

Genetische Polymorphismen

Stellenwert im Behandlungskonzept von
Patienten mit Entgiftungsstörungen, oxidativem Stress und
Neurostress

Andrea Thiem

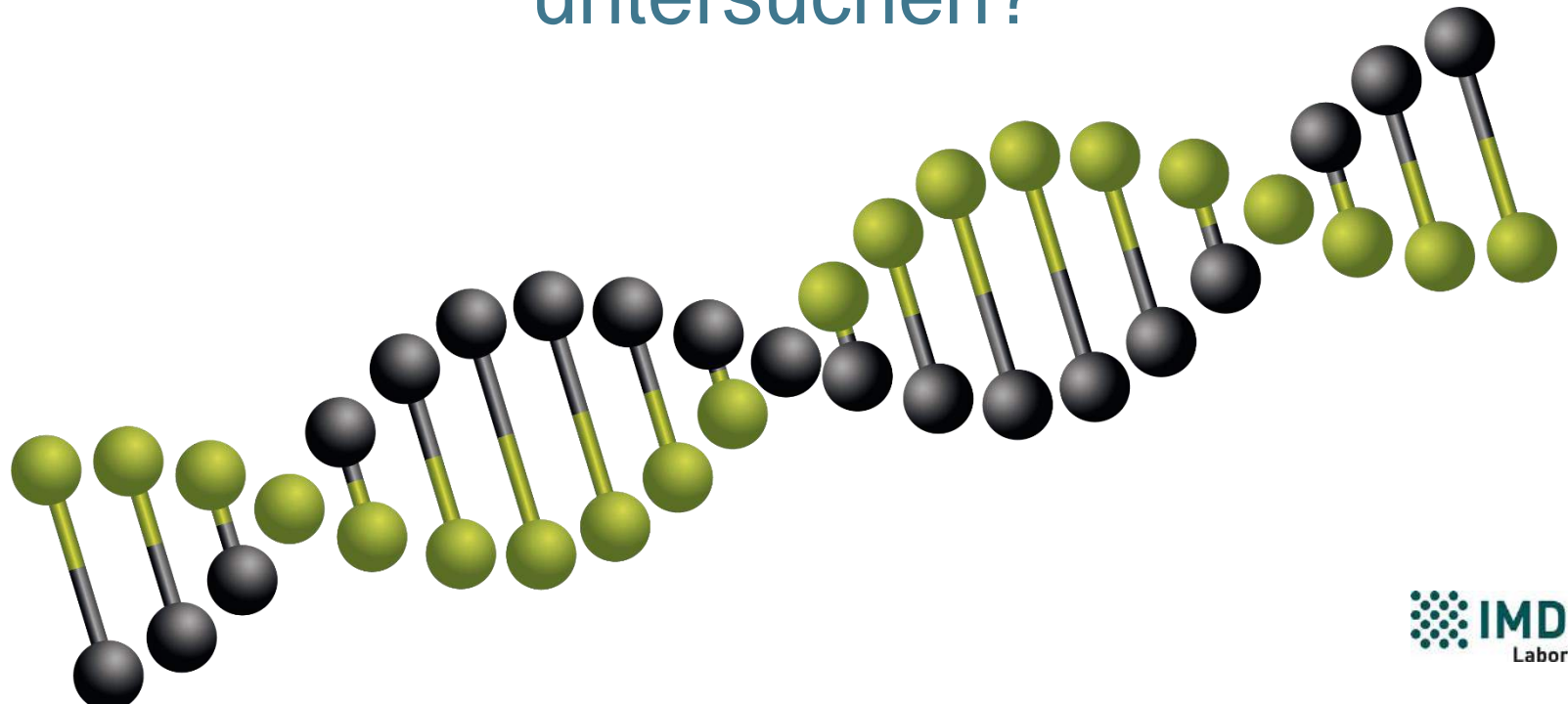
Institut für Medizinische Diagnostik Berlin

Themen



- Wann sollte man daran denken, genetische Polymorphismen zu untersuchen?
- Was ist eigentlich Epigenetik?
- Wie funktioniert Entgiftung und warum gibt es 2 Phasen der Entgiftung?
- Einen Überblick über die praxisrelevanten genetischen Polymorphismen
- Gene, die den oxidativen Stress und die Methylierung regulieren
- Depression und Neurostress werden beeinflusst durch Gene
- Gestörter Abbau von Medikamenten (Nebenwirkungen) ist vorhersehbar

Wann sollte man daran denken,
genetische Polymorphismen zu
untersuchen?



Wann sollte man daran denken, genetische Polymorphismen zu untersuchen?

- Chemikaliensensibilität
- Empfindlichkeit auf Gerüche (Duftsprays, Parfüms, Autoabgase, Herbizide,....)
- Augentränen, laufende Nase, Erschöpfung, Migräne, Hautauschläge, Nesselsucht, Angst, Depression, Benommenheit, ...)
- Medikamente erzielen nicht die gewünschte/erwartete Wirkung
- Chemotherapeutika wirken stärker, erzeugen viele Nebenwirkungen
- Bei einigen Tumorerkrankungen vor Chemotherapie
- Therapieresistente Hyperhomocysteinämie
- Wenn Antidepressiva keine/kaum Wirkung zeigen
- Verhaltensauffälligkeiten, Burn-out,



Was ist eigentlich Epigenetik?

Die **Epigenetik** befasst sich mit der Frage, welche Faktoren die **Aktivität** eines Gens und damit die Entwicklung der Zelle zeitweilig festlegen.

Sie untersucht die Änderungen der Genfunktion, die nicht auf Veränderungen der Sequenz der DNA, etwa durch Mutation oder Rekombination, beruhen und dennoch an Tochterzellen weitergegeben werden

Grundlage sind chemische Veränderungen am Chromatin der Proteine, die an die DNA binden, oder auch **Methylierung** der DNA selbst, die Abschnitte oder ganze Chromosomen in ihrer Aktivität beeinflussen können



Was ist eigentlich Epigenetik?

- Einfluß der Umwelt auf die DNA Methylierung
- Chromosomen können nur abgelesen werden, wenn das Chromatin locker verpackt ist
- **Regulation des Verpackungsapparates durch:**
Methyltransferasen (bislang 50 entdeckt) brauchen, um zu arbeiten Metylgruppen die in unserer Nahrung enthalten sind (Folat in grünem Blattgemüse, Broccoli,)

Stimulation der Histonacetylierung → **Isothiocanate (Brokkoli und andere Kreuzblütler)**

Verringerte DNA-Methylierung → **Genestein (aus Soja)**

Hemmung der DNA-Methylierung → **grünen Tee**

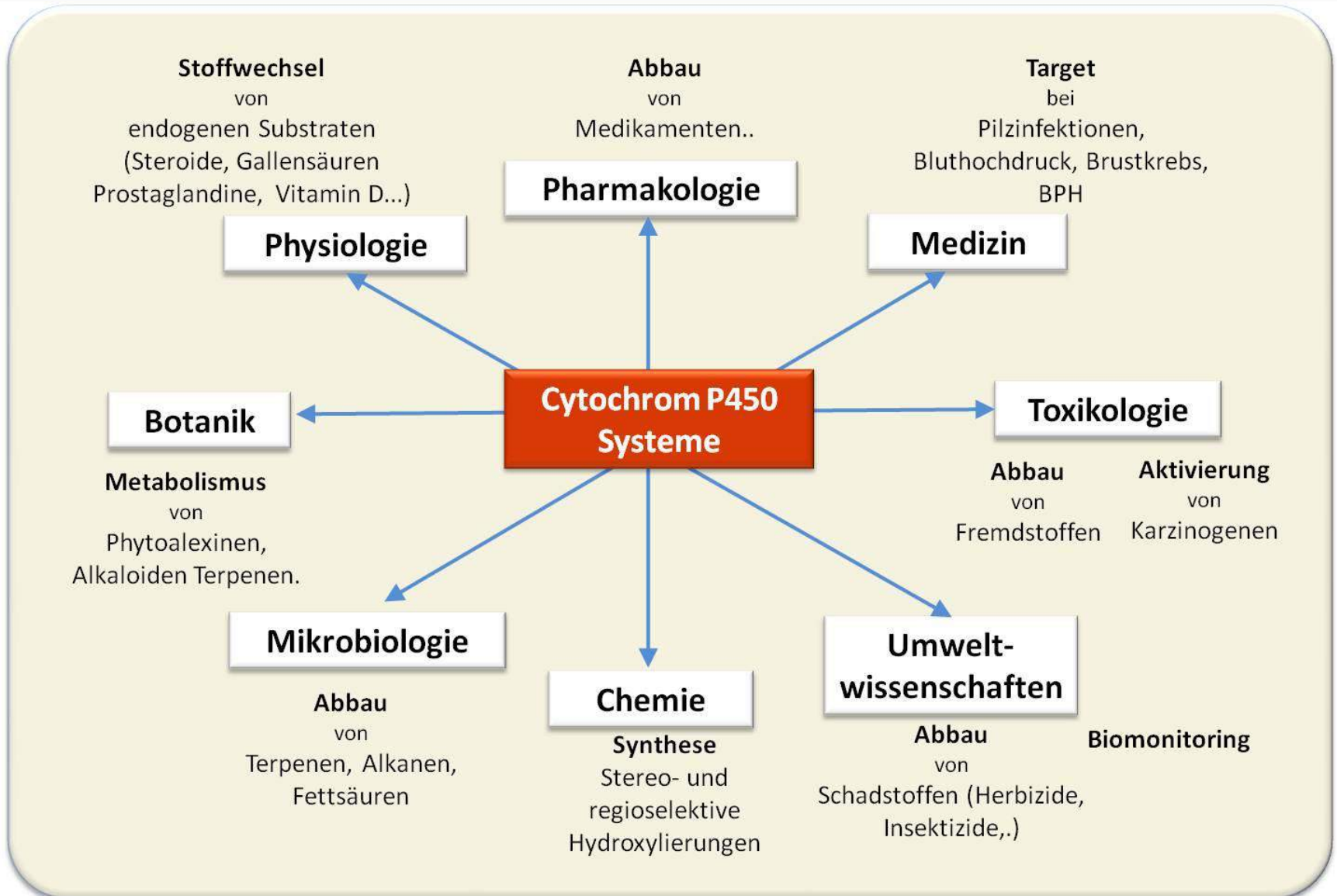
Hemmung der DNA-Methylierung, Genaktivierung, verringert DNA-Methylierung und Beeinflussung der Histon-Acetylierung → **Curcuma**

Wie funktioniert Entgiftung?

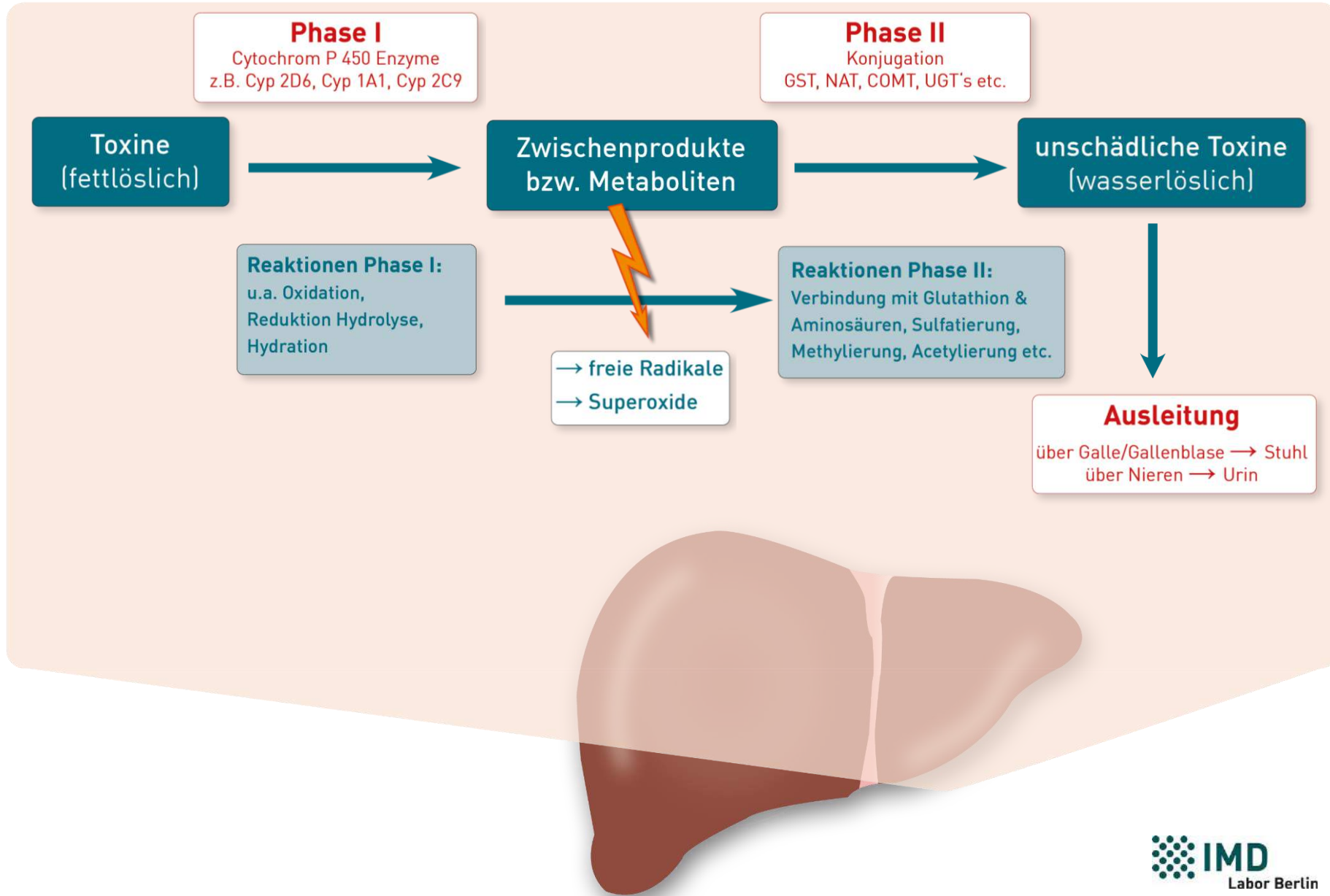
- Was müssen wir entgiften?
- Wie passiert das?
- Welche Mikronährstoffe benötigt die Entgiftung?
- Welche Patienten profitieren von der Untersuchung genetischer Entgiftungs-Polymorphismen?



Was müssen wir entgiften?

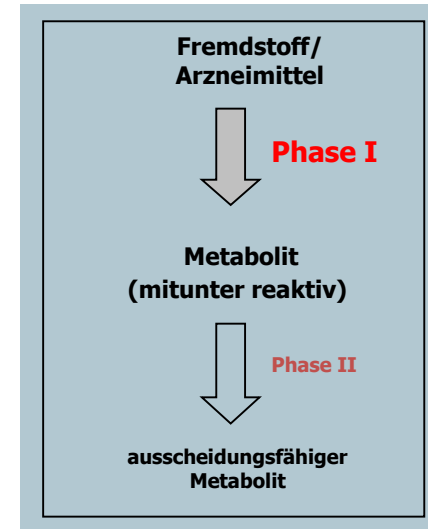
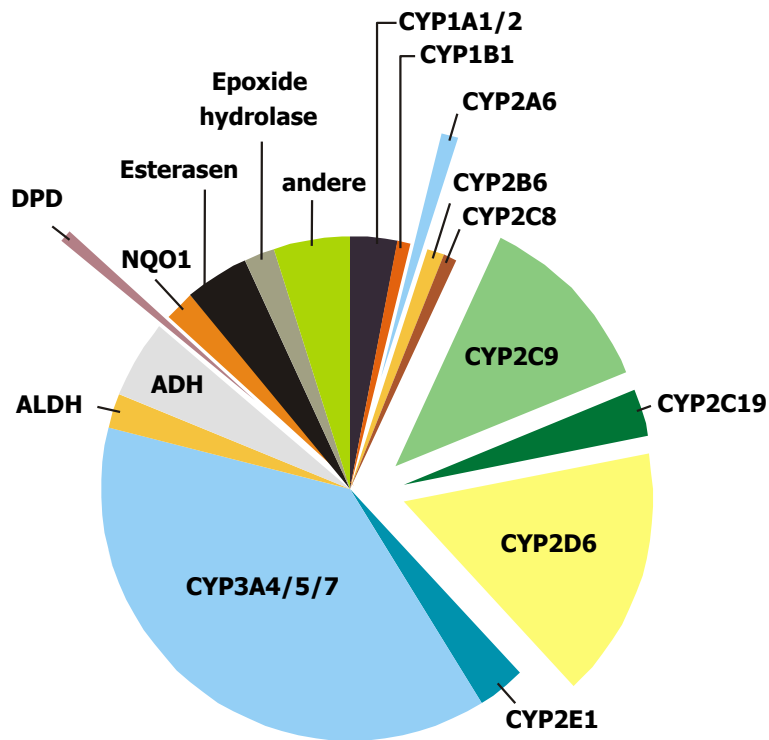


Entgiftungs - Enzyme



Phase I - Enzyme

substratspezifisch



- Cytochrom-P450-abhängige Monooxygenasen (CYP)
- Flavin-abhängige Monooxygenasen (FMO)
- Monoaminoxidasen (MAO)
- Cyclooxygenasen (COX)
- Dihydrodioldehydrogenasen
- DT-Diaphorase (NQO)
- Alkohol- und Aldehyd-Dehydrogenasen (ADH, ALDH)

- Esterasen
- Epoxidhydrrolasen (EH) und weitere ...

