



# Genetika jako základ individualizace v prevenci a zdravotní péči

-

## KDY?

***Jaroslav A. Hubáček***

Institut klinické a experimentální medicíny

+

Centrum pro výzkum chorob srdce a cév

Praha



# Příčiny úmrtí v ČR

- **Nemoci oběhové soustavy (infarkt, mozková mrtvice) 53 %**
- **Novotvary 27 %**
- **Poranění/otravy 6 %**
- **Onemocnění dýchací soustavy 5 %**
- **Onemocnění trávicí soustavy 4 %**



# Rizikové faktory

- **Vnější faktory –**
  - Životní styl
  - Dietní zvyklosti
  - Pohybová aktivita
  - Kouření
  - ...
  
- **Genetické faktory - DNA varianty**
  - Polymorfizmy x Mutace
  
- **Poměry vlivu gen x prostředí se liší**

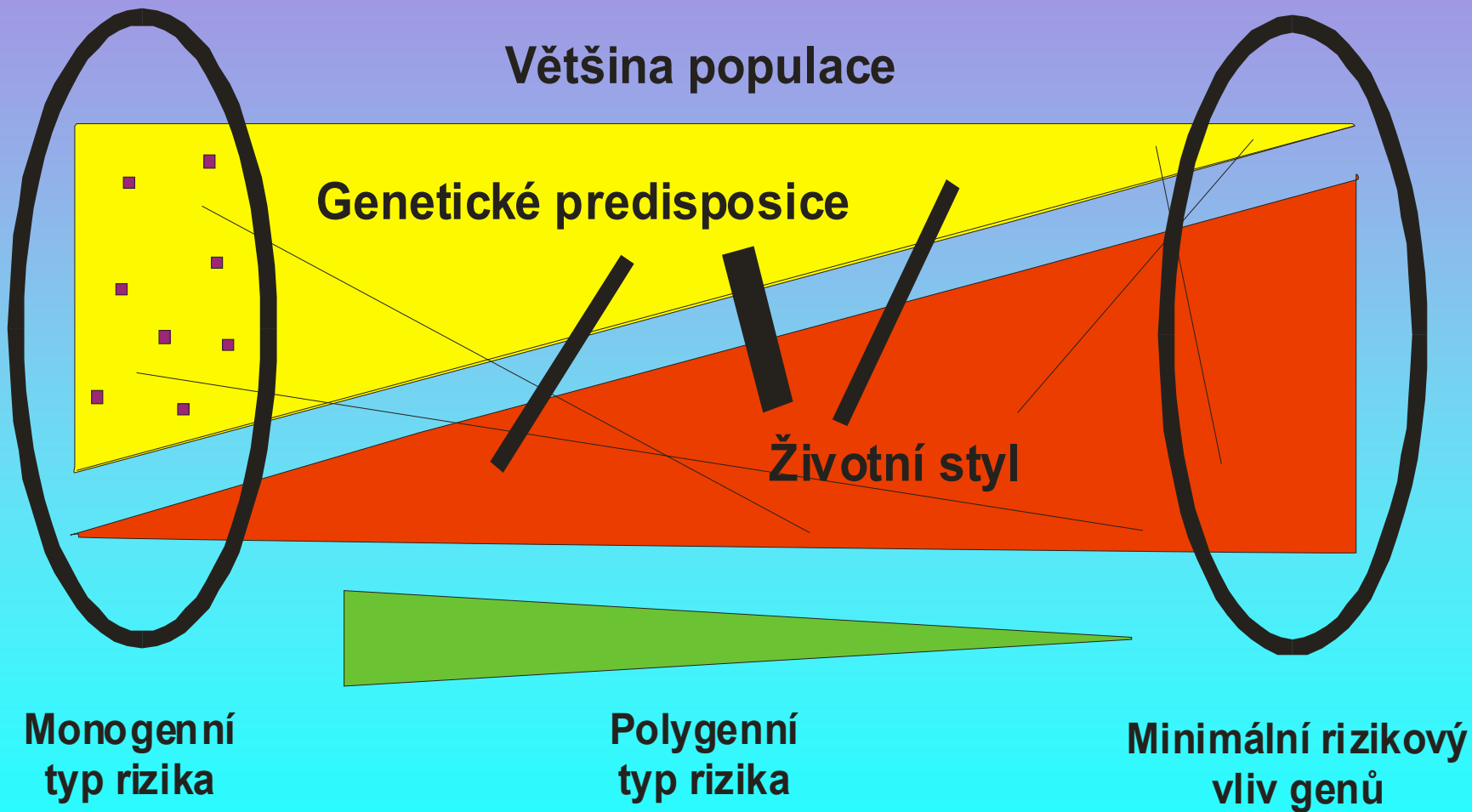


# Míra dědičnosti rizikových faktorů

■ Celkový cholesterol	40 - 60 %
■ Triglyceridy	40 - 80 %
■ Obesita	25 - 60 %
■ Krevní tlak	40 - 50 %
■ Kouření	30 - 60 %
■ ...	



