

*The Lady Davis Institute and the
McGill University Department of Human Genetics
present*

A McGill Distinguished Lecture in Human Genetics

Now we have over 400 association signals for type 2 diabetes, what on earth are we going to do with them?



MARK McCARTHY, PhD

Robert Turner Professor of Diabetic Medicine
University of Oxford

**THURSDAY,
MAY 9, 2019**

3:30 PM - 4:30 PM

Martin Amphitheatre, Room 504

McIntyre Medical Sciences Building

3655 Promenade Sir William Osler, Montreal, Quebec

Mark McCarthy is the Robert Turner Professor of Diabetes Medicine at the University of Oxford based at the Wellcome Centre for Human Genetics. He has played a leading role in many of the major international efforts to identify the genetic variants that influence predisposition to type 2 diabetes including DIAGRAM, T2DGENES and GoT2D. His group's activities are now focused on the exploitation of these discoveries to gain mechanisms insights into disease development and identify translational opportunities. Integration of genetic association signals with genomic annotations derived from pancreatic islets and other diabetes-relevant tissues has provided robust insights into the molecular and pathophysiological mechanisms through which many of these signals operate. This also makes it possible to use this information to open new translational opportunities through target validation, risk stratification and biomarker discovery. In June 2019, he will take on a position as Senior Director, Human Genetics at Genentech in San Francisco.

Abstract:

Individual risk of common complex diseases such as type 2 diabetes is influenced by variation at many thousands of loci, in combination with diverse exposures experienced over the life course. A deeper understanding of these factors, and the mechanisms through which they influence disease development, is a prerequisite for more effective therapeutic and preventative strategies.

Over the past decade, large-scale collaborative efforts have identified over 400 T2D-risk loci. By intersecting genetic data with epigenomic data from relevant cell types and tissues, we now know, for many of these: which specific genetic variant is responsible; which regulatory element active is disturbed, in which tissue; which downstream effector gene mediates the causal effect; and which pathophysiological process is consequently perturbed. Around 70 genes (and their encoded proteins) have been directly implicated in T2D pathogenesis, information that helps to define networks and pathways mediating predisposition.

These studies have described the genetic architecture of T2D, and provide a framework for thinking about risk stratification, target validation and biomarker discovery. Soon, we will see expanding application of polygenic risk scores to improve individual prediction of diabetes risk, and to capture clinical and phenotypic heterogeneity that influences clinically-relevant outcomes such as complication risk and therapeutic response.

Host: Dr. Brent Richards, brent.richards@mcgill.ca

L'Institut Lady Davis et le
Département de génétique humaine de l'Université McGill
présentent une

Conférence de prestige en génétique humaine de McGill

Maintenant, nous avons plus de 400 signaux d'association pour le diabète de type 2. Qu'est-ce que nous allons en faire?



MARK McCARTHY, PhD

Professeur titulaire Robert Turner en médecine diabétique
Université Oxford

Mark McCarthy est professeur Robert Turner en médecine diabétique à l'Université d'Oxford située au Wellcome Centre for Human Genetics. Il a joué un rôle de premier plan dans de nombreux grands projets internationaux visant à identifier les variantes génétiques qui influencent la prédisposition au diabète de type 2, y compris les études DIAGRAM, T2DGENES et GoT2D. Les activités de son groupe sont maintenant axées l'exploitation de ces découvertes afin de mieux comprendre les mécanismes associés à l'apparition de la maladie et d'identifier les possibilités de traduction. L'intégration des signaux d'association génétique aux annotations génomiques provenant des îlots pancréatiques et d'autres tissus pertinents pour le diabète a permis d'acquérir de solides connaissances sur les mécanismes physiopathologiques et moléculaires par lesquels plusieurs de ces signaux fonctionnent. Cela a aussi fait en sorte qu'il est possible d'utiliser cette information pour ouvrir la voie à de nouvelles possibilités de traduction par la validation de la cible, la stratification du risque et la découverte de biomarqueurs. En juin 2019, il commencera un poste comme directeur principal en génétique humaine chez Genentech, à San Francisco.

**JEUDI,
LE 9 MAI 2019**

15 H 30 - 16 H 30

**Amphithéâtre Martin, salle 504,
pavillon McIntyre des sciences médicales
3655, Promenade Sir-William-Osler, Montréal, Québec**

Résumé :

Le risque individuel de développer des maladies complexes courantes, comme le diabète de type 2, est influencé par les effets combinés des variations observées dans plusieurs milliers de loci et de ce à quoi nous sommes exposés tout au long de notre vie. Mieux comprendre ces facteurs et les mécanismes par lesquels ils exercent une influence sur le développement de la maladie est une condition préalable à la mise au point de stratégies préventives et thérapeutiques plus efficaces.

Au cours de la dernière décennie, des projets collaboratifs de grande envergure ont permis d'identifier plus de 400 loci associés au DT2. En recoupant les données génétiques et les données épigénomiques provenant de différents types pertinents de cellules et de tissus, nous savons aujourd'hui, pour un grand nombre d'entre eux, quelle variante génétique particulière est responsable, quel élément régulateur actif est perturbé et dans quel tissu, quel gène effecteur en aval détermine l'effet causal et, par conséquent, quel processus physiopathologique est perturbé. Environ 70 gènes (et leurs protéines codées) ont été directement impliqués dans la pathogenèse du DT2, une information qui contribue à définir les voies et les réseaux qui déterminent la prédisposition.

Ces études ont décrit l'architecture génétique du DT2 et fourni un cadre de réflexion sur la stratification des risques, la validation de la cible et la découverte de biomarqueurs. Bientôt, nous verrons une utilisation grandissante de la cotation des risques polygéniques pour améliorer la prévision du risque de diabète et saisir l'hétérogénéité phénotypique et clinique qui influence les résultats pertinents sur le plan clinique, comme le risque de complication et la réponse thérapeutique.

Animateur : Dr Brent Richards, brent.richards@mcgill.ca