P450 – Substratspezifisch – Phase 1

90

arznei-telegramm 2001; Jg. 32, Nr. 9

Tabelle: Die für den Arzneimittelmetabolismus wichtigen CYP-450-Enzyme, die von ihnen verstoffwechselten Arzneistoffe (Substrate), ihre Hemmstoffe und Induktoren (Beispiele)

CYP	Substrate	Hemmstoffe	Induktoren
1A2	Koffein, Ondansetron, Tacrin, Theophyllin	Ciprofloxacin, Fluvoxamin	Carbamazepin, Johanniskraut, Omeprazol, Rifampicin, Tabakrauch
2C9	<i>Antidiabetika</i> (z.B. Glimepirid, Rosiglitazon, Tolbutamid), Fluvastatin, <i>NSAR</i> (z.B. Diclofenac, Ibuprofen), Phenprocoumon, <i>Sartane</i>	Isoniazid	Johanniskraut, Phenytoin, Rifampicin
2C19	Citalopram, Diazepam, Moclobemid, <i>Protonenpumpenhemmer</i> (z.B. Lansoprazol, Omeprazol)	Cimetidin, Ketoconazol	Rifampicin
2D6	<i>Betablocker</i> , Kodein, <i>Neuroleptika</i> (z.B. Haloperidol, <i>Phenothiazine</i> , Risperidon), <i>selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer</i> , <i>trizyklische Antidepressiva</i>	Chinidin, Fluoxetin, Paroxetin	
2E1	Ethanol, <i>Inhalationsanästhetika</i>	Disulfiram	Ethanol, Isoniazid
3A4	Astemizol, <i>Azol-Antimykotika</i> , Cisaprid, <i>Immunsuppressiva</i> (Ciclosporin A, Sirolimus, Tacrolimus), <i>Kalziumantagonisten</i> , <i>Makrolide</i> , <i>Malaria</i> mittel (z.B. Halofantrin, Mefloquin), Midazolam, Pimozid, <i>Proteasehemmer</i> , Sildenafil, <i>Statine</i> (Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin), <i>Steroide</i> (z.B. Ethinylestradiol), Tamoxifen, Terfenadin	<i>Azol-Antimykotika</i> , Cimetidin, Clarithromycin, Erythromycin, Grapefruitsaft, Indinavir, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir	Carbamazepin, Efavirenz, Johanniskraut, Nevirapin, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Rifabutin, Rifampicin

CYP 1A1

Nachweis genetischer Polymorphismen





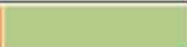

CYP1A1 - *1/*2A (UM) - induzierbare/erhöhte Aktivität

GST-M1 - *1/*1 (normal) - normale Entgiftungskapazität

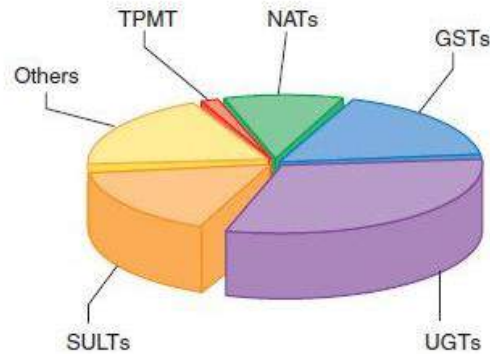
GST-P1 - I105I (normal) - normale Entgiftungskapazität

GST-T1 - *0/*0 (reduz.) - deutlich eingeschränkte Entgiftungskapazität

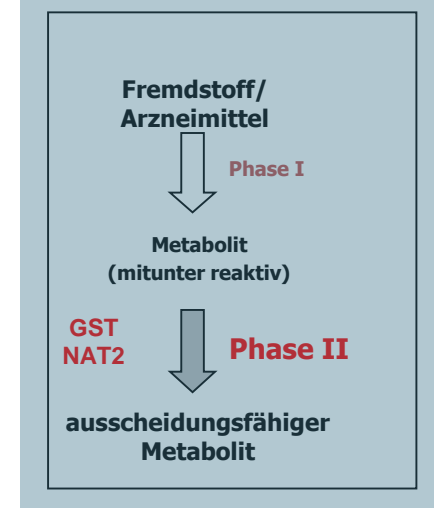
Mit den vorliegenden Genpolymorphismen sind die dargestellten Enzymaktivitäten assoziiert:

	keine	hom. reduz.	het. reduz.	normal	het. erhöht	hom. erhöht
CYP1A1						
GST-M1						
GST-P1						
GST-T1						

Phase II - Enzyme



Hauptaufgabe: Konjugation hydrophiler Moleküle wie Glutathion, Acetat, Sulfat, Glucoronat an Metabolite der Phase I



Aufbereitung in wasserlösliche Form für biliäre oder renale Ausscheidung



Wichtige Phase II - Enzyme: Glutathiontransferasen (GST)
UDP-Glucuronosyltransferasen (UGT)
Sulfotransferasen (SULT)
Acetyltransferasen (NAT)

Glutathion-S-Transferasen M1 P1 T1

- Enzyme, die **Glutathion** an körpereigene und körperfremde Substanzen konjugieren
- Substanzen werden wasserlöslich gemacht
- Ausscheidung körpereigener und körperfremder Stoffe wird ermöglicht
- bei Exposition mit Fremdstoffen reagiert der Körper mit einer verstärkten Bildung von **Glutathion S-Transferasen**, mit dem Ziel, den Körper vor oxidativem Stress zu schützen

Glutathion-S-Transferasen M1 P1 T1

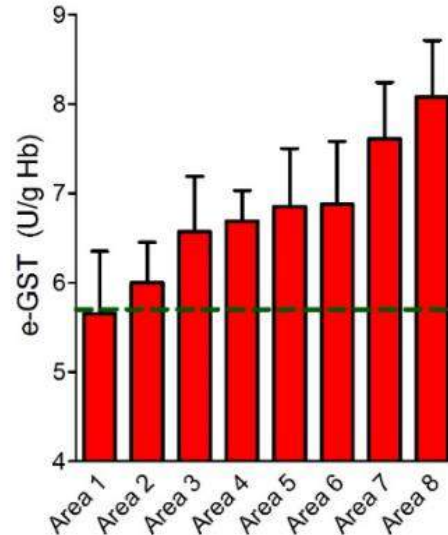


Figure 10. Erythrocyte glutathione transferase (e-GST) activity in the Sacco River valley. e-GST activity in the population of eight selected areas monitored (area 1–8, red bars) compared to the e-GST activity reference value for the Rome area (dotted green line) (modified from Reference [177]).

- Umwelt- und endogene Faktoren, die die GST-Werte bei gesunden Probanden beeinflussen
- GSTs sind weit verbreitet als **Biomarker** für die Reaktion auf Umweltverschmutzung
- E-GST wird bei gesunden Probanden in verschmutzten Gebieten überexprimiert

Glutathion-S-Transferasen Tumor risk

Table 1 GST allelic variants associated with cancer risk and other diseases

From: [Glutathione transferases: substrates, inhibitors and pro-drugs in cancer and neurodegenerative diseases](#)

Gene	Allelic variant	Modification	OMIM number	Diseases	Ref.
<i>GSTM1</i>	<i>GSTM1*O</i>	Gene deletion	138350	Uterine leiomyoma, hypertension, oral leukoplakia, prostate cancer, chronic myeloid leukemia, breast cancer, epilepsy	35,36,37, 39,40,41, 61
<i>GSTT1</i>	<i>GSTT1*O</i>	Gene deletion	600436	Uterine leiomyoma, hypertension, oral leukoplakia, brain tumour, breast cancer, coronary heart disease, psoriasis ^a , epilepsy	35,36,37,38, 40,43, 44
<i>GSTP1</i>	<i>GSTP1*B</i>	Ile105Val	134660.0002	chronic myeloid leukemia, Parkinson's disease, Amyotrophic lateral sclerosis	39,56, 66
	<i>GSTP1*C</i>	Ile105Val/Ala114Val	134660.0003	Alzheimer's disease, Parkinson's disease	52, 56
	<i>GSTP1*D</i>	Ala114Val	—	Brain tumour, Parkinson's disease	38, 56
<i>GSTA1</i>	<i>GSTA1*B</i>	-69(C/T), mutation promoter	138359	Psoriasis ^b	44
<i>GSTO1</i>	<i>GSTO1*B</i>	Glu155 deletion	605482	Alzheimer's disease	53
<i>GSTO2</i>	<i>GSTO2*B</i> ^c	Asn142Asp	612314	Breast cancer	42
	<i>GSTO2*C</i> ^c	Ala183Gly	—	Spinocerebellar ataxia type 2	65

OMIM Online Mendelian Inheritance in Man

^a in association with *GSTA1*A*

^b in association with *GSTT1*A*

^c Allelic variants were identified as B and C in this work following the nomenclature by Townsend and Tew³⁴

Glutathion-S-Transferase M1

- Etwa 50% der europäischen Bevölkerung tragen eine Deletion des GSTM1 Gens, die für sich genommen keine bekannte pathologische Bedeutung hat
- Bei Exposition mit z.B. **Benzpyren, polyzyklischen Kohlenwasserstoffen** kann eine fehlende GSTM1 Enzymaktivität zu einer verstärkten Toxizität beitragen, da DNA-schädigende **Intermediärprodukte** in der Phase 1 entstehen, die in der Phase 2 nicht eliminiert werden können
- **Benzpyrene** findet man in Tabakrauch, Autoabgasen und Ruß
- **heterozyklischen aromatischen Amin** entstehen beim Erhitzen von Proteinen (Grillen)
- **Dimethylnitrosamin** kommt in gepökeltem Fleisch, Tabak und alkoholischen Getränken vor, aber auch in Latexmischungen (Babysauger, Luftballons, Gummihandschuhe, Badesandalen, Griffe von Sportgeräten)
- Medikamente (Sartane, Metformin, ..) werden darüber eliminiert

Benzpyren

Kohlenstoffmonoxid (Abgas)

Methanol (Raketen-Treibstoff)

Benzpyren

Naphtylamin

Vinylchlorid

Aceton (Lösungsmittel)

Blausäure (Nazi-Gaskammern)

Ammoniak (Putzmittel)

Toluidin

Dimethylnitrosamin

Arsenik (starkes Gift)

Naphtalin (Mottenschutzmittel)

Urethan (Autostossstangen)

Cadmium (Batteriebestandteil)

Polonium 210 (radioaktiver Stoff)

Phenol

Toluol (industr. Lösungsmittel)

Butan

DDT (Insektengift)

bei einem Päcklein Zigaretten pro Tag resultiert etwa eine Kehlkopfdosis in einem Jahr von **53 mSv**
(bewilligte Ganzkörperdosis für KKW-Personal: **20 mSv/Jahr**)

<http://oswa.pbworks.com/w/page/5873432/Rauchen%20kann%20sch%C3%A4dlich%20sein%21>



Umweltbundesamt:

Benzo(a)pyren entsteht bei der unvollständigen Verbrennung von organischem Material wie z.B. Holz oder Kohle. Größte Verursacherguppe sind die Öfen und Kamine der Haushalte. Auch der Straßenverkehr emittiert Benzo(a)pyren durch die Verbrennung von Kraftstoffen.

Glutathion-S-Transferase M1

Nachweis genetischer Polymorphismen

NAT2 - intermediär - Intermediär-Acetylierer (IA)
SOD-2 - A16A (normal) - normale antioxidative Kapazität
GST-M1 - *0/*0 (reduz.) - deutlich eingeschränkte Entgiftungskapazität
GST-P1 - V105V (reduz.) - deutlich eingeschränkte Entgiftungskapazität
GST-T1 - *1/*1 (normal) - normale Entgiftungskapazität
GPXGEN - P200P (normal) - normale Aktivität

Mit den vorliegenden Genpolymorphismen sind die dargestellten Enzymaktivitäten assoziiert:

	keine	hom. reduz.	het. reduz.	normal	het. erhöht	hom. erhöht
GST-M1	●					
GST-P1		●				
GST-T1	●			●		
NAT2		●	●			
SOD-2		●	●	●		
GPXGEN		●	●	●		

Glutathion-S-Transferase T1

- 15-20% der europäischen Bevölkerung weisen eine Deletion des GSTT1 Gens auf
- metabolisiert werden: Methylbromid, Methylchlorid, Methyljodid, Ethylendibromid, Propylenoxid, Ethylenoxid, Dichlormethan, Bromodichlormethan sowie weitere halogenierte Kohlenwasserstoffe, Organophosphate und Epoxide
- im Gegensatz zu den Glutathion S-Transferasen anderer Klassen sind GSTT1 Enzyme neben der Inaktivierung auch an der **Aktivierung** verschiedener Substanzen beteiligt (Zytostatika: Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid, Anthrazykline und andere Alkylanzien)
- Träger der GSTT1 Deletion bei gleichzeitigem Vorliegen einer GSTM1 Deletion und dem Genotyp eines NAT2-Langsam-acetylierers berichten signifikant häufiger über eine erhöhte **Chemikalienempfindlichkeit**

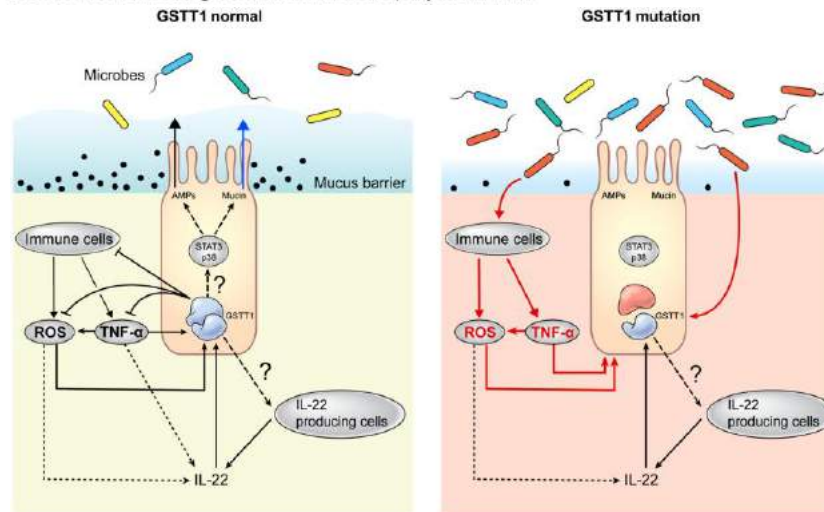
Glutathion-S-Transferase T1

Glutathione S-transferase theta 1 protects against colitis through goblet cell differentiation via interleukin-22

Jae Hyeon Kim, Jae Bum Ahn, Da Hye Kim, Soochan Kim, Hyun Woo Ma, Xiumei Che, Dong Hyuk Seo, Tae Il Kim, Won Ho Kim, Jae Hee Cheon, Seung Won Kim

First published: 09 January 2020 | <https://doi.org/10.1096/fj.201902421R>

Jae Hee Cheon and Seung Won Kim contributed equally to this work.



- Wir identifizierten eine verringerte Expression von GSTT1 in entzündeten Dickdarm von IBD-Patienten im Vergleich zu Kontrollen
- Die Herunterregulierung von GSTT1 durch Pathogen-assoziierte molekulare Muster (PAMPs) von Mikroben reduzierte die angeborenen Abwehrreaktionen und die Becherzellendifferenzierung

Glutathion-S-Transferase T1








Nachweis genetischer Polymorphismen

GST-M1 - *0/*0 (reduz.) - deutlich eingeschränkte Entgiftungskapazität

GST-P1 - I105I (normal) - normale Entgiftungskapazität

GST-T1 - *0/*0 (reduz.) - deutlich eingeschränkte Entgiftungskapazität

Mit den vorliegenden Genpolymorphismen sind die dargestellten Enzymaktivitäten assoziiert:

	keine	hom. reduz.	het. reduz.	normal	het. erhöht	hom. erhöht
GST-M1						
GST-P1						
GST-T1						

Glutathion-S-Transferase P1

- **Aflatoxine** werden in der Phase 1-Aktivierung zu Epoxiden
- Acrolein (Biozid), reagiert und bildet Addukte mit DNA, Lipiden und Proteinen und zerstört Zellen
- Acrolein ist in Zigarrenrauch
- Acrolein entsteht beim Erhitzen von pflanzlichen und tierischen Fetten

Review Article

Sulforaphane induces glutathione S-transferase isozymes which detoxify aflatoxin B₁-8,9-epoxide in AML 12 cells

Shang Shang Gao, Xiao Yan Chen, Ri Zhe Zhu, Byung-Min Choi , Bok-Ryang Kim 

First published: 07 June 2010 | <https://doi.org/10.1002/biof.98> | Citations: 9

Was sind Aflatoxine



Aflatoxine entstehen bei Pilzbefall von **Erdnüssen, Mais, Reis, Feigen** und anderen getrockneten **Früchten, Gewürzen, rohen pflanzlichen Ölen und Kakaobohnen** auftreten

Glutathion-S-Transferase P1

- konjugiert reaktive Metabolite aus der zur Gruppe der **Alkylanzien** dazu gehören Zytostatika, z. B. Ifosfamid, Busulfan und Chlorambucil
- Das Risiko, nach einer Chemotherapie an einer **akuten sekundären myeloischen Leukämie** zu erkranken, ist für Personen, die eine Variation im GSTP1-Gen tragen, zwei- bis dreifach erhöht
- Drug-Resistance → Cisplatin (enzymatische Inaktivierung von Cisplatin durch GSTP1)

Glutathion-S-Transferasen

GST-M1-Substrate:		
Alkylhalogenide	Chinone	Styroloxid
Azathioprin	Chlorambucil	4-Nitrobenzylchlorid
Benzo(a)pyren	Cisplatin	Polyzyklische Aromate
Benzylhalogenide	Dichlor-Nitrobenzol	Schwermetalle (z.B. Quecksilber)
Bleomycin	Epoxide polyzyklischer Aromate	Stilben (1,2 Diphenylethen)
Carboplatin	Ethylenoxid	Weitere...

