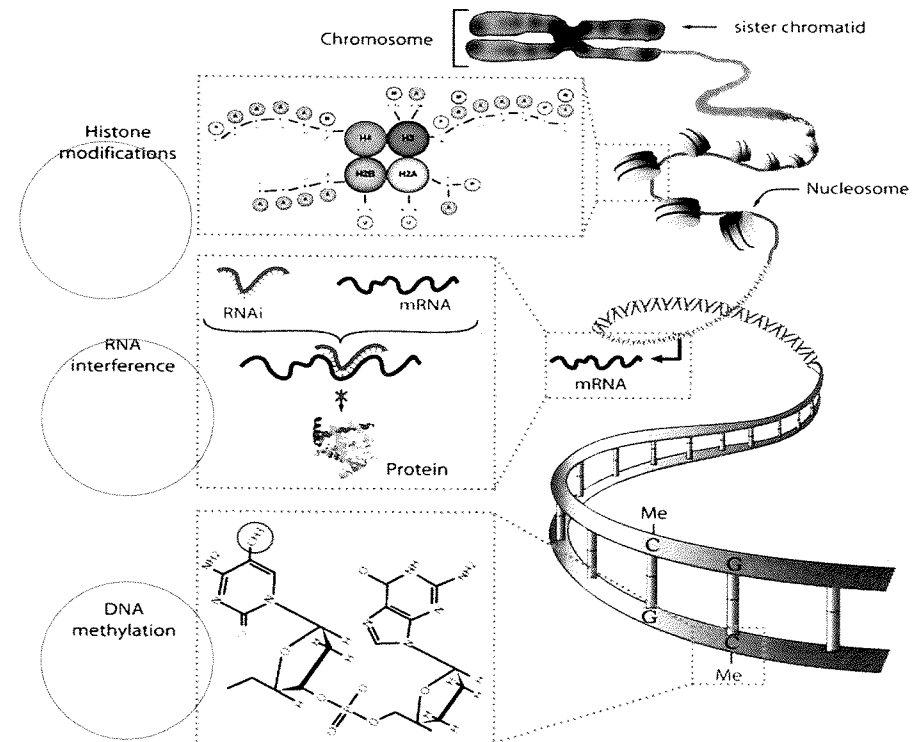
A Concept clasic / Acelasi genotip



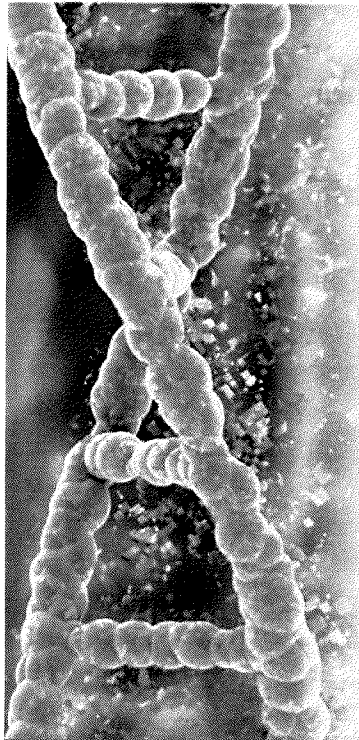
B Acelasi genotip / Mediul



Concept modern / Mecanismele moleculare detaliate care stau la baza variatiei functiei



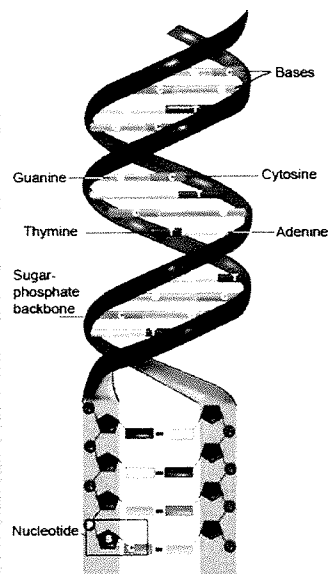
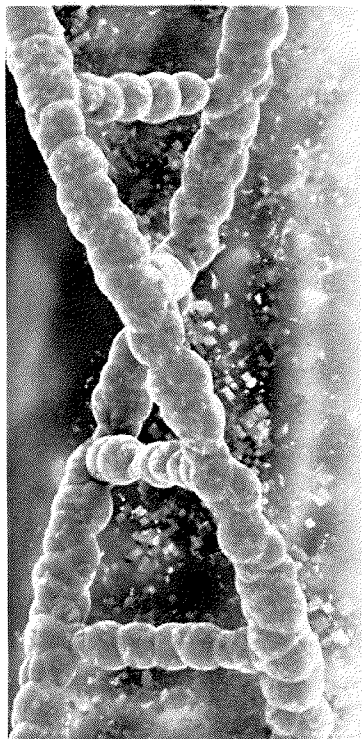
Referinta : Curs Epigenetica: Universitatea din Bucuresti/Dept Genetica: Prof Dr Natalia Cucu



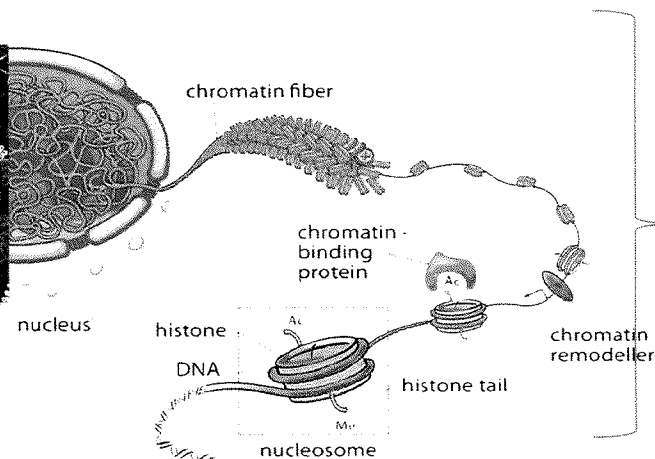
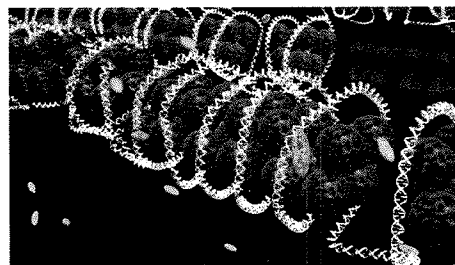
1. Organizarea celulară a ADN: accent pe structura cromatinei

Complexitatea structurii și dinamicii *materialului genetic*

ADN în cadrul Cromatinei (complex nucleo-histonic cu conformație dinamică)

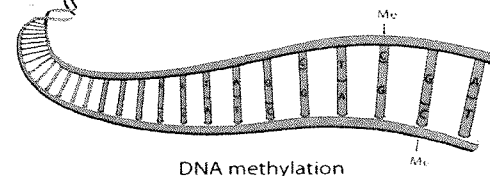


ADN dublu catenar



Cromatina

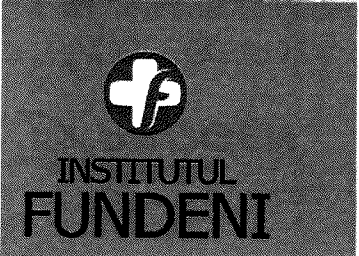
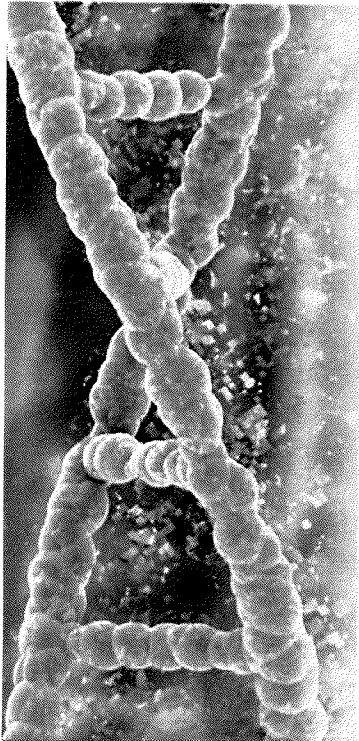
Complex nucleo-histonic
Fibra cromatinică
în diferite etape de
condensare (compactare)



ADN dublu catenar

1. Organizarea celulară a ADN: accent pe structura cromatinei

**Conceptul actual in biologie
Materialul genetic in genetica moleculara clasica si moderna:
ADN/cromozomi/cromatina**

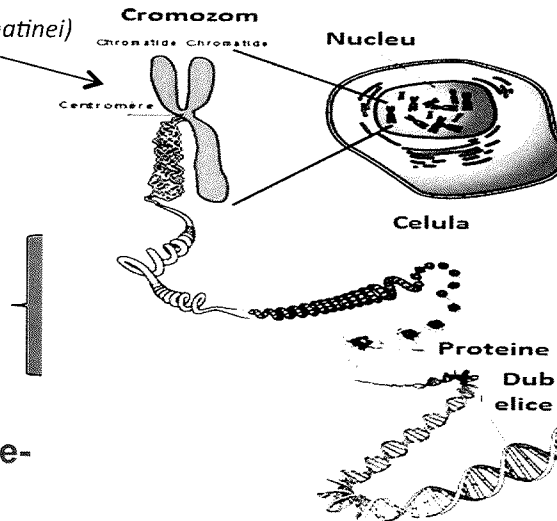


Elemente noi in Biologia moleculara:

Mediu
Structura cromatinei
Nucleohistona
Conformatia cromatinei: dinamic,
controlata transcriptional

molecula ADN dubla elice
(structura primara care codifica informatia genetica=
secventa nucleotidica)

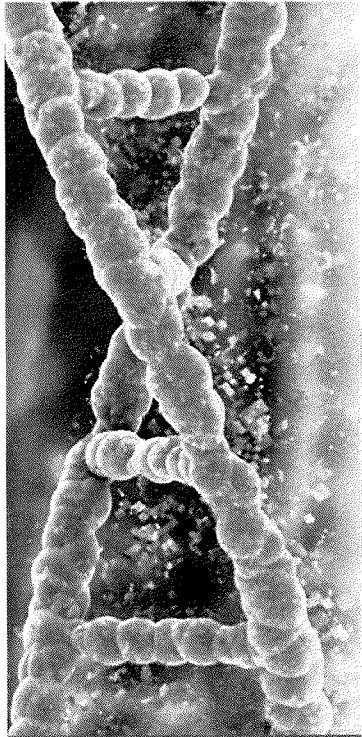
cromozomi metafazici
(nivelul de compactare maxima a cromatinei)



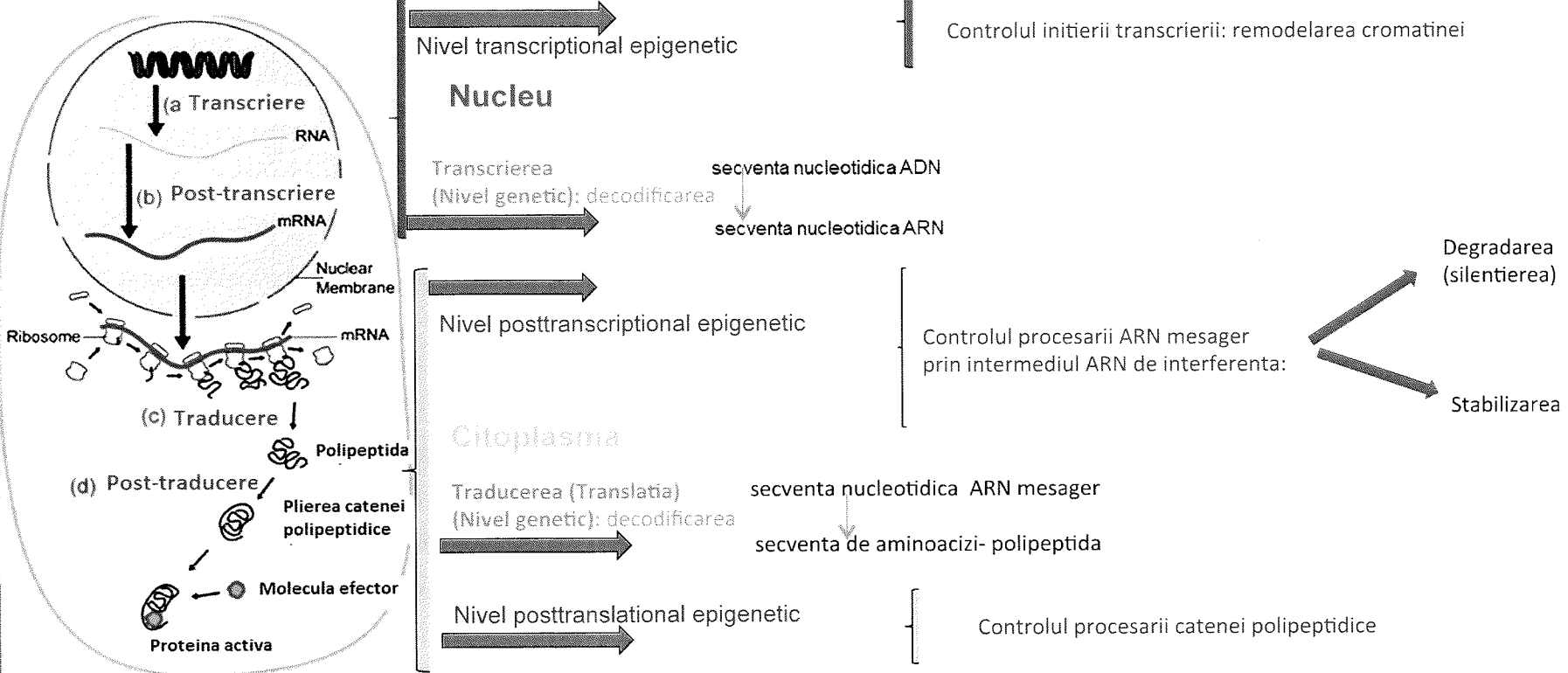
Cromatina
complex ADN dubla elice-
histone
(diferite etape de compactare)

2. Relatia dintre structura cromatinei si expresia genelor: factori genetici si epigenetici
 Functia genelor=Expresia genelor (transcrierea si traducerea informatiei genetice)

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



Etape de control al functiei de transcriere (exprimare)



