

Omikler Çağında Yoğun Bakım Tıbbı

Samantha Strickler, DO and

John M. Oropello, MD, FACP, FCCP, FCCM

Çeviri: Prof. Dr. Yusuf Özkul, Uz. Dr. Muhammet E. Doğan

ÖNEMLİ NOKTALAR

- 1 Araştırmacılar ve hekimler günümüzde insan sağlığı ve hastalığını insan genomu, epigenom, transkriptom, proteom ve mikrobiyom bağlamında incelemektedirler.
- 2 Kritik hastalıklarda, hastalık süreçleri çok yönlüdür. Tek bir lokusdan ziyade, gen ve gen ürünleri arasındaki sayısız etkileşimi kapsar.
- 3 Ağ (Network) tıbbi sağlık ve hastalık durumlarını açıklayan ağlar oluşturmak için çeşitli omik disiplinlerini birleştirmeye odaklanmaktadır.
- 4 ARDS'nin ağ modeli analizi, birden çok yolakta yer alan çeşitli proteinler ile protein bağlantı fazlalığını ortaya çıkarmıştır.
- 5 Daha temel araştırmaların tamamlanması ve bunu takiben genomik, epigenomik, transkriptomik, proteomik, mikrobiyomik ve diğer omik verilerin entegrasyonu ile kritik hastalığın daha fazla ağ modelleri oluşturulmalıdır.

Fakat doğa bizim için kendi kanunlarının keşfini kolaylaştırmayı kendi işi olarak görmedi.

-Albert Einstein (1911)

İnsan vücudu son derecede karmaşık bir yapıdadır ve bu durum tıp pratiğini son derece zorlu kılmaktadır. Hiç kimsede hastalık belirtileri birebir aynı şekilde kendisini göstermez. Hastalıkların insan fizyolojisini çöküşün eşiğine getirdiği yoğun bakım tıbbında bu daha belirgin hale gelir. Kritik hastalıkların toplam hastane masraflarının yaklaşık %39'unu oluşturmasıyla birlikte artık her zamankinden daha fazla, her bir kritik hastalığa katkıda bulunan çok yönlü patolojiyi anlamaya yönelik bir talep bulunmaktadır.¹

Yüzyıllar boyunca hastalıklar tıbbın merkezinde yer alan kaba anatomiye göre makro düzeyde çalışılmıştır. Ancak İnsan Genom Projesi'nin (2003) tamamlanması ile moleküler etkileşimlere odaklanan yeni bir tıp paradigması gelişmektedir. Artık araştırmacılar ve hekimler insan sağlığı ve hastalığını insan genomu, epigenom, transkriptom, proteom ve mikrobiyom bağlamında inceliyorlar.²⁻⁶ Dahası, bu “omikler”, fizyoloji ve patoloji için yeni ağ modelleri oluşturmak için bütünleştirilmektedir. (Şekil 88-1).

Omik çağının başlangıcından bu yana, Alzheimer hastalığı, kanser ve obezite de dahil olmak üzere birçok hastalık durumu incelendi. Ancak omiklerin

Epigenesis:	Bir yumurta veya spordan bir dizi süreç sayesinde bir bitki veya hayvanın gelişmesi
eSNP:	Eksprese olan tek nükleotid polimorfizmi
Ekzon:	İnsan genomunun kodlanan bölgesi
Ekspresyon kantitatif özellik lokusu (eQTL):	mRNA'ların ekspresyon seviyelerini düzenleyen genomik lokus.
Fonksiyonel elemanlar:	Proteinler, kodlamayan RNA'lar, transkriptler, protein-nükleik asit etkileşim bölgeleri ve epigenomik modifikasyonları kodlayan genleri içerir.
Haplotip:	Haploid genotipler için kontraksiyon; tek bir kromozom veya bir kromozomun bir parçası üzerinde gözlemlenen belirli allel seti.
İntergenik:	Genler arasında
İntron:	Nihai olgun RNA ürünü üretilirken RNA splicing ile çıkarılan bir gen içindeki herhangi bir nükleotid dizisi.
Mikroarray:	Bazen bir DNA çipi olarak adlandırılan kısa DNA problemlerinin belirli bir paternde yerleştirildiği küçük bir cam slayt. Parçalanmış bir DNA örneği mikroarray üzerinde yıkandığında, bu DNA parçaları çip üzerinde hibridize olur ve daha sonra bir tarama yazılımı ile tespit edilebilir. ⁶⁹
Nükleozom:	DNA ile sarılı sekiz histon içeren ve kromatin içine paketlenen bir birim.
Online Mendelian Inheritance in Man:	Genetik bileşeni olan, bilinen tüm insan hastalıklarını içeren bir veri tabanı. 1960 yılında kurulmuştur ve NCBI (Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi) tarafından finanse edilmektedir.