±

GST-T1-Substrate:		
Bromodichlormethan	Methylbromid	Schwermetalle (z.B. Quecksilber)
Dibromethan	Methylchlorid	Styren-7,8-oxid
Diepoxybutan	Methyliodid	Trichlorethylen
Epoxybutan	Organophosphate	1,2-Epoxy-3-(p-nitrophenoxy)propan
Ethylendibromid	Propylenoxid	1,3-Butadien
weitere halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Halomethane, Ethylenoxid, Haloethane	Zytostatika wie Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid, Anthrazykline & andere Alkylanzien	Weitere...

GST-P1-Substrate:		
Chlordinitrobenzol	Ethacrynsäure	Epoxide
Polyaromatische Kohlenwasserstoffe (Benzo(a)pyren, Diolepoxide, Acrolein)	Schwermetalle (z.B. Quecksilber)	Zytostatika wie Melphalan, Ifosfamid, Cyclophosphamide, Vincristine, Adriamycin, Cisplatin, Etoposide, Thiotepa (Mut: 2x langsamer), Chlorambucil (Mut: 15x langsamer), Busulfan
Weitere...		

GST-Mutationen

Nachweis genetischer Polymorphismen

GST-M1 - *0/*0 (reduz.) - deutlich eingeschränkte Entgiftungskapazität
 GST-P1 - V105V (reduz.) - deutlich eingeschränkte Entgiftungskapazität
 GST-T1 - *0/*0 (reduz.) - deutlich eingeschränkte Entgiftungskapazität

Mit den vorliegenden Genpolymorphismen sind die dargestellten Enzymaktivitäten assoziiert:

	keine	hom. reduz.	het. reduz.	normal	het. erhöht	hom. erhöht
GST-M1	●			●		
GST-P1		●	●	●		
GST-T1	●			●		

Nachweis genetischer Polymorphismen

GST-M1 - *0/*0 (reduz.) - deutlich eingeschränkte Entgiftungskapazität
 GST-P1 - V105V (reduz.) - deutlich eingeschränkte Entgiftungskapazität
 GST-T1 - *1/*1 (normal) - normale Entgiftungskapazität

Mit den vorliegenden Genpolymorphismen sind die dargestellten Enzymaktivitäten assoziiert:

	keine	hom. reduz.	het. reduz.	normal	het. erhöht	hom. erhöht
GST-M1	●			●		
GST-P1		●	●	●		
GST-T1				●		

GST-M1-Substrate:

Alkylhalogenide	Chinone	Styroloxid
Azathioprin	Chlorambucil	4-Nitrobenzylchlorid
Benzo(a)pyren	Cisplatin	Polyzyklische Aromate
Benzyhalogenide	Dichlor-Nitrobenzol	Schwermetalle (z.B. Quecksilber)
Bleomycin	Epoxide polyzyklischer Aromate	Stilben (1,2 Diphenylethen)
Carboplatin	Ethylenoxid	Weitere...

GST-T1-Substrate:

Bromodichlormethan	Methylbromid	Schwermetalle (z.B. Quecksilber)
Dibromethan	Methylchlorid	Styren-7,8-oxid
Diepoxybutan	Methyliodid	Trichlorethylen
Epoxybutan	Organophosphate	1,2-Epoxy-3-(p-nitrophenoxy)propan
Ethylendibromid	Propylenoxid	1,3-Butadien
weitere halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Halomethane, Ethylenoxid, Haloethane	Zytostatika wie Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid, Anthrazykline & andere Alkylanzien	Weitere...

GST-P1-Substrate:

Chlordinitrobenzol	Ethacrynsäure	Epoxide
Polyaromatische Kohlenwasserstoffe (Benzo(a)pyren, Diolepoxide, Acrolein)	Schwermetalle (z.B. Quecksilber)	Zytostatika wie Melphalan, Ifosfamid, Cyclophosphamide, Vincristine, Adriamycin, Cisplatin, Etoposide, Thiotepa (Mut: 2x langsamer), Chlorambucil (Mut: 15x langsamer), Busulfan
Weitere...		

Hinweise auf GST-Mutationen

- Chemikaliensensibilität
- Empfindlichkeit auf Gerüche (Duftsprays, Parfüms, Autoabgase, Herbizide,.....)
- Augentränen, laufende Nase, Erschöpfung, Migräne, Hautausschläge, Nesselsucht, Angst, Depression, Benommenheit, ...)
- Chemotherapeutika wirken stärker, erzeugen viele Nebenwirkungen
- Tumorerkrankungen
- CED`s

N-Acetyltransferase 2

- geschwindigkeitsbestimmende Enzyme im Stoffwechsel **aromatischer Amine**
- **Acetylierung** ist, neben Glutathion Konjugation, Methylierung, Glucuronidierung, ein wichtiger Mechanismus der Biotransformation endogener und exogener Substanzen
- Insbesondere **Sulfonamide** sind bekannte Wirkstoffe, die durch N-Acetyltransferasen abgebaut werden (z.B. Cotrimoxazol)
- Menschen, die langsam oder schnell acetylieren sind durch genetische Varianten des NAT2 Gens geprägt

N-Acetyltransferase 2

Biogene Amine

- natürliche Bestandteile von eiweißreichen Lebensmittel
- werden sekundär gebildet durch mikrobielle Decarboxylierung (mikrobieller Verderb) der entsprechenden Aminosäure
- Qualitäts- und Hygieneindikator
- fermentierte LM
- Brotteig (Hefepilz), Käse (Milchsäurebakterien), Alkohol (Hefegärung)

flüchtige und nichtflüchtige biogene Amine

Zahlreiche nichtflüchtige haben physiologische Wirkung

- Neurotransmitter
- Vorstufen von Coenzymen
- Vorstufe von Hormonen

N-Acetyltransferase 2

- europäische Bevölkerung:
 - ca. 60% sind Langsamacetylierer,
 - ca. 40% Schnellacetylierer
- **Schnellacetylierer:** um 20 – 40 % reduzierte Acetylierungskapazität
 - 5 % homozygote Acetylierer
 - 35 % heterozygote Acetylierer
- **Langsamacetylierer:** um 80 – 90 % reduzierte Acetylierungskapazität

N-Acetyltransferase 2

Nachweis genetischer Polymorphismen

NAT2 - langsam - Langsam-Acetylierer (SA)

SOD-2 - V16V (reduziert) - deutlich eingeschränkte antioxidative Kapazität

GST-M1 - *0/*0 (reduz.) - deutlich eingeschränkte Entgiftungskapazität

GST-P1 - I105V (reduz.) - eingeschränkte Entgiftungskapazität

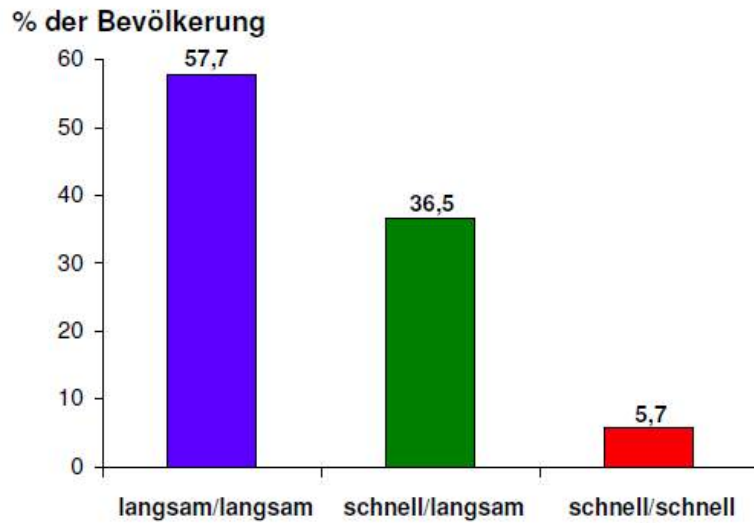
GST-T1 - *1/*1 (normal) - normale Entgiftungskapazität

Mit den vorliegenden Genpolymorphismen sind die dargestellten Enzymaktivitäten assoziiert:

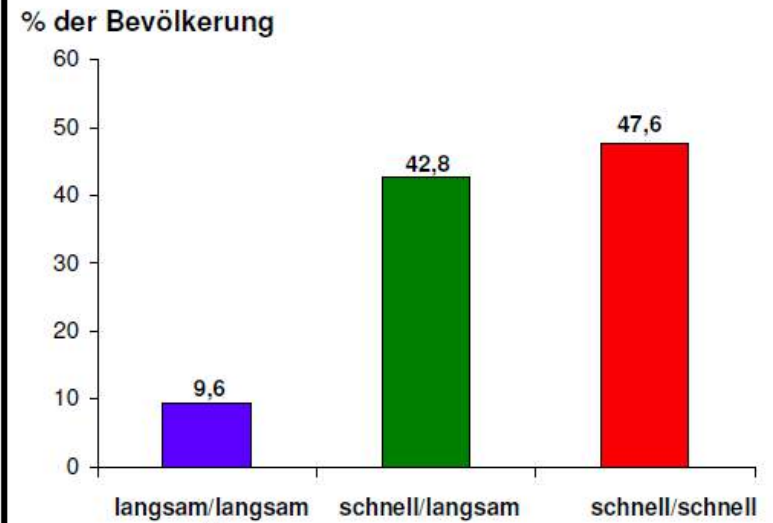
	keine	hom. reduz.	het. reduz.	normal	het. erhöht	hom. erhöht
GST-M1	●			●		
GST-P1		●	●	●		
GST-T1	●			●		
NAT2		●	●	●		
SOD-2		●	●	●		

NAT2 - Genotypen

Europäer

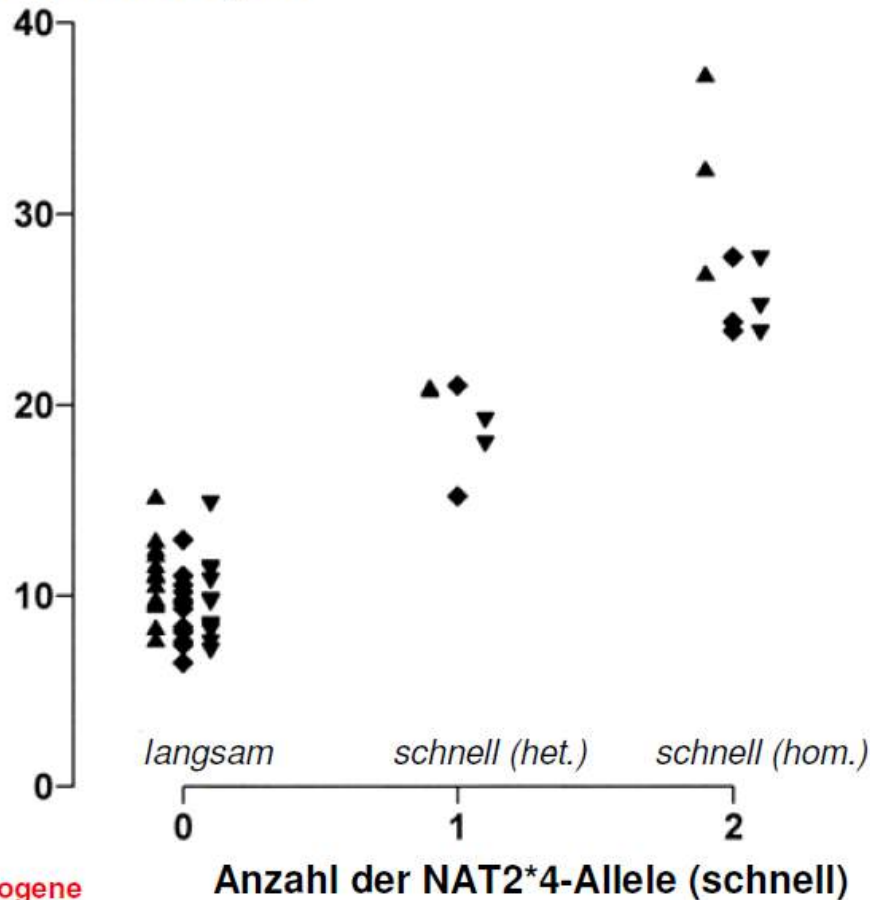


Asiaten



Isoniaziddosierung bezogen auf den Nat2-Genotyp

Isoniazid-Clearance, l/h



Wenn die Isoniaziddosis nicht angepasst wird:

- wird die **fernöstliche Minorität** der Langsamacetylierer überdosiert

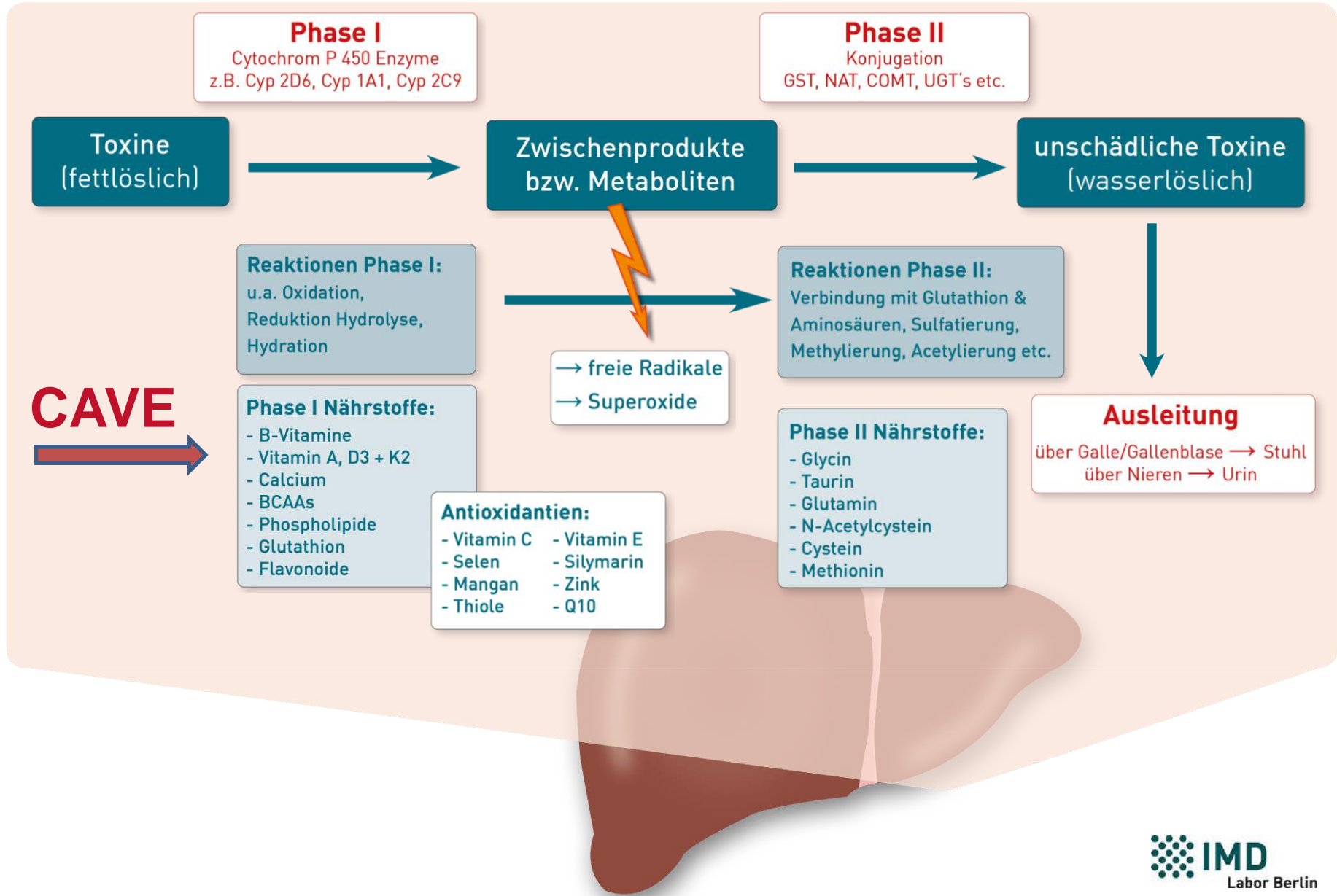
- wird die **europäische Minorität** der homozygoten Schnellacetylierer unterdosiert.

