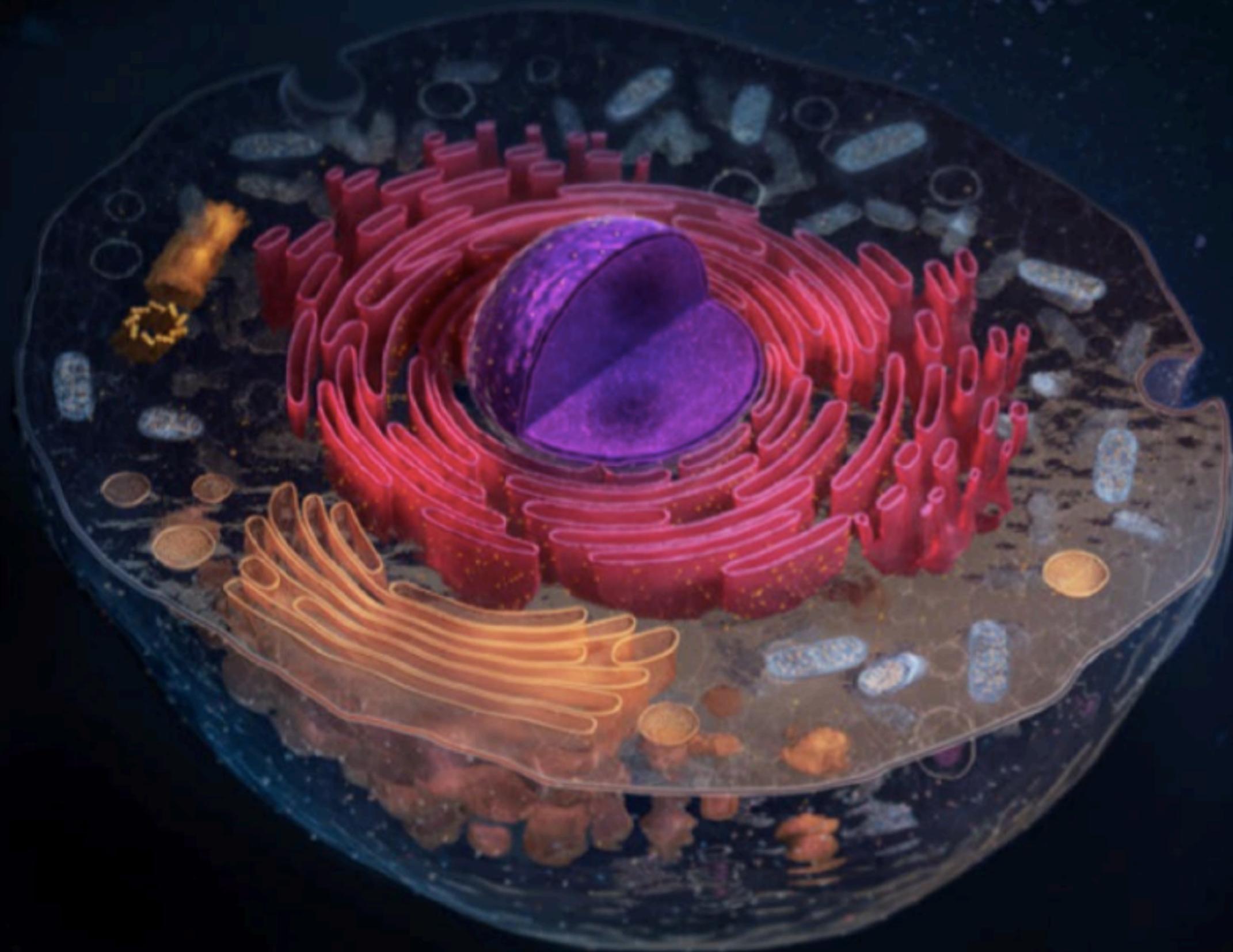
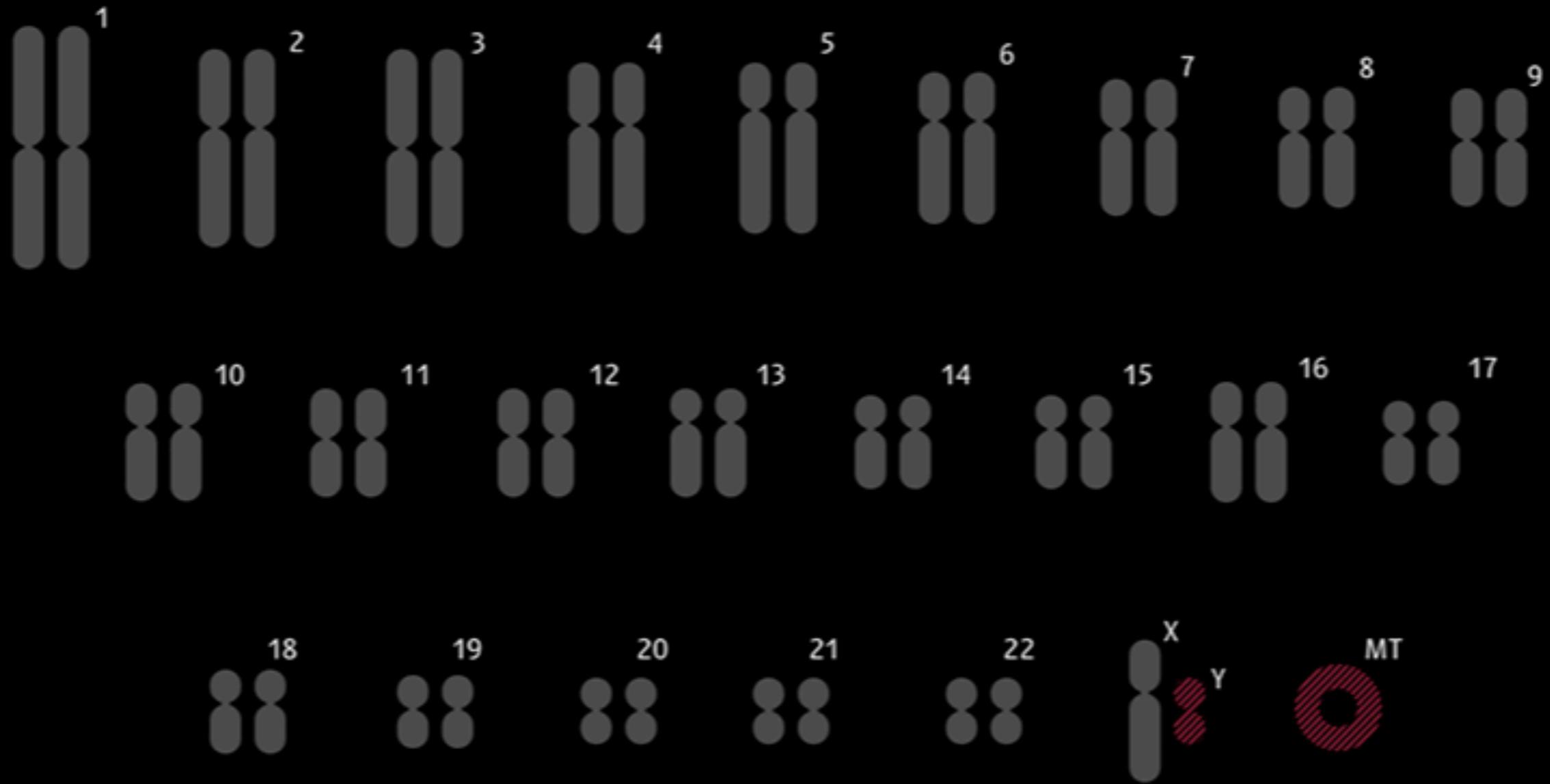


