

Genetische risicofactoren



Vroegtijdig predisposities ontdekken
en erop inspelen



Genetische risicofactoren

Vroegtijdig predisposities ontdekken
en erop inspelen

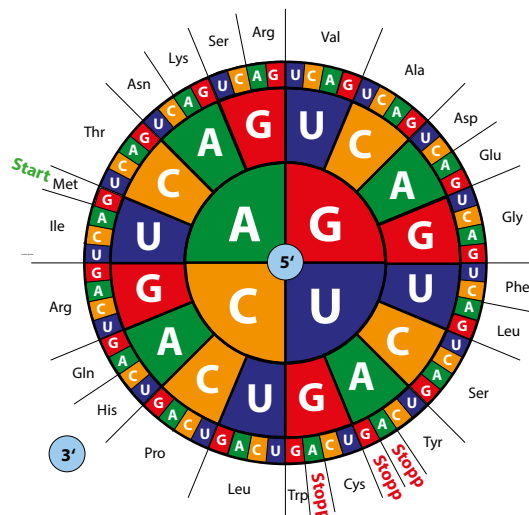
- Hoe verschillend we er ook uitzien en hoe verschillend we ons ook gedragen, we zijn toch nagenoeg identiek. Circa **99,9 %** van de nucleotide-bouwstenen van de mens komen overeen. De resterende **0,1 %** van de 6,4 miljard DNA-basen-paren vormen de individuele **gensequentie** van elk mens. Er bestaan meer dan 10 miljoen variaties daarvan, de zogenaamde **polymorfismen**, die bij iedereen verschillend zijn. Deze variaties kunnen worden geassocieerd met gezondheidsproblemen. Het gaat hierbij niet om determinisme, maar om **predisposities**. Het genetische programma kan niet worden veranderd. Wel is het mogelijk om deze te beïnvloeden en zodoende ziekterisico's te minimaliseren of **symptomen te verminderen**.

DNA – de genetische bouwtekening

In de kern, de nucleus, van elke gezonde cel bevinden zich 23 chromosoomparen, d.w.z. 46 chromosomen - 44 autosomen en twee geslachtschromosomen (heterosomen). Elk chromosoom bevat honderden tot duizenden genen. Deze genen zijn stukjes DNA (desoxyribosenucleïnezuur), die elk een specifieke code hebben voor een specifiek eiwit. De basen van DNA zijn adenine (A), cytosine (C), guanine (G) en thymine (T). Drie DNA-basen (= een triplet, ook wel codon genoemd) komen overeen met één aminozuur in een eiwit. Daarbij kunnen basistripletten met verschillende structuren soms overeenkomen met hetzelfde aminozuur. Een bijzonder kenmerk is dat de DNA-base thymine binnen het mRNA, een boodschapper(messenger)-RNA, wordt vervangen door de base uracil (U). Met de 4 verschillende basen kunnen er in een triplet dus ($4 \times 4 \times 4 =$) 64 combinaties gemaakt worden.* De volgorde van de basen in DNA bepaalt de volgorde van aminozuren in een eiwit en daarmee de eigenschappen ervan. (Verschillende basencombinaties kunnen soms de code zijn voor één aminozuur, zie de afbeelding van binnen naar buiten.) Alle bouwtekeningen voor het menselijk lichaam zitten in het DNA.

Omdat de enzymen van het lichaam uit eiwitten bestaan, worden juist die vaak beïnvloed door het optreden van een variant in de betreffende code. Dit kunnen allelen zijn, variaties op één bepaalde plaats (locus) in het gen (haarkleur van moeder, haarkleur van vader), maar ook individuele mutaties. Mutaties kunnen ook hele groepen van mensen beïnvloeden. Wanneer zo'n mutatie bij meer dan 1 % van de bevolking voorkomt, worden dit single nucleotide polymorphisms (SNP's) genoemd. Een polymorfisme beïnvloedt één enkele nucleotide, dat wil zeggen een enkele base, op een specifieke plaats in het genoom. Deze varianten, die in één of meerdere genen kunnen voorkomen, zijn deels erfelijk. Andere kunnen echter spontaan ontstaan (bijvoorbeeld door omgevingsinvloeden). De mutaties kunnen gelijke allelen (homozygoot) of verschillende allelen (heterozygoot) tot gevolg hebben. Kennis van genetische factoren is niet alleen baanbrekend voor de ontwikkeling en het begrip van veel ziektebeelden, maar vooral voor de daaropvolgende therapieën.