Genotyp-bezogene Isoniazid-Dosis zur Erzielung gleicher Wirkstoffspiegel

2,5 mg/kg

5,0 mg/kg

7,5 mg/kg



Entgiftung 2 Phasen

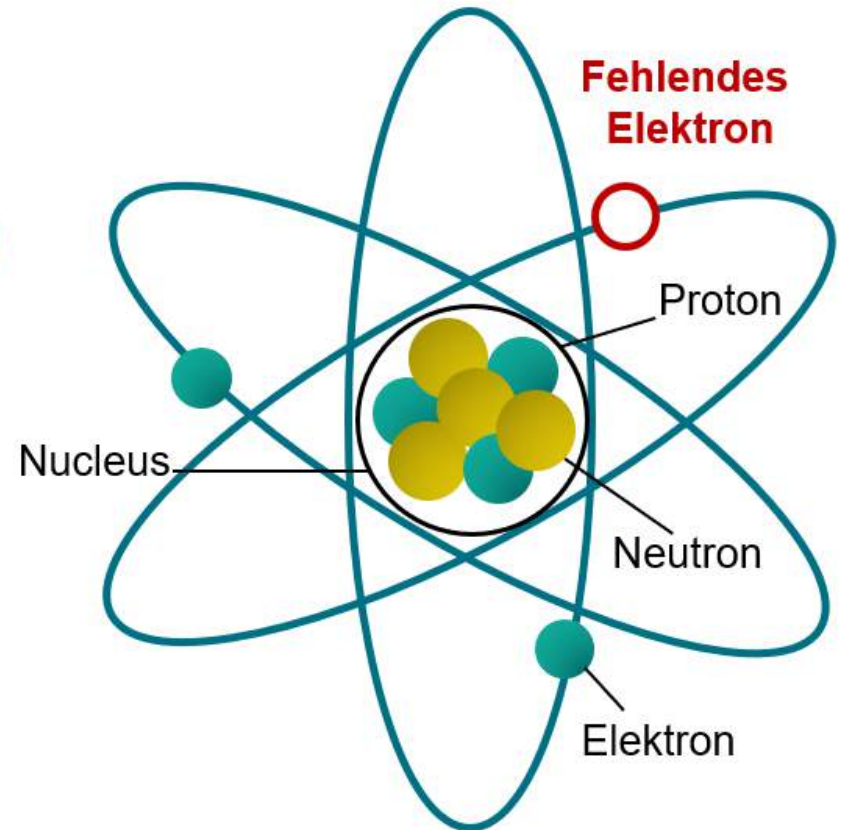
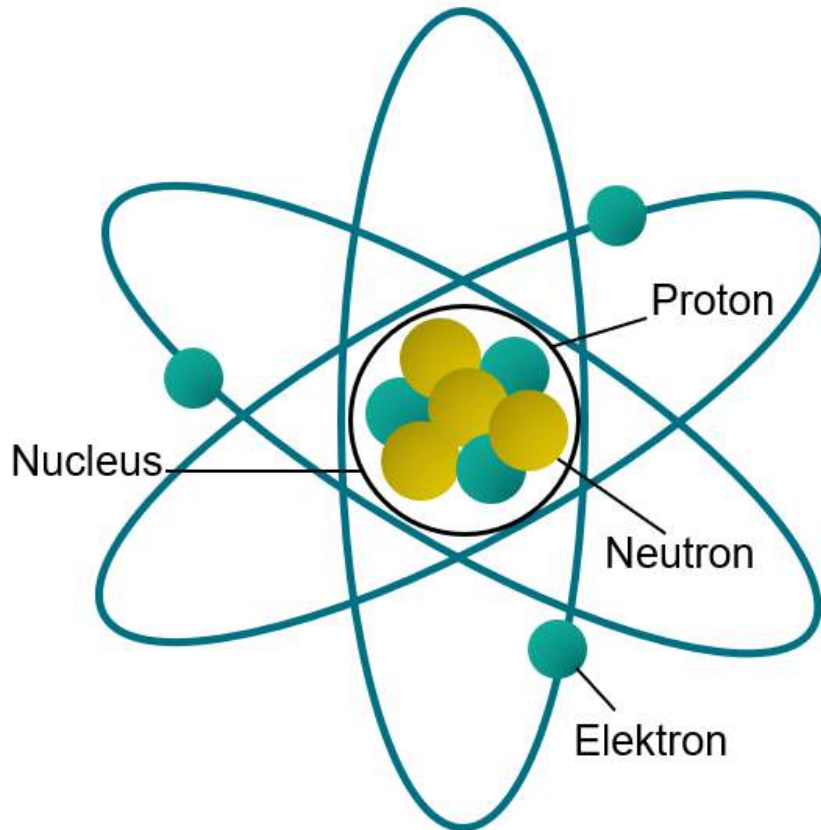
NAT2 - langsam - Langsam-Acetylierer (SA)
SOD-2 - V16V (reduziert) - deutlich eingeschränkte antioxidative Kapazität
GST-M1 - *0/*0 (reduz.) - deutlich eingeschränkte Entgiftungskapazität
GST-P1 - V105V (reduz.) - deutlich eingeschränkte Entgiftungskapazität
GST-T1 - *1/*1 (normal) - normale Entgiftungskapazität

Mit den vorliegenden Genpolymorphismen sind die dargestellten Enzymaktivitäten assoziiert:

	keine	hom. reduz.	het. reduz.	normal	het. erhöht	hom. erhöht
GST-M1	●					
GST-P1		●				
GST-T1	●			●		
NAT2		●				
SOD-2		●				

Was ist oxidativer Stress?

Freie Radikale



Auslöser von oxidativem Stress

- Entzündung
- Verletzungen
- Zigarettenrauch
- Medikamente
- UV-Strahlung, Röntgenstrahlung
- Stress
- Schlafmangel
- Alkohol
- Pestizide, Herbizide, toxische Metalle, Ozon
-

Superoxiddismutase

- anti-oxidative Enzyme, die den **oxidativen Stress** in allen Zellen reduzieren
- besonders reich an SOD: Linse (Auge), Leber, Herzmuskel und Nervenzellen
- 3 Formen SOD 1-3 (unterschiedliche zellulären Lokalisation)
- Die wichtigste Form ist die **Mangan-Superoxid-Dismutase** (MnSOD, SOD2),
- Schützt in den Mitochondrien die empfindliche mitochondriale DNA vor dem Einfluss von Superoxidradikalen und beugt der Zellalterung vor

Die MnSOD beeinflusst auch:

- die Bildung der Katalase
- die Induktion des programmierten Zelltods bei erhöhten oxidativen Stresszuständen
- die Erhöhung der Widerstandskraft der Zelle gegenüber dem zytotoxischen Einfluss des TNF- α

	Kaukasier	Asiaten
Wildtyp T/T (V/V)	19,4	66,4
heterozygot (C/T) (V/A)	53,7	29,5
homozygot (C/C) (A/A)	26,9	4,1

Tab. 3 Häufigkeit der SOD-2-Genotypen bei Kaukasiern und Asiaten (in %) [1]

Superoxiddismutase

Nachweis genetischer Polymorphismen

SOD-2 - V16V (reduziert) - deutlich eingeschränkte antioxidative Kapazität

Mit den vorliegenden Genpolymorphismen sind die dargestellten Enzymaktivitäten assoziiert:

	keine	hom. reduz.	het. reduz.	normal	het. erhöht	hom. erhöht
SOD-2						

Nachweis genetischer Polymorphismen

SOD-2 - A16V (reduziert) - eingeschränkte antioxidative Kapazität

Mit den vorliegenden Genpolymorphismen sind die dargestellten Enzymaktivitäten assoziiert:

	keine	hom. reduz.	het. reduz.	normal	het. erhöht	hom. erhöht
SOD-2						

Glutathionperoxidase GPX

- Glutathionbindung an Wasserstoffperoxide
- Wasserstoffperoxid entsteht aus ROS, wenn viele Stresshormone abgebaut werden, oder eine Infektion bekämpft wird
- Wasserstoffperoxide beeinträchtigen den Methylierungszyklus (Oxidation der in der Tyrosinase enthaltenen Aminosäure Methionin)
- Symptome: frühes Ergrauen, Stimmungsschwankungen, chron. Müdigkeit, Gedächtnisstörungen, Reizbarkeit, Aggressivität

Glutathionperoxidase GPX

Nachweis genetischer Polymorphismen

GPXGEN - L200L (reduz.) - deutlich reduzierte Aktivität

Mit den vorliegenden Genpolymorphismen sind die dargestellten Enzymaktivitäten assoziiert:

	keine	hom. reduz.	het. reduz.	normal	het. erhöht	hom. erhöht
GPXGEN		●				

Graue Haare

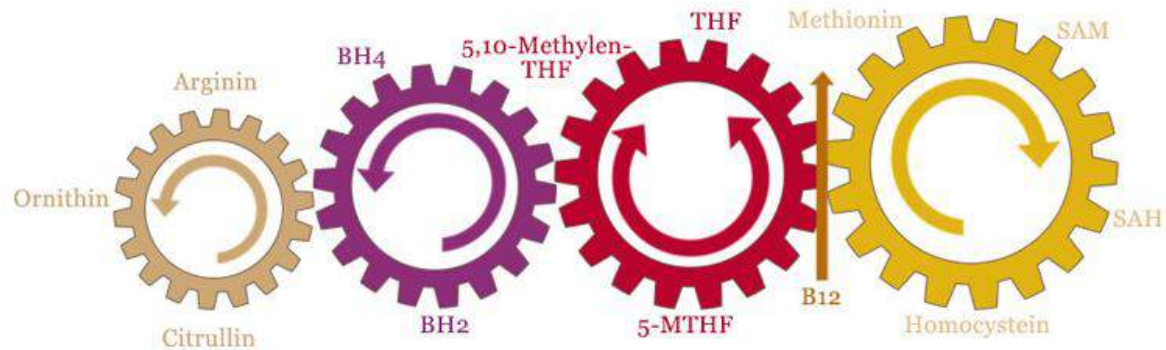
- Im Stoffwechsel entsteht immer **Wasserstoffperoxid** in kleinen Mengen
- Ist der Mensch jung, wird der Bleichstoff rasch wieder abgebaut, mit zunehmendem Alter ist der Körper mit dieser Aufgabe überfordert
- Daraufhin greift Wasserstoffperoxid das Enzym Tyrosinase an, so dass dieses kein Melanin mehr bilden kann
- Die Neutralisierung von Wasserstoffperoxid, insbesondere in den Haarfollikeln, durch die antioxidativ wirkende Katalase ist die Basis im Kampf gegen graues Haar

Was tun?

- Stress abbauen
- Ernährung proteinreich
- **Glutathion** 200 mg/d
- **Vitamin B 2** (zur Reduzierung von oxidiertem Glutathion nötig)
- **Selen** 200 µg (Kofaktor der GPX)
- **Cystein** (NAC), **Schwefel** in Kohl, Brokkoli, Rosenkohl, Blumenkohl, Grünkohl, **Methylsulfonylmethan** (MSM)

Methylierung

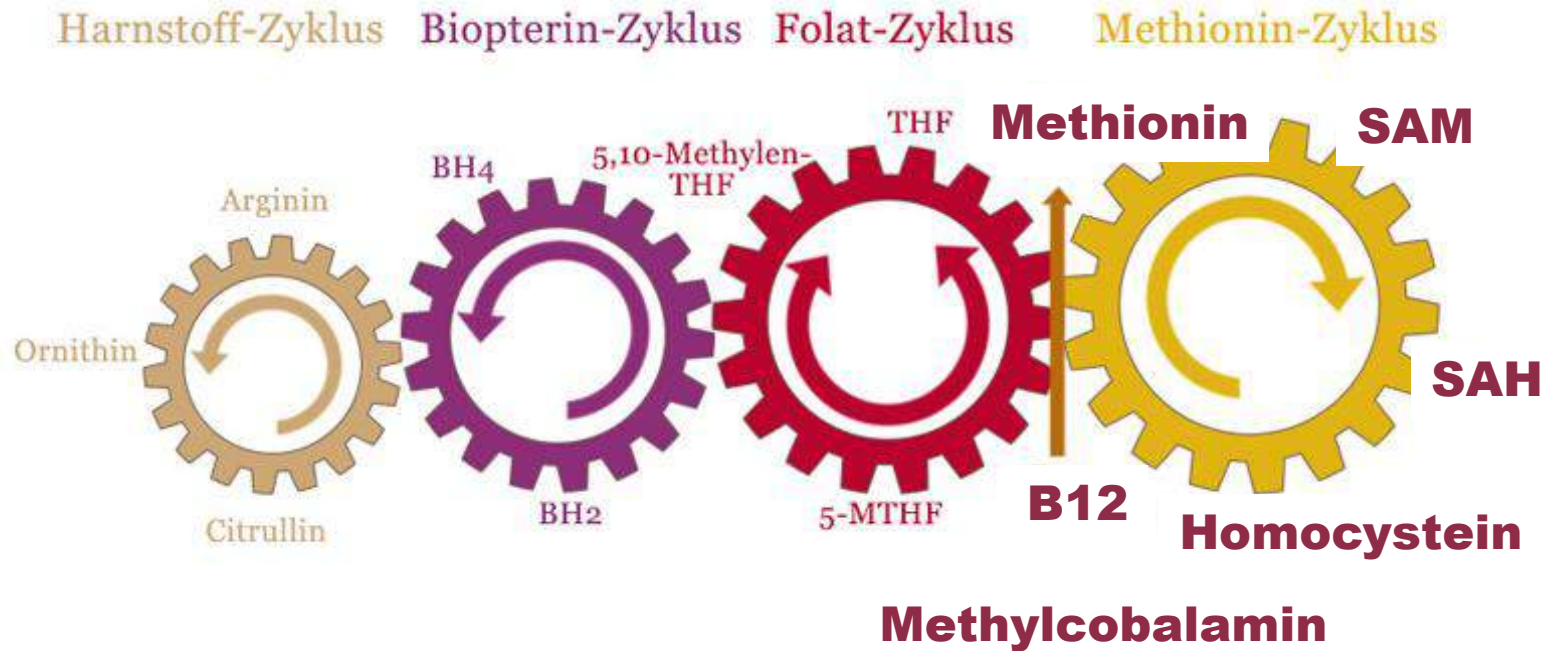
Harnstoff-Zyklus Biopterin-Zyklus Folat-Zyklus Methionin-Zyklus



Methylierung

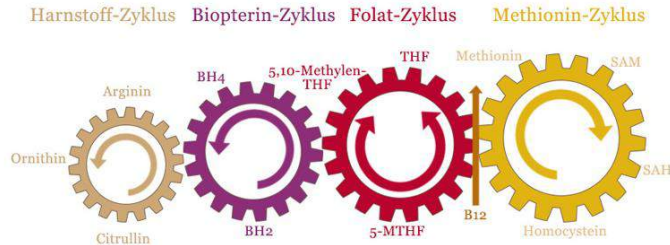
- **Steuerung der DNA / Epigentik**
- **Neubildung von DNA und RNA**
- **Immunfunktion**
- **Synthese und Steuerung von Neurotransmittern und Hormonen**
- **Entgiftung**
- **Energiebildung**
- **Protein Methylierung**
- **Phospholipid Methylierung**

Methylierung



**B12 = Verbindung von Methionin- und Folatzyklus
Regeneration von SAM aus Homocystein**

Methylierung



Methylgruppe (CH₃):

Anion = 8 Elektronen

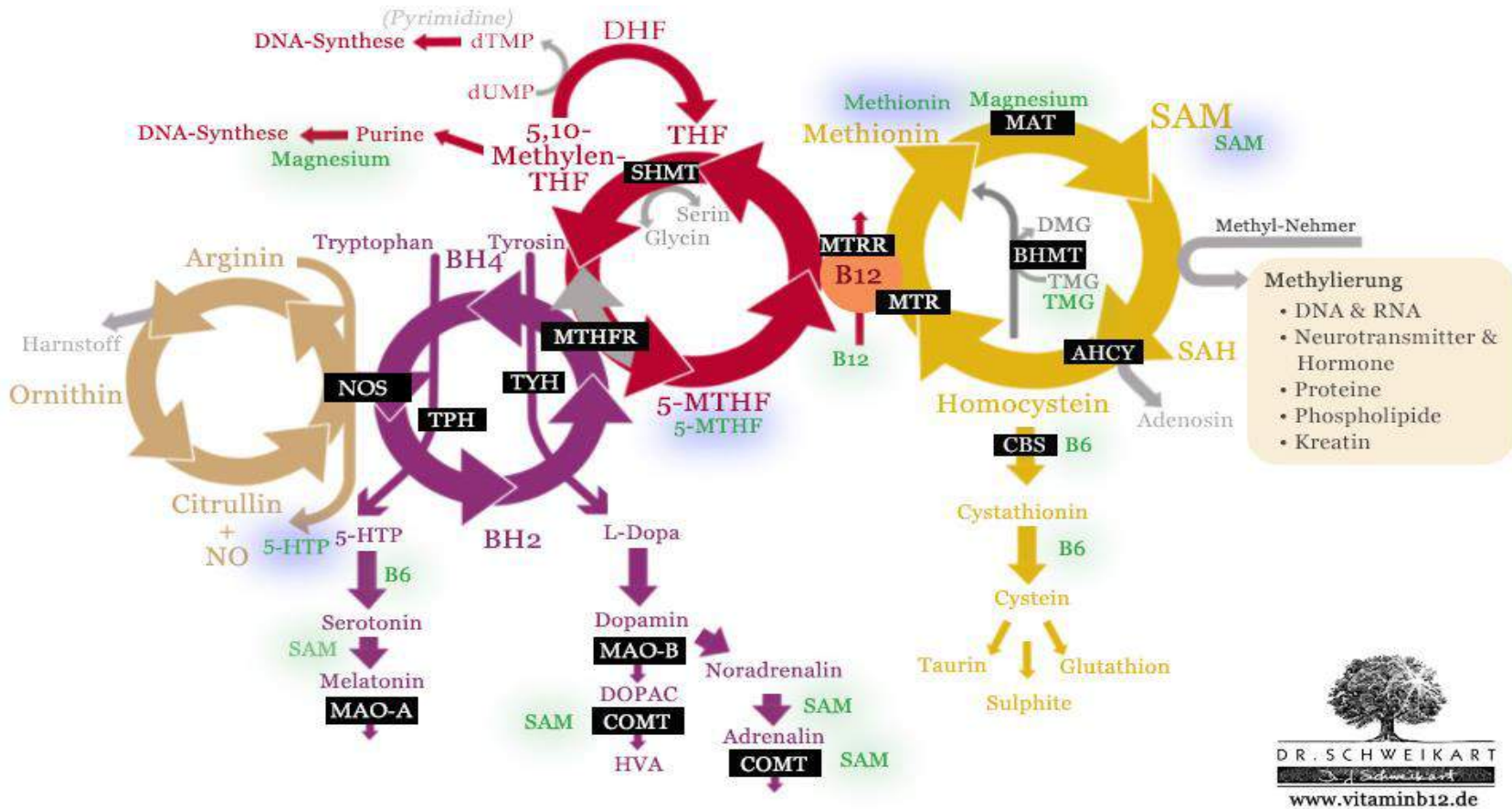
Radikal = 7 Elektronen

Kation = 6 Elektronen

Alle drei Formen sind hochreaktiv

- **Methylierung** bedeutet das Hinzufügen einer Methylgruppe (CH₃) an ein anderes Molekül, z.B. ein Enzym, RNA, Chromosom (DNA), Toxin, Protein etc.
- Methylierung ist also die Addition einer Methylgruppe an etwas Anderes
- Das Hinzufügen oder Entfernen von Methylgruppen bewirkt drastische Veränderungen, denn es schaltet wichtige Funktionen ein und aus