# Генетика здоровья

Ракитъко Александр





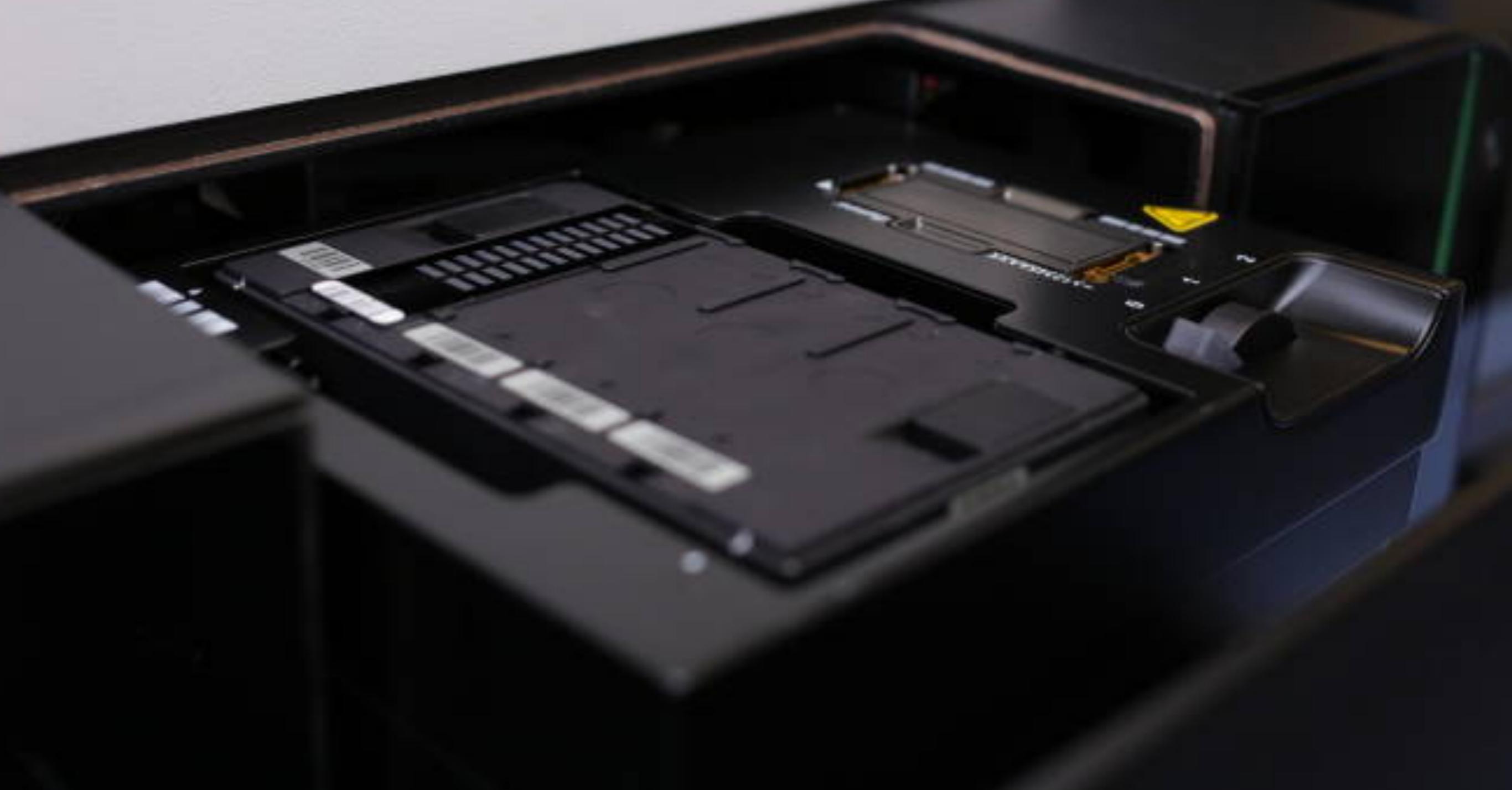


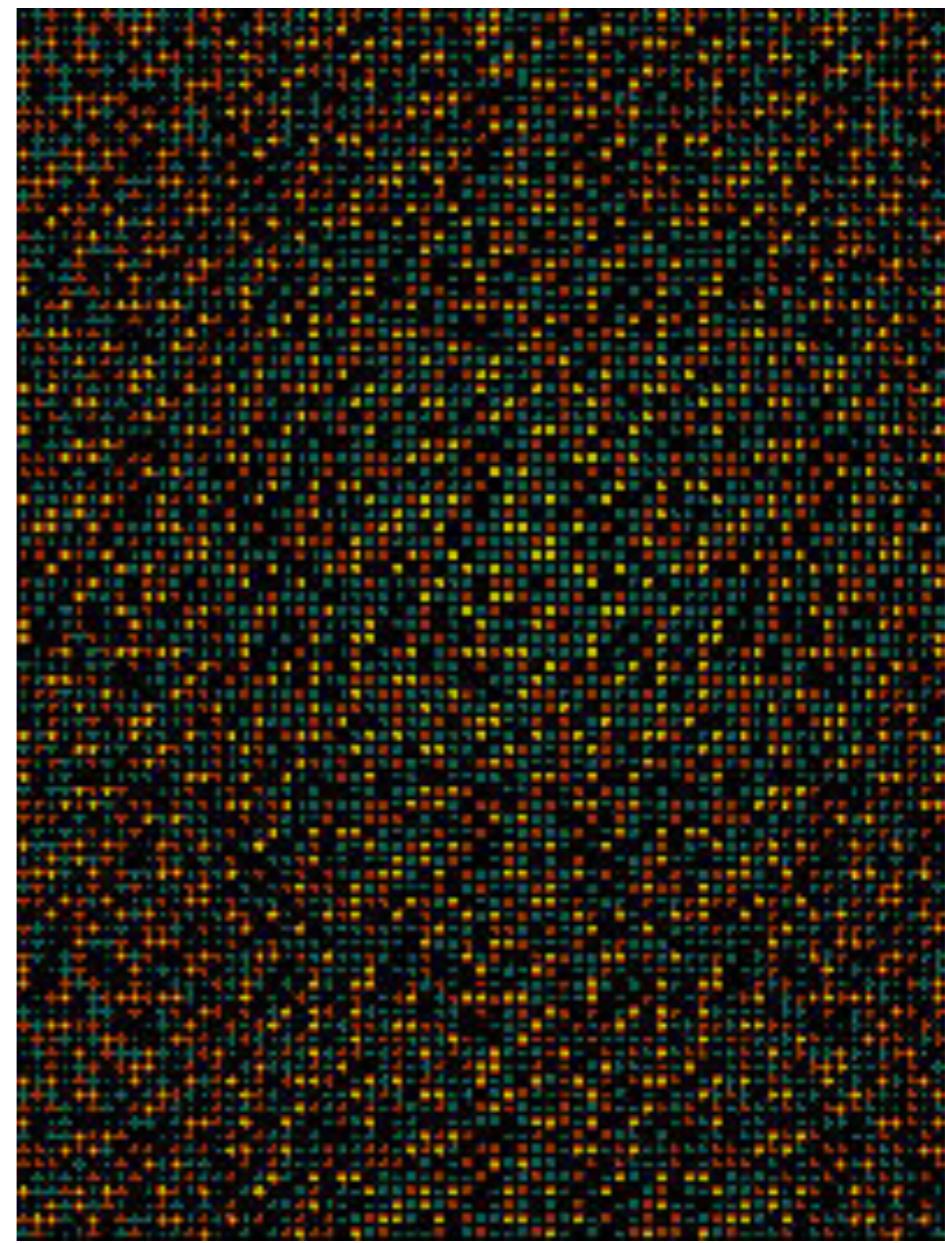
HiScan

illumina<sup>®</sup>



illumina





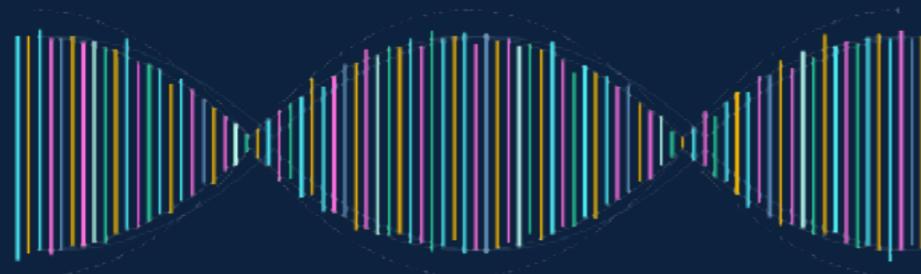
# Что такое генетический вариант?



... AAT**A**CAGTGC...  
... AATGCAGTGC...



... AATGCAGTGC...  
... AATGCAGT**CC**...



... AATGCAGTGC...  
... AAT**A**CAGTGC...

# Расшифровка генома в лаборатории



## ЭТНИЧЕСКИЙ СОСТАВ

50 % ваших предков — армяне, азербайджанцы, персы и турки

50%

Армяне, азербайджанцы, персы и турки

30%

Белорусы, русские, украинцы

20%

Ашkenазские евреи



## ПОИСК РОДСТВЕННИКОВ

Мы нашли 25 родственников

4 новых за предыдущий месяц

25 всего



## РИСКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

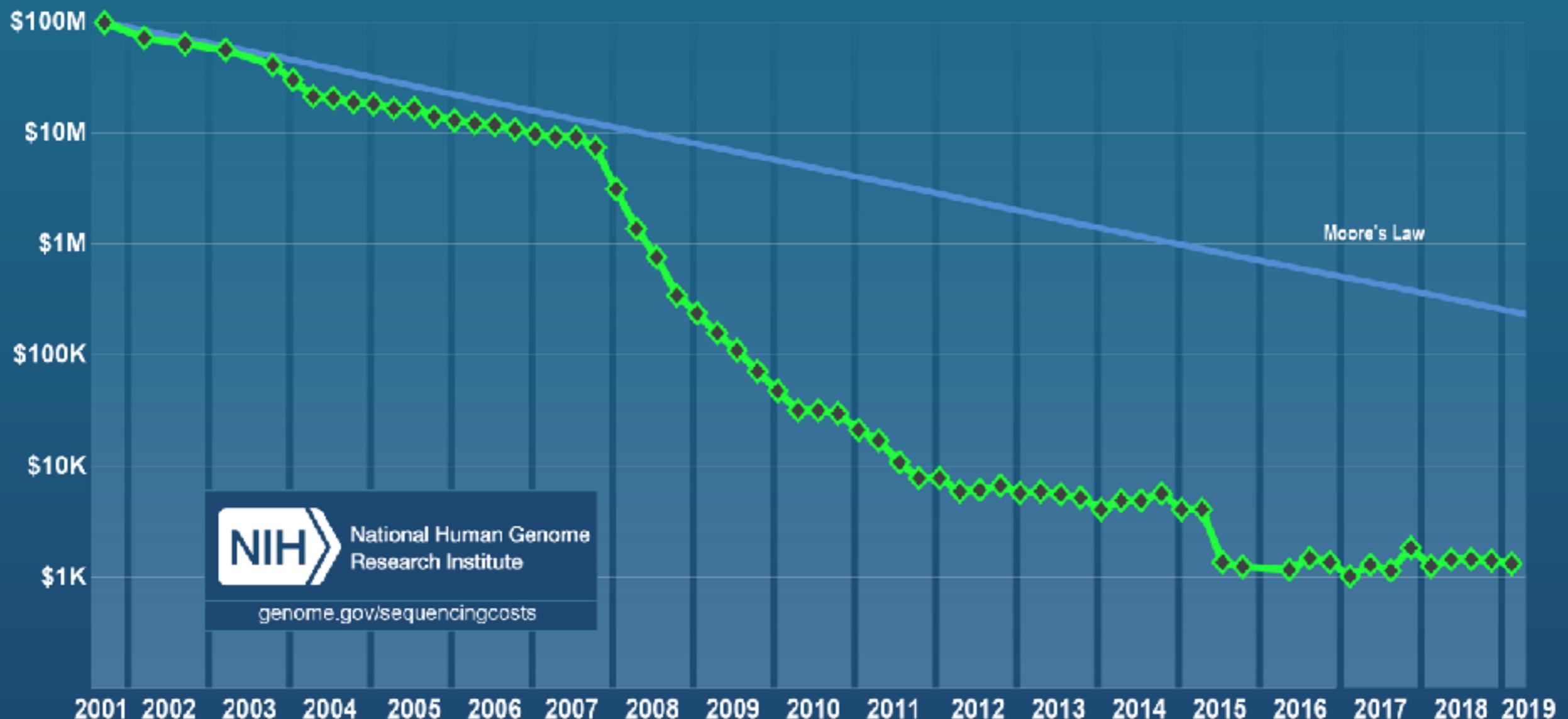
У вас 1 повышенный риск критического заболевания

2 высоких риска в группе «болезни кожи и подкожной клетчатки»

12 рекомендаций по профилактике заболеваний



## Cost per Genome



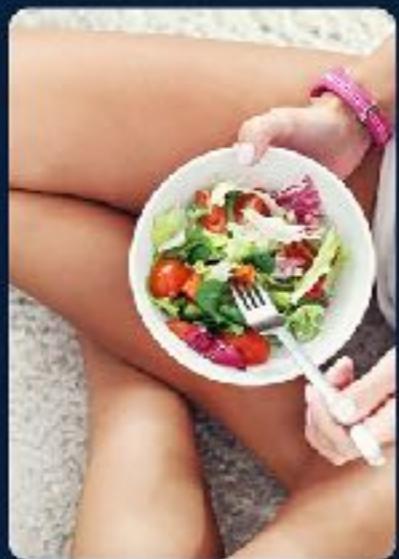
# Генетический паспорт – это 7 ДНК-тестов в 1 + консультация с врачом