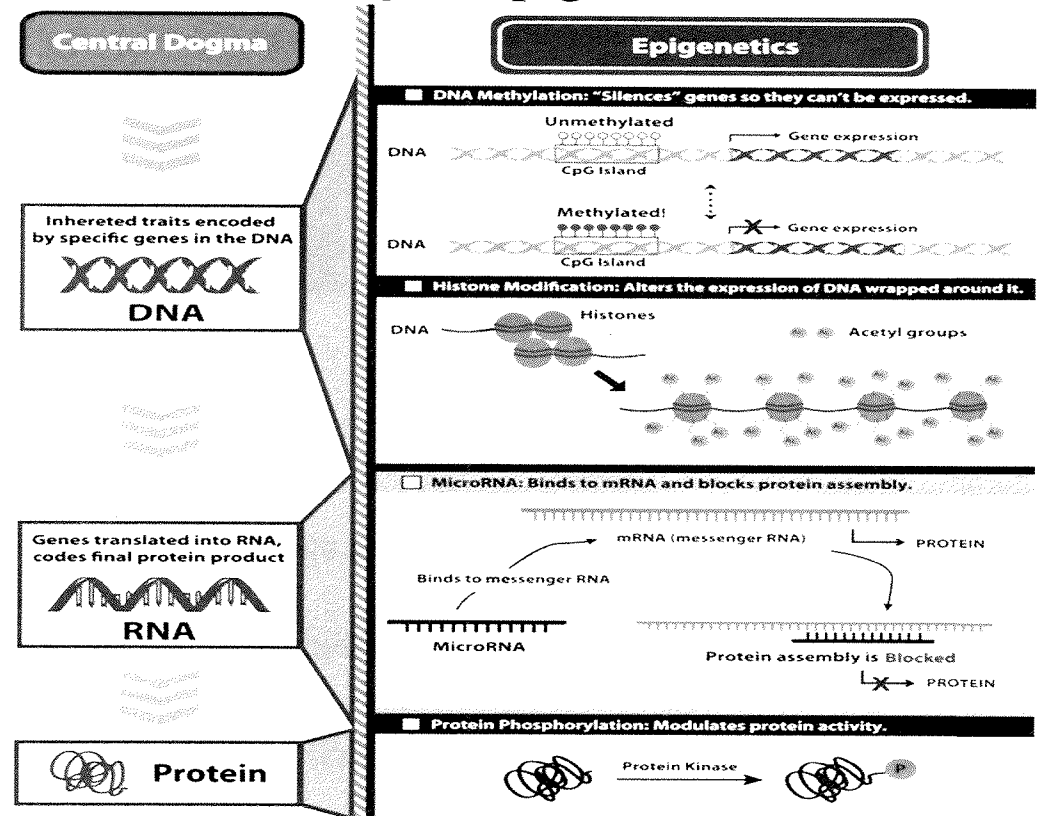
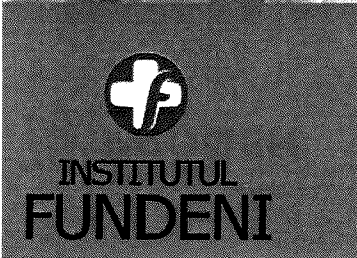
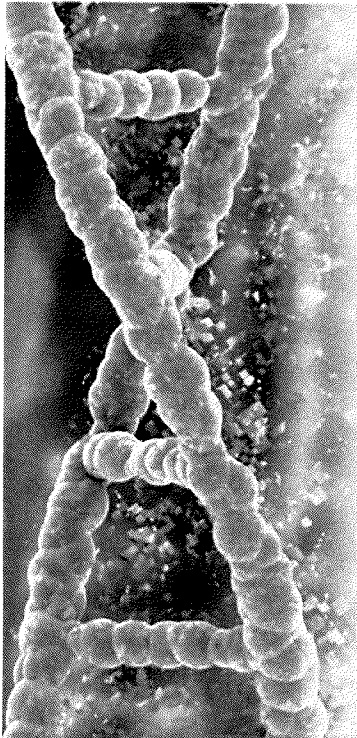
Dogma centrala a geneticii clasice- Dogma epigeneticii

Informatia genetica

Informatia epigenetica

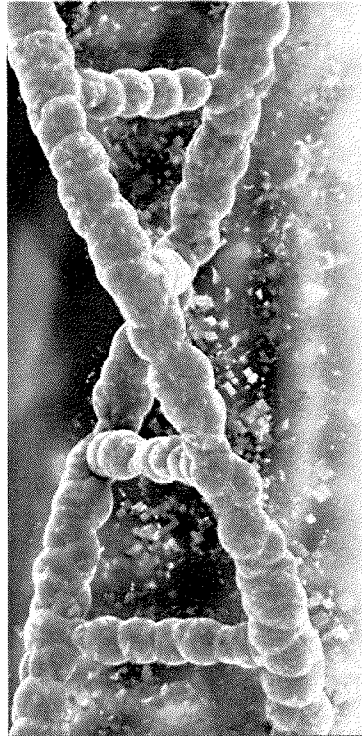
De la Genetica clasica
 La
 Genomica si Epigenetica

Rolul functiei genelor

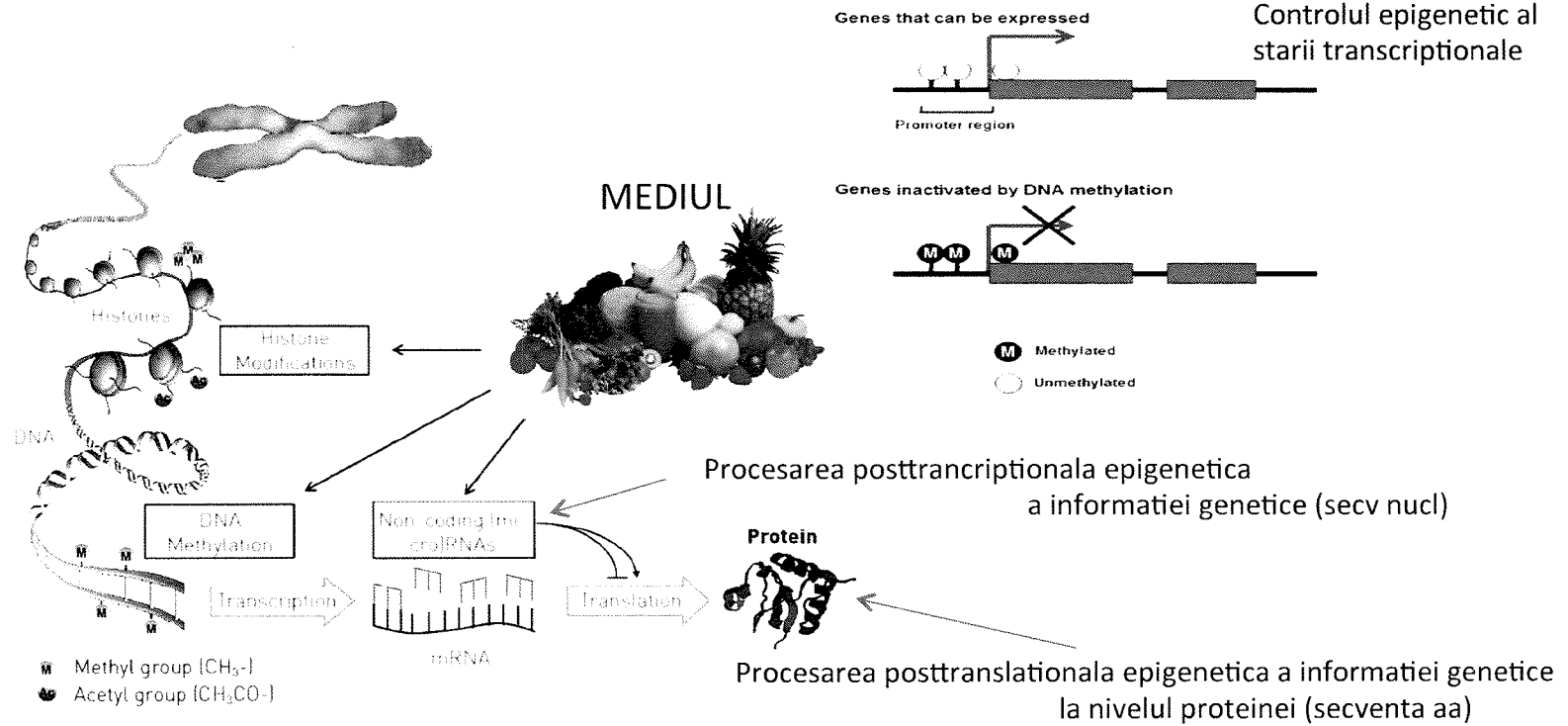


3. Relatia Genom-Mediu: plasticitatea celulara/reprogramarea spatio-temporala a functiei genelor

Noul concept de "Gena"- informatia ereditara epigenetica- aditionala informatiei genetice;
relatia cu mediul
considerarea functiei variabile a genelor



Compactarea si remodelarea cromatinei

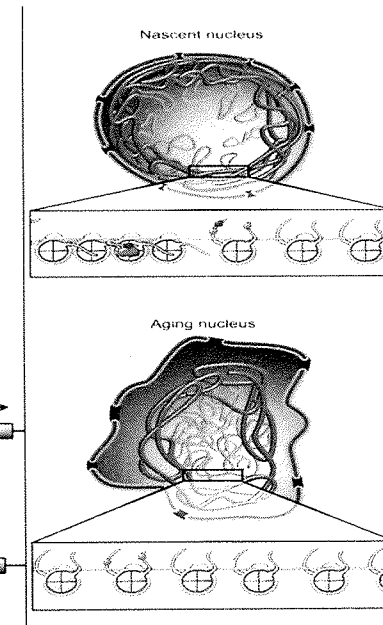
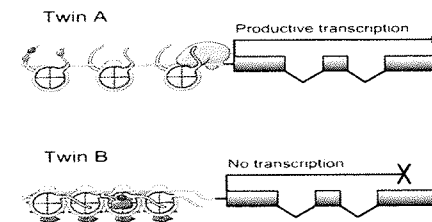
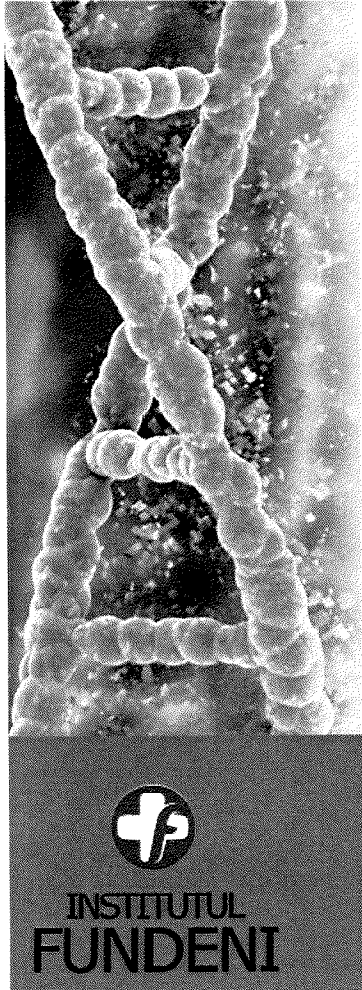


Referinta : Curs Epigenetica: Universitatea din Bucuresti/Dept Genetica: Prof Dr Natalia Cucu

3. Relatia Genom-Mediu: plasticitatea celulara/reprogramarea spatio-temporala a functiei genelor

Exemplu: Celulele neuronale sunt extrem de sensibile la cele mai schimbari ambientale. Plasticitatea lor le permite modificarea permanenta a epigenomului, iar acesta isi exercita un efect permanent asupra metabolismului celular in functie de mediu si de stres.

Dovezi ale influentei mediului asupra genelor



Gemenii univitelini prezinta acelasi genotip:
influenta mediului asupra epigenomului poate fi insa diferita

Referinta : Curs Epigenetica: Universitatea din Bucuresti/Dept Genetica: Prof Dr Natalia Cucu

3. Relatia Genom-Mediu: plasticitatea celulara/reprogramarea spatio-temporala a functiei genelor

Gemeni univitelini= Acelasi Genotip, in toate tesuturile/Epigenotipuri variabile

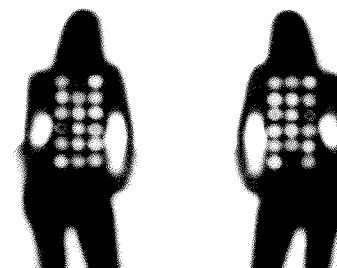
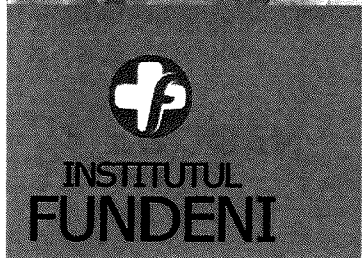
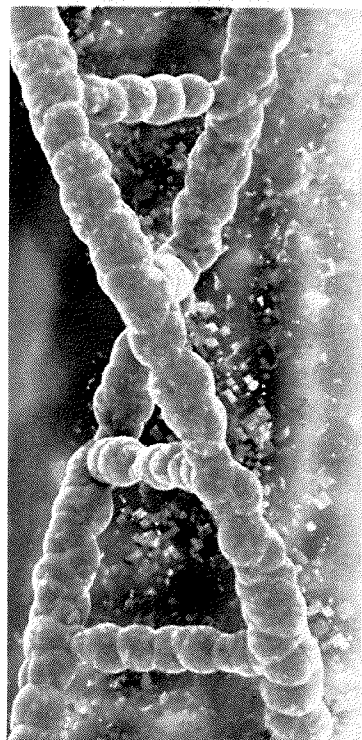
Varsta tanara- epigenotipuri similare

Varsta inaintata- Epigenotipuri total diferite

Susceptibilitate de boala diferita

Adaptare la mediu diferita

Explicatia: interactia cu mediul

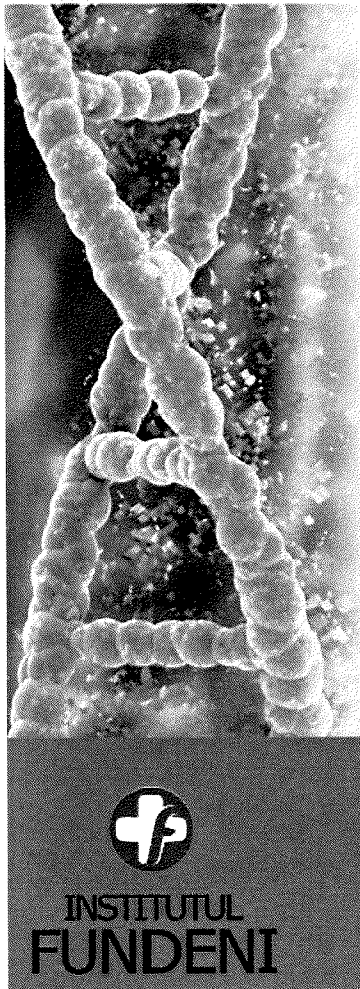
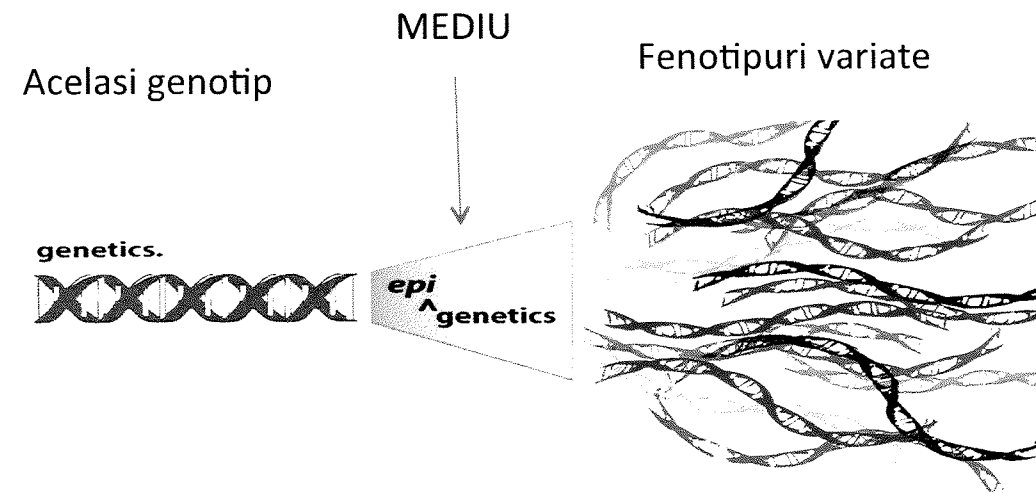
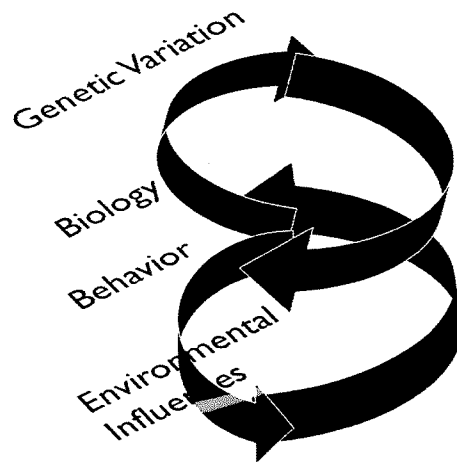


3. Relatia Genom-Mediu: plasticitatea celulara/reprogramarea spatio-temporala a functiei genelor

Elementele de personalizare:

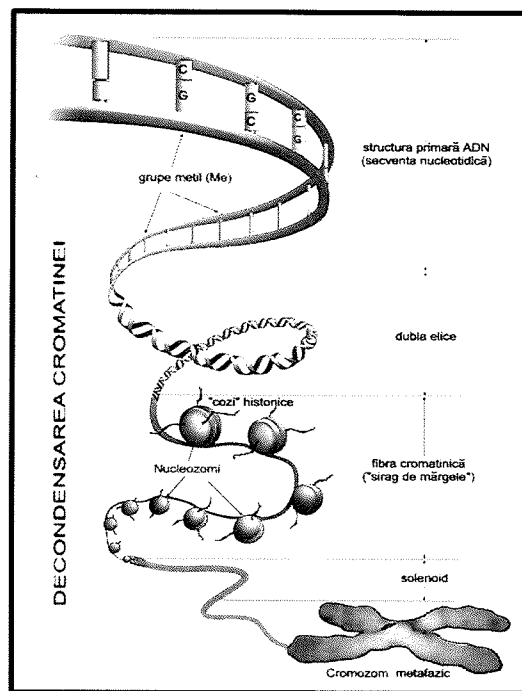
Genetica moleculara- Genomica functionala-Epigenetica