Methylierung



Wichtige Mikronährstoffe: Vitamin B6, Folsäure, Vitamin B12, Magnesium

Methioninzyklus

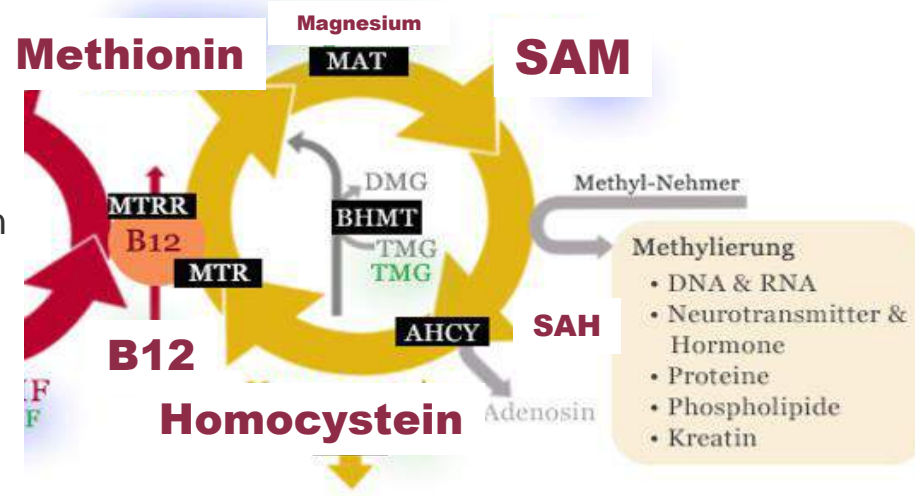
Methionin (Kofaktor: **Magnesium** und **ATP**)

wird durch das Enzym Methioninadenosyltransferase (MAT) in SAM umgewandelt

- **SAM** ist **Methylgruppendonator** und wird zu SAH
- **SAH** wird durch das Enzym S-Adenosylhomocystein-hydrogenase (SAHH) zu Homocystein umgewandelt, wobei Adenosin entsteht

Blockiert der Zyklus an dieser Stelle:

- Mangel an SAM
- Ansteigen von Homocystein



SAM erhöht z.B. den Serumspiegel von Serotonin und Dopamin

Hyperhomocysteinämie - MTHFR-Genanalyse

- Eine erhöhte Homocystein-Konzentration stellt einen wesentlichen Risikofaktor bei der Entwicklung der Arteriosklerose dar und wird als Risikofaktor symptomatischer vaskulärer Erkrankungen wie koronarer Herzerkrankung, tiefer Venenthrombose, Bluthochdruck und Schlaganfall angesehen.
- Eine Reihe von neurologischen Schäden, (wie z.B. MB Parkinson, Multiple Sklerose etc.) können durch erhöhte Homocystein-Konzentrationen im Blut ursächlich ausgelöst werden.
- Möglicherweise sind hohe Homocystein-Konzentrationen bei Schwangeren auch die Ursache für Neuralrohrdefekte des Feten

Indikationen

- Präventiv zur Risikoabklärung für Arteriosklerose und Thromboembolie
- Abklärung Risikoschwangerschaft
- DD neurodegenerative Erkrankungen
- Verdacht auf genetisch bedingte Hyperhomocysteinämie

Untersuchung**Ergebnis****MTHFR-Gen C677T Mutation**

Die MTHFR-C677T-Mutation liegt heterozygot vor.

MTHFR-Gen A1298C Mutation

Die MTHFR-A1298C-Mutation liegt heterozygot vor.

Interpretation

Die vorliegende genetische Konstellation geht insgesamt mit einer Aktivitätsminderung des MTHFR-Enzyms einher.

Das kombinierte Vorhandensein von beiden Mutationen in heterozygoter Form ist mit erhöhten Homocystein- und niedrigen Folat-Spiegeln im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung assoziiert. Da es sich bei der Hyperhomocysteinämie um einen etablierten Risikofaktor für arterielle und venöse Thrombosen handelt, ist eine Normalisierung des Homocysteinspiegels über eine adäquate Vitaminsubstitution anzustreben.

Medikamenten- verstoffwechslung

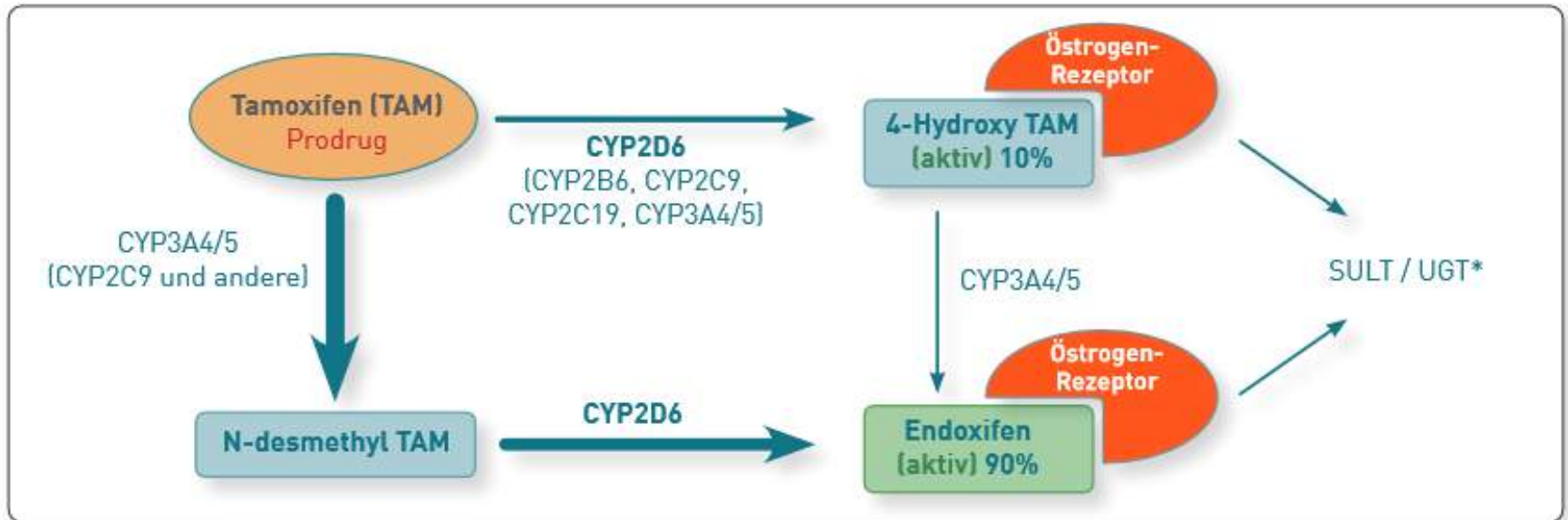


Gen	Allel / SNP*	dbSNP ID	Medikament
TPMT	*2,*3A, *3B,*3C	rs1800462, rs1800460, rs1142345	Azathioprin, 6-Mercaptopurin, 6-Thioguanin
UGT1A1	*28	rs3064744	Irinotecan
DPYD	*2A, *13, c.2846A>T, c.1236G>A	rs3918290, rs55886062, rs67376798, rs56038477	5-Fluorouracil, Capecitabin, Tegafur
MTHFR	c.677C>T, c.1298A>T	rs1801133, rs1801131	Methotrexat
CYP2C8	*3	rs11572080	Paclitaxel



*SNP (Einzelnukleotid-Polymorphismus)

Cyp2D6 - Tamoxifen

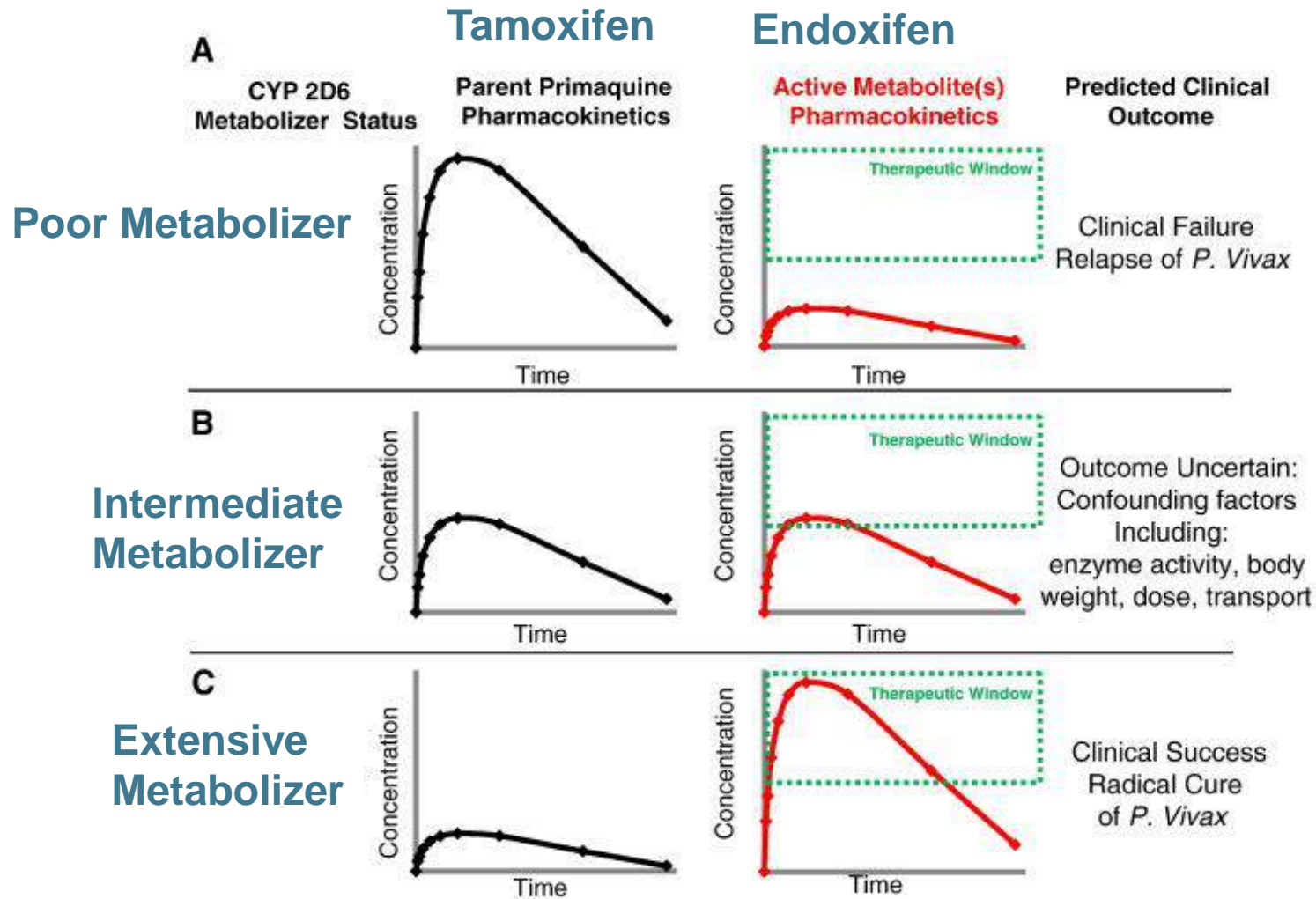


Tamoxifen - Behandlung von Östrogenrezeptorpositiven Mammakarzinomen

- Anti-Östrogen und als **Prodrug** nicht ausreichend wirksam
- Erst die Metabolite von Tamoxifen, **Endoxifen** bindet mit höherer Affinität an den Östrogenrezeptor und hemmt das Krebszellwachstum
- Die körpereigene Kinetik des Tamoxifen-Abbaus ist daher elementar für die Wirksamkeit des Medikaments - das Enzym **CYP2D6** ist hauptsächlich an der Umwandlung von Tamoxifen in den aktiven Metaboliten **Endoxifen** beteiligt

Die **CYP2D6-Genotypisierung** liefert bereits im Vorfeld der Medikamenten-Einnahme wichtige prognostische Hinweise zur Wirksamkeit der Tamoxifen-Therapie

Cyp2D6 - Tamoxifen



Cyp2D6 - Tamoxifen

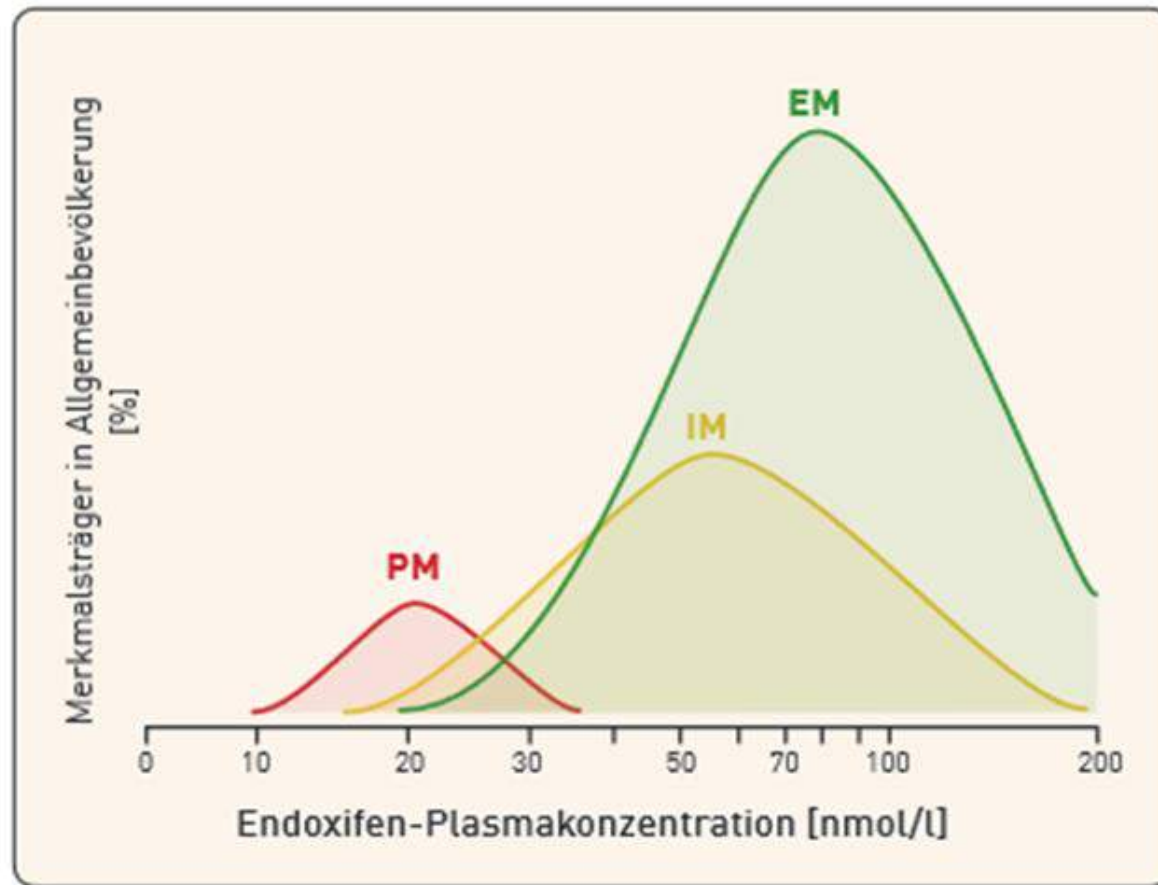


Abb. 2 Endoxifen-Plasmaspiegel bei Patientinnen unter Tamoxifen-Therapie in Abhängigkeit ihres CYP2D6-Metabolisiererstatus. Die Fläche unter den Kurven entspricht der Häufigkeit des jeweiligen Metabolisierungstyps in der Studienpopulation (modifiziert nach Lyon et al. 2012)