Происхождение



Риски заболеваний



Питание



Спорт



Эффективность лекарств



Планирование детей



Способности и характер



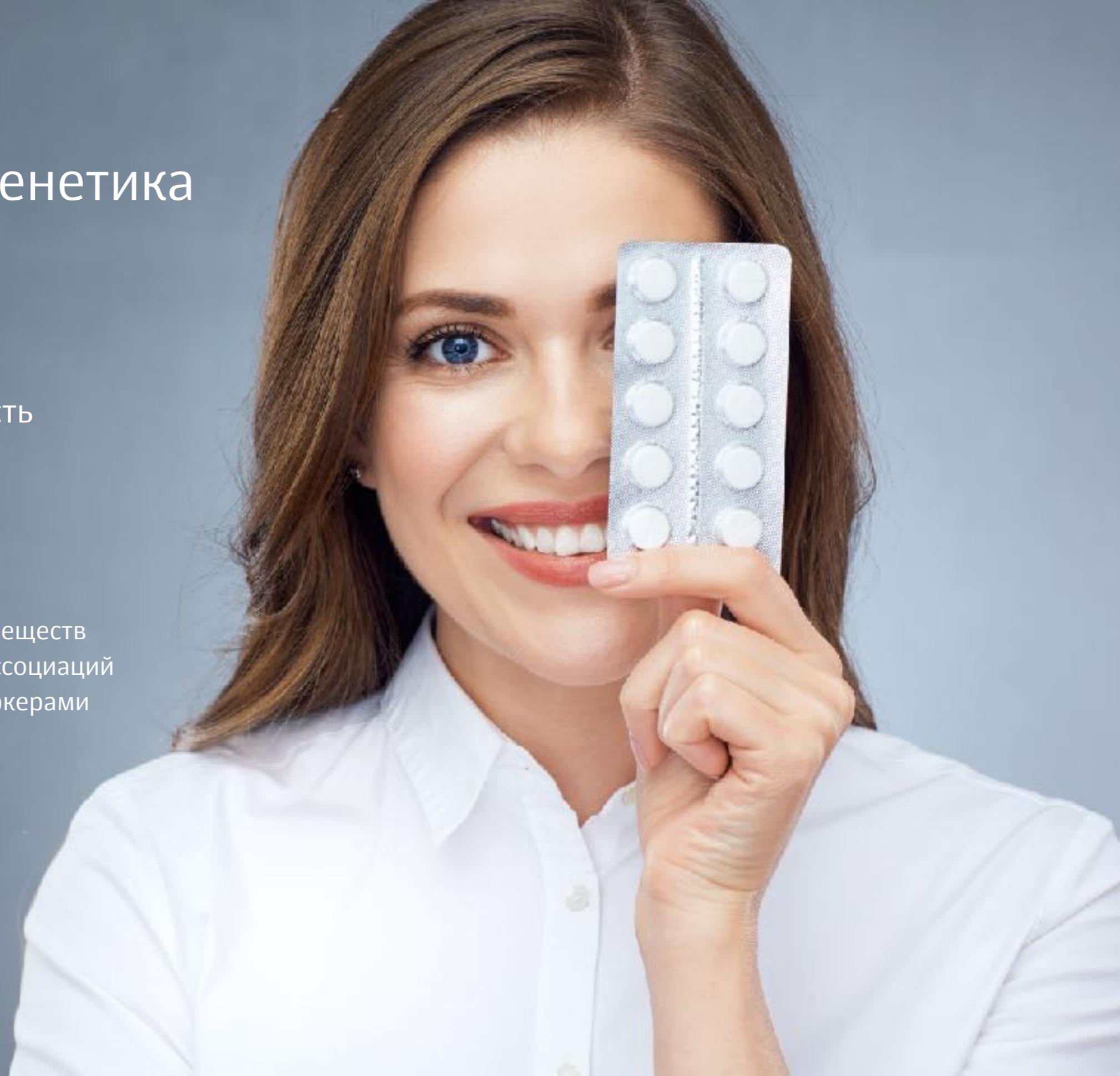
Консультация с врачом

# Фармакогенетика

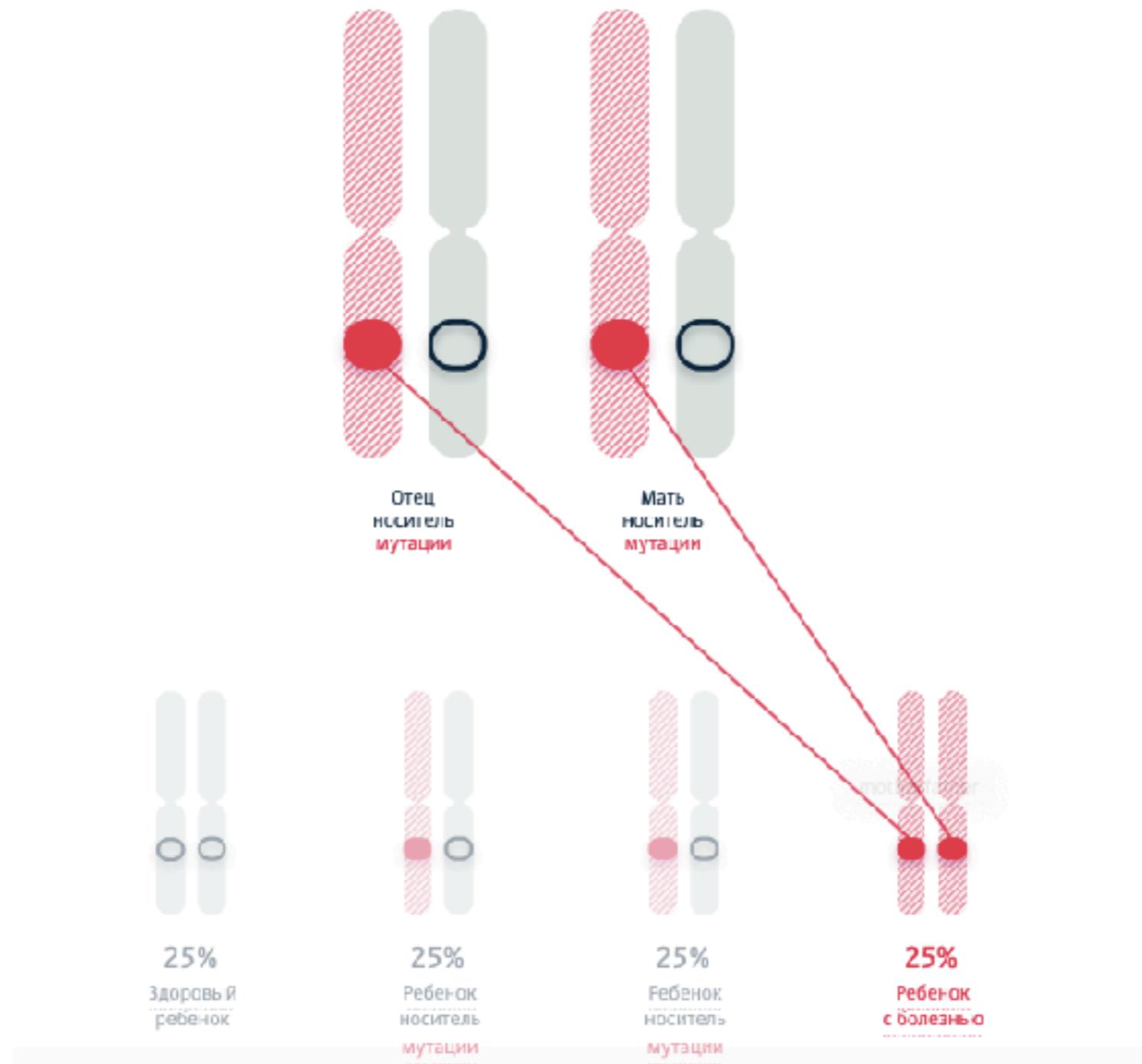
- ① Токсичность
- ② Эффективность
- ③ Дозировка

---

80+ лекарственных веществ  
400+ достоверных ассоциаций  
с генетическими маркерами



# Наследственные заболевания



# Сколько мутаций нужно проанализировать, чтобы оценить риск коронарной недостаточности?

Число известных мутаций,  
ответственных за коронарную  
недостаточность

2

1989

329

2005

2213

2015

1,7 МЛН

2018

# Мультифакторные заболевания

Вклад генетики, %

---

Коронарная недостаточность 49

---

Рак молочной железы 25-56

---

Диабет 1-го типа 88

---

Диабет 2-го типа 26

---

Инсульт 32

# Анкета в личном кабинете

The screenshot displays the Genotek mobile application interface, specifically the survey section. The left sidebar contains navigation items: Уведомления, Результаты ДНК-тестов, Происхождение, Здоровье, Планирование детей, Исходные данные, Генеалогическое древо, and Анкета. The main content area is titled 'Анкета' and shows the last update as 'Последнее обновление: 06.08.19 / 14:45'. A message states: 'Ответы на вопросы помогут нам быстрее интерпретировать ваши данные. Время заполнения — около 10 минут.' Below this, a tab bar includes 'Общие вопросы', 'Здоровье', 'Лекарства' (selected), and 'Коронавирус'. The first question asks for 'Вес, кг' with a value of '70' in a text input field, accompanied by a 'Сохранить' button. The second question asks for 'Рост, см' with a range 'от 45 до 250' in a text input field, with a 'Пропустить вопрос' link next to it. The third question asks for 'Рост, см' with a value of '175' in a text input field.

Genotek

Анкета Последнее обновление: 06.08.19 / 14:45

Уведомления

Результаты ДНК-тестов

Происхождение

Здоровье

Планирование детей

Исходные данные

Генеалогическое древо

Анкета

Константин Константинопольский

Общие вопросы

Здоровье

Лекарства

Коронавирус

Вес, кг

70

Сохранить

Рост, см

от 45 до 250

Пропустить вопрос

Рост, см

175

# Непереносимости продуктов

---

## НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ ЛАКТОЗЫ

У 47% россиян встречается генетический вариант в гене МСМ6, который приводит к сниженной усвоемости лактозы, сопровождающаяся расстройством пищеварения.

---

## НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ АЛКОГОЛЯ

У людей с дефектными генами ферментов ALDH2 и ADH1B, расщепляющих алкоголь, прием спиртных напитков сопровождается тяжелым похмельем и покраснением кожных покровов из-за накопления ацетальдегида.

---

## НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ КОФЕИНА

Около 13% людей испытывают тревожность и панику после употребления кофеина из-за мутации в гене ADORA2A.

---

## НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ ГЛЮТЕНА

14% россиян находятся в группе риска целиакии по ДНК-тесту (риск выше в 3 и более раз).

# Витамины и минералы

---

## ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D

В Российской Федерации до 84% людей страдают от недостаточности и дефицита витамина D. Только каждый третий ребенок до 3 лет жизни имеет достаточный уровень витамина D.

---

## ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА В12

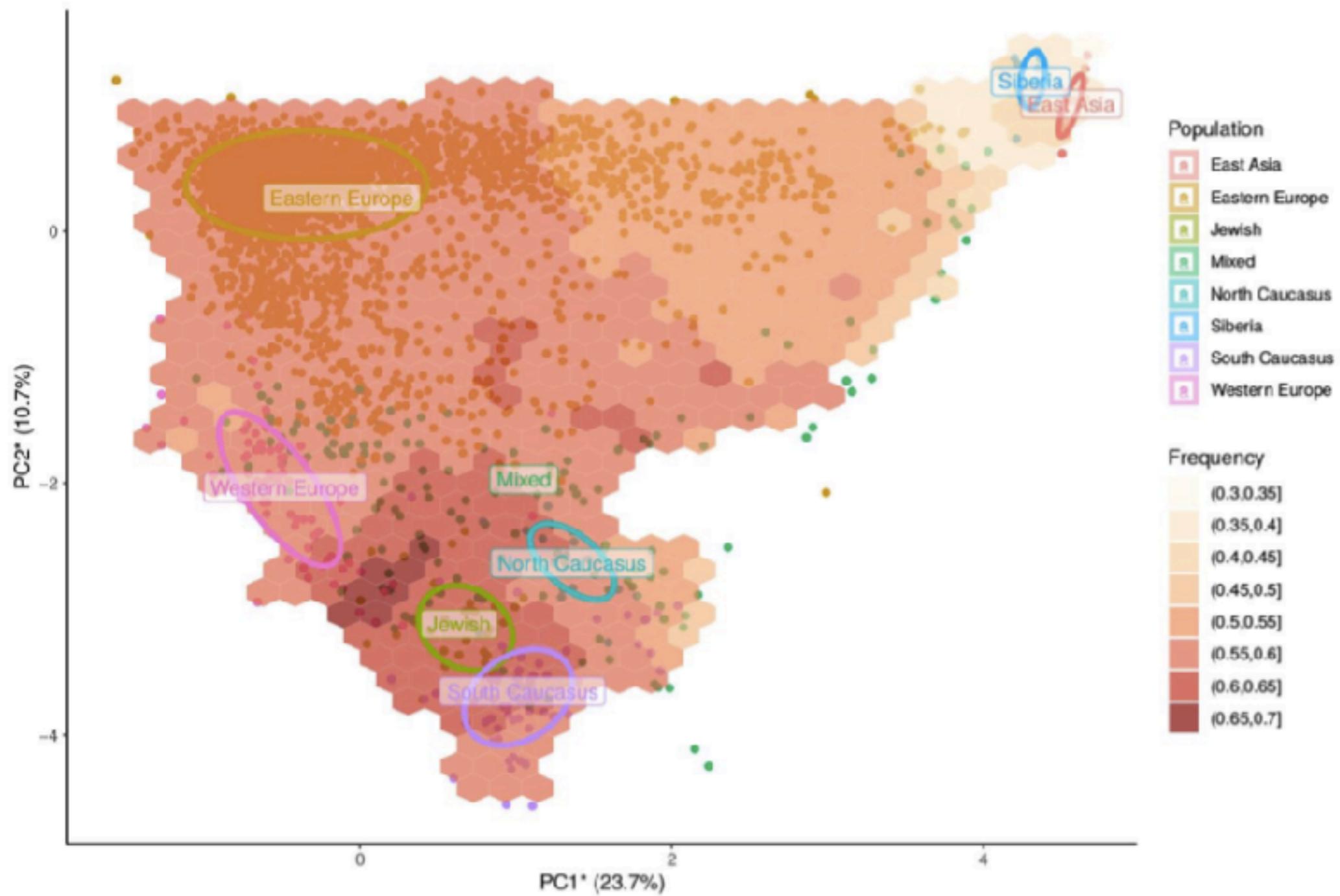
Распространенность дефицита витамина B12 по разным оценкам достигает 1.5 – 15%, повышаясь с возрастом. Учитывая повышенный интерес к вегетарианскому типу питания последние годы, распространенность дефицита B12 может увеличиваться.

---

## ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА

Около трети населения планеты страдает от железодефицита. Дефицит железа может приводить к тяжелым последствиям в виде анемии, которой страдают 25% людей во всем мире.

# Распространенность гаплотипа GC1S



# Липидный обмен

## ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ ОБЩЕГО ХОЛЕСТЕРИНА

Около 60% людей имеют повышенные уровни холестерина. Для женщин высокий холестерин является вторым по распространенности фактором риска смерти после повышенного артериального давления (23.2%), у мужчин – четвертым.

## ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ ТРИГЛИЦЕРИДОВ

29.2% россиян имеют повышенный уровень триглицеридов. Распространенность возрастает с возрастом: у женщин максимальный показатель (34%) наблюдается в 60-69 лет, у мужчин (43%) в 40-49 лет.

