임상 적용 가능한 유전체의학 update

김 경 철

차의과대학 차움병원 임상유전체 센터

Today's Topic

1. Personalized Medicine 이란 무엇인가?
2. Genomics 의 기본 개념과 발전 상황
3. 유전과 환경의 상호작용에 대한 이해
4. 유전체학의 임상 적용 : 질병예측 및 건강증진

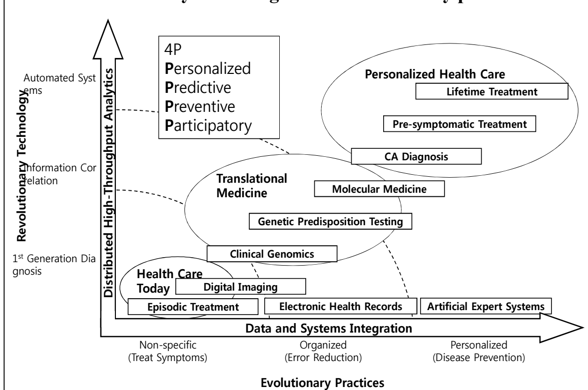
Accidents and Disease should be preventive

"모든 사고 (질병)은 예방되어야 하며 예방되기 위해서는 예측되어야 한다"

Episodic Treatment → Early Dx & Tx → Preventive Medicine → Predictive Medicine

4P Medicine

This transformation is being accelerated by a combination of revolutionary technologies and evolutionary practices



G

G

G

6HOHFWLRQ RI 7DUJHW 613V

< &!7

G

G

Whole genome sequencing history

c	ìŽ	:	>a{	uE
	+XPDQ *HQRPH 3URMHFW	6DQJHU VHTXHQFLQJ		î 1
	&HOHUD *HQRPLFV	6DQJHU VHTXHQFLQJ		î 1
	&UDLJ 9HQWHU	,OOXPLQD VHTXHQFLQJ		ƒ 1
	%D\ORU &ROOHJH RI 0HGLFLQH	6ROLFH ¿Ž[0]	9ŽV	ƒ 1
	%HLMLQJ *HQRPH ,QVWLWXWH	,OOXPLQD 6ROH[D	9ŽV	ƒ 1
	6WDQIRUG 8QLYHUVLW\	+HOLFRV +HOLVFRSH	9ŽV	1
	ðL ,> j·', ñ	,OOXPLQD 6ROH[D 0DFURJHQ	9ŽV	1
	&RPSOHWH *HQRPLFV	&RPSOHWH *HQRPLFV	9ŽV	1
	/LIH 7HFKQRORJLHV	62/L', 1*6 ÿ>	d~	1
a	7KH ,RQ 3*0Œ	1H[W 1*6 ÿ>	d~	1
a	2[IRUG 1DQRSRUH	1DQRSRUH ÿ>	W	1

. ¬â a•• a"

G

G

NGS(Next Generation Sequencing)

G

Oxford Nanopore in 2013

Ÿà îW, ð^

G

G

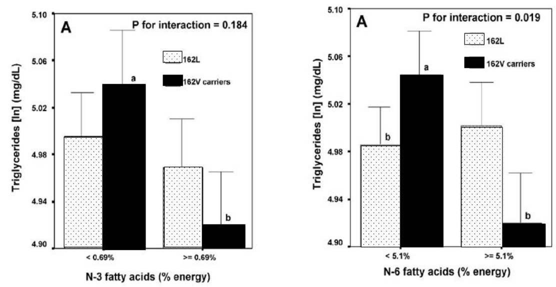
Today's Topic

- 2GTUQPCNK\GF /GFKEKPG „ Ñõ†y!
-)GPQOKEU • ? ‹ÖÒ ´ ÕZ
- g´Ò W¾• ÕK"Eû ; „"
- g´Ž • ‹Õ ³E 8 Ê ý Ÿ…

G

Gene-Environment interaction for cardiovascular disease prevention

Polyunsaturated Fatty Acids Interact with the *PPARA*-L162V Polymorphism to Affect Plasma Triglyceride Concentrations in the Framingham Heart Study.