Epigenetica: informatia aditionala celei genetice, cu rol de control al functiei genelor in relatie cu mediul



4. Factori epigenetici la nivelul nucleului- Transcriptionali

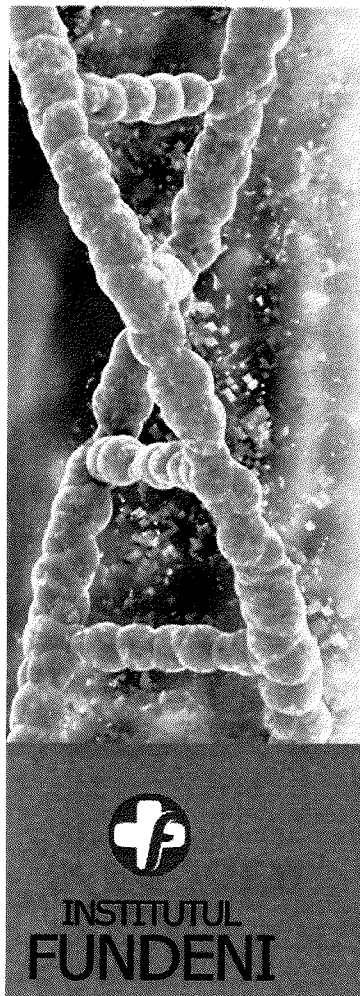
Etape in compactarea materialului genetic-cromatina



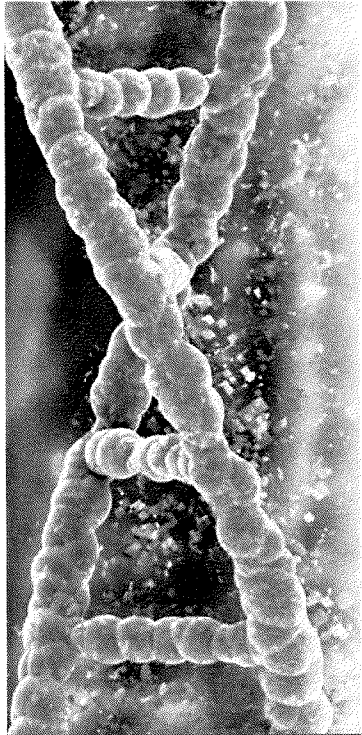
Procese majore care controleaza compactarea cromatinei (remodelarea cromatinei) :

-Metilarea ADN

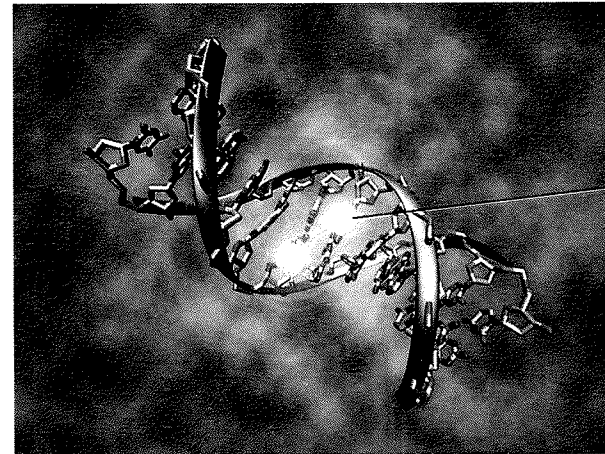
-Modificarea covalenta a histonelor (metilarea, acetilarea, deacetilarea, demetilarea, fosforilarea etc)



4. Factori epigenetici la nivelul nucleului- Transcriptionali



Metilarea ADN



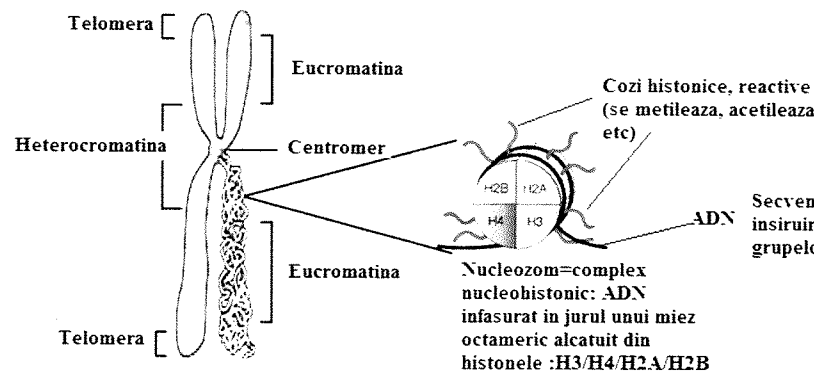
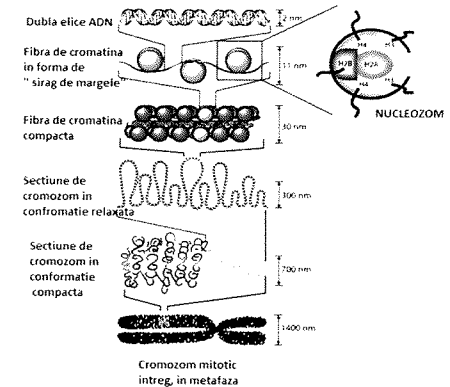
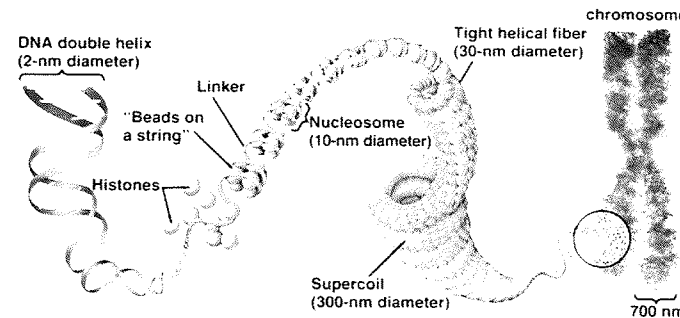
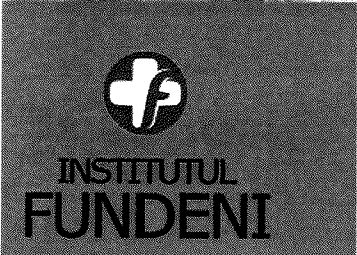
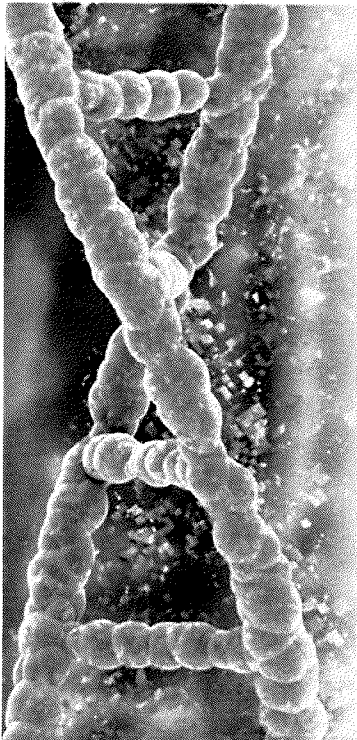
5MeC= baza minora

(nucleotida Citidina prezinta grupa metil (puncte luminoase) atasata; este forma metilata a citidinei)

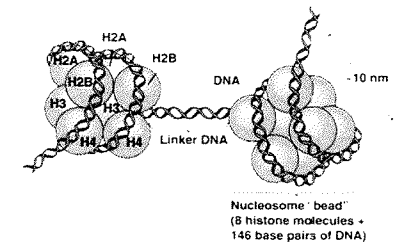
Reprezentarea perspectiva a ADN metilat, dublu catenar

4. Factori epigenetici la nivelul nucleului- Transcriptionali

Structura cromatinei, Compactarea/decompactarea cromatinei, Structura nucleozom



Secventa nucleotidica nemodificata ca insiruire de baze se modifica prin atasarea grupelor metil in restul de citidina



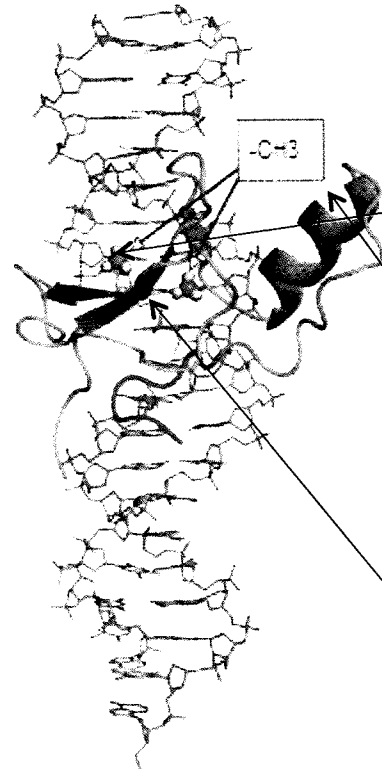
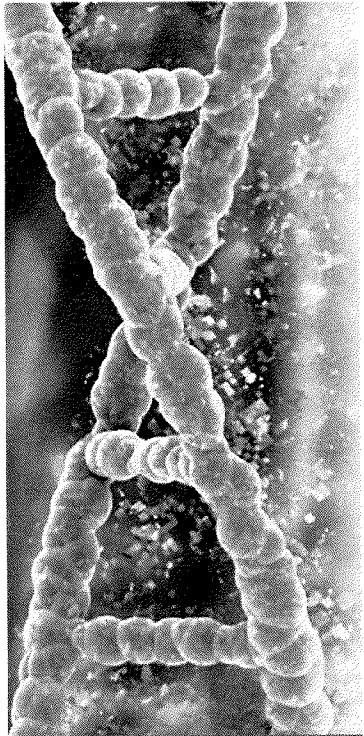
4. Factori epigenetici la nivelul nucleului- Transcriptionali

Procesul enzimatic al metilării ADN: substrat=dubla elice ADN- baza majora (C)

Proiect cofinanțat din Fondul Social European prin Programul Operational CAPITAL UMAN 2014 - 2020

enzima: ADNmetiltransferaza

donor de grupe chimice –metil (CH₃)= SAM



Citidina metilata 5MeC in secventa nemodificata a dublei elici ADN

Grupa metil si Citidina metilata 5MeC in secventa

Enzima ADN metiltransferaza se ataseaza la inelul pirimidinic al C
Donorul de grupe metil SAM

Metilarea ADN depinde de dieta

Conditii sarace de grupe metil

(folati, colina, betaina)

modifica termodinamica reactiei de metilare ADN

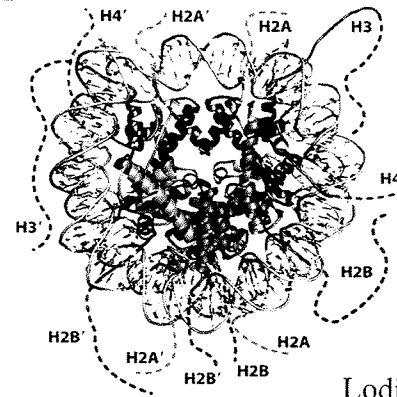
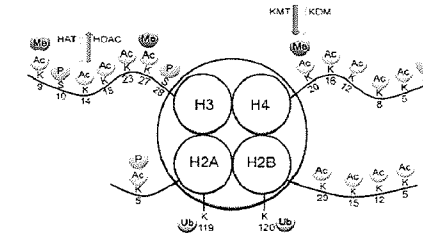
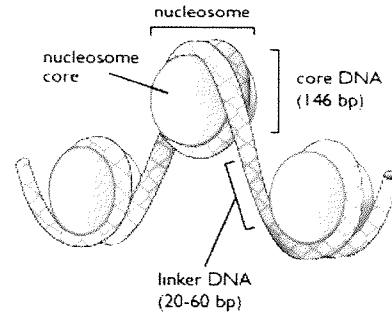
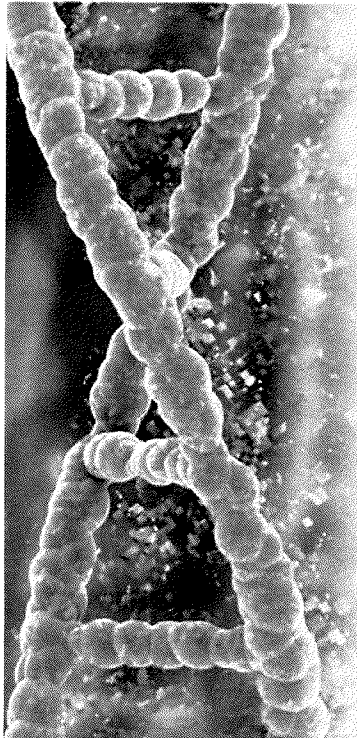
SAM- sau AdoMet= S-adenozil metionina

Metionina-doar din dieta

Grupa metil-doar din dieta

4. Factori epigenetici la nivelul nucleului- Transcriptionali

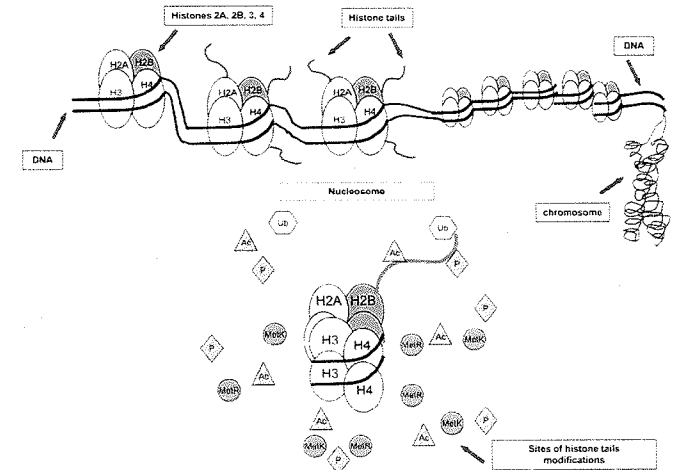
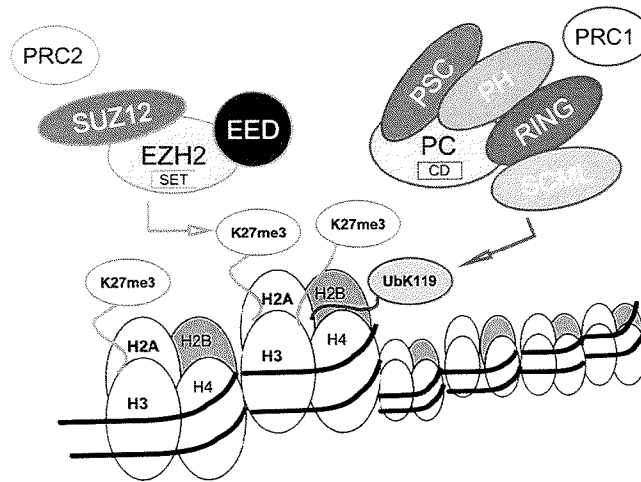
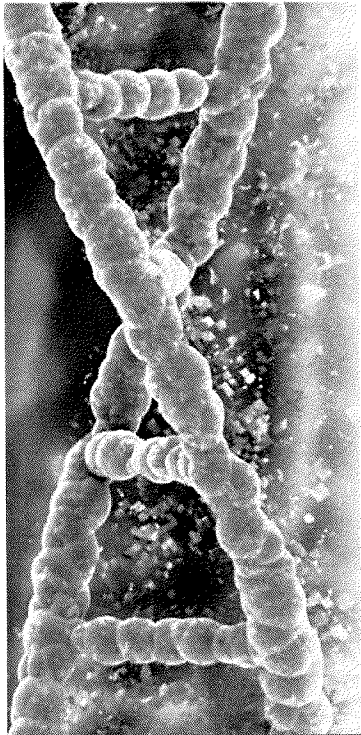
Codul Histonc: modificarile posttranslationale ale histonelor corespund codului epigenetic al metilarii AND in controlul transcriptional modificarea covalenta a histonelor in cadrul nucleozomului



Lodish *et al.*, Molecular Cell Biology, 6th ed.