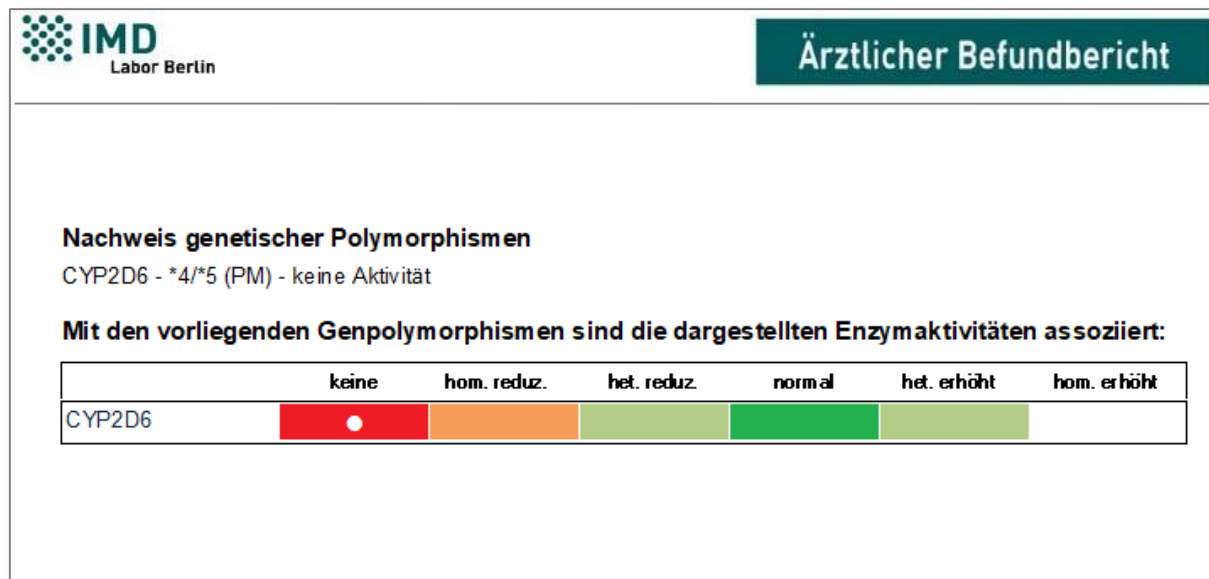
Cyp2D6 - Tamoxifen

Phänotyp	Genotyp (Bsp.)	Aktivitätsscore	Enzymaktivität	Empfehlung Tamoxifen	Frequenz Europäer
Ultraschnell Metabolisierer (UM)	*1/*1xN, *1/*2xN	>2.25	erhöht	Therapiebeginn mit Standarddosis Tamoxifen 20mg/Tag, Vermeidung starker CYP2D6-Inhibitoren	7 %
Normaler Metabolisierer (NM)	*2xN/*10 *1/*2 *1/*41 *1/*10	2.25 2.0 1.5 1.25	normal	Therapiebeginn mit Standarddosis Tamoxifen 20mg/Tag, Vermeidung starker CYP2D6-Inhibitoren	46 %
Intermediärer Metabolisierer (IM)	*1/*5 *10/*41 *4/*41 *5/*10	1 0.75 0.5 0.25	reduziert	Prämenopausal: Aromatase-Inhibitor plus GnRH-Analoga Postmenopausal: Aromatase-Inhibitor - wenn kontraindiziert Dosissteigerung 40mg/Tag unter TDM-Kontrolle	40 %
Langsamer Metabolisierer (PM)	*4/*4, *4/*5	0	deutlich reduziert - keine	Prämenopausal: Aromatase-Inhibitor plus GnRH-Analoga Postmenopausal: Aromatase-Inhibitor - wenn kontraindiziert Dosissteigerung 40mg/Tag unter TDM-Kontrolle	7 %

Tab. Übersicht der CYP2D6-Metabolisierertypen und Genotyp-basierte Dosisempfehlungen des „Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortiums (CPIC)“

CYP2D6 - Tamoxifen

- während der Tamoxifen-Therapie ist es sinnvoll, die **Wirkstoffspiegel von Tamoxifen & Metaboliten** zu bestimmen
- Bei niedrigen Serumspiegeln der Metabolite ist die CYP2D6-Genotypisierung empfohlen, um die Ursache zu klären



UGT1A1 – Morbus Meulengracht

- durch einen Enzymdefekt wird Bilirubin unzureichend umgebaut und ausgeschieden
- ↑ Bilirubin-Werte (Ikterus)
- Da keine Organe geschädigt werden, haben Menschen mit Morbus Meulengracht eine normale Lebenserwartung

Durch Morbus Meulengracht werden Symptome und Medikamentenunverträglichkeit ausgelöst, was auf andere Erkrankungen und deren Behandlung einen Einfluss haben kann.

- Bei Morbus Meulengracht treten Symptome meist schubartig auf und verschwinden dann wieder. Es kommen seltener auch Symptome vor, wie starke Müdigkeit, Antriebslosigkeit, Konzentrationsstörungen und erhebliche Übelkeit.
- Bei folgenden Medikamenten ist der Einfluss von Morbus Meulengracht bekannt:
Irinotecan (Krebsmittel), **östrogenhaltige Hormone**, **Buprenorphin**, **Anthraquinone**, **Flavonoide** und bei den HIV-Medikamenten **Indinavir** und **Atazanavir**

Untersuchung**rs3064744 *1/*28 (UGT1A1-Gen)****rs4148323 *1/*6 (UGT1A1-Gen)****Ergebnis*****1/*28*****1/*1**

UGT1A1*1/*28 (Intermediär Metabolisierertyp IM)

Der Patient ist heterozygoter Träger des UGT1A1*28-Allels.

Das UGT1A1*6-Allel liegt **n i c h t** vor.

Diese genetische Konstellation geht mit einer leicht reduzierten UGT1A1-Enzymaktivität einher. Es besteht daher ein leicht erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen, eine Anpassung der Initialdosis ist jedoch nicht indiziert.

Da unabhängig davon weitere Faktoren (z.B. Alter, seltene UGT1A1-Allele, Arzneimittelinteraktionen) Einfluss auf die Irinotecan-Verträglichkeit haben können, wird empfohlen, die in der Fachinformation aufgeführten Überwachungsmaßnahmen zu beachten.

UDP Glucuronosyltransferase UGT1A1

UGT1A1 ist das Hauptenzym für die Deaktivierung des zytotoxisch wirksamen Metaboliten SN-38

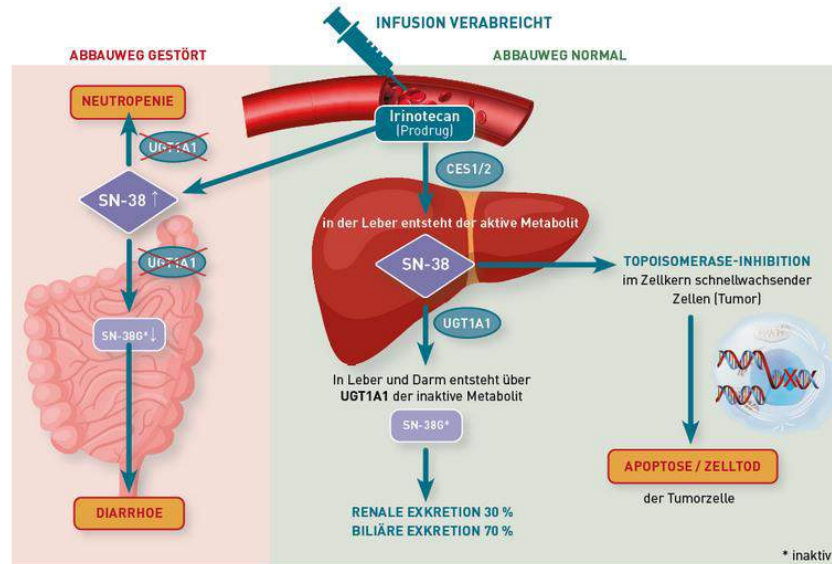


Abb. 1 Metabolismus von Irinotecan (stark vereinfacht)

Tab. 1 Übersicht der UGT1A1-Metabolisierertypen und Genotyp-basierte Dosisempfehlungen der „The Royal Dutch Pharmacists Association - Pharmacogenetics Working Group (DPWG)“

Phänotyp	Genotyp	Enzymaktivität	Empfehlung Irinotecan	Frequenz Europäer
Normaler Metabolisierer (NM)	*1/*1	normal	Therapiebeginn mit normaler Initialdosis	13 %
Intermediärer Metabolisierer (IM)	*1/*6 *1/*28	reduziert	Therapiebeginn mit normaler Initialdosis	46 %
Langsamer Metabolisierer (PM)	*6/*6 *6/*28 *28/*28	deutlich reduziert	Therapiebeginn mit 70% der Initialdosis, bei guter Verträglichkeit Dosissteigerung in Abhängigkeit der Neutrophilenzahl	41 %

- Irinotecan ist ein Zytostatikum, das zur Behandlung des fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms und des kleinzelligen Lungenkarzinoms eingesetzt wird
- Der aktive Metabolit von Irinotecan induziert zellzyklusabhängig einen „programmierten Zelltod“ (Apoptose) bei sich schnell teilenden Tumorzellen
- Es hemmt selektiv das Enzym Topoisomerase I, welches am Kopiervorgang von DNA beteiligt ist und somit für die Bildung neuer Zellen essentiell ist
- Durch die Blockade werden die Tumorzellen daran gehindert, sich zu vermehren und sterben schließlich ab. Betroffen sind auch alle anderen Zellen, die sich schnell teilen (Schleimhautzellen)

UGT1A1 - Paracetamol

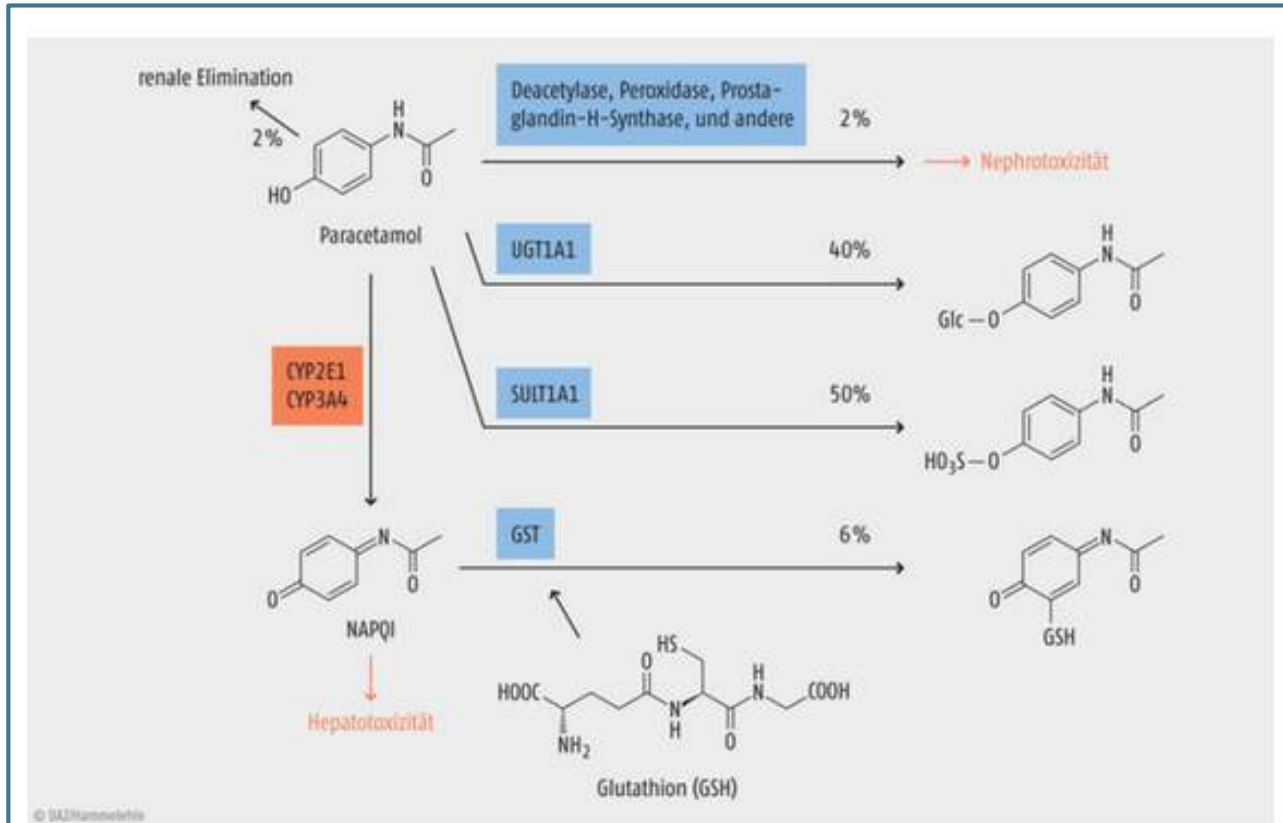


Abb.: Abbauege von Paracetamol. Normalerweise macht der Metabolismus über Sulfonyltransferasen (SULT) und UDP-Glucuronosyltransferasen (UGT) etwa 90 Prozent aus, der Metabolismus über Cytochrom P450 und Glutathion-S-Transferasen (GST) hingegen nur sechs Prozent. Bei einer Überdosierung von Paracetamol kann der Metabolit N-Acetyl-p-Benzoquinonimin (NAPQI) die Leber schädigen.

TPMT- Thiopurinmethyltransferase

- TPMT metabolisiert Thiopurine (z.B. **Azathioprin**, **Mercaptopurin** (6-MP), **Thioguanin** (6-TG)) und ist ein entscheidender Faktor zur Inaktivierung zytotoxischer Verbindungen
- Varianten im *TPMT*-Gen sind mit TPMT-Defizienz assoziiert, wodurch es zur Myelosuppression mit tödlichem Ausgang kommen kann
- Die FDA hat den Zusammenhang zwischen Enzymaktivität, Genotyp und Dosierung in die **Warnhinweise** der Arzneimittelinformation aufgenommen.

Azathioprin	–	Immunsuppressivum
Mercaptopurin	–	Purin-Antagonist, ALL-Behandlung
Thioguanin	-	Purin-Antagonist, ALL - und AML - Behandlung

TPMT- Thiopurinmethyltransferase

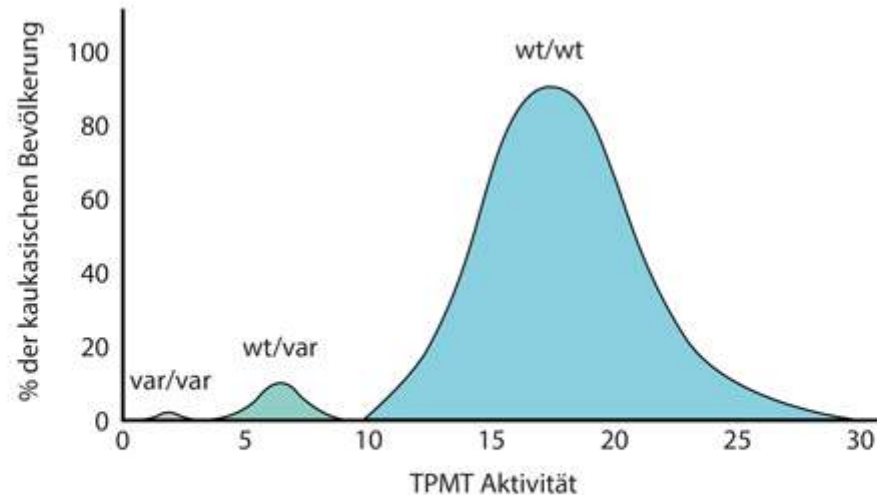


Abb.: Häufigkeitsverteilung der TPMT-Enzymaktivitäten in der kaukasischen Bevölkerung (mod. n. Eichelbaum et al, Annu Rev Med 57:119, 2006). Schnelle Metabolisierer (TPMT-Wildtyp oder sog. TPMT*1-Allel) haben eine deutlich höhere Enzymaktivität als intermediäre (heterozygote Anlageträger für TPMT-Defizienz) und langsame (homozygote Anlageträger) Metabolisierer.

Azathioprin	–	Immunsuppressivum
Mercaptothiopurin	–	Purin-Antagonist, ALL-Behandlung
Thioguanin	-	Purin-Antagonist, ALL - und AML - Behandlung

TPMT- Thiopurinmethyltransferase

Nachweis genetischer Polymorphismen

TPMT - *1/*3C (reduz.) - reduzierte Aktivität

Mit den vorliegenden Genpolymorphismen sind die dargestellten Enzymaktivitäten assoziiert:

	keine	hom. reduz.	het. reduz.	normal	het. erhöht	hom. erhöht
TPMT			●			

DPYD-Dihydropyrimidin-Dehydrogenase

- (DPD) ist das geschwindigkeitsbestimmende Enzym beim Abbau des Chemotherapeutikums **5-Fluorouracil** (5-FU) und dessen Prodrugs
- Circa 80% der zugeführten 5-FU-Dosis werden über DPD verstoffwechselt.
- Patienten mit pathogenen Varianten im *DPYD*-Gen tragen ein erhöhtes Risiko, schwere Toxizitäten unter 5-FU-Therapie zu entwickeln
- Bei Patienten mit diesem Krankheitsbild ist eine Chemotherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) und dessen Prodrugs kontraindiziert

5-Fluorouracil – Zytostatikum

DPYD-Dihydropyrimidin-Dehydrogenase

Untersuchung	Ergebnis
DPD-Genotypisierung	
c.1905+1 G/A Genotyp	G/G
c.1679 T/C Genotyp	T/T
c.2846 A/T Genotyp	A/A
c.1236 G/A HapB3 Genotyp	G/A

Interpretation:

Nachweis einer 5-Fluorouracil (5-FU) bzw. Capecitabin Intoleranz bei geplanter Chemotherapie.

Heterozygoter Nachweis der c.1236 G>A (rs56038477)-Variante.

Das heterozygote Vorliegen dieser genetischen Variante geht mit einer 25%ige Reduktion der DPYD-Enzymaktivität und wird mit einem Aktivitäts-Score von 1,5 beschrieben.