E. Shyong Tai etcJ. Nutr., Mar 2005; 135: 397 - 403.

Gene-Environment interaction for cardiovascular disease prevention

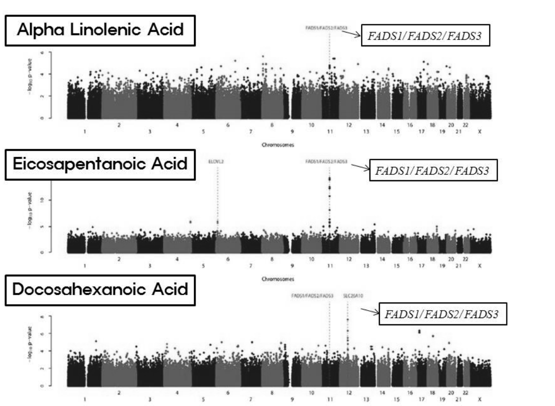
		ApoA-1 G allele	ApoA-1 A allele
		↓ HDL	↑ HDL
PPARA L allele	– TG	CVD risk ↑ : PUFA not recommended	
PPARA V allele	↓ TG		CVD risk ↓ : PUFA highly recommended

Gene-Gene Interaction

Monogenic disease

Polygenic or Multifactorial Disease

GxE Wide Association of PUFA



PLOS Genetics 2009

G

G

Today's Topic

2GTUQPCNK\GF /GFKEKPG „ Ñ

)GPQOKEU • ? ‹ÖÒ ´ ÕZ

g´Ò W¾• ÕK“Eû ; „"

g´Ž • ‹Õ ³E 8 Ê ý Ÿ…

G

Investigative Pathways Leading from Gene Discovery to Clinical Application

O'Donnell CJ, Nabel EG. N Engl J Med 2011

G

üÀ g´Ž a•• @Z: TÛ4 g´Ž Tî a• ´‰

G
• G á ý i ; |
• × î 1 ‡Ø Ø
Wñ‰ d ðx[d

j·' Wñ‰ d
Ž‰ •,, fßŽ Ÿ, {H
WÞ =
d » î 1 ‡Ø ·Œ

j·' Wñ ðx[d
á ý i‡ Wñ‰ d ?, HJ
éx
j·' Wñ‡ >øXxÈ ºn x|
| È 'í Ïö »| HJ ò ¨
s; ·Œ

G

üÀ g´Ž a•• @Z: ïy4 g´Ž Tî a• ´‰

• õòÕ æŸ,q æ! VÅ©
yÞ d ‡ | < » ×
ƒ 1 , d Iý ·Œ

• ÅdÅ, j·' Wñ d u
× ƒ 1 » Ø
á ý i‡ | éu ;
ƒn¯ 1 È 'xv Ê 9 'x

G

체크1

: 다중 마커 (multiple marker)를 사용하는지

헬로진 암	
Phenotype	Gene
담도계암	*CYP1A1*
방광암	*MYC*
자궁내막암	*MMP7*
유방암	*ESR1*
원발성 간암	*MDM2*
대장암	*CRP*
췌장암	*NR5A2*
미만성 위암	*PTPRCAP*
난소암	*9p22*
장형위암	*IL-17A*
갑상선암	*FOXE1*
폐암	*ERCC6*
고환암	*UCK2*
자궁경부암	*IL12B*
전립선암	*8q24*
식도편평상피암	*ALDH2*

헬로진 일반질환	
Phenotype	Gene
심근경색증	*APOA5*
심방세동	*4q25*
관상동맥질환	*HMGCR*
뇌동맥류	*9p21*
뇌졸증	*WNK1*
골관절염	*FTO*
류마티스관절염	*GDF5*
만성신장질환	*UMOD*
파킨스병	*PARK16*
천식	*GPR154*
우울증	*TPH2*
비만	*FTO*
제 2 형당뇨병	*KCNQ1*
고중성지방혈증	*APOA5*
고밀도콜레스테롤수치	*EDN1*
저밀도콜레스테롤수치	*HMGCR*