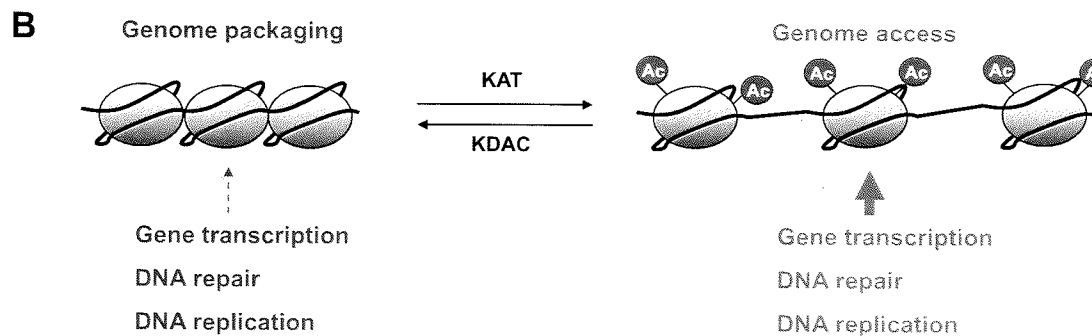
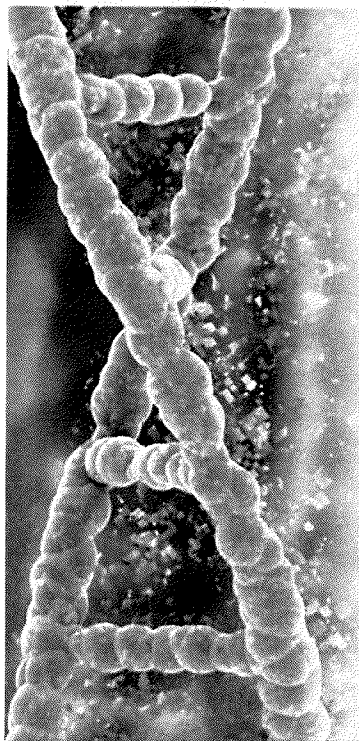
4. Factori epigenetici la nivelul nucleului- Transcriptionali

Codul Histic: modificarile posttranslationale ale histonelor au rol de remodelare a conformatiei cromatinei



Choi S , Friso S Adv Nutr 2010;1:8-16

4. Factori epigenetici la nivelul nucleului- Transcriptionali Codul metilării ADN și Codul Histic: controlul transcriptional al funcției genelor (activare/inactivare prin remodelarea cromatinei)



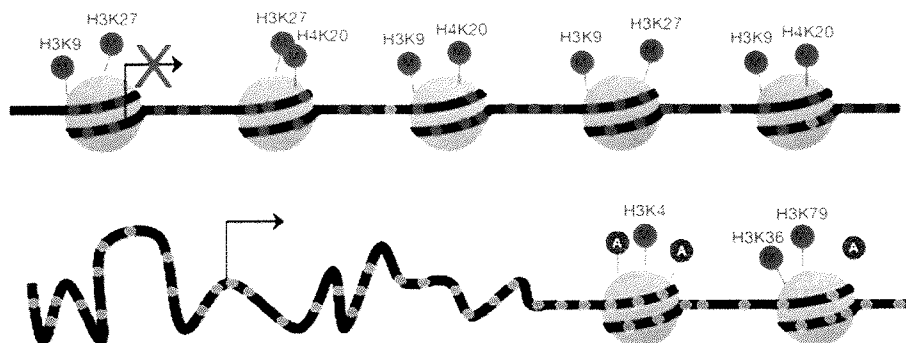
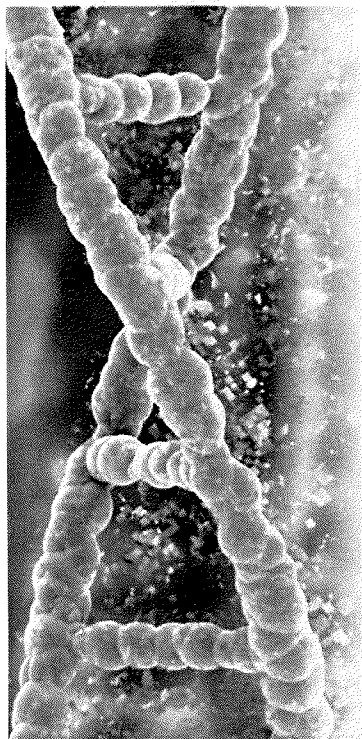
Compactarea cromatinei și accesibilitatea factorilor genetici de transcriere

Cromatina represivă a factorilor de transcriere (silentierea genelor)

Cromatina accesibilă a factorilor de transcriere (activarea genelor)



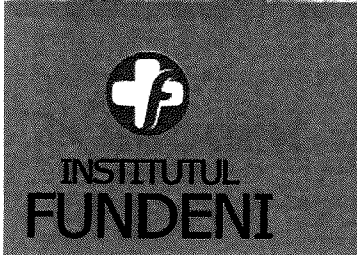
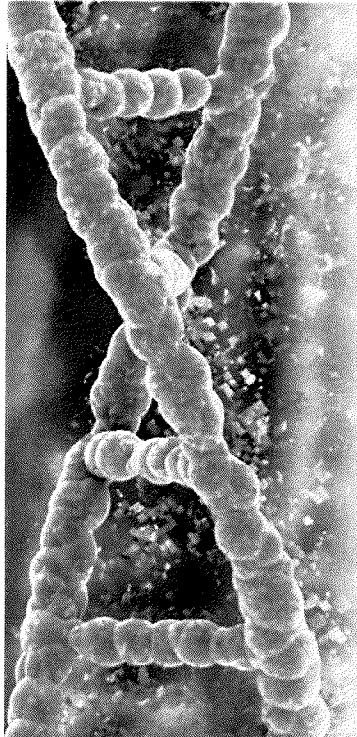
4. Factori epigenetici la nivelul nucleului- Transcriptionali Codul metilarii ADN si Codul Histic: controlul transcriptional al functiei genelor (activare/inactivare prin remodelarea cromatinei)



Compactarea cromatinei si accesibilitatea factorilor genetici de transcriere

Cromatina represiva factorilor de transcriere (silentierea genelor)

Cromatina accesibila factorilor de transcriere (activarea genelor)



4. Factori epigenetici la nivelul citoplasmei- Post-Transcriptionali ARN de interferenta

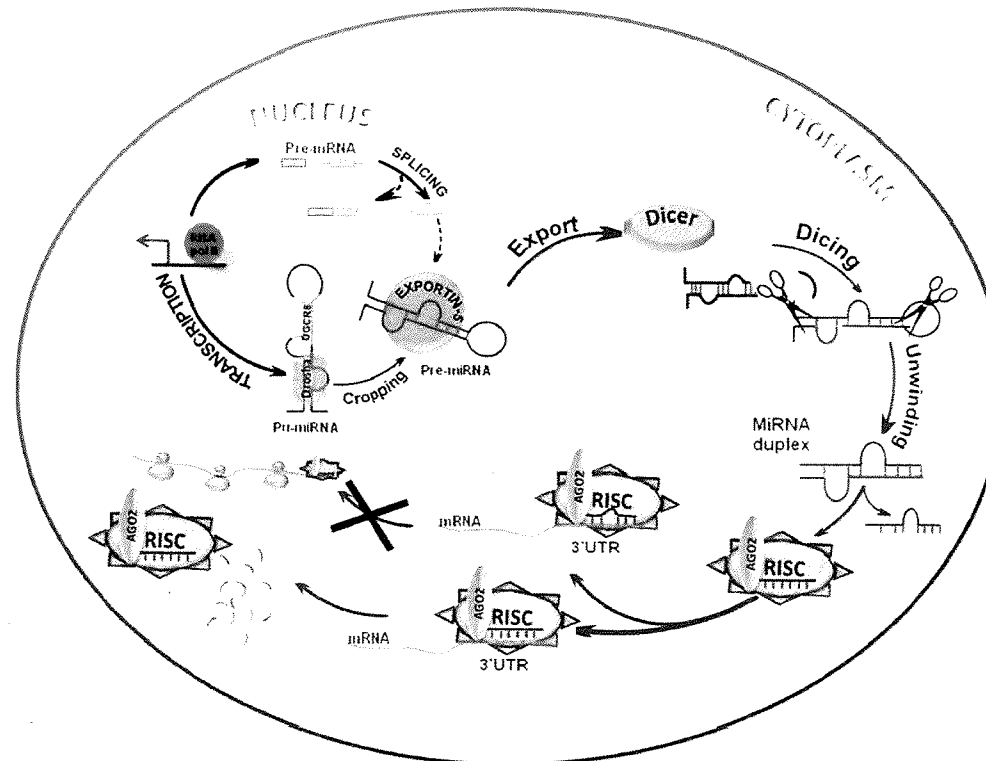
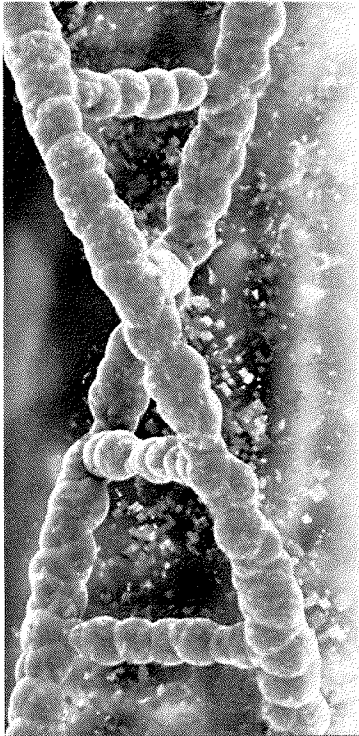


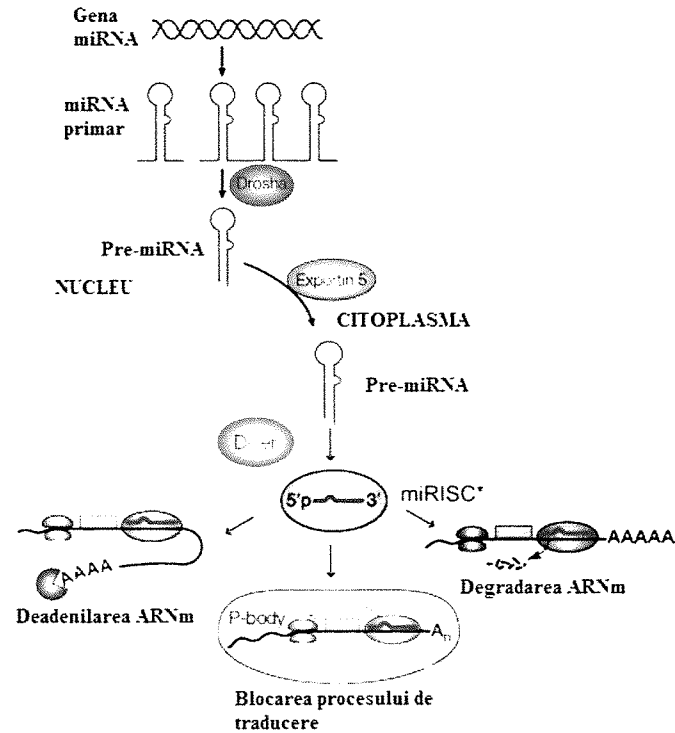
Fig. 1. MicroRNAs biogenesis and activity.

4. Factori epigenetici la nivelul citoplasmei- Post-Transcriptionali ARN de interferenta

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



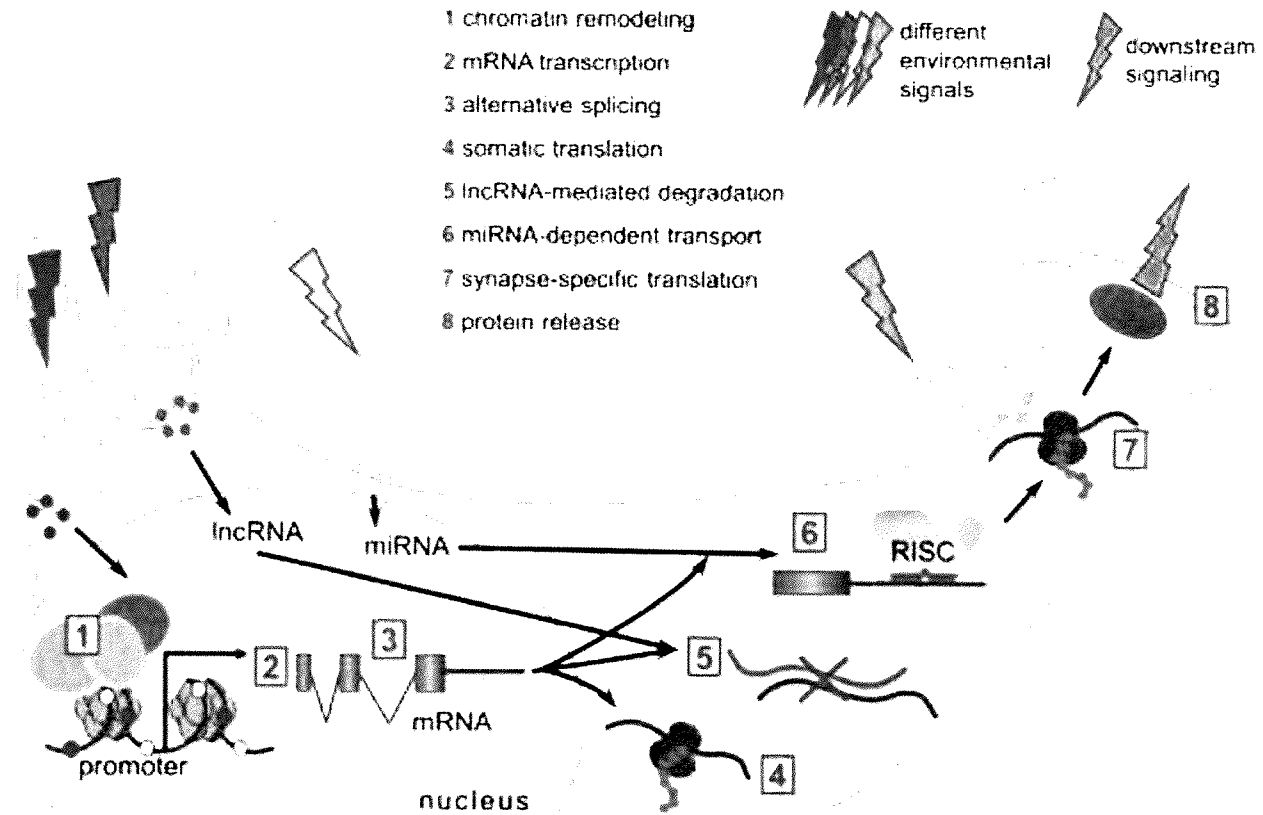
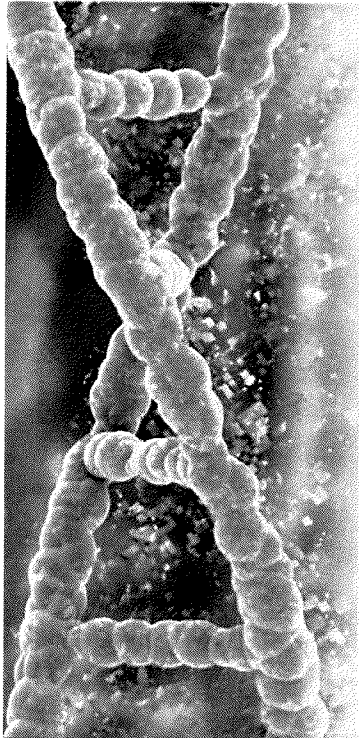
Proces de reglare a expresiei genice prin intermediul informației epigenetice codificată de sistemul ARN de interferență