# Interakce geny - prostředí





## Dva modely onemocnění

„common variation/  
common disease“

- řada genů
- běžné alely
- řada variant
- malý vliv
- složité vztahy

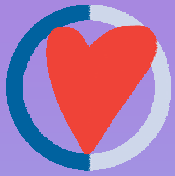
„heterogeneity  
model“

- málo genů
- vzácné alely
- více variant
- velký vliv
- jednoduché vztahy

Polymorfismy

**KOMBINACE**

Mutace



# Typy genetických onemocnění

- 1 gen - 1 změna
  - Srpkovitá anémie –  $\beta$  globin – Glu6 $\rightarrow$ Val
- 1 gen - ~ stovky změn
  - Familiární HC – LDL receptor
- Málo genů - málo změn
  - Trombofilie – faktor II, faktor V, MTHFR
- Hodně genů – hodně změn
  - Kardiovaskulární onemocnění, diabetes,...
  - ~ desítky/stovky genů



# Analyzované parametry

- **Biochemické**
  - Plazmatické lipidy, glukóza, CRP, ionty,...
- **Antropometrické**
  - Hmotnost, pas, boky,...
- **Genetické**
  - Polymorfismy, mutace



## Co analyzovat??

- Tisíce parametrů biochemických
  - Další statisíce markerů genetických
  - Vliv jednotlivých variant minimální
  - Deziluze pramenící z příliš vysokých očekávání
  - → racionální pohled
- 
- Je nutné hledat nové markery?
  - Výhody x nevýhody



# Analyzované parametry – porovnání

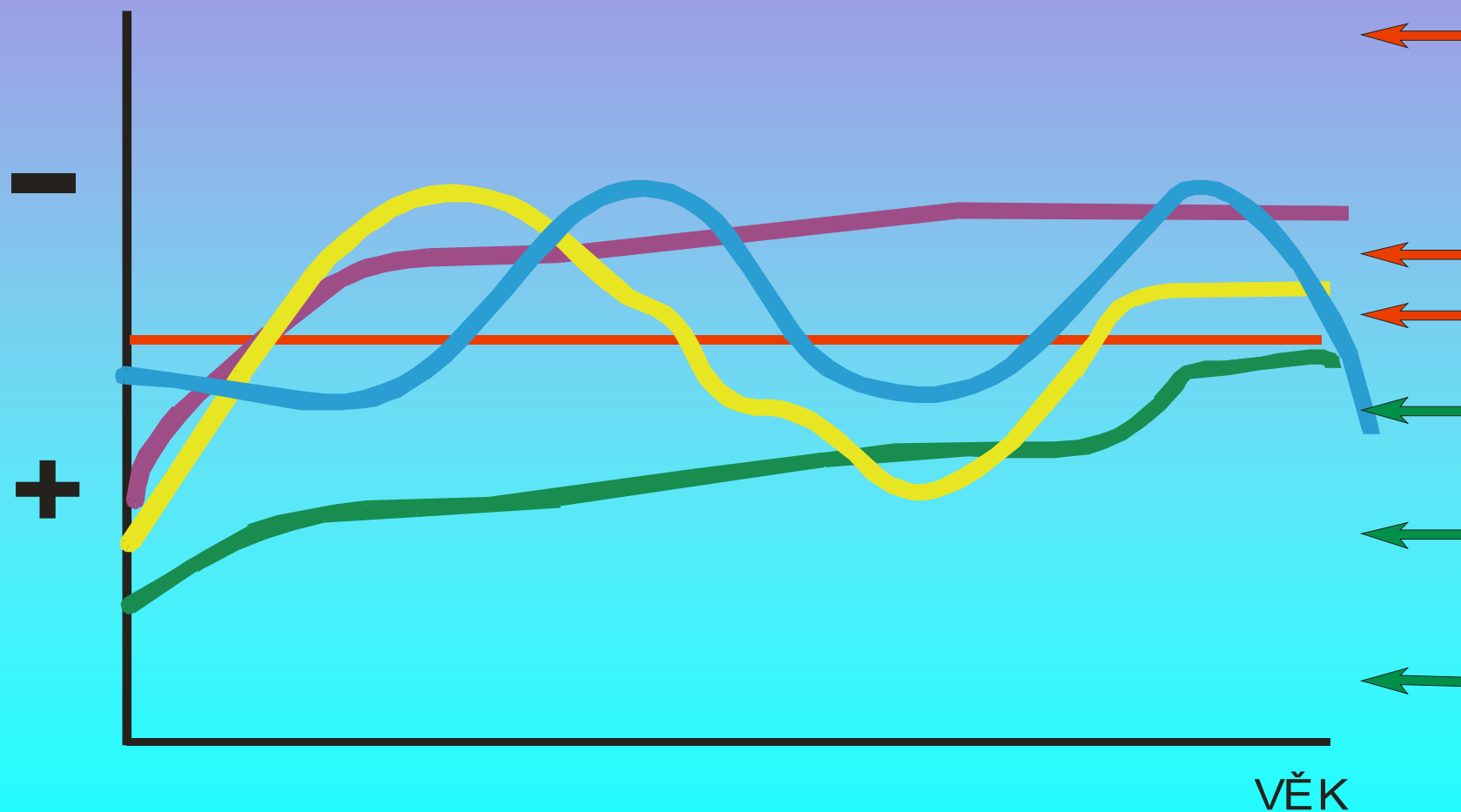
- Stabilita parametru
- Přesnost měření
- Náročnost odběrů a analýz
- Cena analýzy
- Výpovědní hodnota