체크1

: 다중 마커 (multiple marker)를 사용하는지

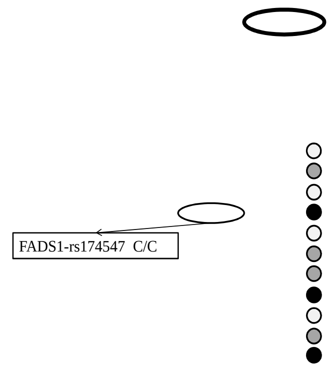
헬로진 암	
Phenotype	Gene
담도계암	*CYP1A1*
방광암	*MYC*
자궁내막암	*MMP7*
유방암	*ESR1*
원발성 간암	*MDM2*
대장암	*CRP*
췌장암	*NR5A2*
미만성 위암	*PTPRCAP*
난소암	*9p22*
장형위암	*IL-17A*
갑상선암	*FOXE1*
폐암	*ERCC6*
고환암	*UCK2*
자궁경부암	*IL12B*
전립선암	*8q24*
식도편평상피암	*ALDH2*

헬로진 일반질환	
Phenotype	Gene
심근경색증	*APOA5*
심방세동	*4q25*
관상동맥질환	*HMGCR*
뇌동맥류	*9p21*
뇌졸증	*WNK1*
골관절염	*FTO*
류마티스관절염	*GDF5*
만성신장질환	*UMOD*
파킨스병	*PARK16*
천식	*GPR154*
우울증	*TPH2*
비만	*FTO*
제 2 형당뇨병	*KCNQ1*
고중성지방혈증	*APOA5*
고밀도콜레스테롤수치	*EDN1*
저밀도콜레스테롤수치	*HMGCR*

질병민감성 상세결과

[redacted]

***FADS1* and HDL Cholesterol**



Calculating my genome risk for CHD

MYOCARDIAL INFARCTION

GENE/LOCUS	MARKER	GENOTYPE	ODD RATIO
LTA	rs1041981	A/C	1.2
MIAT	rs2331291	C/C	1.5
PSMA6	rs1048990	C/C	1.6

1.2X1.5X1.6=
2.88?

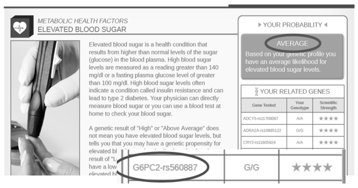
	LTA		MITA		PSMA6		LTA+MITA		LTA+MITA+PSMA6	
	present	abscent	present	abscent	present	abscent	present	abscent	present	abscent
MI	12	10	15	10	16	10	10	12	6	15
healthy	100	100	100	100	100	100	40	160	20	180
Odd ratio	1.2		1.5		1.6		**3.3**		**3.60**	

	Genetic high risk		Genetic high risk + smoking		Gene + smoking + obesity		smoking + obesity+inactivity	
	present	abscent	present	abscent	present	abscent	present	abscent
MI	6	15	5	16	5	16	5	16
healthy	20	180	15	185	14	186	12	188
Odd ratio	**3.60**		**3.85**		**4.15**		**4.90**	

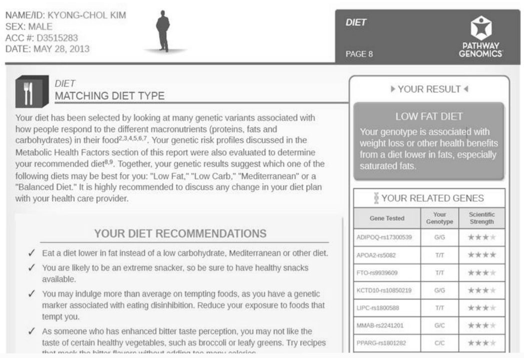
Tell to patients their personalized risk for CHD according to genome*environmental data

체크 2
: 한국인의 관심 질병에 대해 검사하는가.