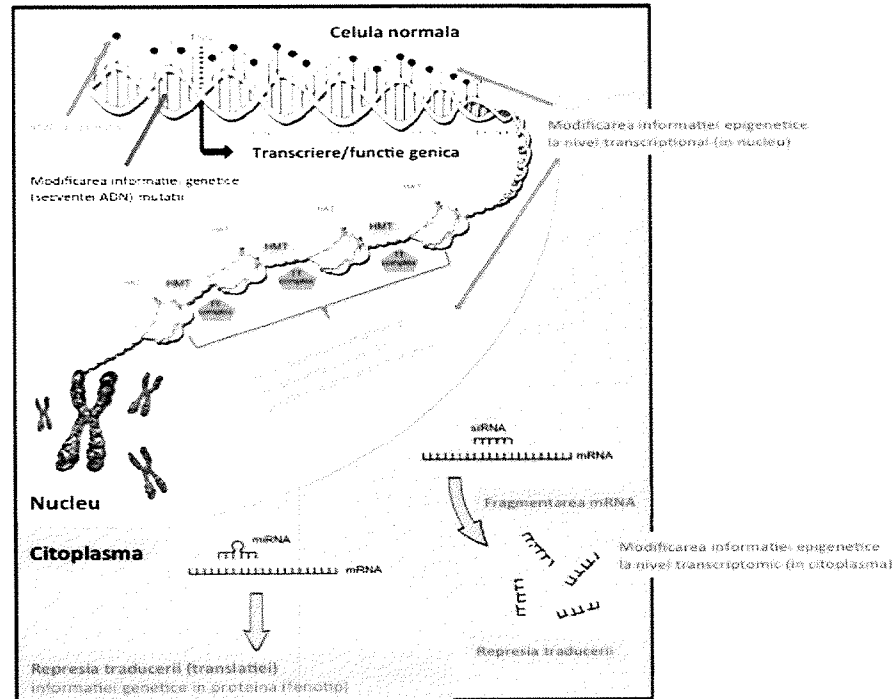
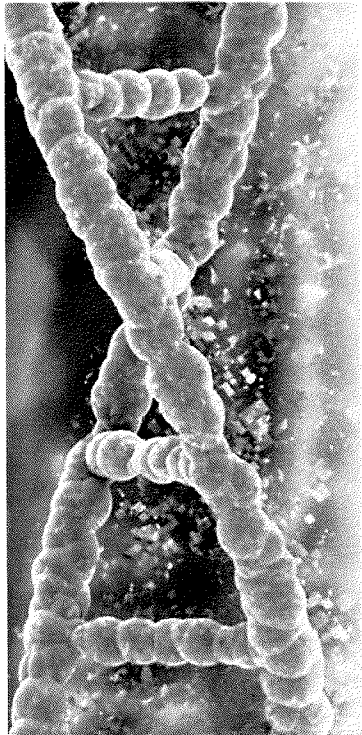
Referința : Curs Epigenetica: Universitatea din București/Dept Genetica: Prof Dr Natalia Cucu

Controlul epigenetic la nivelul celular Exemplu: Celula neuronală

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

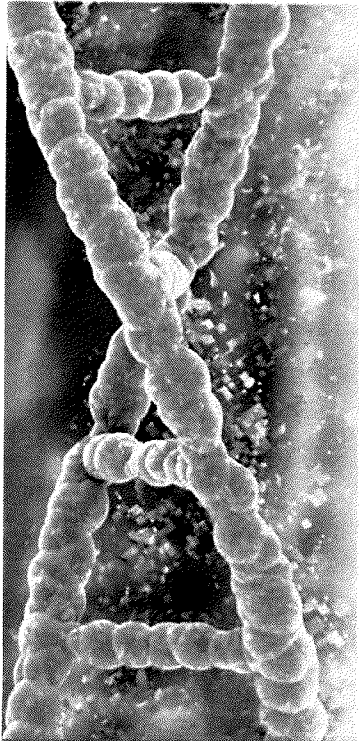


Codul epigenetic NUCLEU-CITOPLASMA : markeri epigenetici

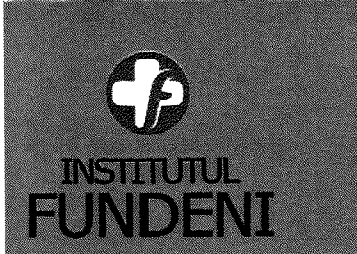
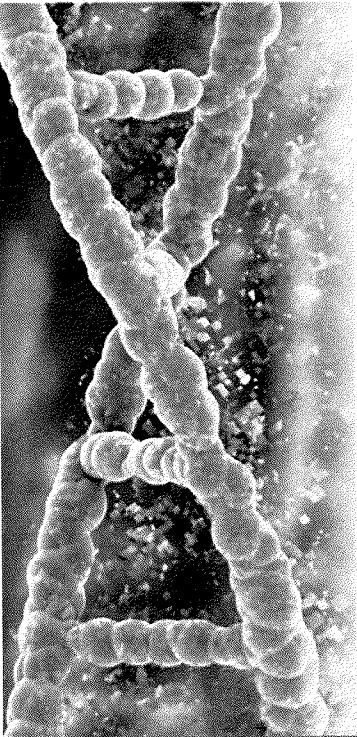


Farmacogenetica/Farmacogenomica/Nutrigenomica

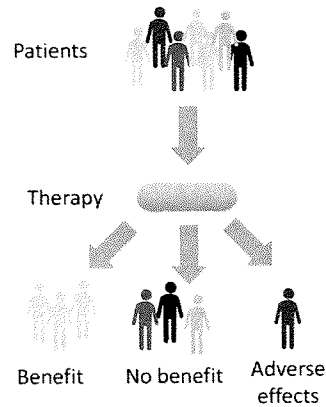
- Abordarea medicinei genomice include evaluarea riscului la boli comune, dar și elaborarea schemelor de predicție și prevenție personalizate, pe baza cunoștințelor de **nutrigenomică și toxicogenomică**.
- Nu în ultimul rând, medicina genomică se poate implica, în prezent, în identificarea **țintelor 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.



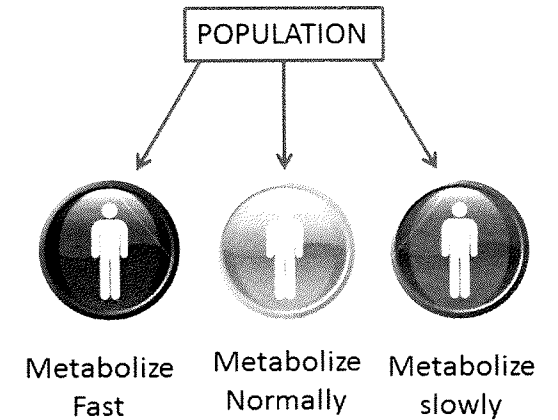
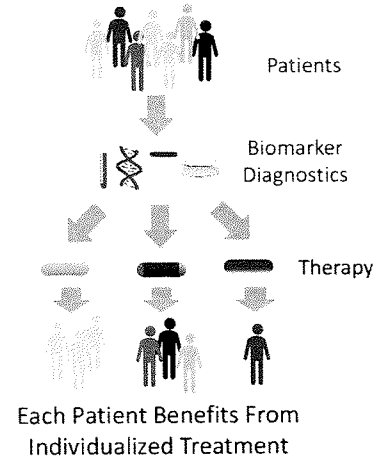
Farmacogenetica/Farmacogenomica/Nutrigenomica



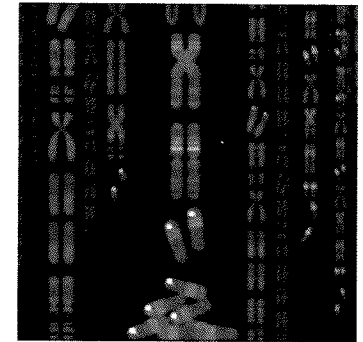
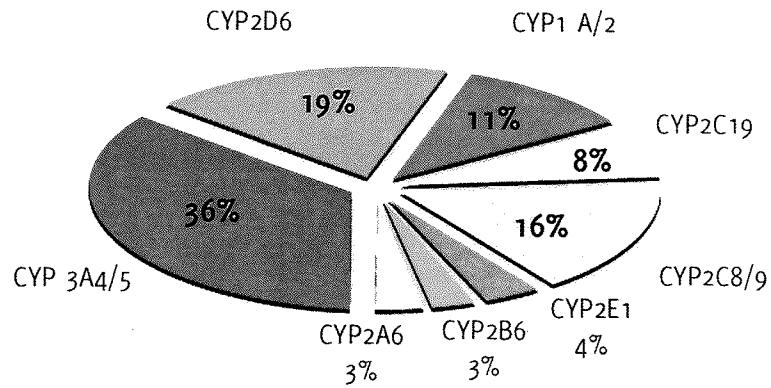
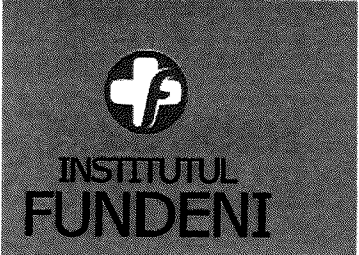
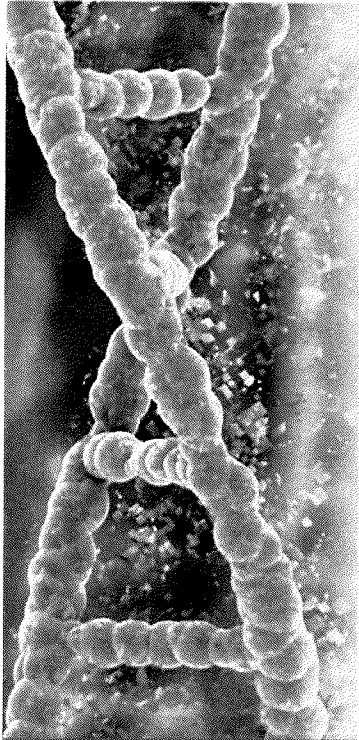
Without Personalized Medicine:
Some Benefit, Some Do Not



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



Farmacogenetica/Farmacogenomica/Nutrigenomica



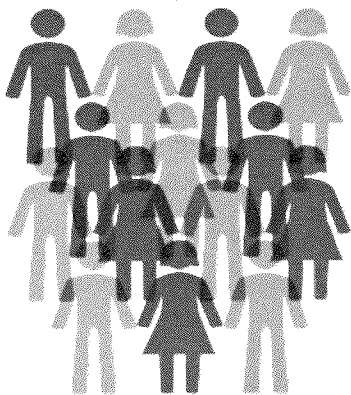
Referinta : Curs Epigenetica: Universitatea din Bucuresti/Dept Genetica: Prof Dr Natalia Cucu

No Responders

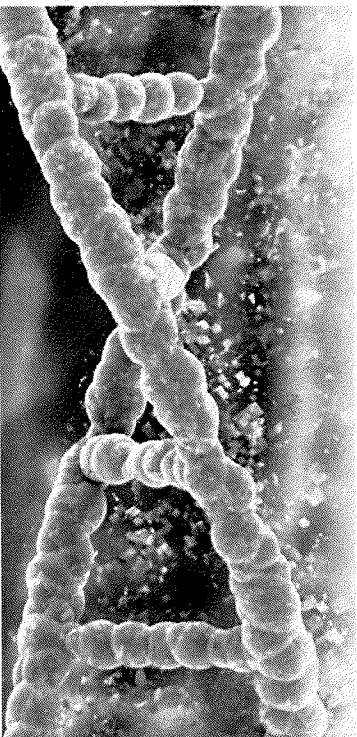
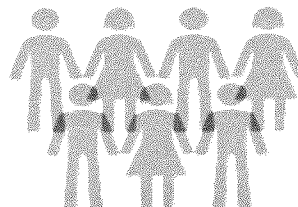
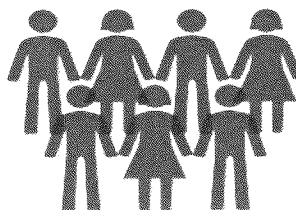
Teste genetice oncologice-Terapie tintita

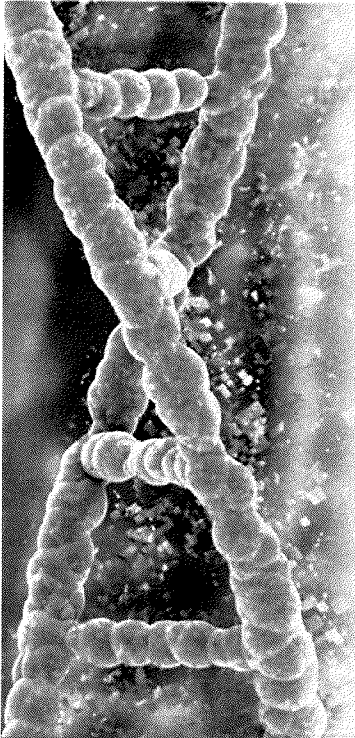
Companion genetic tests

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



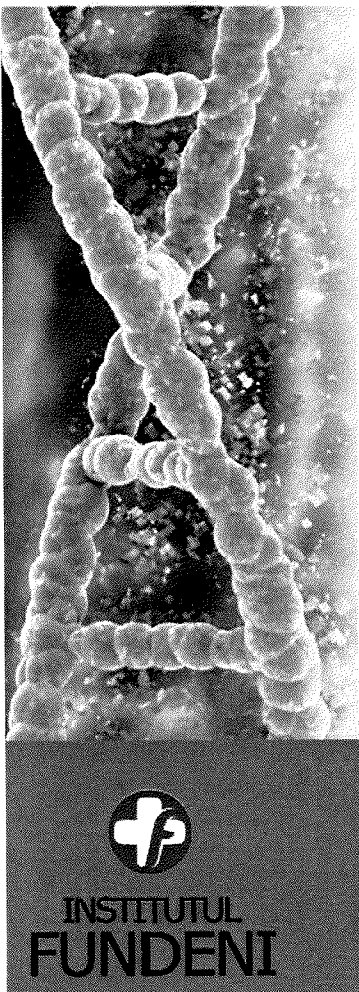


NUTRIȚIA DE PRECIZIE

Utilizarea nutrigeneticii în definirea nevoilor nutriționale individualizate

Introducere în nutrigenetică și nutrigenomică

- Procesul științific de determinare a nevoilor nutritive
- Genele și nutriția: mituri și realitate
- Elementele nutrigeneticii și nutrigenomicii
 - ”Tintele genetice actionabile” *versus* ”Tintele genetice non-actionabile”



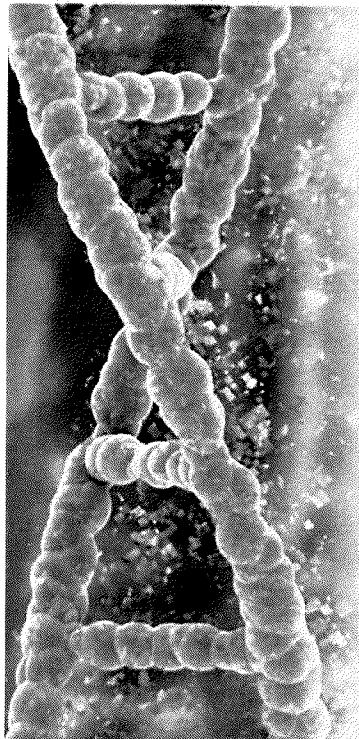
Ce este și ce nu este Nutrigenetica

✓ Ce este:

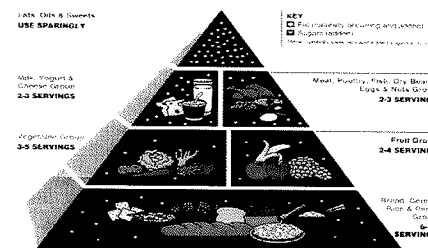
- Set de metode/mijloace → personalizarea nutriției în funcție de caracteristicile genetice individuale.
- Identifica variații genetice ca markeri (variabile) → recomandări nutriționale
- Sta la baza elaborării managementului nutrițional al unor stări fiziologice/patologice & prevenție
- Utilă în stabilirea riscului apariției unor dereglări metabolice/stări patologice

✓ Ce NU este:

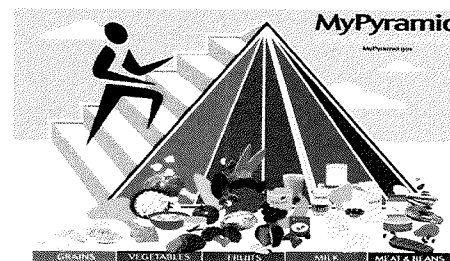
- Un mijloc de diagnostic
- Înlocuitor al unor tratamente medicamentoase bine stabilite (rare excepții – ex. LOVAZA (omega-3) – a devenit un medicament aprobat de FDA!)