## ПОНИЖЕННЫЙ УРОВЕНЬ ЛПВП

Низкий уровень ЛПВП наблюдается у 33% мужчин и 40% женщин, что является серьезным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Повышенный уровень ЛПВП благоприятно влияет на ССЗ, снижая риск на 20-40%.

## ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ ЛПНП

27% людей имеют повышенный уровень ЛПНП («плохого холестерина»). Каждый 1 ммоль/л ЛПНП повышает риск возникновения атеросклероза на 16%.

## Здо

Здесь ве  
предрас  
продукт  
различн

Обзор

У вас  
критиДНК-тест  
многофа  
которые  
заболева

Категории

## Все ис

новый

ПРЕДРАС

Корона

Вероятно

обновлен

ПРЕДРАС

Иван Прокофьев, вероятность того, что у вас сейчас есть гипертония, составляет 14%. Этот риск меньше, чем у 4% исследуемых

Ваш риск

14%

Среднее  
значение

4%



## Что мне делать?

Вы можете снизить ваш риск, изменив образ жизни и выполняя рекомендации специалистов.



## Измените свой рацион питания

Страйтесь есть как минимум 5 порций фруктов и овощей каждый день

Сократите количество насыщенных жиров в рационе

Наиболее богатыми насыщенными жирами продуктами считаются: сливочное масло, сало, бекон, колбасные и кондитерские изделия, кокосовое и пальмовое масло, жирные виды мясных и молочных продуктов. Рекомендуемое суточное потребление насыщенных жиров – <10% от общего потребления калорий (в среднем для мужчин это 30 гр, а для женщин 20 гр). Также страйтесь заменить в рационе часть насыщенных жиров ненасыщенными, употребляя в пищу рыбу жирных сортов (лосось, форель и сельдь), авокадо, оливки, орехи, различные семена и масла из них.

Данная рекомендация для людей с высоким риском гипертонии основана на [American Heart Association \(AHA\)](#), [Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\)](#), [World Health Organization \(WHO\)](#)

Выполнил

Избегайте продуктов с трансжирами

Сократите потребление соли

# Возможные сценарии, примеры рекомендаций

Высокий риск заболевания	Рекомендация
Повышенный уровень триглицеридов	Сократите потребление фруктозы
Гипертония	Сократите количество насыщенных жиров в рационе
Дефицит витамина D	Употребляйте продукты, богатые кальцием
Рак простаты	Старайтесь есть как минимум 5 порций фруктов и овощей каждый день
Подагра	Пейте достаточное количество жидкости
Повышенный уровень ЛПНП	Включите в рацион продукты, богатые фитостеролами
Дефицит железа	Употребляйте продукты, богатые витамином С

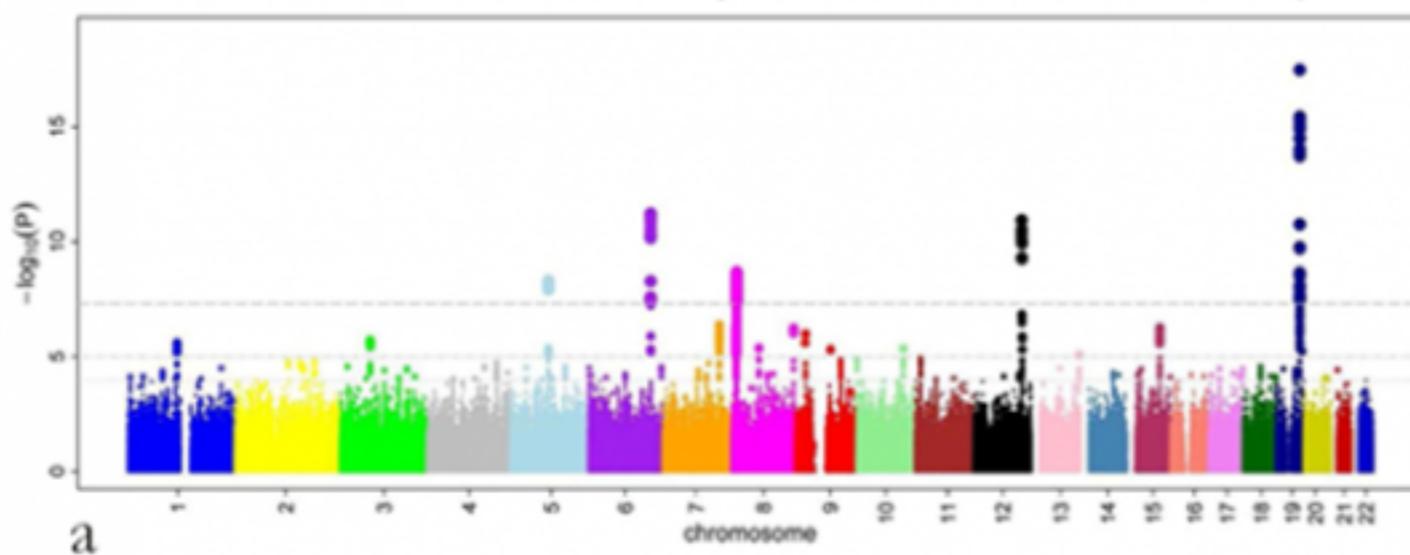
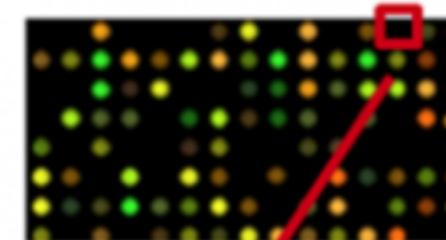
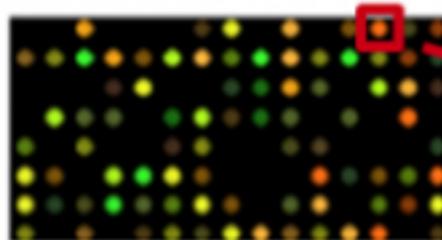
cases

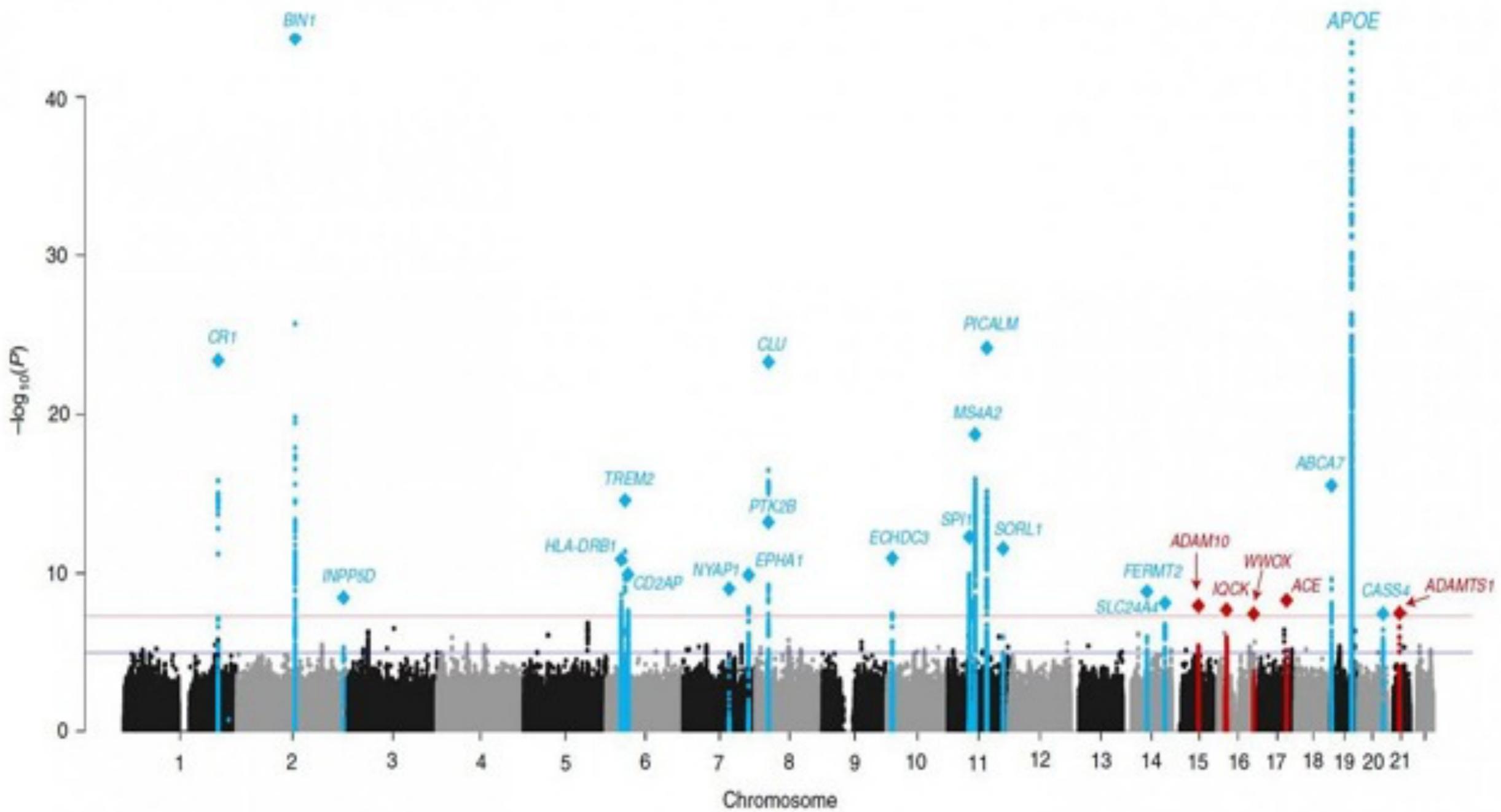


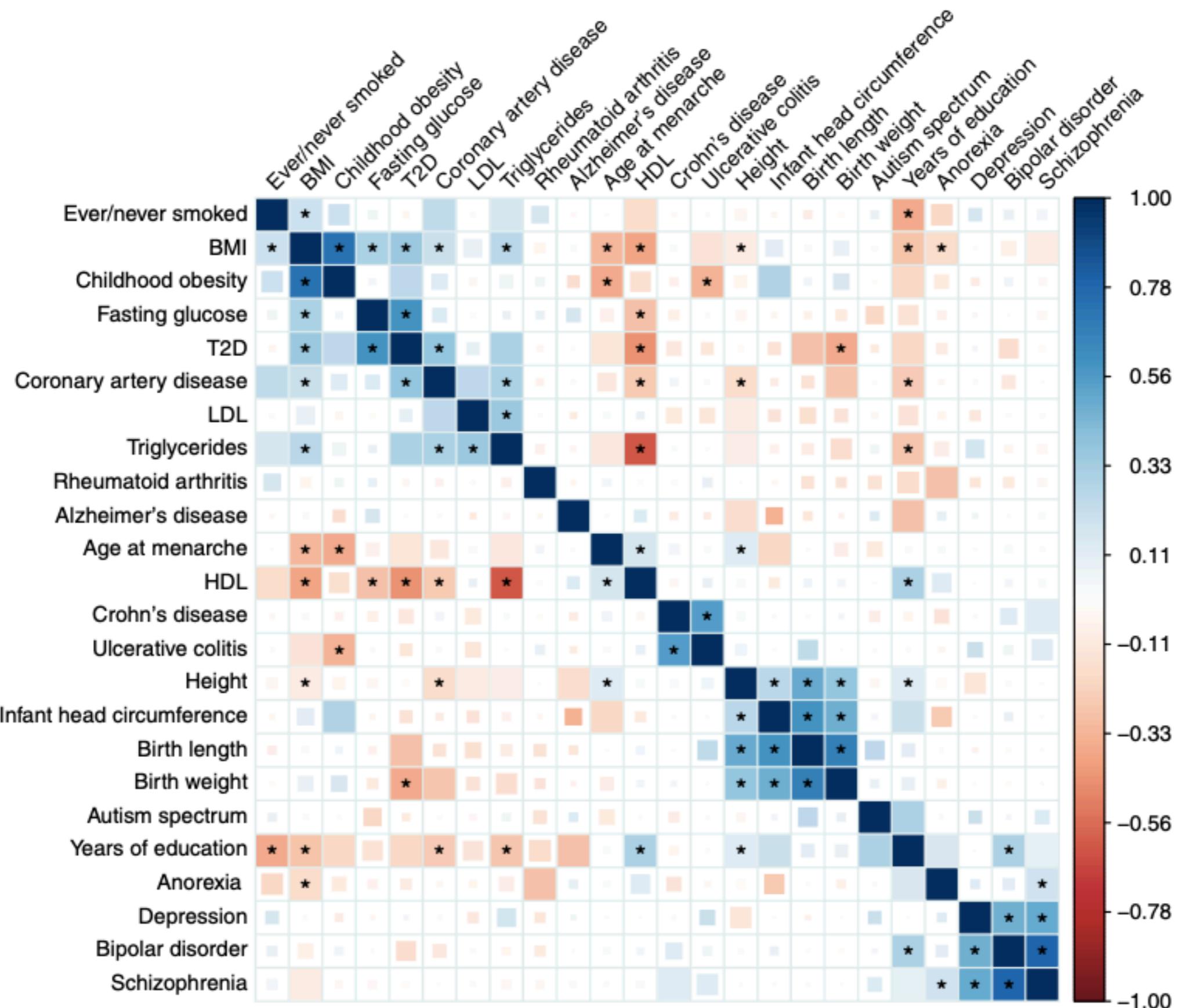
controls



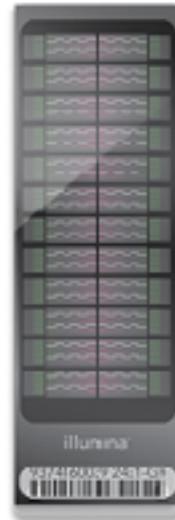
Variant with  
higher frequency  
in cases than  
controls