서양인의의 데이터로 만들어진 연구 논문에서 인용한 유전체별 질병의 위험도를 한국인에게 적용할 수 있는가?



Matching diet based on my genome



NAME/ID: KYONG-CHOL KIM
SEX: MALE
ACC #: D3515283
DATE: MAY 28, 2013

DIET
PAGE 8
PATHWAY GENOMICS

DIET
MATCHING DIET TYPE

Your diet has been selected by looking at many genetic variants associated with how people respond to the different macronutrients (proteins, fats and carbohydrates) in their food[2,3,4,5,6,7]. Your genetic risk profiles discussed in the Metabolic Health Factors section of this report were also evaluated to determine your recommended diet[8,9]. Together, your genetic results suggest which one of the following diets may be best for you: "Low Fat," "Low Carb," "Mediterranean" or a "Balanced Diet." It is highly recommended to discuss any change in your diet plan with your health care provider.

YOUR DIET RECOMMENDATIONS

- ✓ Eat a diet lower in fat instead of a low carbohydrate, Mediterranean or other diet.
- ✓ You are likely to be an extreme snacker, so be sure to have healthy snacks available.
- ✓ You may indulge more than average on tempting foods, as you have a genetic marker associated with eating disinhibition. Reduce your exposure to foods that tempt you.
- ✓ As someone who has enhanced bitter taste perception, you may not like the taste of certain healthy vegetables, such as broccoli or leafy greens. Try recipes

YOUR RESULT

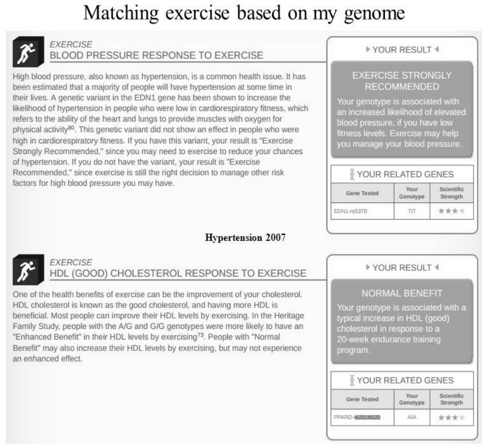
LOW FAT DIET

Your genotype is associated with weight loss or other health benefits from a diet lower in fats, especially saturated fats.

YOUR RELATED GENES

Gene Tested	Your Genotype	Scientific Strength
ADIPOQ-rs17300539	G/G	★★★
APOA2-rs5082	T/T	★★★★
FTO-rs9939609	T/T	★★★
KCTD10-rs10850219	G/G	★★★
LIPC-rs1800588	T/T	★★★
MMAB-rs2241201	G/C	★★★
PPARG-rs1801282	C/C	★★★

Matching exercise based on my genome



EXERCISE
BLOOD PRESSURE RESPONSE TO EXERCISE

High blood pressure, also known as hypertension, is a common health issue. It has been estimated that a majority of people will have hypertension at some time in their lives. A genetic variant in the EDN1 gene has been shown to increase the likelihood of hypertension in people who were low in cardiorespiratory fitness, which refers to the ability of the heart and lungs to provide muscles with oxygen for physical activity[80]. This genetic variant did not show an effect in people who were high in cardiorespiratory fitness. If you have this variant, your result is "Exercise Strongly Recommended," since you may need to exercise to reduce your chances of hypertension. If you do not have the variant, your result is "Exercise Recommended," since exercise is still the right decision to manage other risk factors for high blood pressure you may have.

YOUR RESULT

EXERCISE STRONGLY RECOMMENDED

Your genotype is associated with an increased likelihood of elevated blood pressure, if you have low fitness levels. Exercise may help you manage your blood pressure.