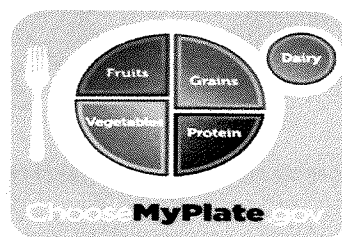
1943-1956: The USDA's "Basic 7" food groups.



1992: The USDA's food guide pyramid.



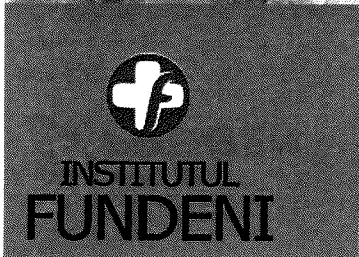
2005: MyPyramid, the revised USDA food pyramid.



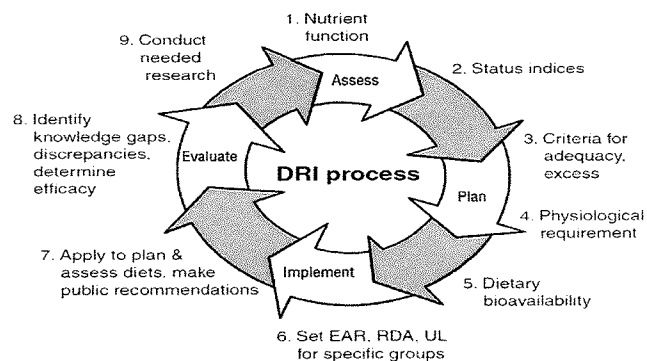
2011: MyPlate nutrition guide.

NUTRITIA DE PRECIZIE/PERSONALIZATA

215-2016-2017



Procesul științific de determinare

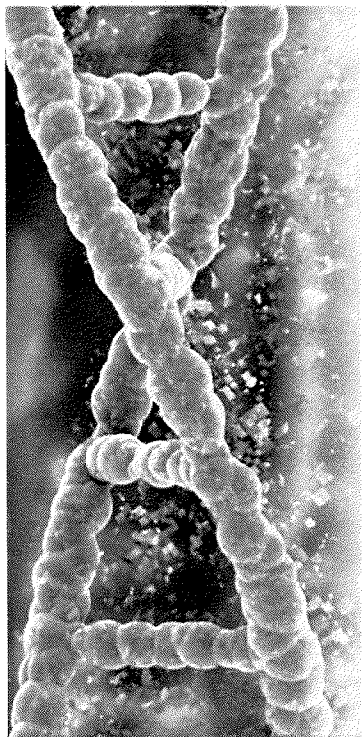


Dietary Reference Intakes Research Synthesis: Workshop Summary
Carol West Sutor and Linda D. Meyers, Rapporteurs,
Planning Committee on Dietary Reference Intakes Research Synthesis

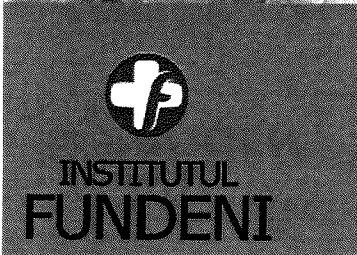
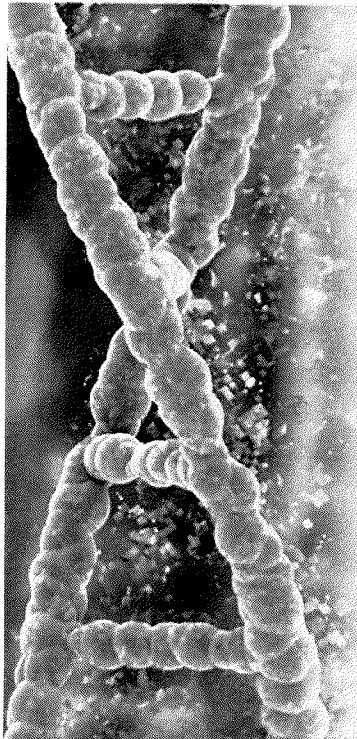
Criterii (FAO/WHO)

Pentru fiecare nutrient

- Funcție (rol)
- Metabolism (RDA/PRI)
- Aport real (UL)
- Cerințe fiziologice
- Toxicitate
- Aport minim
- Safe intake levels
- Upper intake levels



INSTITUTUL
FUNDENI



Studii genetice, epigenetice, epidemiologice

Abstract

Objectives *MTHFR* C677T and A1298C have been associated with the risk of preeclampsia (PE), but with conflicting results. We performed this meta-analysis to derive a more precise estimation of the association between *MTHFR* polymorphisms and PE.

Study design An electronic search of PubMed and Chinese Biomedicine database was conducted to select studies for meta-analysis. 54 case controlled studies containing *MTHFR* C677T and A1298C gene polymorphisms were chosen, and odds ratio (OR) with confidence interval (CI) was used to assess the strength of this association.

Result These studies evaluated 7398 cases and 11230 controls for *MTHFR* C677T. The overall results suggested that *MTHFR* C677T was associated with the risk of PE. (T vs. C; OR = 1.157, 95% CI: 1.057-1.266, $p = 0.002$; TT + CT vs. CC; OR = 1.165, 95% CI: 1.049-1.293, $P = 0.004$; TT vs. CT + CC; OR = 1.371, 95% CI: 1.153-1.63, $p < 0.001$). We also evaluated 1103 cases and 988 controls for *MTHFR* A1298C but could not demonstrate an increased risk of PE for this polymorphism ($p = 0.667$). A symmetric funnel plot, the Egger's test ($p = 0.819$) suggested a lack of publication bias.

Conclusion This meta-analysis supports the idea that *MTHFR* C677T genotype is associated with increased risk for PE, especially in the case of Asians and Caucasians.

Keywords *MTHFR* C677T · A1298C · Polymorphism · Preeclampsia · Meta-analysis

Introduction

Preeclampsia (PE), characterized by the presence of a triad of signs involving high blood pressure, proteinuria and oedema after the 20th week of pregnancy, is one of the commonest and most serious complications of pregnancy [1]. This disease can progress to eclampsia (characterized by seizures as a sign of affection of the cerebral vessels), HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzyme, low platelets) or disseminated intravascular coagulation. PE affects about 5–8% of pregnancies, and it is still responsible for 10 to 15% of maternal mortality [2, 3]. Although preeclampsia remains a significant source of maternal and

PLoS ONE | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146408>

GENETICS

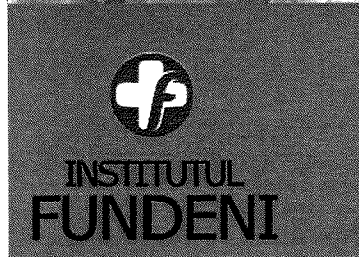
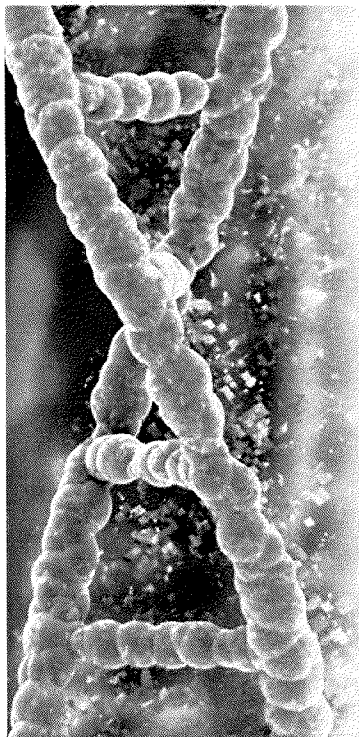
REALITATE

Exemple: Folatii/Colina/Betaina

Folate metabolism gene polymorphisms *MTHFR* C677T and A1298C and risk for preeclampsia: a meta-analysis

Niaoming Wu · Kunxian Yang · Xiaodan Tang ·
Yufan Sa · Ruoyu Zhou · Jing Liu · Ying Luo ·
Wenru Tang

Received: 6 September 2014; Accepted: 11 December 2014; Published online: 11 March 2015
© Springer Science+Business Media New York 2015

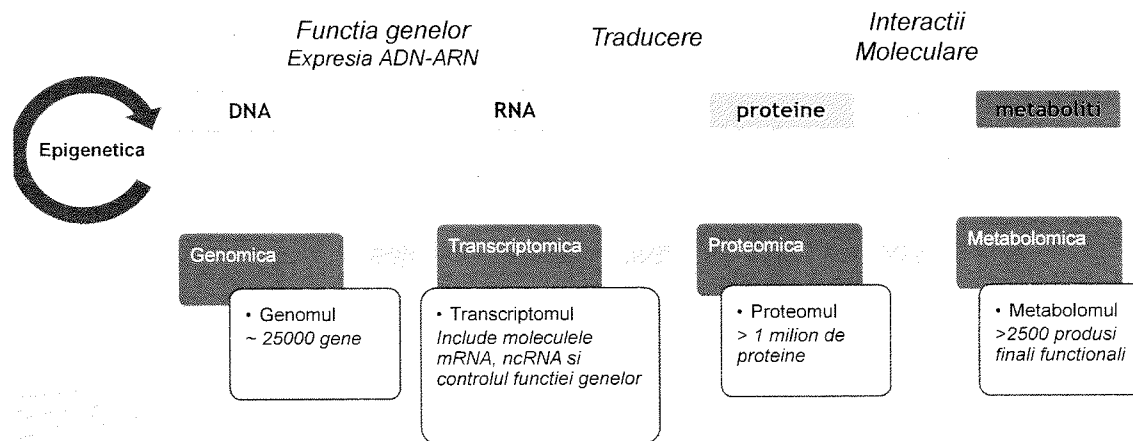


Elementele nutrigeneticii și nutrigenomicii. "Tinte actionabile" vs "tinte non-actionabile"

Genotip (ADN/ARN)

Fenotip (Proteine, Metaboliti)

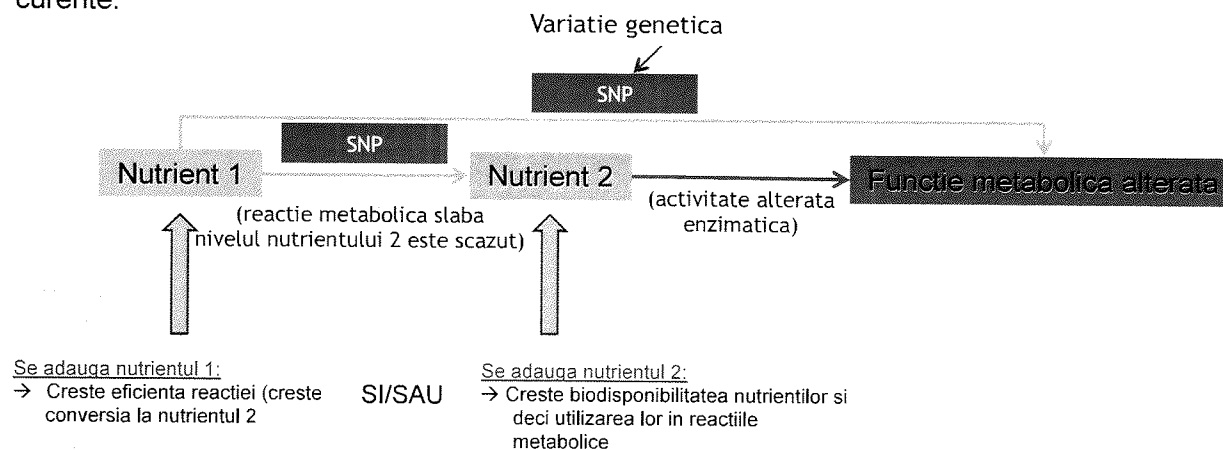
De la DOGMA centrala a Geneticii clasice, la genetica moderna: functionala



Elemente aditionale de particularizare/personalizare...de precizie a testelor genetice

✓ Actionabilele din testele nutrigenetice de precizie

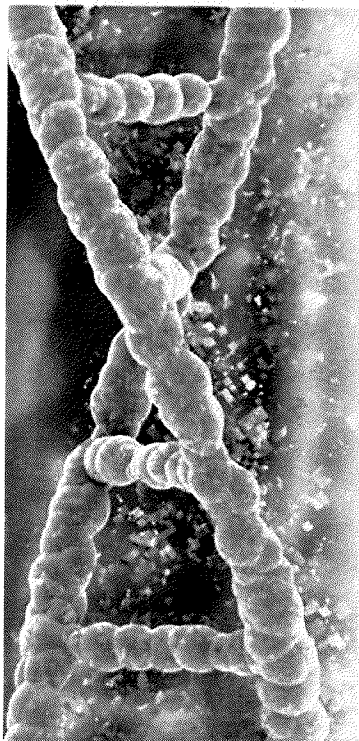
Asociere Genotip → Fenotip asupra căreia se poate acționa conform cu cunoștințele științifice curente.



Exemplu:

Genă *MTHFR*- metilentetrahidrofolat reductaza

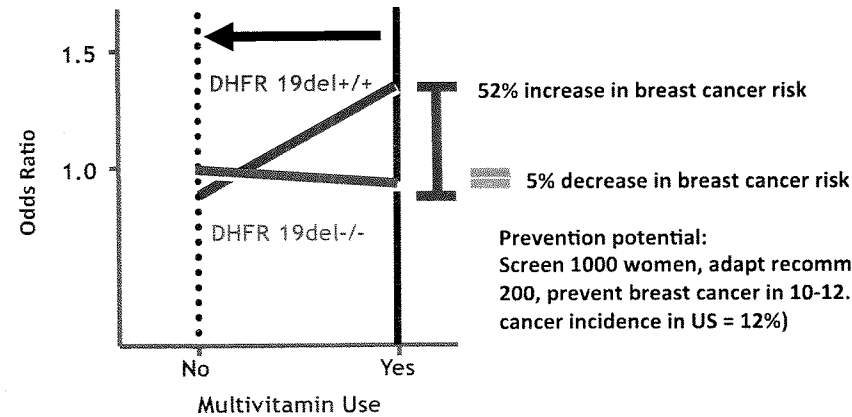
Genă *DHFR*- dihidrofolat reductaza



Elemente aditionale de particularizare/personalizare...de precizie a testelor genetice

Exemplu: un simplu sfat pentru femeile cu genotipul *DHFR* 19del +/+:
Daca sunt sanatoase si NU sunt gravide, sa NU consume suplimente cu ACID FOLIC

Acidul folic- forma sintetica a folatilor naturali, activi (folati metilati)
O Forma sintetica mai apropiata de structura si functia folatilor naturali metilati: MTHF- metilentetrahidrofolatul (Merck)... abordata in prezent in programele de suplimente