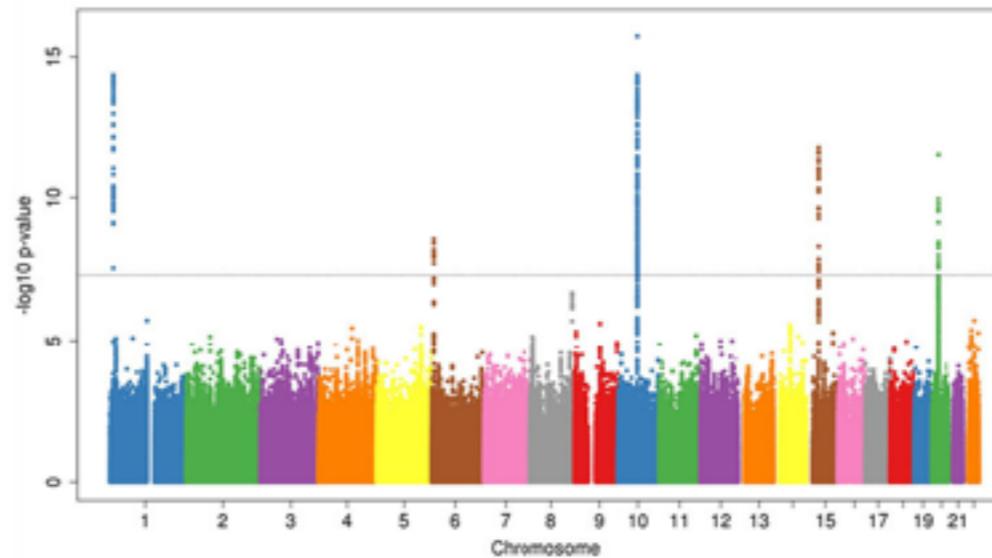




# Polygenic Risk Scores



Microarray Genotyping



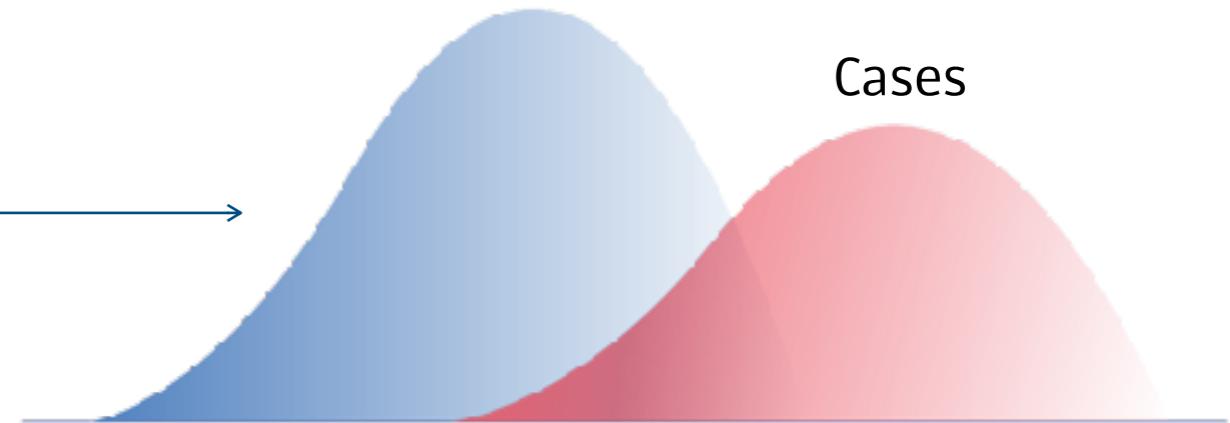
GWAS analysis

Controls

Cases

$$\text{PRS} = \beta_1 X_1 + \dots + \beta_n X_n$$

Genome-Wide Polygenic Risk Score



# Коронарная недостаточность

Коронарная недостаточность (КН) — патологическое состояние, характеризующееся частичным или полным прекращением коронарного кровотока и ухудшением снабжения миокарда кислородом и питательными веществами.

## Эпидемиология

В России КН встречается у 10-14.9% населения (Zhu et al. 2016).  
Наследуемость — 50-60% (Dai et al. 2016).

## Генетическая модель

В качестве предсказательной модели используется полигенный рисковый скор (polygenic risk score), полученный в (Khera et al. 2018).

Скор основан на анализе 6 630 150 SNP.

Zhu, Ke-Fu, Yu-Ming Wang, Jin-Zhou Zhu, Qin-Yi Zhou, and Ning-Fu Wang. 2016. “National Prevalence of Coronary Heart Disease and Its Relationship with Human Development Index: A Systematic Review.” European Journal of Preventive Cardiology 23 (5): 530–43.

Dai, Xuming, Szymon Wiernek, James P. Evans, and Marshall S. Runge. 2016. “Genetics of Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction.” World Journal of Cardiology 8 (1): 1.

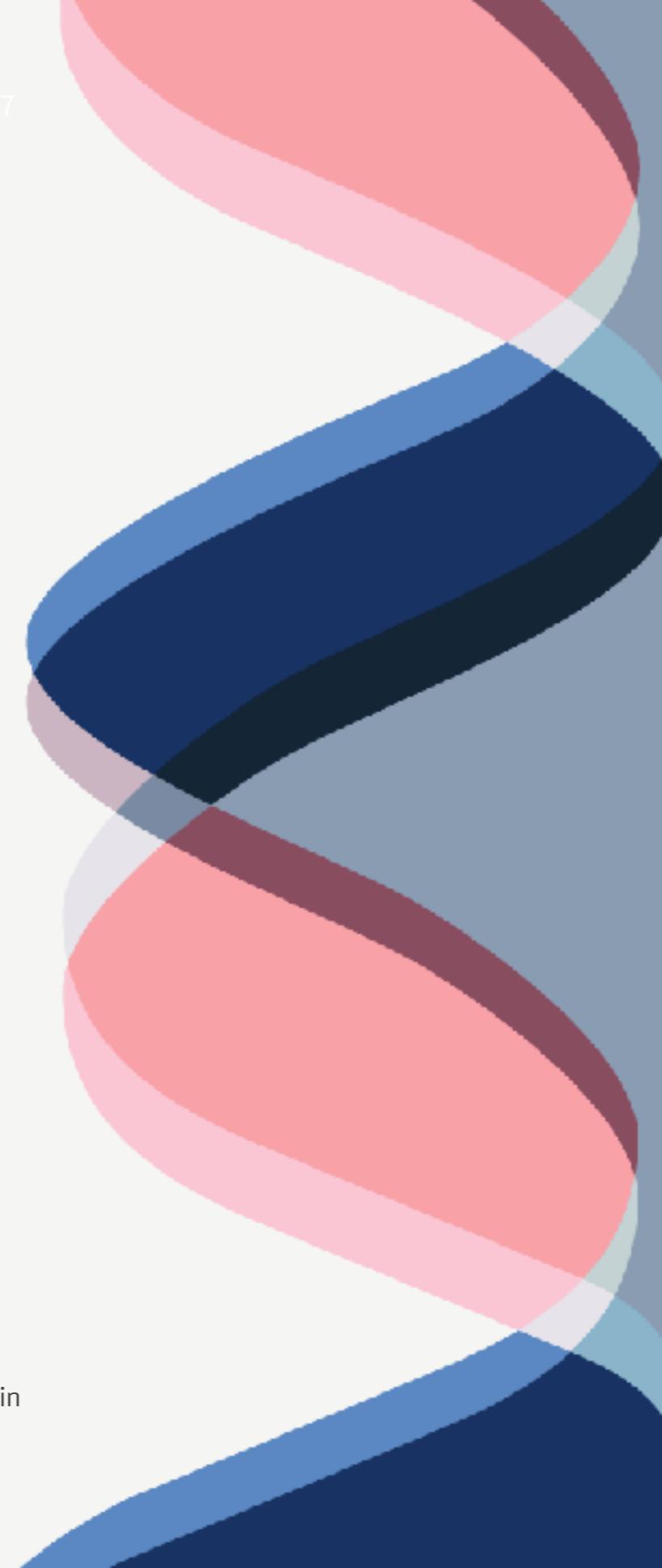
Khera, Amit V., et al. "Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations." Nature genetics 50.9 (2018): 1219.

## Тестовая когорта

В качестве тестовой выборки использовалась подвыборка из PennCath study (Reilly et al. 2011).

В выборку входило **1401 человека** и **500 000 SNP** из которых **933** больных и **468** здоровых.

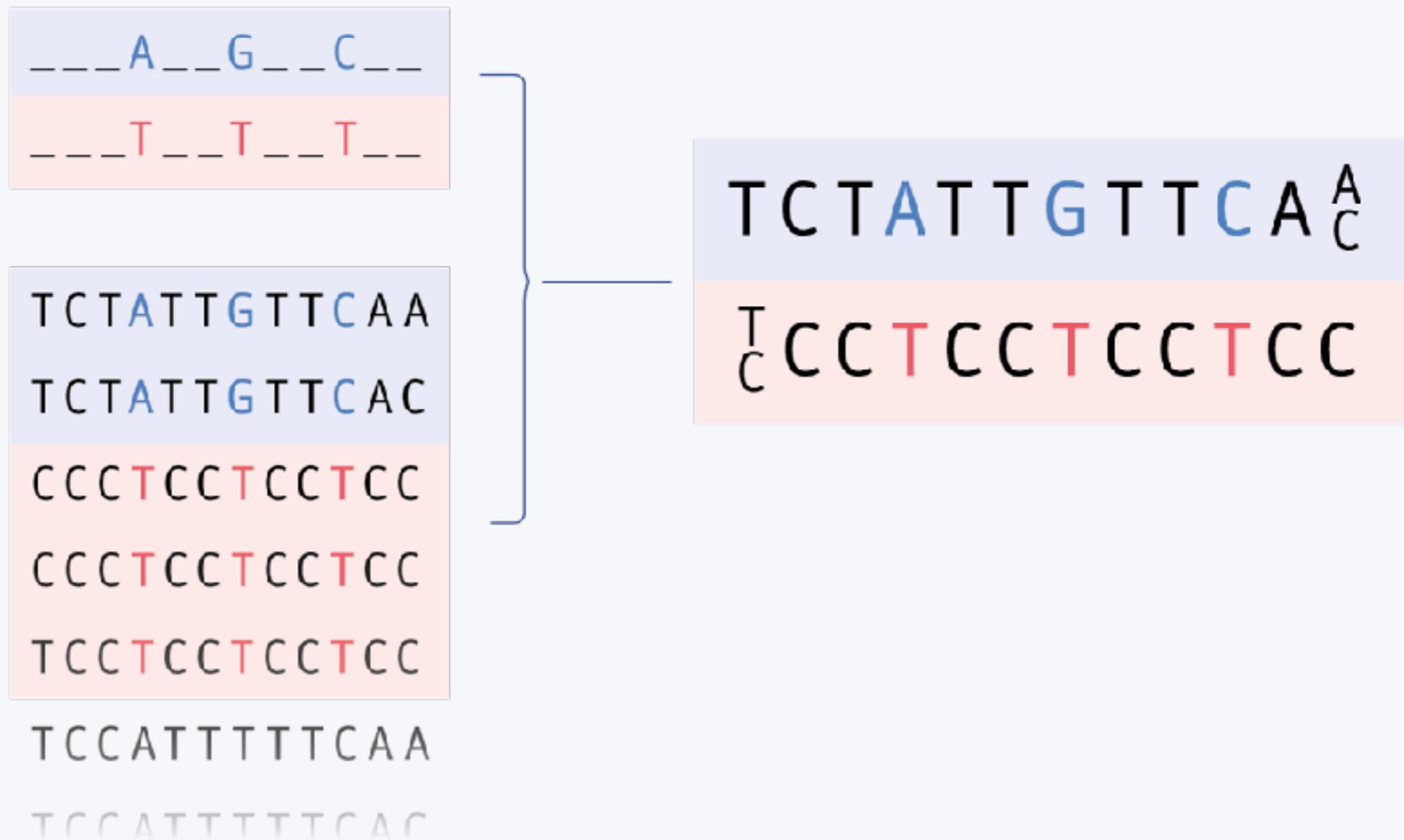
В качестве сопровождающей информации указывались пол, возраст, уровни триглицеридов, ЛПНП и ЛПВП.