Psödogenler:	Protein kodlama yeteneğini yitirmiş veya başka bir nedenle artık bir hücrede eksprese olamayan genler
Kantitatif gen lokusu:	Kantitatif bir özelliğin altında yatan temel genlerle bağlantılı veya onların kapsamına giren DNA.
Tek nükleotid polimorfizmi (SNP veya snipler):	DNA'nın tek bir bazındaki varyasyonlar, yaklaşık 10 milyon bazda 1 olduğu tahmin edilmektedir.
Transkripsiyon:	Belirli bir DNA parçasının RNA polimeraz enzimi tarafından RNA'ya kopyalandığı, gen ifadesinin ilk adımı.
Translasyon:	mRNA, tRNA ve ribozomların koordine ettiği, amino asitlerden proteinlerin oluştuğu süreç

REFERANSLAR

- Coopersmith CM, Wunsch H, Fink MP, et al. A comparison of critical care research funding and the financial burden of critical illness in the United States. *Crit Care Med*. 2012;40:1072-1079.
- Green ED, Guyer MS. Charting a course for genomic medicine from base pairs to bedside. *Nature*. 2011;270:204-213.
- Topol EJ. From dissecting cadavers to dissecting genomes. *Sci Transl Med*. 2013;4:1-2.
- Subramanian G, Adams MD, Venter JC, Broder S. Implications of the human genome for understanding human biology and medicine. *J Am Med Assoc*. 2001;286:2296-3207.
- Collins FG, Guttmacher AE. Genetics moves into the medical mainstream. *J Am Med Assoc*. 2001;286:2322-2324.
- McKusick VA. The anatomy of the human genome: a neo-Vesalian basis for medicine in the 21st century. *J Am Med Assoc*. 2001;286:2289-2295.
- McKusick VA, Harper PS. History of medical genetics. In: Rimoin D, Korf RP, eds. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. 6th ed. Oxford: Academic Press; 2013: 1-39.

8. Correns C. Mendels Regeln qber das Verhalten der Nachkom - menschaft der Rassenbastarde. *Ber Dtsch Bot Ges.* 1900;18:158-168.
9. Dahm R. Friedrich Miescher and the discovery of DNA. *Developmental Biol.* 2005;278:274-288.
10. Watson J, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature.* 1953;4356:737-738.
11. C. elegans Sequencing Consortium. Genome sequence of the nematode C. elegans: a platform for investigating biology. *Science.* 1998;282:2012-2018.
12. Adams MD, Celniker SE, Holt RA, et al. The genome sequence of Drosophila melanogaster. *Nature.* 2000;287:2185-2195.
13. Arabidopsis Genome Initiative. Analysis of the genome sequence of the flowering plant Arabidopsis thaliana. *Nature.* 2000;408:796-815.
14. Lander ES, Linton LM, Birren B, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature.* 2001;409:861-921.
15. International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature.* 2004;431:931-945.
16. Graves BT, Munro CL. Epigenetics in critical illness: a new frontier. *Nurs Res Pract.* 2013;2013:503-686.
17. Romanoski CE, Glass CK, Stunnenberg HG, Wilson L, Almouzni G. Epigenomics: roadmap for regulation. *Nature.* 2015;518:314-316.
18. Rivera CM, Ren B. Mapping human epigenomes. *Cell.* 2003;155:39-55.
19. Bunyavanich S, Schadt EE. Systems biology of asthma and allergic diseases: a multiscale approach. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:31-42.
20. Callaway E. Epigenomics starts to make its mark. *Nature.* 2014;508:22.
21. Robinson CM, Neary R, Levendale A, Watson CJ, Baugh JA. Hypoxia-induced DNA hypermethylation in human pulmonary fibroblasts is associated with Thy-1 promoter methylation and the development of a pro-fibrotic phenotype. *Respir Res.* 2012;13:1-9.
22. ENCODE Project Consortium. The ENCODE (ENCyclopedia Of DNA Elements) Project. *Science.* 2004;306:636-640.
23. Birney E. Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project. *Nature.* 2007;447: 799-816.
24. ENCODE Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature.* 2012;489:57-74.
25. Ecker JR. Genomics: ENCODE explained. *Nature.* 2012;489:52-55.
26. Beyond the genome. *Nature.* 2015;518. doi:10.1038/518273a.
27. Kundaje A. Integrative analysis of 111 reference human epigenomes. *Nature.* 2015;518:317-330.
28. International HapMap Consortium. The International HapMap Project. *Nature.* 2003; 426:789-796.
29. International HapMap Project. 2015. <http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/index.html.en>. Accessed January 1, 2015.
30. Naidoo N. Human genetics and genomics a decade after the release of the draft sequence of the human genome. *Hum Genomics.* 2011;5:577-622.
31. Locke AE. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature.* 2015;518:197-209.
32. Zhong H. Liver and adipose expression associated SNPs are enriched for association to type 2 diabetes. *PLoS Genet.* 2010;6:e1000932.
33. MGC Project Team. The completion of the Mammalian Gene Collection (MGC). *Genome Res.* 2009;19:2324-2333.
34. Harrow J. GENCODE: The reference human genome annotation for The ENCODE Project. *Genome Res.* 2012;22:1760-1774.
35. Lindberg J, Lundeberg J. The plasticity of the mammalian transcriptome. *Genomics.* 2010;95:1-6.
36. de Klerk E, Hoen PA. Alternative mRNA transcription, processing, and translation: insights from RNA sequencing. *Trends Genetics.* 2015;31:128-139.
37. Carninci P, Yasuda J, Fau-Hayashizaki Y, Hayashizaki Y. Multifaceted mammalian transcriptome. *Curr Opin Cell Biol.* 2008;20:274-280.
38. Costa V. RNA-Seq and human complex diseases: recent accomplishments and future perspectives. *Eur J Hum Genet.* 2013;21:134-142.
39. Pistoni M, Ghigna C, Fau-Gabellini D, Gabellini D. Alternative splicing and muscular dystrophy. *RNA Biol.* 2010;7:441-452.
40. Twine NA. Whole transcriptome sequencing reveals gene expression and splicing differences in brain regions affected by Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2010;6:e16266.
41. Legrain P, Aebersold R, Archakov A. The human proteome project: current state and future direction. *Mol Cell Proteomics.* 2011;10:M111.009993. doi: 10.1074/mcp.M111.009993.
42. Wilhelm M. Mass-spectrometry-based draft of the human proteome. *Nature.* 2014;509:582-587.
43. NIH HMP Working Group. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res.* 2009;19:2317-2323.