YOUR RELATED GENES

Gene Tested	Your Genotype	Scientific Strength
EDN1-rs5370	T/T	★★★

Hypertension 2007

EXERCISE
HDL (GOOD) CHOLESTEROL RESPONSE TO EXERCISE

One of the health benefits of exercise can be the improvement of your cholesterol. HDL cholesterol is known as the good cholesterol, and having more HDL is beneficial. Most people can improve their HDL levels by exercising. In the Heritage Family Study, people with the A/G and G/G genotypes were more likely to have an "Enhanced Benefit" in their HDL levels by exercising[73]. People with "Normal Benefit" may also increase their HDL levels by exercising, but may not experience an enhanced effect.

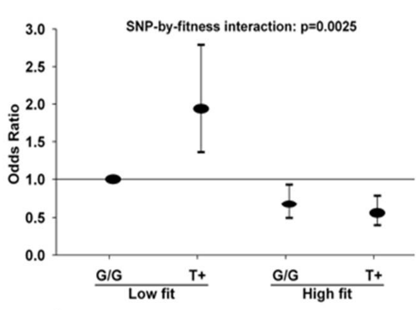
YOUR RESULT

NORMAL BENEFIT

Your genotype is associated with a typical increase in HDL (good) cholesterol in response to a 20-week endurance training program.

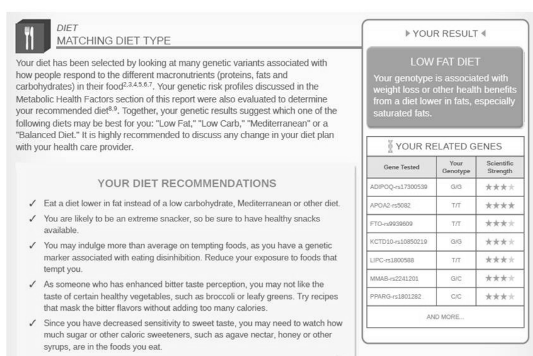
YOUR RELATED GENES

Gene Tested	Your Genotype	Scientific Strength
PPARD-rs2016520	A/A	★★★



Hypertension 2007

체크 4
: 모든 검사에는 evidence와 한계를 명시하는가?



DIET
MATCHING DIET TYPE

Your diet has been selected by looking at many genetic variants associated with how people respond to the different macronutrients (proteins, fats and carbohydrates) in their food[2,3,4,5,6,7]. Your genetic risk profiles discussed in the Metabolic Health Factors section of this report were also evaluated to determine your recommended diet[8,9]. Together, your genetic results suggest which one of the following diets may be best for you: "Low Fat," "Low Carb," "Mediterranean" or a "Balanced Diet." It is highly recommended to discuss any change in your diet plan with your health care provider.

YOUR DIET RECOMMENDATIONS

- ✓ Eat a diet lower in fat instead of a low carbohydrate, Mediterranean or other diet.
- ✓ You are likely to be an extreme snacker, so be sure to have healthy snacks available.
- ✓ You may indulge more than average on tempting foods, as you have a genetic marker associated with eating disinhibition. Reduce your exposure to foods that tempt you.
- ✓ As someone who has enhanced bitter taste perception, you may not like the taste of certain healthy vegetables, such as broccoli or leafy greens. Try recipes that mask the bitter flavors without adding too many calories.
- ✓ Since you have decreased sensitivity to sweet taste, you may need to watch how much sugar or other caloric sweeteners, such as agave nectar, honey or other syrups, are in the foods you eat.

YOUR RESULT

LOW FAT DIET

Your genotype is associated with weight loss or other health benefits from a diet lower in fats, especially saturated fats.

YOUR RELATED GENES

Gene Tested	Your Genotype	Scientific Strength
ADIPOQ-rs17300539	G/G	★★★
APOA2-rs5082	T/T	★★★★
FTO-rs9939609	T/T	★★★
KCTD10-rs10850219	G/G	★★★
LIPC-rs1800588	T/T	★★★
MMAB-rs2241201	G/C	★★★
PPARG-rs1801282	C/C	★★★

AND MORE...

