



Quo vadis genetika?

Laboratoř molekulární biologie

Spiros Tavandzis



Rizikové skupiny

Sekundární prevence

Obečná populace

Primární prevence



Podezření

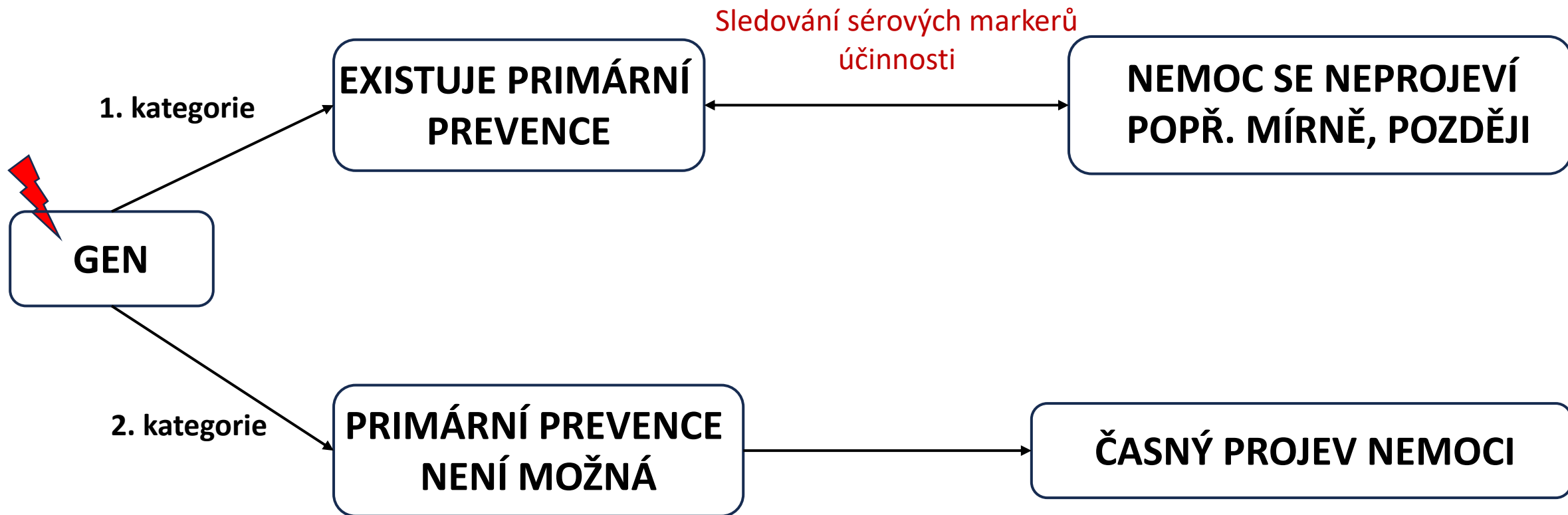
Diagnostika
Terciální prevence

Obečné typy genetických vyšetření

Genetika pro:	Účel	Typ prevence	Příklady
Nemocné	Diagnóza a léčba	Sekundární Terciární	Genetický screening, prediktivní testy Farmakogenomika (personalizace léčby)
Zdravé	Prevence a optimalizace zdraví	Primární	Nutrigenomika - personalizace dietních plánů na základě genetického profilu Predispozice ke specifickým onemocněním (diabetes, kardiovaskulární onemocnění) Genetický screening pro zdravý životní styl a prevenci nemocí (screening lipidového profilu, metabolické zdraví)

Genetická vyšetření pro zdravé osoby

Oblast zájmu	Podskupiny
Nutrigenomika	Genetické varianty ovlivňující metabolismus živin - Personalizované diety
Farmakogenomika	Reakce na léky a doplňky - Personalizace léčby
Genetika dlouhověkosti	Longevity genes (<i>APOE</i> , <i>FOXO3</i> , <i>SIRT1</i> , apod.) - Intervence zaměřené na prodloužení života (kalorie-restrikční diety, specifické doplňky stravy)
Genetika výkonu	Sportovní výkon (geny jako <i>ACTN3</i> , <i>ACE</i> , apod.) Kognitivní výkon (geny ovlivňující neurotransmisi, <i>BDNF</i> , <i>COMT</i>)
Epigenetika	Modifikace genové exprese prostřednictvím životního stylu a prostředí



Existuje více než 200 vzácných genetických onemocnění, která jsou
léčitelná v raném dětství.