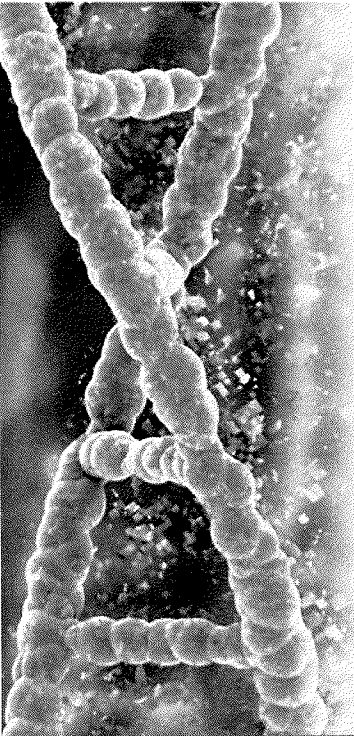


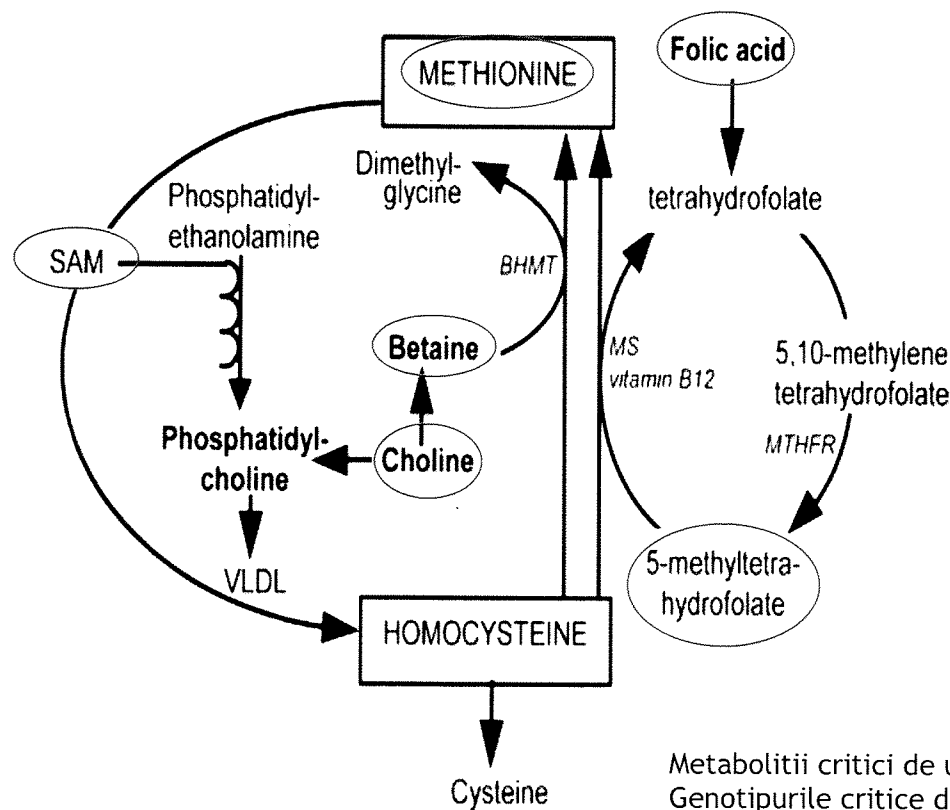
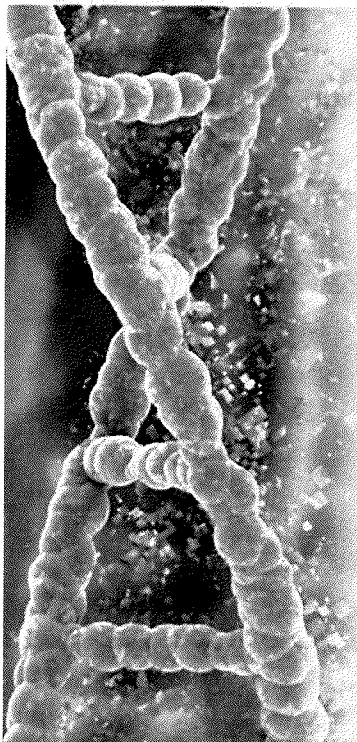
Prevention potential:
Screen 1000 women, adapt recommendation for 200, prevent breast cancer in 10-12. (Breast cancer incidence in US = 12%)

Gena dihidrofolat reductaza

Based on data from Xu et al. AJCN 2007;85:1098-1102

Courtesy of Dr. Martin Kohlmeier





Metabolismul compusilor purtatori de grupe metil

Metabolitii critici de urmarit
Genotipurile critice de urmarit

Elemente aditionale de particularizare/personalizare...de precizie a testelor genetice

Table 3
Associations of Choline-Metabolizing Gene SNPs and Risk of Nonsyndromic Tooth Agenesis

Gene	rs no.	Genotype	Cases (frequency)	Controls (frequency)	OR (95% CI)	p value ^a	<i>P</i> _{total}
BHM1	87356330	AA	61 (0.40)	56 (0.31)	Referent		
		AG	66 (0.43)	93 (0.51)	0.651 (0.4028-1.054)	0.0800	
		GG	26 (0.17)	33 (0.18)	0.723 (0.3885-1.357)	0.3121	
		AG + GG	92 (0.60)	126 (0.69)	0.670 (0.4267-1.053)	0.0818	
		Minor allele frequency	0.39	0.44			
BHM1	87339860	CC	67 (0.44)	96 (0.53)	Referent		
		AC	66 (0.44)	71 (0.39)	1.332 (0.8425-2.106)	0.2194	
		AA	18 (0.12)	15 (0.08)	1.719 (0.8067-3.651)	0.1554	
		AC + AA	84 (0.56)	86 (0.57)	1.400 (0.9073-2.159)	0.1279	
		Minor allele frequency	0.34	0.28			
BHM12	8526264	TT	61 (0.40)	59 (0.30)	Referent		
		AT	69 (0.45)	94 (0.51)	0.962 (0.4099-1.869)	0.9608	
		AA	24 (0.15)	34 (0.19)	0.636 (0.3365-1.204)	0.1833	
		AT + AA	93 (0.60)	128 (0.70)	0.655 (0.4169-1.029)	0.0659	
		Minor allele frequency	0.38	0.44			
BHM12	8625879	CC	56 (0.37)	59 (0.33)	Referent		
		CT	70 (0.46)	88 (0.49)	0.838 (0.5175-1.357)	0.4723	
		TT	27 (0.17)	33 (0.18)	0.862 (0.4637-1.613)	0.6421	
		CT + TT	97 (0.63)	121 (0.67)	0.845 (0.5370-1.329)	0.4646	
		Minor allele frequency	0.41	0.43			
CH19	84687587	CC	83 (0.54)	79 (0.43)	Referent		
		AC	63 (0.40)	94 (0.51)	0.638 (0.4093-0.994)	0.0465	0.9765
		AA	9 (0.06)	12 (0.06)	0.714 (0.2851-1.787)	0.4703	
		AC + AA	72 (0.46)	106 (0.57)	0.646 (0.4207-0.993)	0.0461	0.9681
		Minor allele frequency	0.26	0.32			
CH19	87625247	CC	68 (0.44)	58 (0.32)	Referent		
		CT	64 (0.41)	90 (0.51)	0.551 (0.3443-0.883)	0.0128	0.2888
		TT	27 (0.17)	35 (0.19)	0.785 (0.401-1.527)	0.4759	
		CT + TT	91 (0.58)	124 (0.68)	0.598 (0.3835-0.934)	0.0252	0.4872
		Minor allele frequency	0.35	0.41			
CH19	86445608	TT	88 (0.57)	74 (0.41)	Referent		
		CT	48 (0.31)	93 (0.52)	0.434 (0.2724-0.691)	0.0004	0.0084
		CC	18 (0.12)	13 (0.07)	1.164 (0.5350-2.534)	0.7011	
		CT + CC	66 (0.43)	106 (0.59)	0.574 (0.3386-0.910)	0.0035	0.0735
		Minor allele frequency	0.27	0.33			

Gena aditional abordata
Colin dehidrogenaza

Exemplu:

Evaluarea Riscului de agenezie dentara pentru copil

© 2011 Wikivis, Inc.

Beth Defects Research (Part A) 91:169-176 (2011)

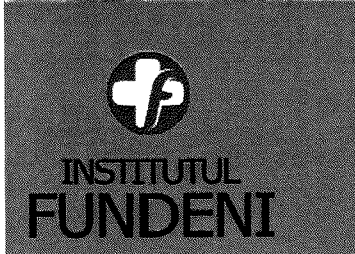
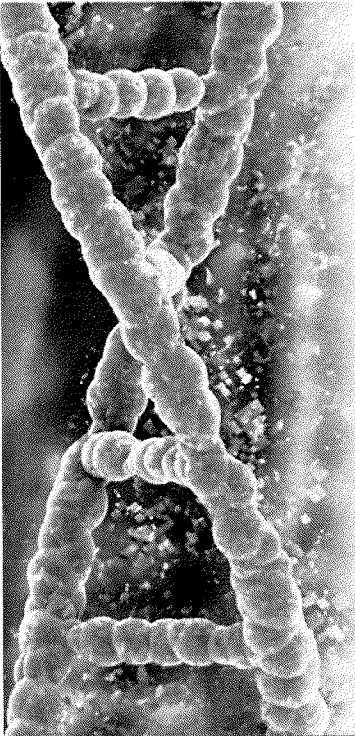
Polymorphisms in *CH19* Gene and the Risk of Tooth Agenesis

Adrianna Mostowska,^{1*} Barbara Biedziak,² Izabella Dunn-Wilczyńska,²
Anna Kumrowska,² and Paweł P. Jagodzinski¹

¹Department of Biochemistry and Molecular Biology, Poznań University of Medical Sciences, Poznań, Poland
²Department of Law, Orthodontics, Medical University of Lublin, Lublin, Poland

Received 5 October 2010; Revised 14 November 2010; Accepted 18 November 2010

Referinta : Curs Nutrigenetica – Nutritia de Precizie/ Mihai Niculescu, curs SRGM – OBBCSSR Bucuresti 2017/2018/2019



Elemente aditionale de particularizare/personalizare...de precizie a testelor genetice

Table 3
Associations of Choline-Metabolizing Gene SNPs and Risk of Nonsyndromic Tooth Agenesis (continued)

Gene	rs no.	Genotype	Cases (frequency)	Controls (frequency)	OR (95% CI)	<i>p</i> value ^a	<i>p</i> _{con}
<i>PEMT</i>	rs4646406	TT	40 (0.26)	57 (0.32)	Referent		
		AT	82 (0.54)	85 (0.47)	1.375 (0.8292-2.279)	0.2166	
		AA	30 (0.20)	38 (0.21)	1.125 (0.6011-2.105)	0.7125	
		AT + AA	112 (0.74)	123 (0.68)	1.298 (0.8040-2.094)	0.2855	
		Minor allele frequency	0.47	0.45			
<i>PLD2</i>	rs3764897	CC	111 (0.74)	123 (0.68)	Referent		
		CT	38 (0.25)	53 (0.29)	0.794 (0.4870-1.296)	0.3564	
		TT	2 (0.01)	6 (0.03)	0.369 (0.0730-1.869)	0.2896 ^b	
		CT + TT	40 (0.26)	59 (0.32)	0.751 (0.4665-1.210)	0.2387	
		Minor allele frequency	0.14	0.18			

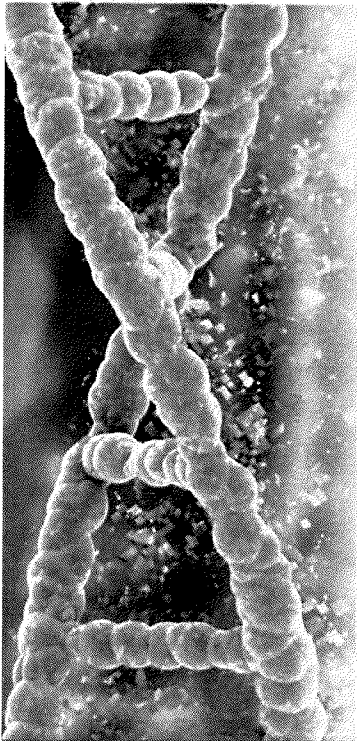
Significant results are highlighted in bold font.
 SNP, single-nucleotide polymorphism; OR, odds ratio; CI, confidence interval.
^aChi-square analysis.
^bFisher exact test.

Table 5
Results of Gene-Gene Interactions Analyzed by MDR Method

Genes and rs numbers	Testing balanced accuracy ^a	Cross validation consistency ^b	<i>p</i> value ^c
<i>CHDH</i> _rs6445606	0.5987	10 / 10	0.0970
<i>CHDH</i> _rs6445606, <i>PLD2</i> _rs3764897	0.6605	10 / 10	0.0040
<i>BHMT</i> _rs3733890, <i>CHDH</i> _rs6445606, <i>PEMT</i> _rs4244593	0.5384	4 / 10	0.5210
<i>TCN2</i> _rs1801198, <i>BHMT</i> _rs3733890, <i>CHDH</i> _rs6445606, <i>PEMT</i> _rs4244593	0.5429	3 / 10	0.4830

Significant results are highlighted in bold font.
 MDR, multifactor dimensionality reduction.
^aTesting balanced accuracy is the accuracy of classification of cases and controls in the testing dataset calculated as (Sensitivity + Specificity)/2.
^bCross validation consistency is the number of times the model was selected as the best model after 10-fold cross-validation runs.
^cSignificance of accuracy (empiric *p* value based on 1000 permutations).

Referinta : Curs Nutrigenetica – Nutritia de Precizie/ Mihai Niculescu, curs SRGM-OBBCSSR Bucuresti 2017/2018/2019



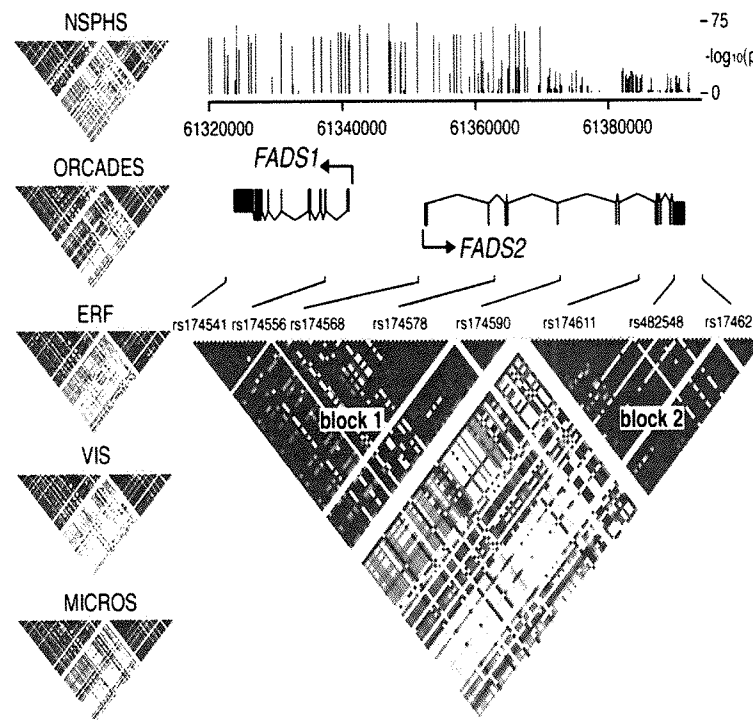
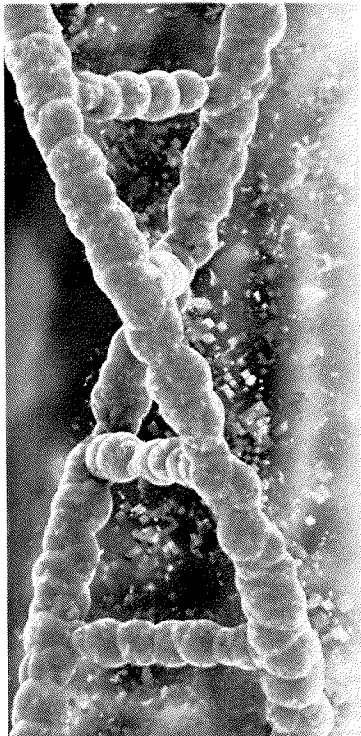


Figure 1. LD Pattern in the FADS Region

LD display of the five population cohorts from Sweden (NSPHS), Scotland (ORCADES), The Netherlands (ERF), Croatia (VIS), and Italy (MICROS) (left) and of all individuals combined (bottom right). Color schemes in all LD maps are based on the standard (D'/LOD) option in the Haploview software. The genomic coordinates on chromosome 11 (hg18) are shown at the top right, and the locations of eight SNPs are drawn out as positional guides. The vertical black bars show p values for each individual SNP; p values range from 1 to 10^{-75} and represent the association with the lipid PC 36:4. See Table S1 for a complete list of p values for all SNPs in the region.