★★★★	Results derived from a large study of approximately 2,000 or more people, with at least one additional study showing the same results (replication study).
★★★☆	Results derived from a moderately-sized study of at least 400 people, with or without a replication study.
★★☆☆	Small study of less than 400 people in some cases, with other small replicated studies. Results in this category are preliminary, but pass our criteria for statistical significance.
★☆☆☆	Results in this category should be considered extremely preliminary.

체크 5

[redacted]

차움의 특화 검진 : 종합 보고서

성명	환자번호	성별	나이	국적	검진연도	종합검진	안티에이징	유전체검진
		Female	37	Kazakstan	2014.06.03	O	O	O

제 1군 : 종합 검사 주요 소견	주요 권고안
1. Gastro Endoscopy: Submucosal hemorrhagic gastritis	증상이 있을 경우 위장약 복용
2. Colonoscopy : colon polyp (0.3cm)	제거되었으며 3년 이후 추적 관찰
3. Thyroid sono : 0.2cm benign cyst	benign 소견으로 2년 이후 추적 관찰
4. increased AFP : 10.8	간암수치로 약간 증가되었으나 간초음파 정상
5. 0.6cm round echogenic nodule in upper pole of right kidney	benign 소견으로 보이나 6개월 후 추적 관찰

제 2군 : 안티에이징 검사			
주요 기능 이상	관련증상 및 검사 의의	관련검사	결과 해석
만성피로	피로감,스트레스	부신기능검사	스트레스가 많음, 부신 기능 보통
		유기산검사,모발검사	미토콘트리아 기능 저하
자율신경계 검사	자율신경계 이상증상	HRV 검사, 모발검사	교감신경계 우세: 불안,초조함 등의 증상, 소화장애
세포노화, 산화스트레스	세포의 노화를 반영함	comet assay,DROM-BAP	산화스트레스와 항산화능력도 함께 증가됨
혈관 순환	모세혈관의 순환	Cappilary scan	정상
면역 알러지 검사	주요 음식 알러지 검사	Food allergy test	바나나외 대부분 음식 알러지 없는 상태임
장내세균검사	가스참,변비,설사 등	유기산검사	장내 세균이 증가되어 있습니다.
간해독 검사	두통,피곤함	유기산 검사	간기능이 떨어져있어 해독이 필요합니다.
정신건강검사	우울,불안,초조	신경전달물질대사,모발	Norepinephrine 증가로 불안,불면 가능성
주요영양지표검사	주요 미네랄의 과잉,부족	유기산검사,모발검사	마그네슘과 칼륨의 상대적 부족
종합 권고안	전반적으로 스트레스가 많고 교감신경이 우세하여 불면,불안 등이 있을 수 있습니다. 증상이 있는 경우 TS,Magnesium,신경안정제(anxiolytics)가 도움이 될 수 있습니다. 피곤의 원인으로는 미토콘트리아 기능의 저하가 주 원인으로 coQ10,arigine이 도움이 될 수 있습니다. 간해독이 필요한 경우 Glutathone이 도움됩니다. 장내세균 치료 위해 유산균(probiotics)이 필요합니다.		

제 3군 : 주요 유전체 검사		주요 권고안
질병 예측 유전자 검사	유방암,1형당뇨,고혈압, 류마티스 관절염 등의 질병 위험도가 상대적으로 높음 (별지 참조)	유방암 검진은 매년 받도록 하시고 혈압은 주기적으로 체크 요함,당뇨 및 관절염 증상에 대한 주기적 체크
주요 약물 유전자 검사	베타차단제(혈압약)에 잘 들음, Simvastatin(고지혈증약) 근육합병증 가능성 높음,Wafarin에 민감성있음	상기 약제를 사용할 경우 의사와의 상담이 필요함 대부분 약제들에 대한 유전적 특이도는 없음
선천성 유전자 이상	모든 선천적 희귀 유전병에 대한 carrier는 없음	특별한 위험 요인 없음
Pathway Fit : personalized Nutrition & Exercise	오메가3,6 레벨이 낮음, 식탐 유전자는 적은 편	저탄수화물 식이 추천, 오메가 3,6 더 많이 섭취
	카페인 대사가 느림. 우유내당뿔내성이 있음,	커피를 마시면 잠을 못잠, 우유를 마시면 설사함
	비타민 B12,D,E 대사가 나쁨	비타민 B12, D, E 등의 섭취량을 늘릴 것
	운동을 통하여 혈압,콜레스테롤,당뇨예방 효과 좋음	유산소 운동 및 근력 운동 모두 적극 권장됨