Preventivní genetika „primární prevence“

- Novorozenecký genomický screening: NEDOŘEŠENO
 - nutné vyřešit etické, právní a sociální aspekty před zavedením do národních programů zdravotní péče
- Genomická analýza v dospělém věku

Bioetické aspekty novorozenecké genomiky

- Rozhodují rodiče/stát ne osoba, které se to týká (dítě)
- Možný dopad vážných onemocnění projevujících se v pozdějším věku
- Diskriminace (komerční pojišťovny, banky - hypotéky, zdravotní pojišťovny)

Genomický novorozenecký screening

Země	Stav využití genomického screeningu
Spojené království (UK)	pilotní program „Generation Study“ (100 000 novorozenců, WGS)
Francie	projekt Screen4Care, plánováno >18 000 novorozenců s genomickými testy
Německo	projekt NEW_LIVES, výzkumný program s genomickým screeningem
Slovinsko	NGS používáno pro potvrzující testy, screening >40 onemocnění

Preventivní genetika „primární prevence“

1. Nutrigenetika
2. Genetika závislosti
3. Degenerativní onemocnění
4. Dlouhověkost

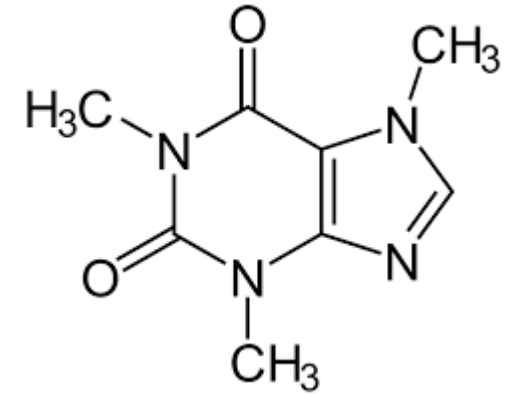
21 VIPs

Gene	rs ID	Gene	rs ID	Gene	rs ID	Gene	rs ID	Gene	rs ID
MTHFR	rs1801131	HLA-A*3101	rs1061235		rs56337013		rs35694136		rs35742686
	rs1801133	HLA-B	rs3909184		*rs12248560	CYP1A2	rs2069526	CYP2D6	rs5030865
	rs1801268		rs2395029	CYP2C19	rs28399504		rs762551		rs28371706
	rs1801267		rs41303343		rs72552267	VKORC1	rs9923231		rs5030862
DPYD	rs3918290		rs28383479		*rs4986893		rs34223104		rs76723693
	rs1801266	CYP3A5	rs10264272		rs1801279	CYP2B6	rs28399499		rs137852328
	rs1801265		rs776746		rs1801280		rs3211371	G6PD	rs5030872
F5	rs6025		rs28383468	NAT2	rs1799930		rs429358		rs1050829
UGT1A1	rs4148323		rs56379106		rs1799931	APOE	rs7412		rs1050828
	rs1142345	NAT1	rs4986782		rs1799853	COMT	rs4680		
	rs1800584		rs56172717	CYP2C9	rs28371685		rs1135840		
TPMT	rs1800460		rs6413438	F2	rs1799963		rs59421388		
	rs12201199	CYP2C19	*rs4244285	SLCO1B1	rs4149056	CYP2D6	rs28371725		
	rs1800462		rs72558186	CYP1A2	rs2069514		rs16947		

Estonsko - národního systému e-zdraví

bezplatné genetické testování -> personalizace zdravotní péče

Příklad 1 – metabolismus kofeinu



- *CYP1A2*, *CYP2A1* – toxicita, metabolismus

Pomalý metabolizátor



Normální metabolizátor



Rychlý metabolizátor

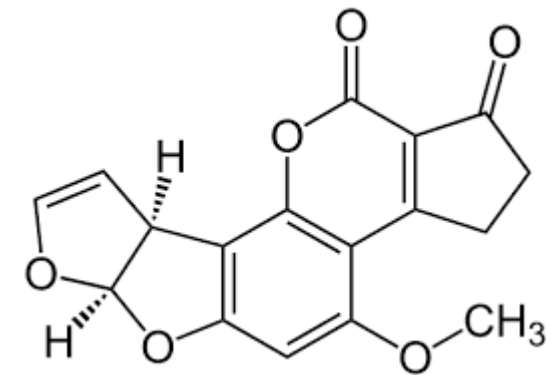


- AhR (aryl hydrocarbon receptor) – spínač genu *CYP1A2*
- Adenosinové receptory – **necitlivost na kofein** – nepůsobí stimulační účinek kofeinu