Results

Two Common FADS Haplotypes

Gene care controleaza metabolismul lipidic

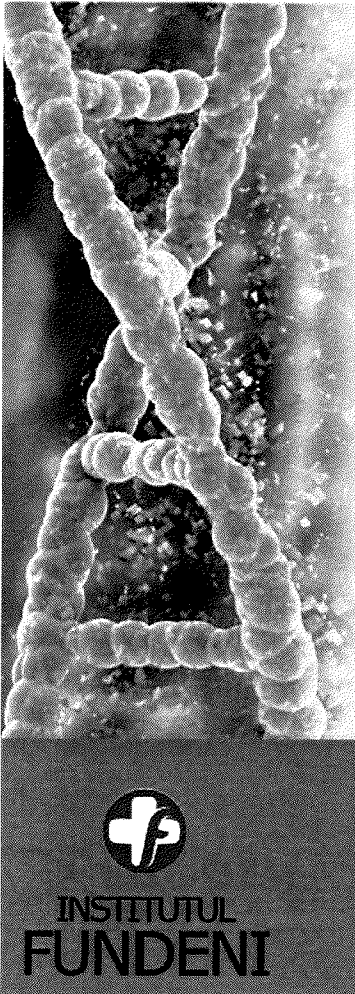
Genetic Adaptation of Fatty-Acid Metabolism: A Human-Specific Haplotype Increasing the Biosynthesis of Long-Chain Omega-3 and Omega-6 Fatty Acids

Adam Ameur,¹ Stefan Euroth,¹ Åsa Johansson,¹ Ghazal Zabolli,¹ Wilmar Igl,¹ Anna C.V. Johansson,¹ Manuel A. Rivas,² Mark J. Daly,² Gerd Schmitz,³ Andrew A. Hicks,⁴ Thomas Meitinger,⁵ Lars Feuk,¹ Cornelia van Duijn,⁶ Ben Oostra,⁶ Peter P. Franke,^{7,8} Igor Rudan,^{9,10} Alan E. Wright,¹² James F. Wilson,¹ Harry Campbell,¹¹ and Ulf Gyllenstein^{1*}

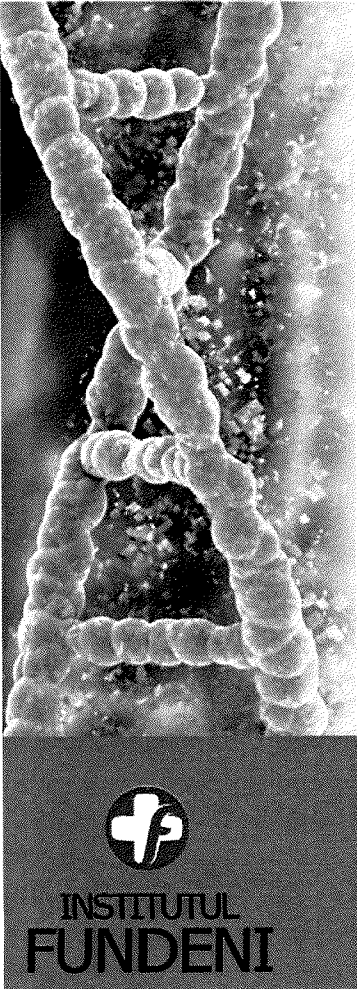
The American Journal of Human Genetics 90, 809–820, May 4, 2012 809

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 îndeparteze, 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.




Genetica-Genomica Funcionala-Epigenetica
 Tema: Sinteza MODULUL 4 - EPIGENETICA - FARMACOGENETICA - NUTRIGENETICA/ NUTRIGENOMICA

- Organizarea celulară a ADN, accezi pe structura cromatinii
- Rolul difer. struct. cromatinii si supra gene: Control, acces, genele la nivel inelar si ektoplasme (factori de remodelare a cromatinii)transcrip alele inactivizarii
- Rețeaua Genom Mielor: plasticitatea celulelor/epigenetica spatiu, temporala si functie genelor
- Factori epigenetici la nivelul moleculei (transcripomi: H, Codii methylari ADN si Codii histonici; factori de remodelare a cromatinii in relația cu expresia genelor
- Factori epigenetici la nivelul celulei/plasmii: Sistemul ADN de referență
- Genetica dezvoltării si rali informatice epigenetice
- Epigenetica in procesele de reproducere: imprinting genetic si hali si transmitere non-Mendeliana






Genetica-Genomica Funcionala-Epigenetica





- Factori genetici si epigenetici in dezvoltarea neuronală/in țesut neurodegenerativ
- Factori genetici si epigenetici in bolile eronice metaboliche
- Factori genetici si epigenetici in cancerogeneza
- Motivul geneticale privind robila difer. gene si substantele bioactive din meșcamente: farmacoepigenetica
- Poligenicitate si AGG si markeri farmacoepigenetici asociati medicamentelor
- Aspecte aplicative si tehnice:
 - Exemple de markeri epigenetici in diverse patologii
 - Teste genetice asociate cu tratamentul hipertensiunii: receptori stari si line biogenetice asociate cu receptori cu doi domeniți kinazici
 - Motivul Fundamental de Nutrigenetica si farmacoepigenetica: Rolul epigeneticii in relația gene-mediu
 - Tehnici de analiza a expresiei genelor (la nivel ARN si proteic)
 - Tehnici de analiza a metilării ADN/Tehnici de analiza a modificării histonelor (ChIP)
 - Secvențiere de generatie noua




Genetica-Genomica Funcionala-Epigenetica
 De la Genetica Clasică - Focus: Cod ADN static





La Genetica Moleculară Moderna - include Genetica Funcională: Focus - Dinamica funcției genelor într-un context de mediu variabil

PROGEN    

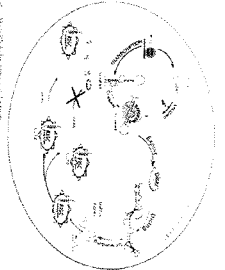
1. Factorii de apăsare la nivelul nucleului: Transcripționarii
Codul genetic ADN și Codul Ericson controlul Transcripționari și funcția genelor
(activare/inactivare prin metilizarea cromatinii)







Competența (română) a acreditatilor factorii genetice de funcționare
Combină corectia indicator de funcționare (transcripționari)
Combină corectia factorii de funcționare |

PROGEN    

4. Factorii de apăsare la nivelul nucleului: Post-transcripționari
ADN de interferență

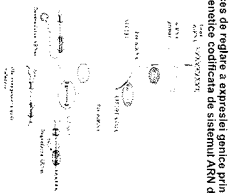


4. Factorii de apăsare la nivelul nucleului: Post-transcripționari
ADN de interferență




PROGEN    

4. Factorii de apăsare la nivelul nucleului: Post-transcripționari
ADN de interferență

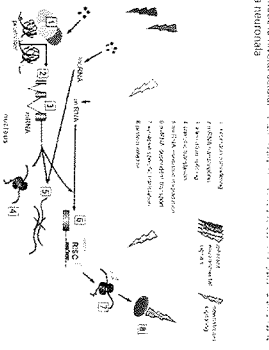
Proces de reglare a expresiei genetice prin intermediul informației
epigenetice combinate de sistemul ADN de interferență






4. Factorii de apăsare la nivelul nucleului: Post-transcripționari
ADN de interferență

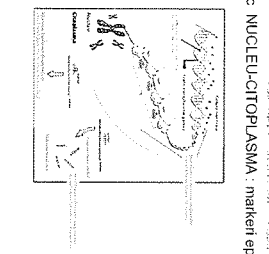
PROGEN   




Contractul epigenetic la nivelul celulei
 Exemplu: celula neuronală



PROGEN   

Codul epigenetic NUCLEU-CITOPLASMA : markeri epigenetici



PROGEN   

Farmacogenetica/Farmacogenomica/Nutrigenomica

- Abordarea medicinei genomice include evaluarea riscului la nivel comun, dar și elaborarea schemelor de predicție și prevenție personalizate, pe baza cunoștințelor de nutrigenomica și farmcogenomica.
- Nu în ultimul rând, medicina genomică se poate implica în dezvoltarea de biomarkeri de diagnostic timpuriu și de protecție a unor noi medicamente.
- Cursurile de specializare în medicina de precizie se alinază strategiilor prioritare pentru înțelegerea genomului în clinica, în special în cadrul proiectelor de cercetare de interes național, în special în cadrul proiectelor de cercetare de interes național din SUA, Marea Britanie și China sunt deja în desfășurare din anul 2015, 2016.
- În urma abordării farmacogenomicii s-au constatat deja efectele benefice în creșterea eficienței terapiei. Domeniile vizate au fost, în special, hipertensiunea arterială, diabetul zahăr, boala Alzheimer, fibroza chistică, hipotensiunea arterială și diverse boli cardiovasculare ale adultului.

Farmacogenetica/Farmacogenomica/Nutrigenomica

Progen logo, European Union flag, PACT logo.

A NEW PERSONALIZED APPROACH

GENOTYPE → PHENOTYPE → THERAPY

REGULATION, MODULATION, INTERVENTION

Farmacogenetica/Farmacogenomica/Nutrigenomica

Progen logo, European Union flag, PACT logo.


50% SNPs, 30% CNVs, 10% SVs, 5% INDELs, 5% STRs

PHENOTYPE, THERAPY, THERAPY

Teste genetiche oncologiche-Terapie fittizia

Companion genetic tests

Progen logo, European Union flag, PACT logo.




PROGEN

NUTRIȚIA DE PRECIZIE

Unitariza nutriționiștilor în definiția noilor - nutriționale individualizate

Introducere în nutriționiștilor și nutriționiștilor


- Procesul științific de determinare a nevoilor nutritive
- Genele și nutriția: nutrie și realitate
- Elementele nutriționiștilor și nutriționiștilor:
 - Timpul nutriționiștilor: vește? Timpul nutriționiștilor non-acionabile



PROGEN

Ce este și ce nu este Nutriționiștilor

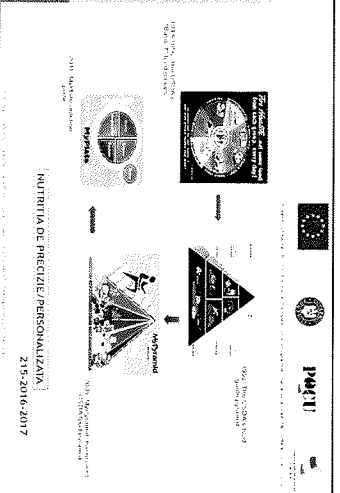
- ✓ Ce este:
 - Set de nutriționiștilor → personalizarea nutriției în funcție de caracteristicile genetice individuale
 - Nutriționiștilor genetică și nutriționiștilor (la nivel) și nutriționiștilor individuală
 - Set la baza stabilirii nutriționiștilor nutriționiștilor și nutriționiștilor nutriționiștilor și nutriționiștilor nutriționiștilor
 - Una în nutriționiștilor nutriționiștilor și nutriționiștilor nutriționiștilor nutriționiștilor
- ✓ Ce NU este:
 - Un mijloc de diagnostic
 - Indicator al unor nutriționiștilor și nutriționiștilor (ca excepție – ex. LOVACA, nutriționiștilor și nutriționiștilor – a devenit un nutriționiștilor nutriționiștilor de FDA)



PROGEN

NUTRIȚIA DE PRECIZIE / PERSONALIZATA

219-2016-2017



Progen

Logo of the European Union

Logo of the Ministry of Health

Logo of the Ministry of Education

Procedul științific de determinare

1. Formularea unei probleme

2. Formularea unei ipoteze

3. Planificarea și realizarea experimentului

4. Interpretarea rezultatelor

5. Formularea unei concluzii

Căminul (FAOAMNIO)

Căminul (FAOAMNIO)

Căminul (FAOAMNIO)

Progen

Logo of the European Union

Logo of the Ministry of Health

Logo of the Ministry of Education

Societate generativă, reproducere și dezvoltare

REGISTRU

Exemplar: Pământ/Căminul (FAOAMNIO)

Progen

Logo of the European Union

Logo of the Ministry of Health

Logo of the Ministry of Education

Biomoleculă responsabilă de apariția și evoluția virusului SARS-CoV-2

Genotip (ADN/ARN)

Fenotip (Proteină)

Fenotip (Proteină)

PROBEN INSTITUTUL FUNDAMENTAL

Logo: European Union, POCI, etc.

Intervenția adresată de proiect este considerată de prioritate a activității proiectului

- Adaptabilitate în țările autohtone de producție
- Asocierii de cercetare și dezvoltare în domeniul științific și tehnologic
- Asocierii de cercetare și dezvoltare în domeniul științific și tehnologic

Beneficiari: Cercetătorii, studenții, profesorii, specialiștii din domeniul științific și tehnologic

Impacturi: Creșterea competitivității, creșterea calității, creșterea eficienței, creșterea productivității, creșterea inovației, creșterea angajării, creșterea calității vieții

PROBEN INSTITUTUL FUNDAMENTAL

Logo: European Union, POCI, etc.

Rețeaua europeană de parteneriate este formată din proiecte alocative în cadrul proiectului

Beneficiarii proiectului sunt: cercetătorii, studenții, profesorii, specialiștii din domeniul științific și tehnologic

Beneficiarii proiectului sunt: cercetătorii, studenții, profesorii, specialiștii din domeniul științific și tehnologic

Beneficiarii proiectului sunt: cercetătorii, studenții, profesorii, specialiștii din domeniul științific și tehnologic

PROBEN INSTITUTUL FUNDAMENTAL

Logo: European Union, POCI, etc.

Metabolismul combinatoriu de grupă metil

Metabolismul combinatoriu de grupă metil

Metabolismul combinatoriu de grupă metil

PROGEN
FUNDAMENTAL

EUROPEAN UNION
EUROPEAN COMMISSION
PACT

Elemente adiționale de particularizare pot fi introduse în prezenta formă de răspuns:

Genul adițional abordat:
Cămin de îngrijire

Exemplu:
Exemplu Proiect de sprijinire tehnică pentru copii

Modelul de proiect de proiectare este disponibil în anexa la prezentul document.

PROGEN
FUNDAMENTAL

EUROPEAN UNION
EUROPEAN COMMISSION
PACT

Elemente adiționale de particularizare pot fi introduse în prezenta formă de răspuns:

Exemplu:
Exemplu Proiect de sprijinire tehnică pentru copii

Modelul de proiect de proiectare este disponibil în anexa la prezentul document.

PROGEN
FUNDAMENTAL

EUROPEAN UNION
EUROPEAN COMMISSION
PACT

Elemente adiționale de particularizare pot fi introduse în prezenta formă de răspuns:

Exemplu:
Exemplu Proiect de sprijinire tehnică pentru copii

Modelul de proiect de proiectare este disponibil în anexa la prezentul document.

PROGEN

IPAT

Beneficii/Perspectivă

- 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 adărire cu succes a acesteia depinde de factorii interdisciplinari 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 în domeniul biomedicinii trebuie să fie capabili să înțeleagă și să aplice acțiunile medicale, serviciul medical prin intermediul medicinei genomice, aplicând în medicina genomică să fie toleranți cu succes se cer cunoștințe.
- Ca atare, se impune schimbarea conceperii de abordare a medicilor și a specialiștilor în biomedicină. Bariera încredințării, pe care medicina de precizie și-a asumat să o îndepărteze, cere deăbătută acceptarea față de medicina genomică și de către căpătarea convingeri că medicina genomică este pentru o îngrijire mai bună a pacienților din și prezenta bolilor.

PROGEN

IPAT

Adresabilitate

- Cursurile nu o **ADRESABILITATE** și o **UTILITATE** extrem de largă. Ele se adresează specialiștilor din domeniul medicinei în special ai specialiștilor cu paradigme genetice și de fiziologie și fiziopatologie (de exemplu, fiziologia și fiziopatologia fiziologice și fiziopatologie ale sistemelor cardiovasculare, sistemelor respiratorii, sistemelor digestive și sistemelor endocrine).
- Evident, cursurile PROGEN se vor constitui într-o specializare un largă pentru cadrele medicale din toate domeniile. Acesta nu preabilitate de a dobândi cunoștințe, aptitudinile și abilitățile necesare folosiri 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, biochimie, și biofizică), chiar din domeniul matematicii și fizicii, pe baza colaborărilor interdisciplinare, de genetica omului aplicată în medicină.
