



## On the cusp of a paradigm shift in medicine?

### À l'aube d'un changement de paradigme en médecine?

Carlton Gyles

**S**ir John Bell, a Canadian who holds the Regius Chair at Oxford University, recently gave a spell-binding lecture on the impact on medicine that developments in genome sequencing will have in the not too distant future. He traced important milestones in the approaches to medical therapy, starting with Sir William Osler, another Canadian who was also Regius professor at Oxford about 100 years ago. Noteworthy among many pearls of wisdom that came from Osler was the advice that “it is much more important to know what sort of a patient has a disease than what sort of a disease a patient has.” Osler’s “knowing the patient” philosophy revolved around the phenotype — based on taking a good history, observing signs and symptoms, and asking the right questions. This approach has been very effective and continues to be the dominant approach today.

The paradigm shift that Sir John Bell spoke about was the potential to know the patient much better by knowing his/her genome as well as the disease he/she has. Genomics is becoming a powerful tool in medicine. A single disease may result from changes in various genes, and genomics will allow us to separate the various genotypes, better understand the disease, and possibly treat accordingly. For example, scientists have used genome-wide association case-control studies in which they have screened the DNA of large numbers of people with type 2 diabetes to identify single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the DNA that are associated with the disease.

A list of 19 genes associated with type 2 diabetes was recently reviewed by Wolfs et al (1). Fifteen of these genes were proposed to target the beta cells of the pancreas, 2 had unknown targets, and 2 were related to obesity. In October of this year a group of researchers, including Canadian scientists, added another gene to the list (2). The researchers showed that changes in the IRS1 (insulin receptor substrate 1) gene can lead to insulin resistance, a condition in which insulin is produced but fails to carry out its work. This was the first type 2 diabetes-associated gene that has been shown to target the cells that respond to insulin rather than the cells that produce insulin. Another interesting feature of this finding is that the defect in function of the IRS1 gene

**S**ir John Bell, un Canadien qui est titulaire de la Chaire Regius à l'Université d'Oxford, a récemment donné une conférence fascinante sur l'impact qu'auront, dans un avenir assez proche, les développements du séquençage du génome. Il a retracé les étapes importantes des diverses approches face à la thérapie médicale, en commençant par sir William Osler, un autre Canadien qui était aussi professeur Regius à Oxford il y a environ 100 ans. Entre autres trésors de sagesse présentés par Osler, il vaut la peine de signaler le conseil selon lequel «il est beaucoup plus important de connaître le type de patient qui a une maladie que le type de maladie dont est atteint le patient.» La philosophie d'Osler de «connaître le patient» se fondait sur le phénotype — à l'aide de la consignation d'une bonne anamnèse, de l'observation des signes et des symptômes et en posant les bonnes questions. Cette approche a été très efficace et continue d'être une approche dominante aujourd'hui.

Le changement de paradigme dont sir John Bell a parlé portait sur le potentiel de beaucoup mieux connaître le patient en connaissant son génome ainsi que la maladie dont il est atteint. La génomique est en voie de devenir un outil puissant en médecine. Une maladie peut être le résultat de changements au niveau des divers gènes et la génomique nous permettra de séparer les divers génotypes, de mieux comprendre la maladie et de pouvoir la traiter d'une manière adéquate. Par exemple, les scientifiques ont utilisé des études de comparaison de cas en rapport avec des associations à l'échelle du génome où ils ont fait un dépistage de l'ADN d'un grand nombre de personnes atteintes du diabète de type 2 pour identifier les polymorphismes d'un nucléotide simple (PNS) de l'ADN qui sont associés à cette maladie.

Une liste de 19 gènes associés au diabète de type 2 a été récemment examinée par Wolfs et al (1). Quinze de ces gènes ont été proposés pour cibler les cellules bêta du pancréas, deux avaient des cibles inconnues et deux étaient liés à l'obésité. En octobre de cette année, un groupe de chercheurs, incluant des scientifiques canadiens, ont ajouté un autre gène à la liste (2). Les chercheurs ont montré que des changements dans le gène IRS1 (substrat 1 du récepteur de l'insuline) peut causer la

Use of this article is limited to a single copy for personal study. Anyone interested in obtaining reprints should contact the CVMA office ([hbroughton@cvma-acmv.org](mailto:hbroughton@cvma-acmv.org)) for additional copies or permission to use this material elsewhere.

L'usage du présent article se limite à un seul exemplaire pour étude personnelle. Les personnes intéressées à se procurer des réimpressions devraient communiquer avec le bureau de l'ACMV ([hbroughton@cvma-acmv.org](mailto:hbroughton@cvma-acmv.org)) pour obtenir des exemplaires additionnels ou la permission d'utiliser cet article ailleurs.

is caused by another gene about 500 000 base pairs away. The detection of these gene loci is leading to more precise molecular characterization of the complex disease, diabetes.

The promise of rapid, cheap, genome sequencing is a major force that is driving us towards the new personalized medicine involving a knowledge of each person's unique DNA sequence. Nanotechnology holds the key and is being pursued by several companies and groups of scientists as a radically new approach to DNA genome sequencing (3,4). DNA is passed through a nanopore (a hole about 1/20 000th the diameter of a strand of hair), and as it does so it generates a signal which is specific for the particular base of the DNA that is going through. There are a few technical wrinkles to be resolved but all evidence is that sequencing by this methodology (which is fast and cheap) will soon be available. Several major companies, including IBM, are involved in the race towards the \$1000 (or less) genome. The cost of less than \$1000 and time of a few hours compare favorably with the 3 billion dollars and 13 years for the first sequencing of the human genome that was completed only 6 years ago. While we await this milestone, an enormous amount of genome sequencing is being done with second generation sequencers and a considerable amount of information on genes and disease is being generated and analysed. Knowledge from these studies is helping to understand differences between people with the same disease but different gene involvement. For example, there is

résistance à l'insuline, un état où l'insuline est produite mais ne réussit pas à faire son travail. C'est le premier gène associé au diabète de type 2 pour lequel il a été possible de montrer qu'il ciblait les cellules qui répondent à l'insuline plutôt que celles qui produisent de l'insuline. Une autre caractéristique importante de cette découverte est que le défaut de fonction du gène IRS1 est causé par un autre gène qui se trouve à une distance d'environ 500 000 paires de base. La détection de ces locus du gène permettra une caractérisation moléculaire plus précise de la maladie complexe du diabète.