제 3군 : 주요 유전체 검사		주요 권고안
질병 예측 유전자 검사	심방세동,관상동맥질환,심근경색,대장암,관절염 등의 위험도가 상대적으로 높음 (별지 참조)	심장병의 위험도가 상대적으로 높으므로 고혈압 관리를 잘 받으세요. 대장암 위험 낮추도록 체중 감량 요함
주요 약물 유전자 검사	베타차단제(혈압약)에 잘 들음, MTX 항암제에 부작용 가능성 높음,	상기 약제를 사용할 경우 의사와의 상담이 필요함 대부분 약제들에 대한 유전적 특이도는 없음
선천성 유전자 이상	모든 선천적 희귀 유전병에 대한 carrier는 없음	특별한 위험 요인 없음
Pathway Fit : personalized Nutrition & Exercise	오메가3,6 레벨이 낮음, 식탐 유전자는 많은 편	지중해식 식이 추천, 오메가 3,6 더 많이 섭취
	카페인 대사가 느림. 우유내당불내성이 있음,	커피를 마시면 잠을 못잠, 우유를 마시면 설사함
	비타민 B2,b12,엽산,E 대사가 나쁨	비타민 B2, B12, 엽산, E 등의 섭취량을 늘릴 것
	운동을 통하여 혈압,체중 감량,당뇨예방 효과 좋음	지구력 운동 적극 권장됨

제 4군 : 대사증후군 유전체-위험요인 상호작용				주요 권고안
검사날짜	참고치	검사결과	Genetic risk	현재 비만 상태이며 혈압약을 드시는 상태입니다. 식탐에 대한 유전자는 많으나, 비만 유전자는 적은 편입니다. 즉 유전에 의한 비만이라기 보다는 생활습관과 관련이 있으므로 다이어트 및 운동을 열심히 하세요. 특별히 L이 콜레스테롤의 유전적 위험이 높으므로 저지방 식이를 통한 관리 요합니다.
중성지방(TG)	150이하	229	평균 이하	
HDL 콜레스테롤	50이상	46	평균 이상	
LDL 콜레스테롤	130이하	108	평균 이상	
공복시혈당	100이하	77	평균	
혈압	120/80이하	130/90	평균 이상	
비만(BMI)	25이하	41.3	평균	

유전체 및 환경 상호작용 을 통한 건강증진 예시

대항목	소항목	한00	안00	최00	오00
기본데이터	성별	2	1	2	2
	나이	28	31	53	28
신체측정	키	160	180	163	167
	몸무게	53	120	66.8	67
	BMI	20.7	**37.0**	**25.1**	24.0
	체지방% 전체	28.7	**42.3**	**37.3**	**43.2**
	체지방% 상체	33.6	52.9	48.5	47.5
	체지방% 하체	38.6	45.3	41.8	49.8
	상체/하체비	0.87	**1.17**	**1.17**	0.95
	내장지방/전체지방	28%	**44%**	**44%**	27%
	Lean	35.9	66.52	40.1	38.32
	골밀도 척추	0.939	1.069	0.973	1.171
	골밀도 골반	1.031	1.343	1.054	1.229
	신체 건강지수	1	5	3	3

G

g´Ž ý W¾ÕK“E s y Ÿ… a

G

g´Ž ý W¾ÕK“E s y Ÿ… a

G

g´Ž ý W¾ÕK“E s y Ÿ… a

G

g´Ž ý W¾ÕK“E s y Ÿ… a

G

ò‰ xƒ j·•, ž

G