[http://www.stat-gen.org/str/Mod1\\_Lab1\\_Data\\_Structure.html](http://www.stat-gen.org/str/Mod1_Lab1_Data_Structure.html)

Reilly, Muredach P., et al. "Identification of ADAMTS7 as a novel locus for coronary atherosclerosis and association of ABO with myocardial infarction in the presence of coronary atherosclerosis: two genome-wide association studies." *The Lancet* 377.9763 (2011): 383-392.

# Импьютиинг (восстановление по сцепленности)



# Импьютинг (восстановление по сцепленности)

Импьютирование тестовой выборки производилось с помощью программы BEAGLE 5.0 (Browning, Zhou, and Browning 2018). В качестве референсной панели для импьютирования использовалась панель HRC (McCarthy et al. 2016). Для контроля качества импьютирования применялась пост-фильтрация по  $\text{MAF} > 1\%$  и  $\text{DR}_2 > 0.7$ . После импьютирования общее количество SNP составляло **7 450 796** из которых **5 887 713** входит в скор.

---

**Инструменты**  
Impute 2  
BEAGLE 5.0  
Minimac 4

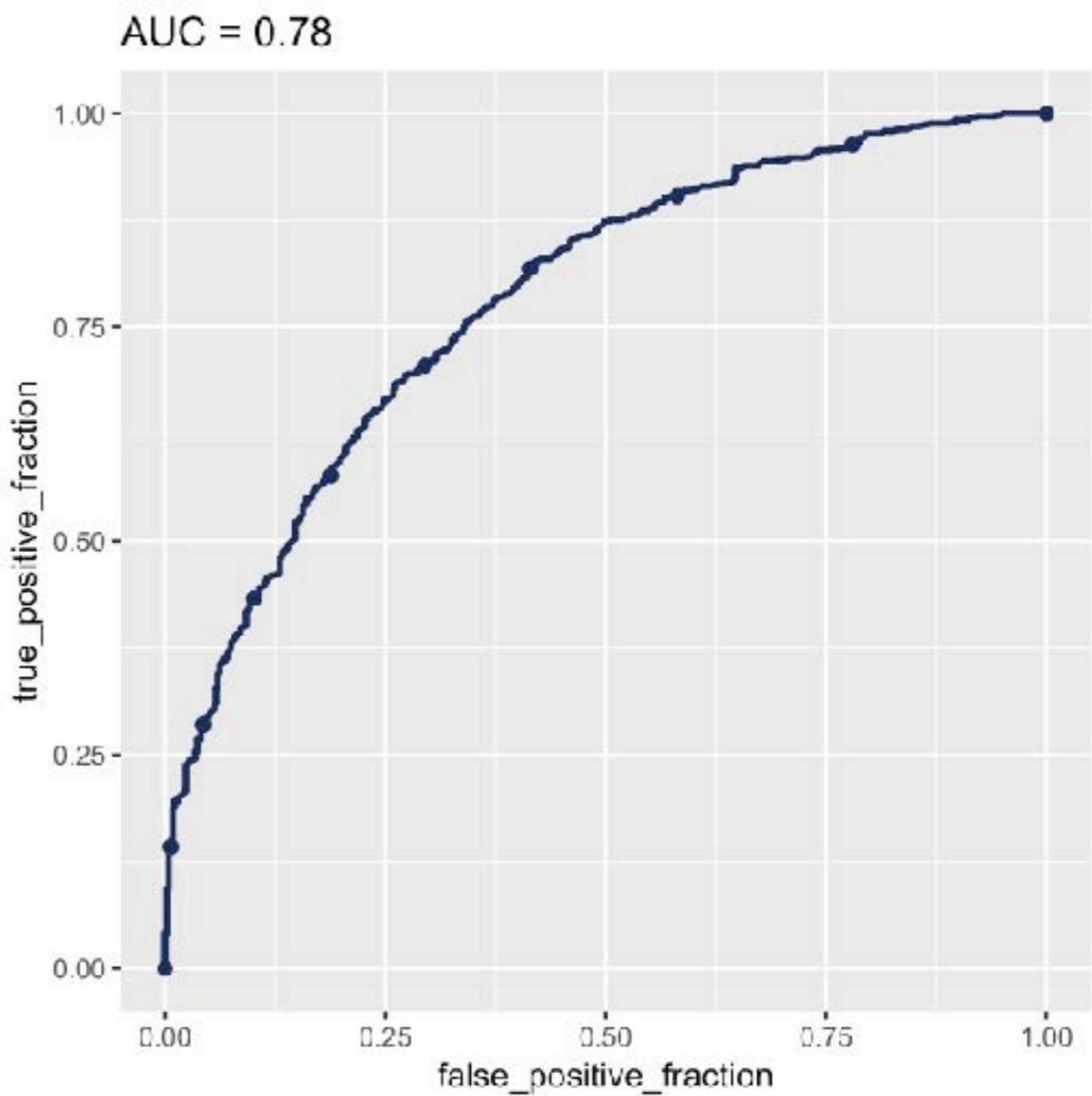
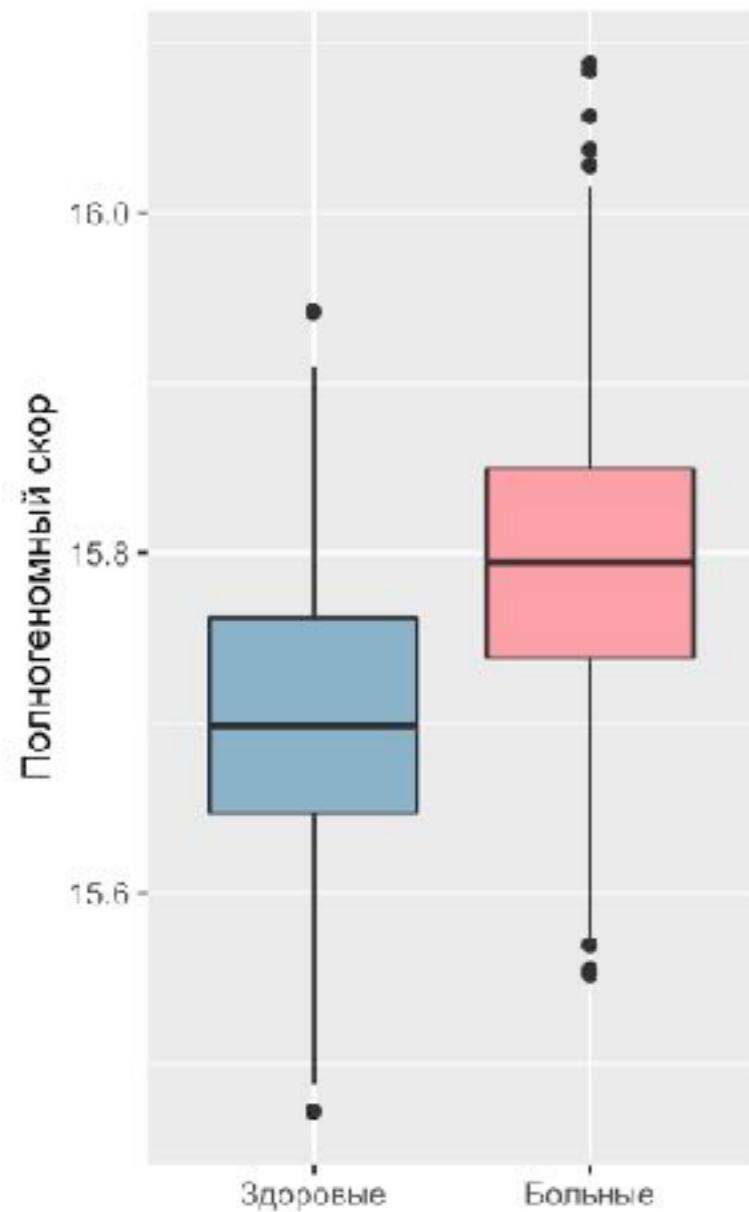
---

**Референсные панели**  
НарМар  
1000 Genomes  
Haplotype Reference Consortium

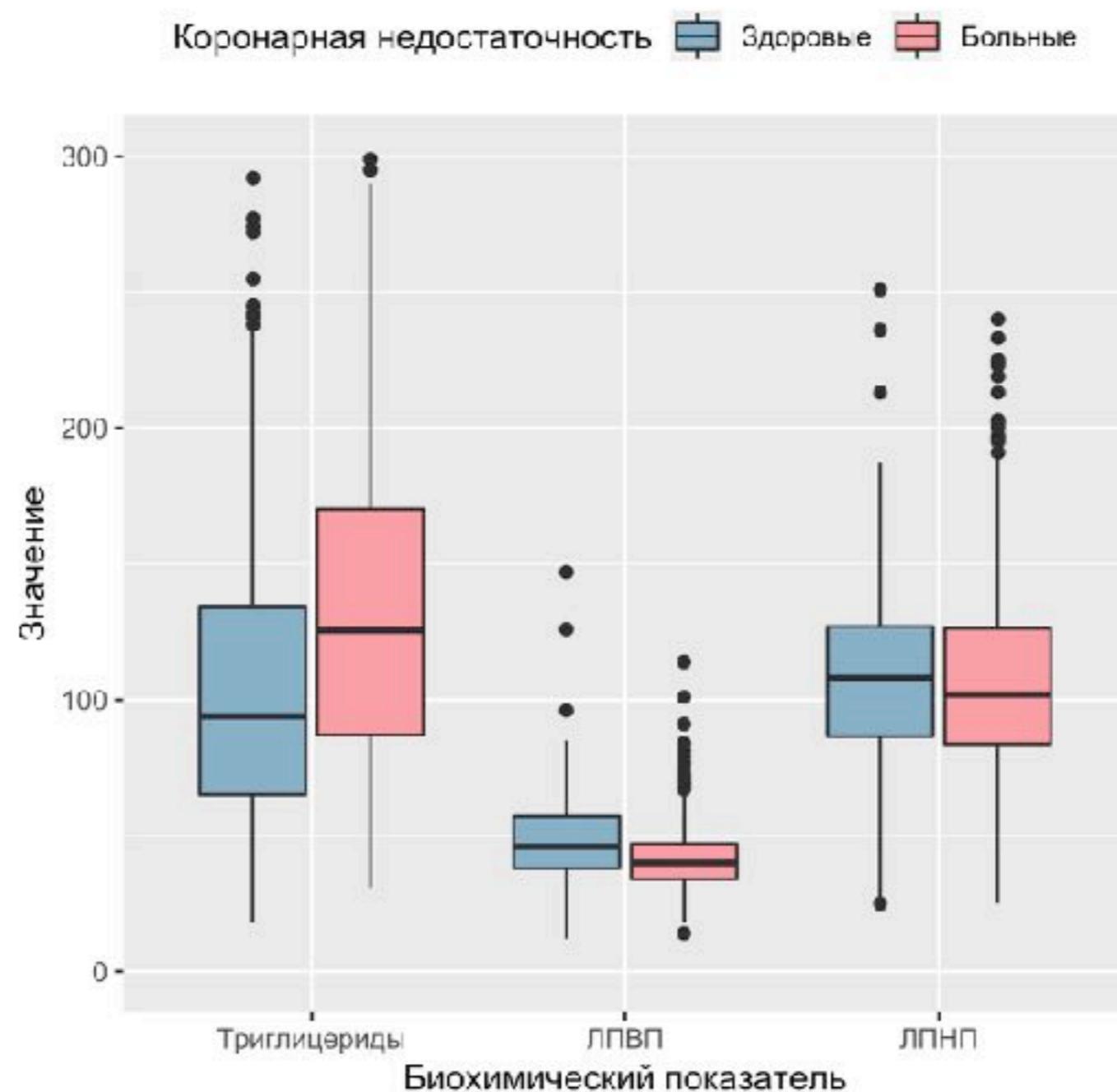
Browning, Brian L., Ying Zhou, and Sharon R. Browning. 2018. “A One-Penny Imputed Genome from Next-Generation Reference Panels.” *American Journal of Human Genetics* 103 (3): 338–48.