CYP2C8-Genanalyse (Paclitaxel)

- Das Enzym CYP2C8 ist wesentlich am Metabolismus des Chemotherapeutikums **Paclitaxel** beteiligt. Varianten im *CYP2C8*-Gen können zu einer reduzierten Enzymaktivität führen
- Das **CYP2C8*3-Allel** führt zu einer Verminderung der Enzymaktivität auf bis zu 15% des Normwerts
- Ca. 13% der kaukasischen Bevölkerungsgruppe sind heterozygot, etwa 1,7% homozygot für das *CYP2C8*3*-Allel.
- In beiden Fällen können **Toxizitäten** bei Therapie mit Paclitaxel auftreten
- Die Bestimmung des *CYP2C8*-Genotyps vor Therapiebeginn eröffnet die Möglichkeit einer individuellen Dosisanpassung von Paclitaxel sowie die Vermeidung von Nebenwirkungen

Paclitaxel – Zytostatikum

Nachweis genetischer Polymorphismen

CYP2C8 - *3/*3 (PM) - deutlich reduzierte Aktivität

Mit den vorliegenden Genpolymorphismen sind die dargestellten Enzymaktivitäten assoziiert:


Nachweis genetischer Polymorphismen

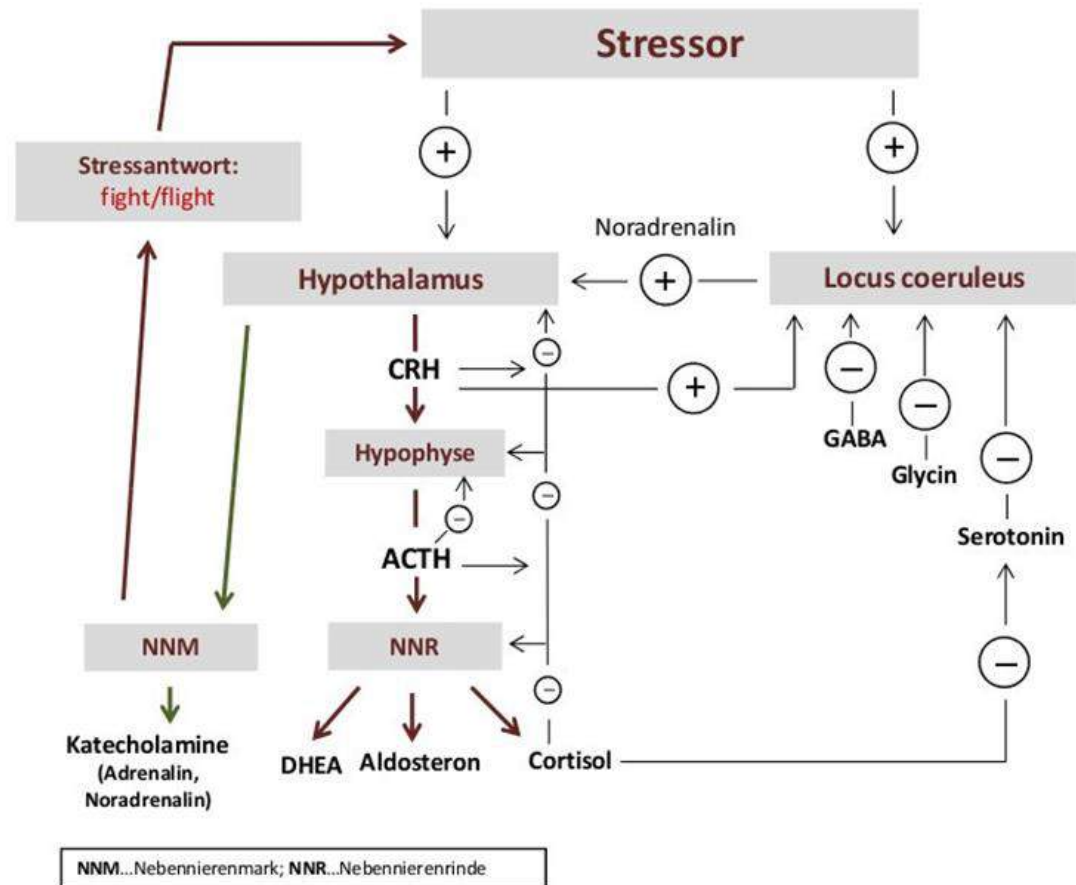
TPMT - *1/*3C (reduz.) - reduzierte Aktivität

Mit den vorliegenden Genpolymorphismen sind die dargestellten Enzymaktivitäten assoziiert:



Was hat Neurostress mit Genetik zu tun?

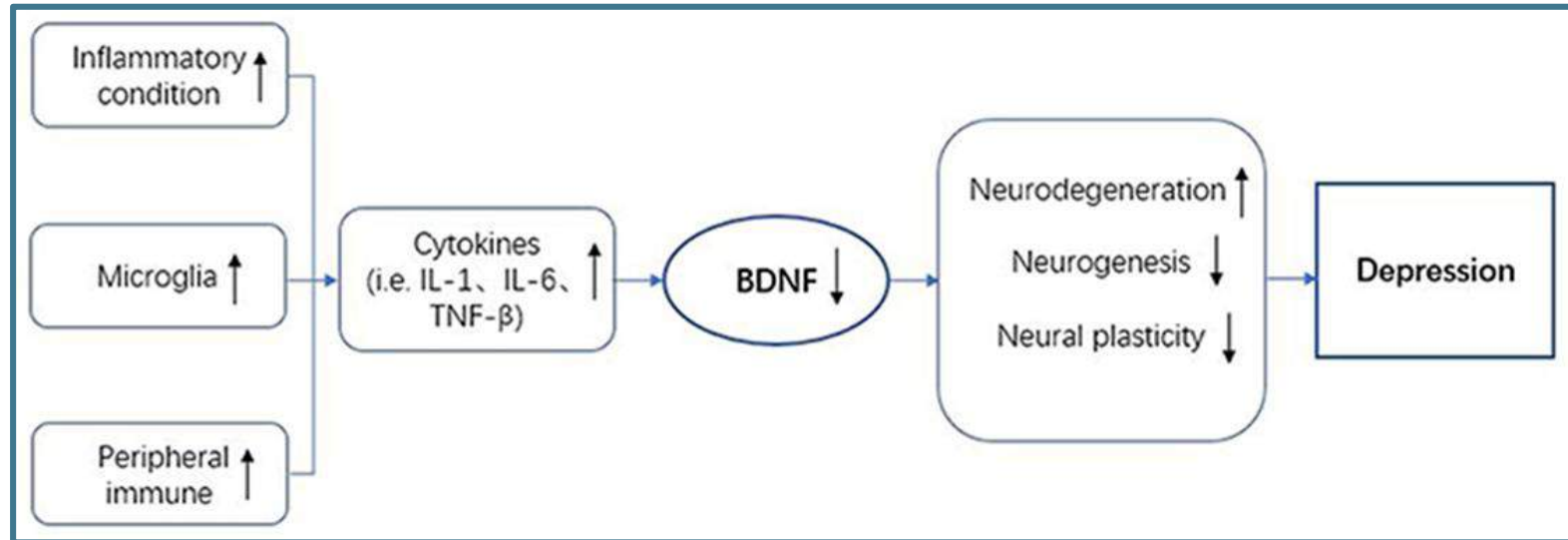
Die neuroendokrine Stressantwort ist genetisch prädisponiert



BDNF - Brain-derived neurotrophic factor

- ein Protein, das im Gehirn synthetisiert und im Zentralnervensystem (ZNS) und im peripheren Nervensystem weit verbreitet ist
- Es fördert Überleben, Wachstum, Differenzierung und Entwicklung von **Neuronen** und spielt eine entscheidende Rolle bei der neuronalen Struktur und funktionellen Plastizität (wichtig für Langzeitgedächtnis und abstraktes Denken)
- Viele Human- und Tierstudien haben die engen Verbindungen zwischen BDNF und dem Auftreten verschiedener Krankheiten wie Schizophrenie, Alzheimer-Krankheit, Stimmungsstörungen und Parkinson-Krankheit dargestellt
- pathologische Veränderungen in Gehirnbereichen, die mit **Depressionen** assoziiert sind, hängen eng mit der Herunterregulierung der BDNF-Expression zusammen
- **Chronischer Stress, silent inflammation und Depression ↓ BDNF Expression**

BDNF - Brain-derived neurotrophic factor



Untersuchung

Ergebnis

BDNF Val66Met-Polymorphismus

Val/Val

Weibliche Träger des nachgewiesenen Genotyps Val/Val zeigten in einer Studie keine erhöhte Ausschüttung von Cortisol in Antwort auf einen definierten Stressreiz (Shalev et al., Psychoneuroendocrinology 2009).

Männliche Träger des nachgewiesenen Genotyps Val/Val reagierten in einer Studie mit einer erhöhten Cortisol-Ausschüttung auf einen definierten Stressreiz (Alexander et al., Psychoneuroendocrinology 2010). Dies weist auf eine Hyperreaktivität der neuroendokrinen Stressachse hin.

BDNF - Brain-derived neurotrophic factor

Untersuchung

BDNF Val66Met-Polymorphismus

Ergebnis

Met/Met

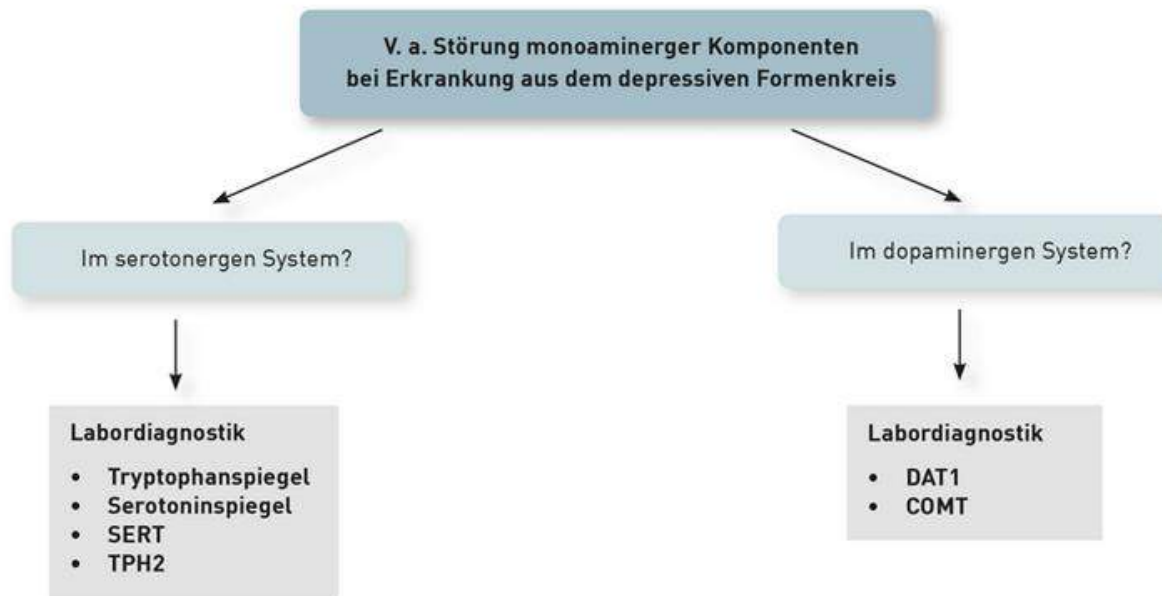
Weibliche Träger eines Met-Allels reagierten in einer Studie mit einer erhöhten Cortisol-Ausschüttung auf einen definierten Stressreiz (Shalev et al., Psychoneuroendocrinology 2010).

Dies weist auf eine Hyperreaktivität der neuroendokrinen Stressachse hin

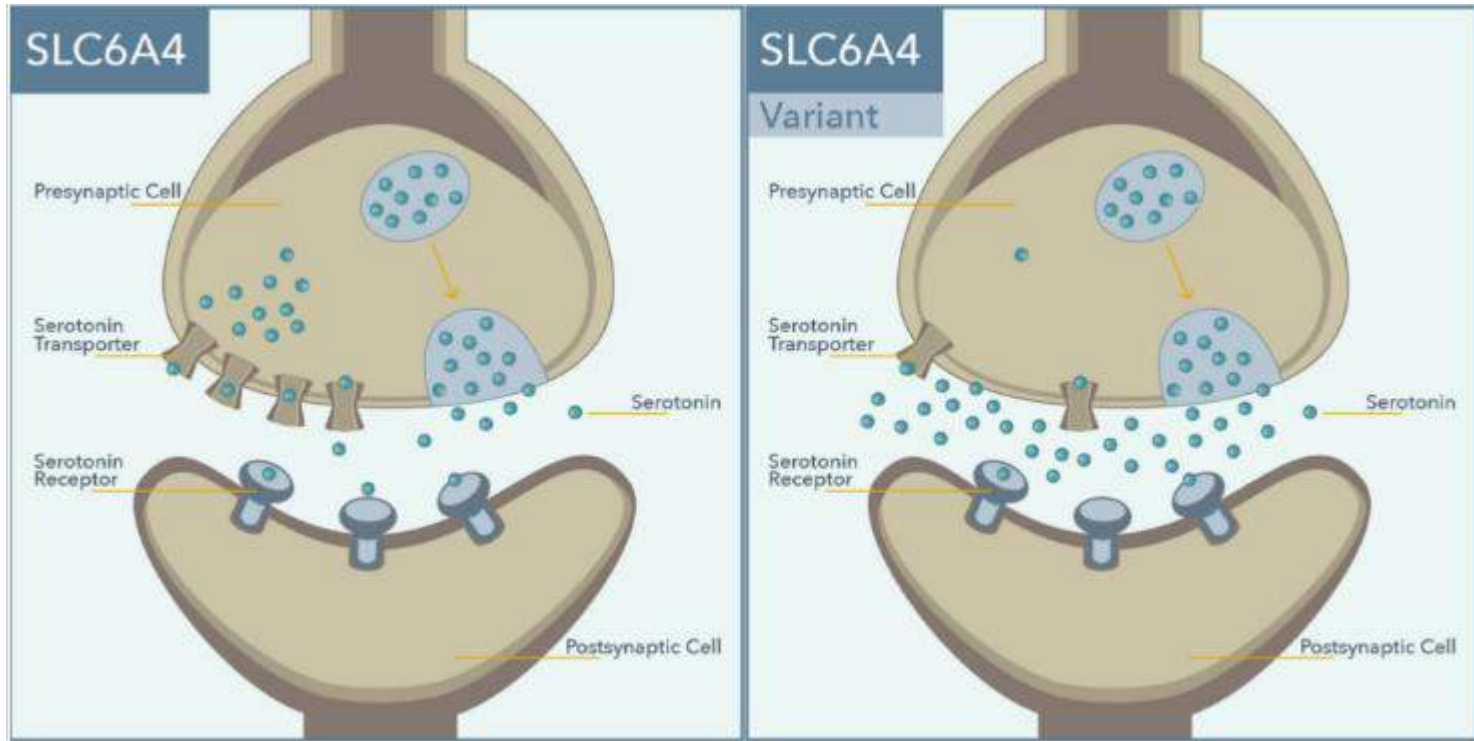
Männliche Träger eines Met-Allels zeigten in einer Studie keine erhöhte Ausschüttung von Cortisol in Antwort auf einen definierten Stressreiz (Alexander et al., Psychoneuroendocrinology 2010).

Neuroendokrine Stressantwort

Laborparameter	Physiol. Funktion
Tryptophan im Plasma	Ausgangssubstanz des Serotonins
Serotonin im Serum	Botenstoff
SERT (Promoter-Variante)	Serotonintransport
TPH2 (G1463A-Mutation)	Serotoninsynthese
DAT1 (3'UTR-Variante)	Dopamintransport
COMT (Val158Met-Variante)	Inaktivierung des Dopamins



SERT = Serotonintransporter



Transportiert Serotonin von der Synapse zurück ins Neuron

SSRIs hemmen diesen Rezeptor

SERT = Serotonintransporter

- Indikationen für die Untersuchung:
- Verdacht auf Serotonin-assoziierte psychische Symptomatik trotz normalen Serotoninspiegels
- Verdacht auf funktionelle Serotonindefizienz bei andauernder und anderweitig nicht klassifizierbarer Chronic-Fatigue-Symptomatik, Antriebslosigkeit, Stimmungseinengung, Verlust der affektiven Resonanz, Angst und Schlafstörungen.
- **1. Vor Beginn der Medikation mit SSRI**
- zur Unterstützung der Wahl eines erfolgversprechenden Wirkstoffes
- zur Abschätzung der Zeitspanne bis zum Wirkungseintritt eines SSRI`s
- **2. Bei erfolgloser Medikation mit SSRI**
- als Anhaltspunkt zur Unterscheidung zwischen verzögerter Antwort und genetisch bedingten Non-Respondern

Serot. Transp.-Variante	SSRI - Effekt
L / L	"normal"
L / K	verzögertes Ansprechen
K / K	verzögertes Ansprechen, schlechtere Wirksamkeit

SERT = Serotonintransporter

Untersuchung

Serotonin-Transp.-Promoter PCR

Ergebnis

K/L

Der Patient ist heterozygoter Träger der K-Variante des Serotonin-Transporter-Promoters.

Diese genetische Konstellation ist mit einem verzögerten Wirkungseintritt selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) assoziiert.

Die Chancen des Patienten auf eine SSRI-Therapie anzusprechen sind - nach einer verlängerten Latenzzeit - statistisch gesehen nicht beeinträchtigt.

Eine Studie weist jedoch darauf hin, dass Träger des Genotyps K/L eher von einer Therapie mit Trizyklika oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmern profitieren könnten.