# Analyzované parametry – stabilita

IKE  
E  
M

HODNOTA





# Analyzované parametry – přesnost měření

- Genetické parametry
  - ANO x NE
  
- Biochemické parametry
  - Krevní tlak i okolo 10 mm
  - Cholesterol 5 – 15 %
  - Glykémie 5 – 10 %
  - CRP 4 – 10 %
  
- ...uvedené hodnoty jsou pouze orientační, každá laboratoř by si měla stanovit vlastní srovnávací hodnoty...



# Analyzované parametry – náročnost odběrů a analýz

- **Genetická analýza**
  - Jediný náběr (i neinvazivní) = tisíce analýz
  - Malá náročnost na získání vzorku
  - Vysoké riziko kontaminace/obtížně zjistitelné
  
- **Biochemické parametry**
  - Jeden náběr = max. desítky analýz
  - Různé požadavky pro různé analýzy
  - Nároky na zpracování mohou být vysoké
  - Interference



# Analyzované parametry – cena

- **Genetická analýza**
  - Jedna analýza ~ desítky CZK
  - Jednou pro vždy platný výsledek
  
- **Biochemické/antropometrické parametry**
  - Jedna analýza ~ desetiny – stovky CZK
  - Nutnost mnohonásobného opakování



# Analyzované parametry – výpovědní hodnota

- Genetická analýza
  - Mutace – jasný výsledek
  - Kombinace SNP dosud ???
- Biochemické/antropometrické parametry
  - Populační hodnoty – Gaussova křivka





# Jak naložit s genetickou informací?

- 1 : 10 000 vs. 4 : 10 000 ?
- 22% vs. 24%
- Huntingtonova choroba
- Genetický fatalismus ?
- Psychologická stimulace ??



# Genetická determinace tělesné výšky

IKE  
M

- HMGA2
- 1 alela = 4 mm (přesnost měření 5 mm)
- Genetická analýza naprosto nulový praktický význam



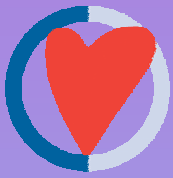
# Monogenní hypercholesterolemie

- LDL receptor (FH)
- Apolipoprotein B (FDB)
- ABCA1 (Tangierské onemocnění)
- CYP7A1 deficiencie
- ABCG5 + ABCG8 (sitosterolémie)
- PCSK9 mutace
  
- Genetická analýza téměř nulový praktický význam



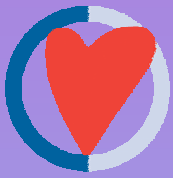
# Obesita a FTO

- FTO – fat mass and obesity related gene
  - Varianty v regulační části genu
  - Potvrzeno na desítkách populací
  - Přítomost jedné rizikové alely zvedne hmotnost v průměru o 2.5 – 3.0 kg
- 
- Genetická analýza začíná mít význam



# Farmakogenetika warfarinu

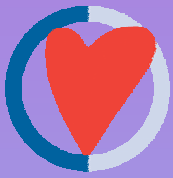
- Warfarin – antikoagulant, derivát kumarinu
- Dva geny
  - VKORC1
  - CYP2C9
- Ovlivňují více než 50% variability léčebné dávky
- Genetická analýza má obrovský význam



# Intolerance k laktóze a fruktóze



- Mutace v laktáze nebo v aldoláze B
- Digestivní problémy
- Genetická analýza ? Pouze u batolat?



# Komerční testy



- Několik firem
- „celogenomová“ analýza
- Cena cca 20 000 CZK
- „KARDIO“ atd.
- Řada genů nevhodně vybraných
- Interpretace
- Nekuřte, zhubněte, jezte zdravě



# Současný stav humánní genetiky

- Nutnost reálného pohledu na možnosti genetiky
- Dokončená sekvenace lidského genomu
- Velmi nízké konkrétní znalosti o většině genů
- Gen – gen a gen – prostředí interakce
- Přejít od „kandidátních genů“ k celogenomovým analýzám rozsáhlých populací
  - i zde výhrady – přílišná heterogenita vzorků
    - nedostatečná fenotypová charakteristika
    - aplikovatelnost na různé populace

**„Jsme na konci začátku“**

(W. Churchill)



# Humánní genetika budoucnosti



- **Klinické aplikace – individualizace intervencí**
  - **Nutrigenetika**
  - **Farmakogenetika**
- **Cílenější, šetrnější, finančně výhodnější léčba**
- **Včasný odhad vysokého rizika vzniku onemocnění**
  - jak s tím kdo naloží?