La promesse d'un séquençage rapide et abordable est une force majeure qui nous pousse vers la nouvelle médecine personnalisée nécessitant une connaissance de la séquence d'ADN unique de chaque personne. La nanotechnologie détient la clé et fait l'objet de travaux de plusieurs compagnies et groupes de scientifiques en tant qu'approche radicalement nouvelle face au séquençage du génome de l'ADN (3, 4). On fait passer l'ADN dans un nanopore (un trou d'environ 1/20 000<sup>e</sup> le diamètre d'une mèche de cheveu) et, ce faisant, elle produit un signal qui est particulier à la base particulière de l'ADN qui traverse le trou. Il reste encore à régler quelques détails techniques mais toutes les preuves indiquent que le séquençage à l'aide de cette méthodologie (qui est rapide et bon marché) sera bientôt disponible. Plusieurs grandes compagnies, incluant IBM, participent à la course vers le génome à 1000 \$ (ou moins). Le coût de moins de 1000 \$ et une durée de quelques heures offrent une comparaison favorable par rapport aux 3 milliards de dollars et aux 13 années exigés pour le premier séquençage du génome humain qui a été terminé il y a seulement six ans. Tandis que nous attendons cette étape-clé, une quantité énorme de séquençage de génomes est effectuée avec des séquenceurs de deuxième

one type of diabetes which may be caused by 6 different genes, giving rise to different clinical courses. One of these subtypes has been shown to be highly responsive to treatment with sulphonylureas rather than insulin (5).

The era of personalized medicine is likely to deliver more precise preventive and therapeutic measures geared to the individual's specific genetic makeup. This will make a big difference in human health. Veterinary medicine is also likely to be significantly impacted, based on better understanding of animal diseases, health, behavior, and productivity. ■

## References

1. Wolfs GM, Hofker MH, Wijmenga C, van Haeften TW. Type 2 Diabetes mellitus: New genetic insights will lead to new therapeutics. *Curr Genomics* 2009;10:110–118.
2. Rung J, Cauchi S, Albrechtsen A, et al. Genetic variant near IRS1 is associated with type 2 diabetes, insulin resistance and hyperinsulinemia. *Nat Genet* 2009;41:1110–1115.
3. Kloeppel JE. New technique could dramatically lower costs of DNA sequencing. 2007. Available from <http://news.illinois.edu/news/07/1212dna.html> Last accessed October 13, 2009.
4. The Harvard Nanopore Group. Nanopore sequencing. Available from <http://golgi.harvard.edu/branton/projects-NanoporeSequencing.htm> Last accessed October 15, 2009.
5. Wagner VM, Kremke B, Hiort O, Flanagan SE, Pearson ER. Transition from insulin to sulfonylurea in a child with diabetes due to a mutation in KCNJ11 encoding Kir6.2—initial and long-term response to sulfonylurea therapy. *Eur J Pediatr* 2009;168:359–361.

génération et une quantité considérable d'information sur les gènes et les maladies est en voie d'être produite et analysée. Les connaissances produites par ces études aident à comprendre les différences entre les personnes atteintes de la même maladie mais présentant un apport différent des gènes. Par exemple, il y a un type de diabète qui peut être causé par six différents gènes, donnant lieu à différents traitements cliniques. Il a été montré que l'un de ces sous-types répond très favorablement à un traitement avec des sulfonylurées plutôt que de l'insuline (5).

L'ère de la médecine personnalisée offrira probablement des mesures préventives et thérapeutiques plus précises axées sur la composition génétique particulière d'une personne. Cela fera une différence importante en santé humaine. La médecine vétérinaire connaîtra aussi probablement un impact significatif, qui se concentrera sur une meilleure compréhension des maladies, de la santé, du comportement et de la productivité des animaux. ■

## Renvois

1. WOLFS, G.M., M.H. HOFKER, C. WIJMENGA et T.W. VAN HAEFTEN. «Type 2 Diabetes mellitus: new Genetic Insights will Lead to New Therapeutics», *Curr Genomics*, 2009, vol. 10, p. 110–118.
2. RUNG, J., S. CAUCHI, A. ALBRECHTSEN et al. «Genetic variant near IRS1 is associated with type 2 diabetes, insulin resistance and hyperinsulinemia», *Nat Genet*, 2009, vol. 41, p. 1110–1115.
3. KLOEPEL, J.E. *New technique could dramatically lower costs of DNA sequencing*. 2007. Disponible au <http://news.illinois.edu/news/07/1212dna.html> Dernière consultation le 13 octobre 2009.
4. THE HARVARD NANOPORE GROUP. *Nanopore sequencing*. Disponible au <http://golgi.harvard.edu/branton/projects-NanoporeSequencing.htm> Dernière consultation le 15 octobre 2009.
5. WAGNER, V.M., B. KREMKE, O. HIORT, S.E. FLANAGAN et E.R. PEARSON. «Transition from insulin to sulfonylurea in a child with diabetes due to a mutation in KCNJ11 encoding Kir6.2 — initial and long-term response to sulfonylurea therapy», *Eur J Pediatr*, 2009, vol. 168, p. 359–361.