SERT = Serotonintransporter

- Die häufigsten Publikationen betreffen das Gen für den Serotonintransporter (SERT)
- Während das s Allel mit Angststörungen assoziiert beschrieben wurde
- wird dem l Allel mit einer erhöhten Genexpression eine Assoziation mit Impulsivitätssteigerung zugeschrieben
- In mehreren Untersuchungen wurden sowohl positive als auch negative Befunde hinsichtlich einer Assoziation von SERT zu ADHS beschrieben

Neuroendokrine Stressantwort

Laborparameter	Physiol. Funktion
Tryptophan im Plasma	Ausgangssubstanz des Serotonins
Serotonin im Serum	Botenstoff
SERT (Promoter-Variante)	Serotonintransport
TPH2 (G1463A-Mutation)	Serotoninsynthese
→ DAT1 (3'UTR-Variante)	Dopamintransport
COMT (Val158Met-Variante)	Inaktivierung des Dopamins

V. a. Störung monoaminener Komponenten
bei Erkrankung aus dem depressiven Formenkreis

Im serotonergen System?

Labordiagnostik

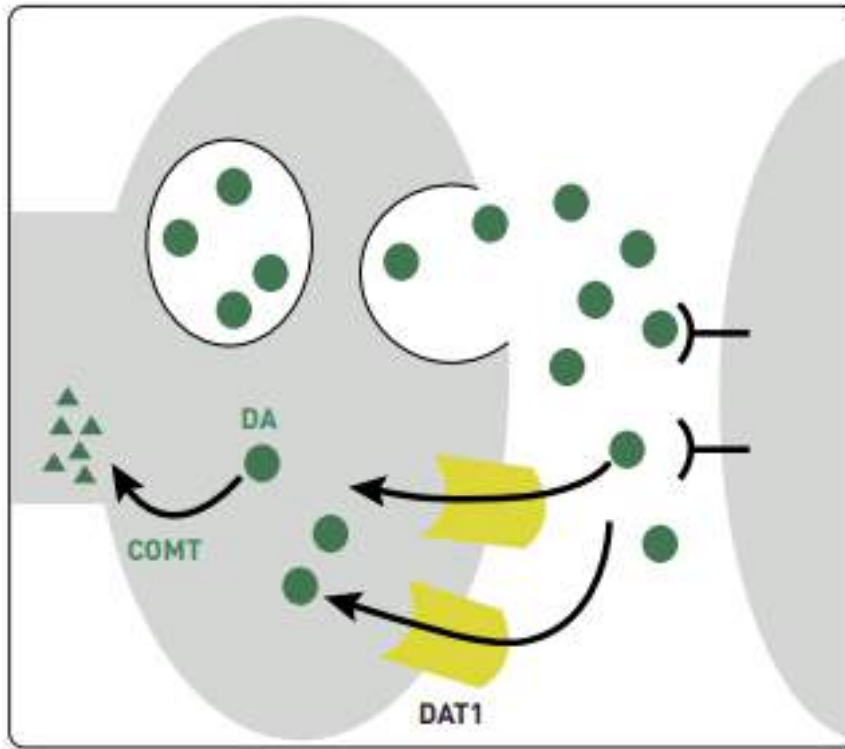
- Tryptophanspiegel
- Serotoninspiegel
- SERT
- TPH2

Im dopaminergen System?

Labordiagnostik


- DAT1
- COMT

DAT = Dopamintransporter



- Der Dopamintransporter DAT transportiert das ausgeschüttete Dopamin zurück in die Nervenzelle
- Kokain blockiert 60 – 70 % des DAT → Hochgefühl
- COMT baut u.a. Dopamin unterschiedlich schnell ab

Dopaminwirkung

- 
- Botenstoff des Glücks
 - Belohnung
 - Motivation
 - Gedächtnis
 - Bewegungskoordination

 - Sucht
 - Stimmungsschwankungen

Assoziiert mit:

- ADHS
 - Hyperaktivität
 - Belohnungssensitivität
 - Suchtverhalten
-
- Der Dopamintransporter bringt den im Gehirn freigesetzten Botenstoff Dopamin zurück in die Nervenzelle, wo er bis zur nächsten Freisetzung gelagert wird
 - Verschiedene Untersuchungen weisen darauf hin, dass der Dopaminstoffwechsel und möglicherweise auch die Funktion des Dopamintransporters bei ADHS-Patienten verändert sind
 - Methylphenidat, der am häufigsten verschriebene Wirkstoff bei der ADHS, bindet an den Dopamintransporter und blockiert ihn. Der genaue Wirkmechanismus von Methylphenidat ist jedoch noch nicht vollkommen aufgeklärt

DAT = Dopamintransporter

Untersuchung

Dopamin-Transporter 1 (DAT1)

Der Patient ist homozygoter Träger von 9 Wiederholungen der variablen Region im Promoter des Dopamin-Transporter 1-Gens (DAT).

Die nachgewiesene genetische Konstellation ist nach einer Studie mit einem verzögerten Ansprechen auf verschiedene Antidepressiva assoziiert (z.B. Mirtazapin und Trizyklika; Kirchheiner et al., 2007).

Der Genotyp 9/9 korreliert nach einer Meta-Analyse nicht statistisch signifikant mit häufigerem Auftreten depressiver Erkrankungen (Lopez-Leon et al., 2008).

Ergebnis

Genotyp 9/9

COMT Catechol-O-Methyltransferase

- Abbau von Katecholaminen
- Das Enzym katalysiert den Transfer einer Methylgruppe vom Donator S-Adenosylmethionin zu Katecholaminen (Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin)
- Zu wenig als auch ein Überschuss an Dopamin beeinträchtigt die Leistungen des präfrontalen Kortex
- Ca. 25% der Menschen der kaukasischen Bevölkerung tragen eine Genvariante, die zu einer reduzierten Aktivität der COMT Enzyme führt
- COMT inaktiviert, neben Katecholaminen auch katecholaminerge Medikamente wie Amphetamine, Methyldopa, Epinephrin
- Der COMT Polymorphismus hat Einfluss auf antipsychotische Therapien insbesondere bei Therapie mit einigen Wirkstoffen der Serotoninwieder-aufnahmehemmer (SSRI)

COMT Catechol-O-Methyltransferase

Untersuchung

COMT-V158M-Genotyp

Ergebnis

Met/Met **Slow**

Der Patient ist homozygoter Träger der Met-Variante des COMT-Gens.

Diese genetische Konstellation geht mit einer reduzierten COMT-Enzymaktivität und einem verlangsamten Abbau von Katecholaminen (Dopamin, Noradrenalin, Adrenalin) einher.

Studien assoziieren den hier nachgewiesenen Genotyp sowohl mit einer gesteigerten kognitiven Leistungsfähigkeit als auch mit einer geringeren Stressbelastbarkeit (Goldman et al., 2005). Es ist beschrieben, dass die dauerhaft erhöhte Leistung der Träger des Met/Met-Genotyps in ein Erschöpfungssyndrom münden kann.

COMT Catechol-O-Methyltransferase

Vorteile einer geminderten COMT-Aktivität:

Eine verringerte COMT-Aktivität hat nicht nur Nachteile: die betroffenen Menschen verfügen häufig über eine hohe geistige und körperliche Leistungsfähigkeit und große Ausdauer. Sie verfügen über eine schnelle Auffassungsgabe, ihre Sinneswahrnehmung ist allgemein gesteigert. Häufig sind sie sportlich aktiv, jedoch selten in Teamsportarten. Oft sind sie ungeduldig, rastlos oder auch schnell aufbrausend

Nachteile einer geminderten COMT-Aktivität:

Menschen mit verringerter COMT-Aktivität können sich schlecht entspannen, sie erholen sich eher durch sportliche Aktivitäten. Oft haben sie ein geringeres Schlafbedürfnis, häufig sogar Schlafstörungen. Ihr Verbrauch an Mikronährstoffen ist erhöht, so dass es hier leichter zu Mangelzuständen kommen kann.

COMT Catechol-O-Methyltransferase

Untersuchung

COMT-V158M-Genotyp

Ergebnis

Val/Val **Fast**

Der Patient ist homozygoter Träger der Val-Variante des COMT-Gens. Diese genetische Konstellation geht mit einer 3-4fach erhöhten COMT-Enzymaktivität einher. Träger dieses Genotyps bauen daher Katecholamine beschleunigt ab.

Bei Trägern der Val-Variante des COMT-Gens wird eine durchschnittlich höhere Belastbarkeit bei Stress beobachtet (Mier et al., Molecular Psychiatry, 2009).

MAO-A Monoaminoxidase

Abbau von:

- Dopamin
- Adrenalin
- Noradrenalin
- Melatonin
- Serotonin
- Bei der oxidativen Desaminierung von Katecholaminen durch **MAO** entsteht Wasserstoffperoxid. Wasserstoffperoxid erzeugt in katecholaminergen oder Katecholamin abbauenden Zellen oxidativen Stress

Untersuchung**Ergebnis****MAOA-Gen (30bp-VNTR)****HIGH****Fast**

Der Patient trägt ein High-Allel der Monoaminoxidase A (Genotyp 4R/4R). Dieser Genotyp geht mit einer hohen Expression des MAOA-Enzyms und einem effizienten Abbau seiner Substrate (Katecholamine und andere Monoamine) einher.

Untersuchung**Ergebnis****MAOA-Gen (30bp-VNTR)****LOW****Slow**

Die Patientin trägt zwei Low-Allele der Monoaminoxidase A (Genotyp 3R/3R).

Dieser Genotyp geht mit einer niedrigen Synthese des MAOA-Enzyms und einem langsamen Abbau seiner Substrate (Katecholamine und andere Monoamine) einher.

COMT + MAOA

Östrogen und Testosteron – die stärksten Modulatoren von COMT und MAO

- die Geschlechtshormone sind die stärksten epigenetischen Modulatoren der Bildung von COMT und MAO: Östrogen hemmt die Bildung, Testosteron beschleunigt sie.
- Vor dem Hintergrund der möglichen Nebenwirkungen einer Hormontherapie sollte man sich darüber im Klaren sein
- Frauen und Männer sollten sich gerade bei Beginn, aber auch im Verlauf einer Hormontherapie darüber bewusst sein, dass diese emotionalen Veränderungen zur Folge haben kann, wie z.B. innere Unruhe, Angst bis hin zu Panikattacken auf der einen und depressive Verstimmungen bis hin zur Auslösung einer schweren Depression zur Folge haben kann.
- Diese unerwünschten Nebenwirkungen erklären sich wesentlich durch die unterschiedliche Genetik von COMT und MAO

COMT + MAOA

Untersuchung	Ergebnis	
COMT-V158M-Genotyp	Val/Val	Fast
MAOA-Gen (30bp-VNTR)	HIGH	Fast

Gesamtbeurteilung - neuroendokrine Stressachse:

Anhand der vorliegenden Genotypen ist ein effizienter Katecholamin-Abbau sowohl durch COMT als auch durch MAOA zu erwarten. Insgesamt ist daher die Geschwindigkeit des Katecholamin-Abbaus als hoch einzuschätzen.

Eine erhöhte Ausschüttung der Stresshormone Cortisol und ACTH ist mit dieser genetischen Konstellation nicht assoziiert (Jabbi et al., Molecular Psychiatry 2007).

COMT + MAOA

Untersuchung

COMT-V158M-Genotyp

MAOA-Gen (30bp-VNTR)

Ergebnis

Met/Met

Slow

LOW

Slow

Gesamtbeurteilung - neuroendokrine Stressachse:

Anhand der vorliegenden Genotypen ist zu erwarten, dass Katecholamine sowohl durch COMT als auch durch MAOA verzögert abgebaut werden. Insgesamt ist daher der Katecholamin-Abbau als deutlich verlangsamt einzuschätzen.

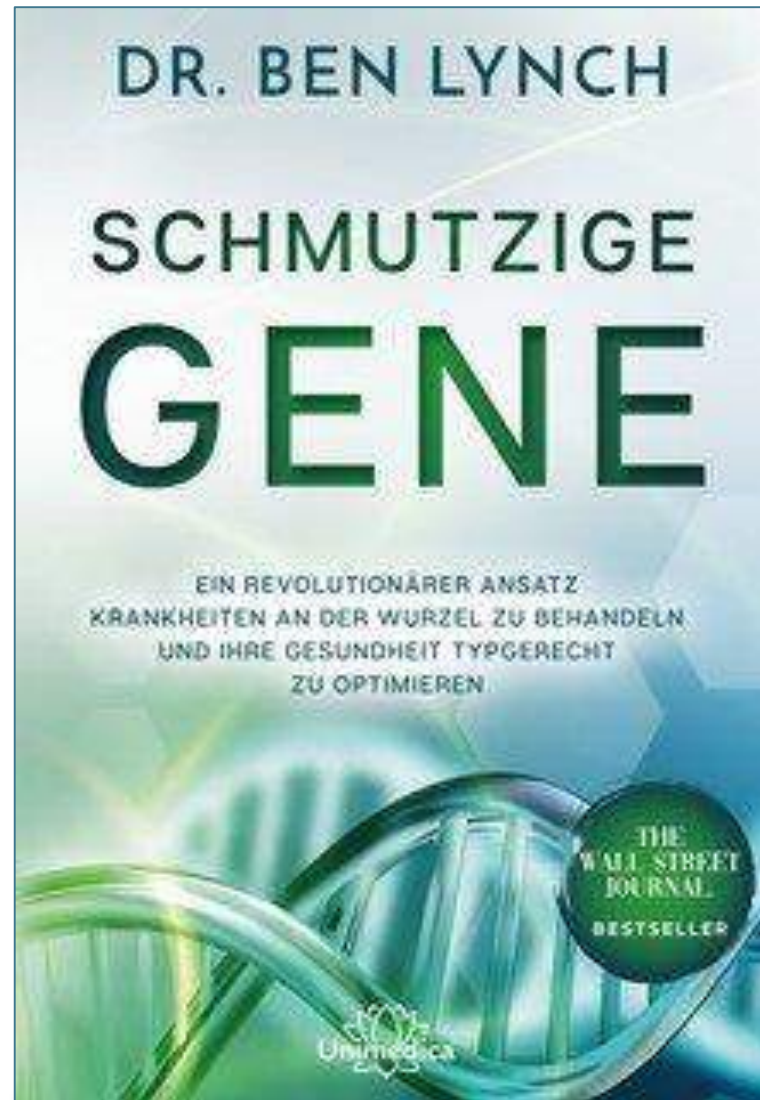
Mit dieser genetischen Konstellation ist eine erhöhte Ausschüttung der Stresshormone Cortisol und ACTH assoziiert (Jabbi et al., Molecular Psychiatry 2007).

Take home message


- Was rein kommt muss auch wieder raus
- Besonders bei unerklärlichen Symptomen / Medikamentenwirkungen kann die Genetik weiter helfen
- Menschen haben unterschiedliche Entgiftungsmöglichkeiten, sie zu kennen ist wichtig um an entsprechenden Stellen die Gifte zu meiden
(GSTs, Nat2, GPX, SOD)
- Erst die Phase 2 Entgiftung optimieren, bevor die Phase 1 angeregt wird
- Medikamente werden von jedem Menschen unterschiedlich verstoffwechselt
- Besonders vor Chemo- oder Tamoxifentherapie sollten die genetischen Polymorphismen bekannt sein um die Dosis anpassen zu können

- Auch die Psyche ist von genetischen Polymorphismen beeinflusst, daher ist ein vorsichtiger Umgang mit Hormonen und Mikronährstoffen angeraten!!!

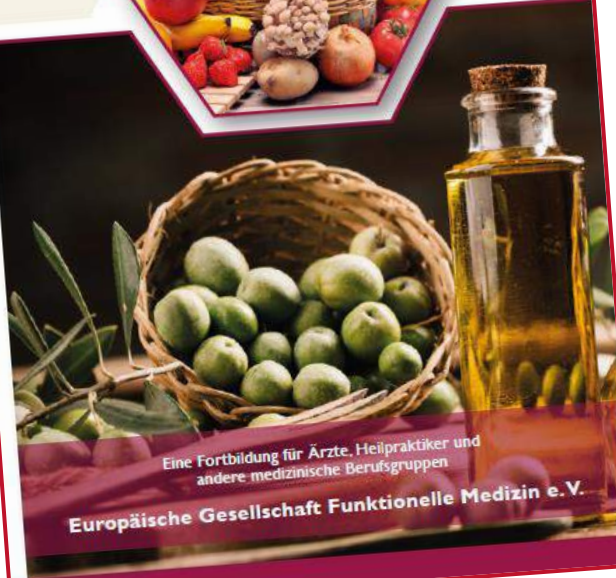
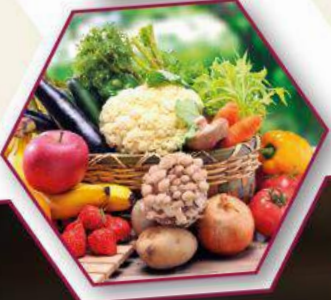

Dirty Genes



www.EGFM.eu


 **2023**

Vertiefungsseminar
Orthomolekulare Medizin
01. - 04. Juni 2023 in Potsdam






Eine Fortbildung für Ärzte, Heilpraktiker und andere medizinische Berufsgruppen
Europäische Gesellschaft Funktionelle Medizin e.V.



 **2023**

Vertiefungsseminar
Genetik
12. - 15. Oktober 2023
in Zell am Ziller / AUSTRIA



Eine Fortbildung für Ärzte, Heilpraktiker und andere medizinische Berufsgruppen
Europäische Gesellschaft Funktionelle Medizin e.V.