44. Muszer M. Human microbiome: when a friend becomes an enemy. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2015;63:287-298.
45. Specter M. Germs Are US, *The New Yorker*. 2012.
46. Mittal R, Coopersmith CM. Redefining the gut as the motor of critical illness. *Trends Mol Biol*. 2014;20:214-223.
47. Dave M. The human gut microbiome: current knowledge, challenges, and future directions. *Trans Res*. 2012;160:246-257.
48. Barabasi AL, Gulbahce N, Faloutsos J, Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nat Rev Genet*. 2011;12:56-68.
49. Schadt EE, Björkegren JL. NEW: Network-enabled wisdom in biology, medicine, and health care. *Sci Transl Med*. 2012;4:1-8.
50. Goh K CM, Valle D, Childs B, Vidal M, Barabasi A. The human disease network. *Proc Nat Acad Sci*. 2007;104:8685-8690.
51. Kidd BA. Unifying immunology with informatics and multiscale biology. *Nat Immunol*. 2014;15:118-127.
52. Zhang B. Integrated systems approach identifies genetic nodes and networks in late-onset Alzheimer's disease. *Cell*. 2013;153:707-720.
53. Bunyavanich S. Integrated genome-wide association, coexpression network, and expression single nucleotide polymorphism analysis identifies novel pathway in allergic rhinitis. *BMC Med Genomics*. 2014;7:1-14.
54. Abraham E. It's all in the genes: moving toward precision medicine in critical illness. *Crit Care Med*. 2013;41:1363-1364.
55. Cuenca AG. Development of a genomic metric that can be rapidly used to predict clinical outcome in severely injured trauma patients. *Crit Care Med*. 2013;41:1175-1185.
56. Wei Y. Platelet count mediates the contribution of a genetic variant in *lrrc16a* to ards risk. *Chest*. 2015;147:607-617.
57. Villar J, Siminovich KA. Molecular intensive care medicine. *Intensive Care Med*. 1999;25:652-661.
58. Vincent JL. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006;34:344-353.
59. Tang BM, Huang SJ, Fau-McLean AJ, McLean AS. Genome-wide transcription profiling of human sepsis: a systematic review. *Crit Care Med*. 2010;14:3-11.
60. Tang BM. Gene-expression profiling of peripheral blood mononuclear cells in sepsis. *Crit Care Med*. 2009;37:882-888.
61. Severino P. Patterns of gene expression in peripheral blood mononuclear cells and outcomes from patients with sepsis secondary to community acquired pneumonia. *PLoS One*. 2014;9:1-8.
62. Frank AJ. BCL2 genetic variants are associated with acute kidney injury in septic shock*. *Crit Care Med*. 2012;40:2116-2123.
63. Gomez H. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury. *Shock*. 2014;41:3-11.
64. Xiao W. A genomic storm in critically injured humans. *J Exp Med*. 2011;208:2581-2590.
65. Chang DW. Proteomic and computational analysis of bronchoalveolar proteins during the course of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Resp Crit Care Med*. 2008;178:701-709.
66. Bosse Y. Updates on the COPD gene list. *Int J COPD*. 2012;7:607-631.
67. Yoo S. Integrative analysis of DNA methylation and gene expression data identifies EPAS1 as a key regulator of COPD. *PLoS Genet*. 2015;11:e1004898.
68. Zaborin A. Membership and behavior of ultra-low-diversity pathogen communities present in the gut of humans during prolonged critical illness. *mBio*. 2014;5:e01361-e013614.
69. Norrgard K. Genetic variation and disease: GWAS. *Nature Educ*. 2008;1:87.