McCarthy, Shane, Sayantan Das, Warren Kretzschmar, Olivier Delaneau, Andrew R. Wood, Alexander Teumer, Hyun Min Kang, et al. 2016. “A Reference Panel of 64,976 Haplotypes for Genotype Imputation.” *Nature Genetics* 48 (10): 1279–83.

# Валидирование полногеномного скора



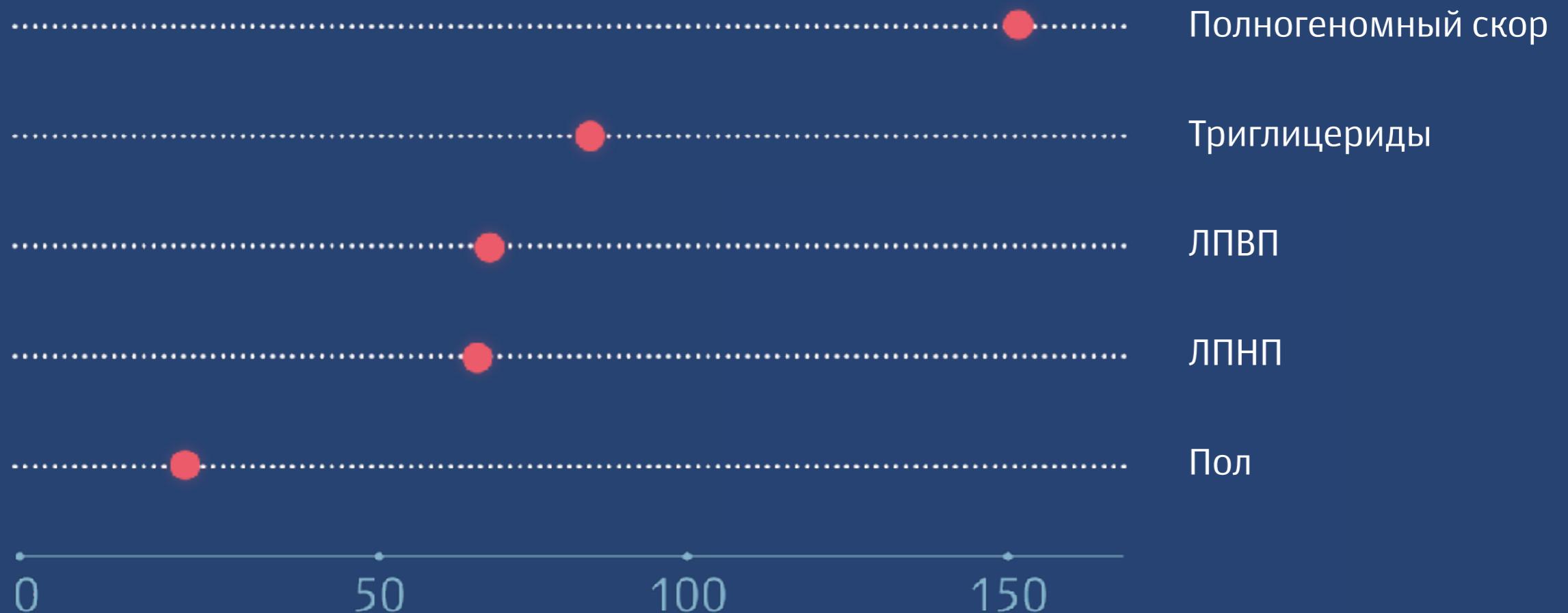
## Негенетические факторы риска



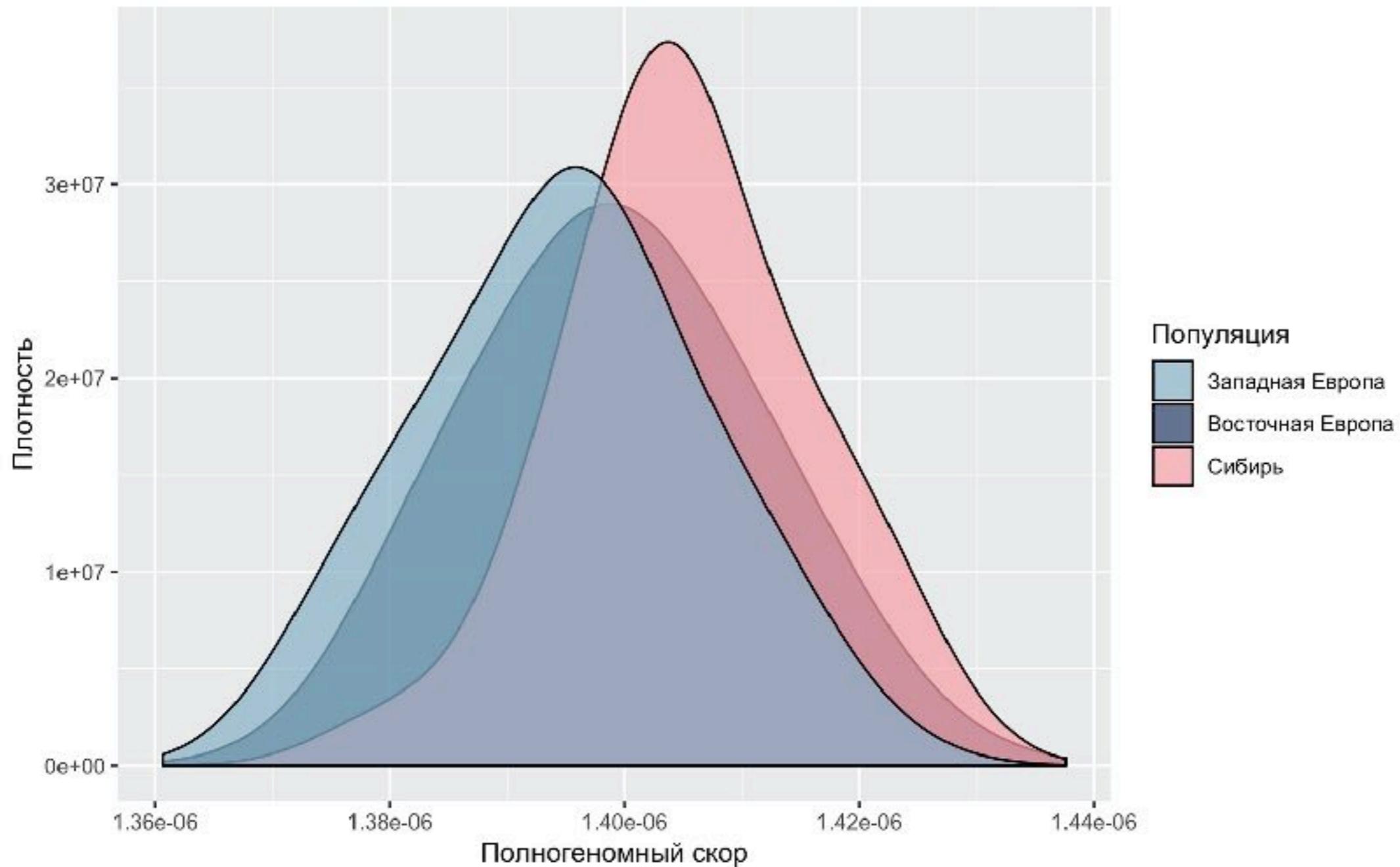
# Сравнение предсказательных моделей

Модель	Внешние факторы	Генетика + внешние факторы
Логистическая регрессия	69,6 % (3)	75,3 % (3,5)
Случайные леса	65,3% (3)	74,5 % (2)
Градиентный бустинг	67,2 % (2)	<b>75,8 %</b> <b>(3)</b>

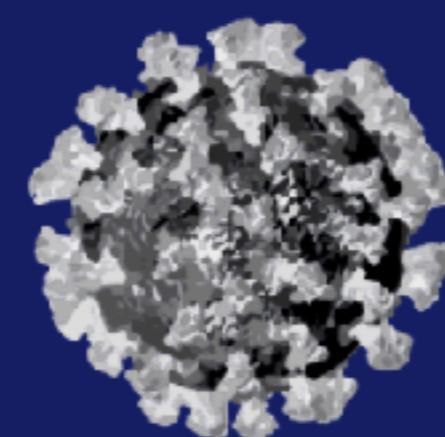
## Вклад отдельных факторов



# Популяционные различия

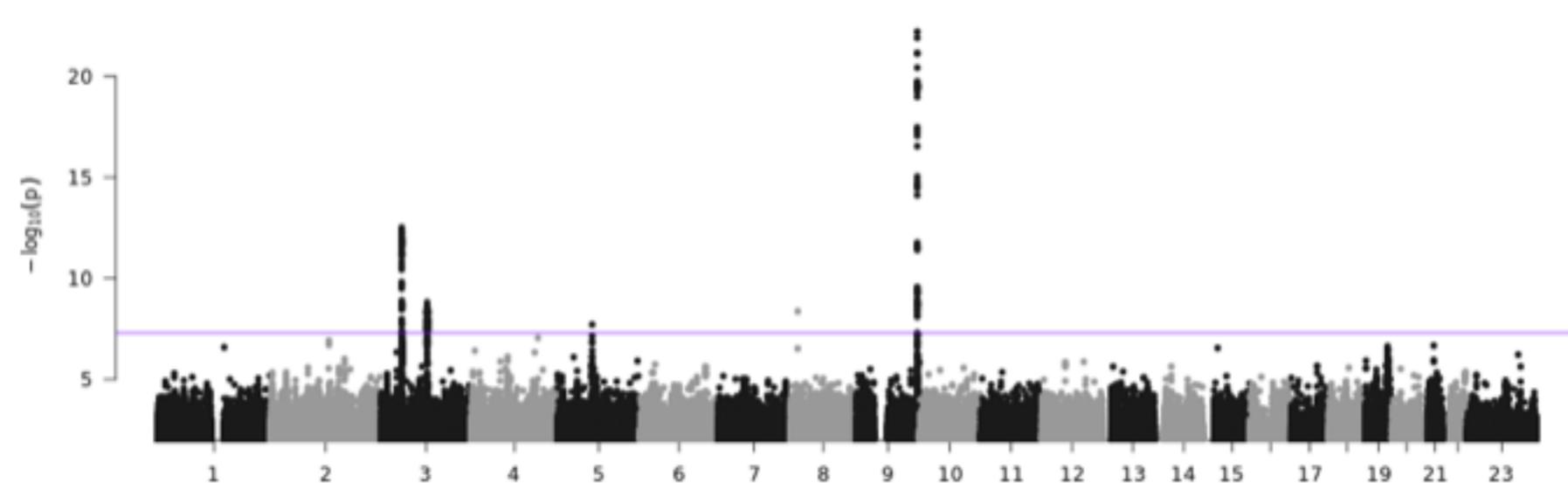


- Home
- About
- Partners
- Projects
- Data Sharing
- News
- Meeting Archive
- Contact
- Register
- Results
- In silico* follow-up results
- Acknowledgements
- Media



# The COVID-19 Host Genetics Initiative

C1\_ALL\_inv\_var\_meta\_p\_flag



## COVID-19 Forecasts

Week Ahead

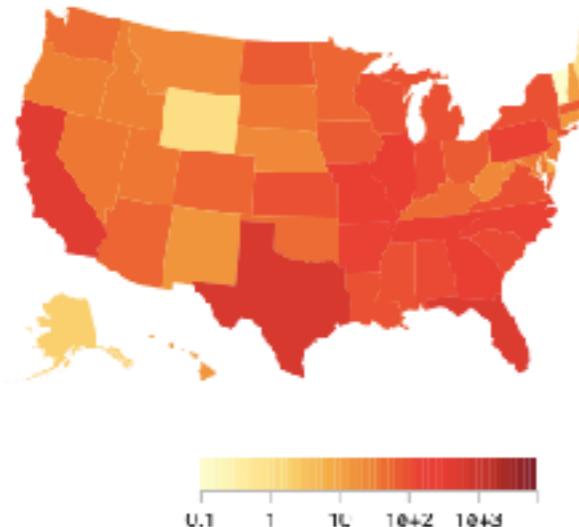
WEEK 42 (2020)