Aspergillus flavus



Příklad 2 – genotoxicita Aflatoxinu B1



- Promutagen aktivovaný jaterními enzymy
- **aflatoxin B₁-8,9-epoxid** -> riziko hepatocelulárního karcinomu

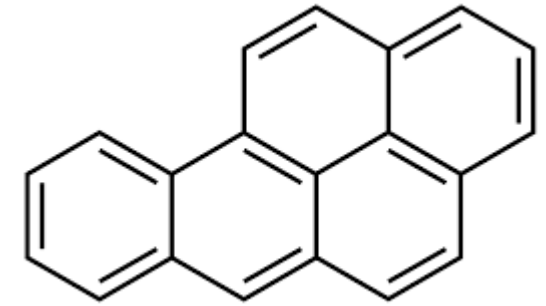
Fáze	Enzym	Funkce	Výsledek
I	CYP1A2, CYP3A4	Oxidace Aflatoxinu → epoxidy	Aktivace na mutagenní metabolity
I	EPHX1	Epoxid hydrolýza → dioly	Částečná detoxikace / aktivace
II	GSTs	Konjugace s glutathionem	Detoxikace
II	UGTs, SULTs	Glukuronidace / sulfatace metabolitů	Detoxikace a vyloučení

Riziková konstituce

Rychlý metabolizátor

Pomalý metabolizátor

Příklad 3 - Benzo[a]pyren



- Cigaretový kouř, grilování, spalování dřeva, výfukové plyny
- Promutagen aktivovaný jaterními enzymy
- Riziko vzniku nádorů plic, dutiny ústní, kůže

Fáze	Enzym	Funkce	Výsledek	Riziková konstituce
I	CYP1A1, CYP1B1	Oxidace BaP → epoxidy	Aktivace na mutagenní metabolity	
I	EPHX1	Epoxid hydrolýza → dioly	Částečná detoxikace / aktivace	
II	GSTs	Konjugace s glutathionem	Detoxikace	
II	UGTs, SULTs	Glukuronidace / sulfatace metabolitů	Detoxikace a vyloučení	Pomalý metabolizátor

Dlouhověkost

- Centenáři > 100 let 316 600 osob

Země	Incidence centenářů na 100 000 osob
Japonsko	48.0
USA	24.2
Rumunsko	22.0
Německo	21.0
Polsko	19.1
Slovensko	17.3
Čína	8.1
Česká republika	7.9
Indie	6.7
Světový průměr	7.0

Dlouhověkost – protektivní geny

Gene	Study Population	Biological Function	Results and Test Details	References
APOE	1,089 oldest-old Danes, 736 middle-aged Danes, 1,613 oldest-old Germans, 1,104 middle-aged Germans	Lipid metabolism, cholesterol transport	APOE-ε4 haplotype significantly decreased in oldest-old, APOE-ε2 allele associated with longevity	(Soerensen et al., 2013), (Nebel et al., 2011)
CETP	Same as above	Cholesterol ester transfer protein	CETP rs9923854 allele enriched in oldest-old	(Soerensen et al., 2013)
IL6	Same as above	Inflammatory response	IL6 rs2069827 allele associated with survival from age 92	(Soerensen et al., 2013)
ASF1A	50 nonagenarians, 50 middle-aged controls, 312 controls, 332 offspring	Maintenance of chromatin structure	Reduced expression associated with longevity	(Passtoors et al., 2012)
IL7R	Same as above	Immune system function	Reduced expression associated with longevity	(Passtoors et al., 2012)
LEP	128 centenarians, 414 young controls, 226 MI patients, 190 DM2 patients	Metabolism regulation	LEP -2548 GG genotype more common in centenarians	(Roszkowska-Gancarz et al., 2014)
LEPR	Same as above	Leptin receptor	LEPR K109R AA genotype less frequent in centenarians	(Roszkowska-Gancarz et al., 2014)
TP53	1,089 nonagenarians, 736 controls	Tumor suppression, DNA repair	Significant SNP-SNP interactions with TP53 associated with longevity	(Dato et al., 2018)
APOC1	763 long-lived individuals, 1,085 controls	Lipid metabolism	SNP rs4420638 near APOC1 linked to longevity	(Nebel et al., 2011)
BMPER	15,651 Chinese individuals	Bone morphogenetic protein regulation	Novel longevity locus BMPER rs17169634 identified in large cohort study	(Liu et al., 2021)

DĚKUJI ZA POZORNOST