US National

TARGET

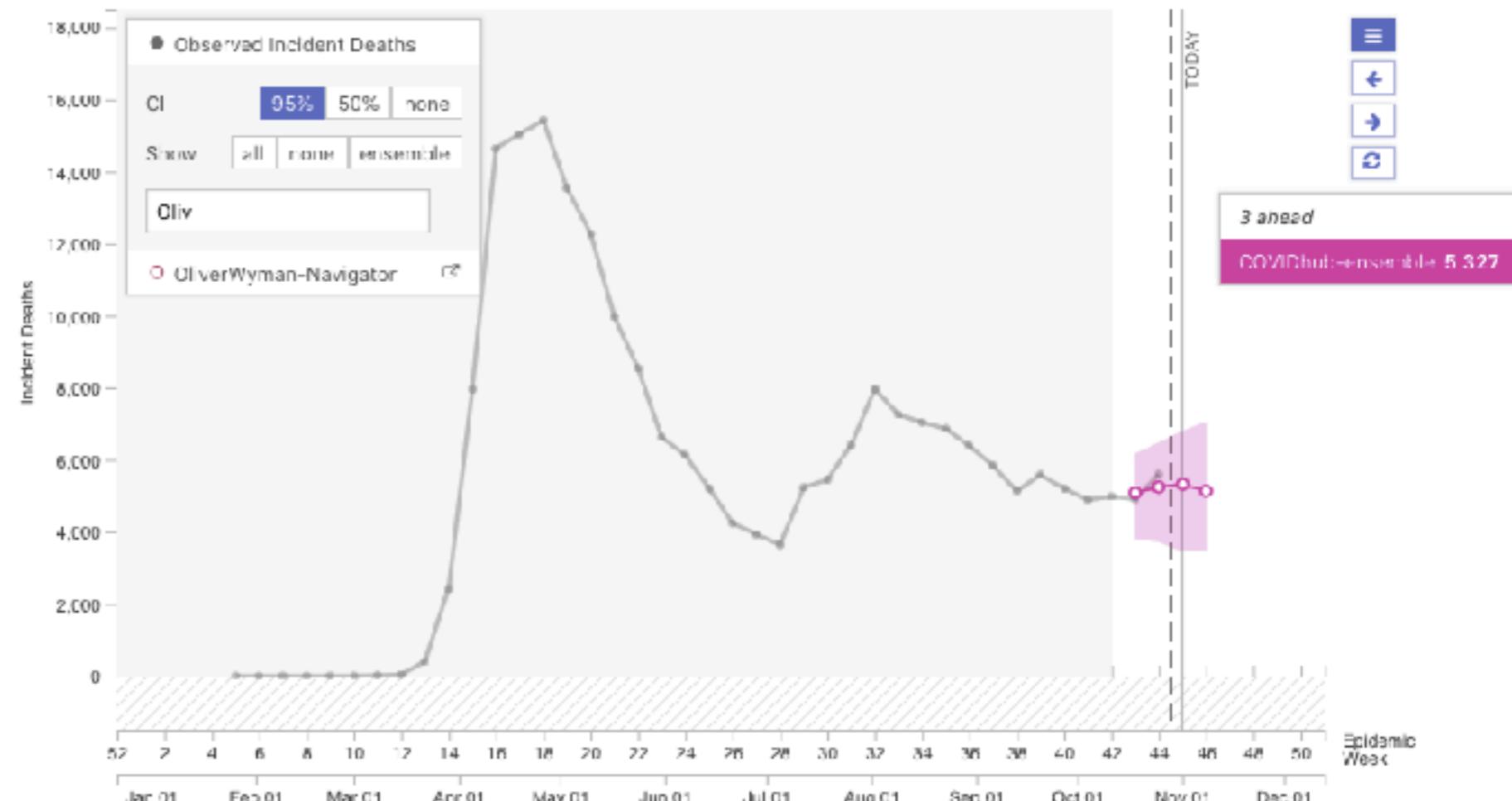
Incident Deaths

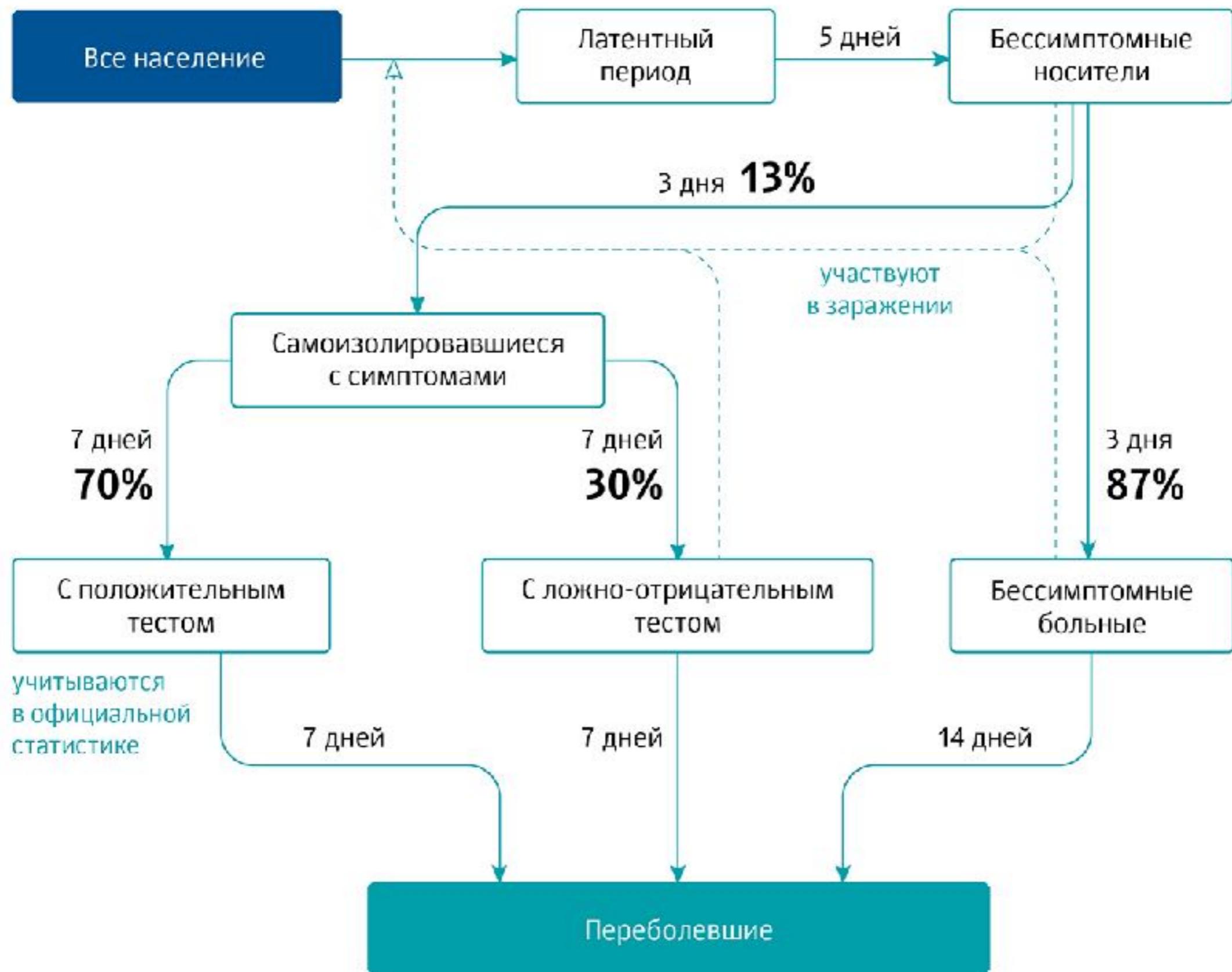
Incident Deaths (Observed)



### Time Chart

The **ensemble** forecast combines models unconditional on particular interventions being in place with those conditional on certain social distancing measures continuing. To ensure consistency, only models with 4 week-ahead forecasts ahead are included in the ensemble.





$$\dot{S} = -\beta(t)\frac{FN(t)+A(t)+I(t)}{N}S(t)$$

$$\dot{E}=\beta(t)\frac{FN(t)+A(t)+I(t)}{N}S(t)-\delta E(t)$$

$$\dot{I}=\delta E(t)-\alpha I(t)$$

$$\dot{Q}=(1-p)\alpha I(t)-\gamma Q(t)$$

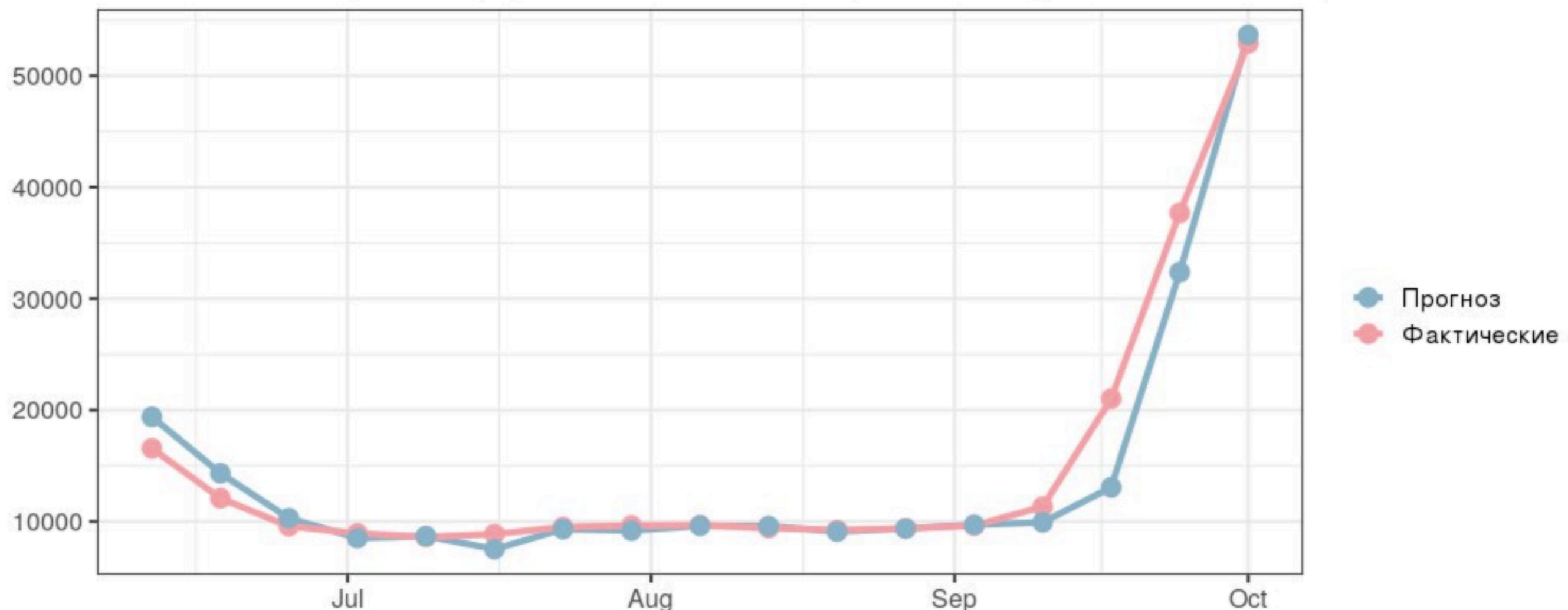
$$\dot{P}=q\gamma Q(t)-\sigma P(t)$$

$$\dot{A}=p\alpha I(t)-\sigma A(t)$$

$$\dot{FN}=(1-q)\gamma Q(t)-\sigma FN(t)$$

$$\dot{R}=\sigma(P(t)+FN(t)+A(t))$$

## Количество зарегистрированных новых случаев в двухнедельной перспективе



# Thank you for your attention!



<https://www.facebook.com/alexrakitko>



<https://t.me/alexrakitko>

[rakitko@gmail.com](mailto:rakitko@gmail.com)