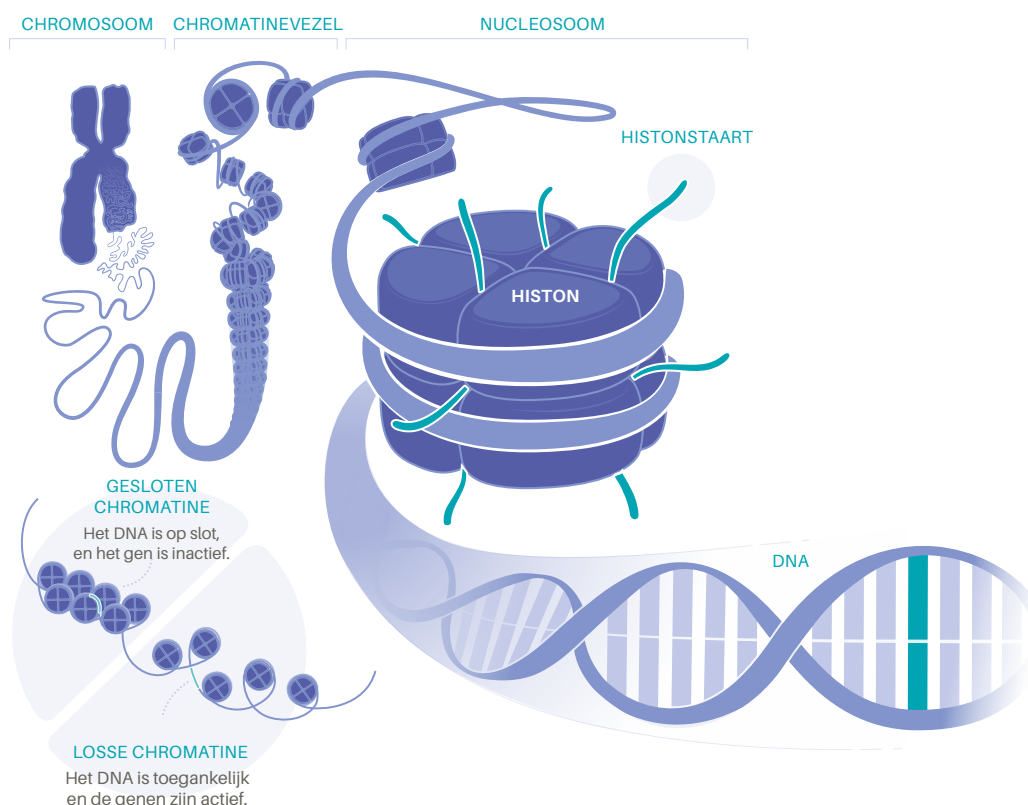
Ingrijpen in het genotype en het veranderen van het genetische programma voor therapeutische doeleinden is (nog) niet mogelijk.



* **3-Permutatie, per base is er keuze uit 4 mogelijkheden** = {A, C, G, T} of {A, C, G, U}

Epigenetica – Hoe we onze “genetica” kunnen beïnvloeden

Hier gaat de epigenetica een rol spelen. Genexpressie en realisatie van het fenotype kunnen worden beïnvloed (negatief en positief) – zonder een verandering in de DNA-sequentie. Fenotype is de verzameling van waarneembare eigenschappen van een individu op basis van het genetische programma (genotype). Het begrip epigenetica werd in 1942 geïntroduceerd door de ontwikkelingsbioloog Conrad Hal Waddington. Hij wilde begrijpen hoe het fenotype zich anders kan ontwikkelen terwijl het genotype, ofwel de DNA sequentie, constant blijft. Epigenetica betreft nu de chemische modificaties van DNA en histonen. Deze modificaties beïnvloeden de chromatinestructuur, genexpressie en gevoeligheid voor mutaties. Deze moleculaire signaalroutes spelen op hun beurt ook een belangrijke rol bij ontwikkeling en differentiatie. Maar ook bij kanker, metabolisme, veroudering, neurale functies en gedrag, en bij het immuunsysteem. Tegenwoordig is het onmogelijk om biologie en geneeskunde voor te stellen zonder epigenetica, er zijn en worden diepgaande ontdekkingen gedaan. Ook kunnen er hierdoor nieuwe therapeutische benaderingen worden verwacht. De scheikunde, de genetica zelf, de immunologie, de oncologie, de gerontologie en de neurowetenschappen profiteren van het epigenetische perspectief. Dankzij verbeterde technische middelen wordt het epigenoom (chemische modificatie van DNA en histon-eiwitten) steeds beter begrepen. Epigenetica is nu een van de meest innovatieve gebieden in het biomedisch onderzoek. [1]



biovis biedt verschillende genprofielen om de genetische uitrusting van een patiënt te onderzoeken in relatie tot een specifieke vraag. Er moet worden benadrukt dat de resultaten interpretatie behoeven. Geen enkele mutatie leidt deterministisch tot de ontwikkeling van een ziekte. Het zijn predisposities of aanleg die evidence-based wijzen op een verhoogd risico op het optreden van een ziekte. Causale verbanden worden zelden vermeld in de studies die we gebruiken. In verreweg de meeste gevallen zeggen de uitslagen alleen, dat genmutaties in het geanalyseerde cohort geassocieerd zijn met een verhoogd of verlaagd risico op het optreden van bepaalde ziekten.

Profiel epigenetica: Healthy Aging

Celveroudering is een proces dat veel moleculaire mechanismen omvat. Daarbij is de situatie rondom de methylering en de lengte van de telomeren van bijzonder belang. Daarnaast hebben epigenetische modificaties via miRNA's en het functioneren van de mitochondriën invloed op de cellulaire veranderingen bij het verouderen. Aangevoerd is dat bij veroudering de algehele methylering van het DNA afneemt. Deze methyleringsstatus (DNA-stabiliteit / LINE-1) wordt in de analyse onderzocht. Maar ook wordt er gekeken naar specifieke methyleringsplaatsen voor veroudering en ontstekingen. Hieruit volgt welke factoren bijdragen aan versnelde veroudering. Op basis daarvan kan men dan passende tegenmaatregelen nemen.

De lengte van de telomeren wordt al geruime tijd als een indicator van de verouderingstoestand van de cel, ofwel het DNA, gezien. Deze telomeren, de speciale uiteinden van de DNA-strengen, worden bij elke celdelingscyclus korter en ze zijn onderhevig aan invloeden van buitenaf. Kortom, de veroudering wordt versterkt door milieutoxines, stress, lichamelijke inactiviteit, roken, voeding, zwaarlijvigheid, chronische ziekten en ontstekingsziekten. Al deze factoren spelen ook een rol bij het ontstaan van de moderne beschavingsziekten.

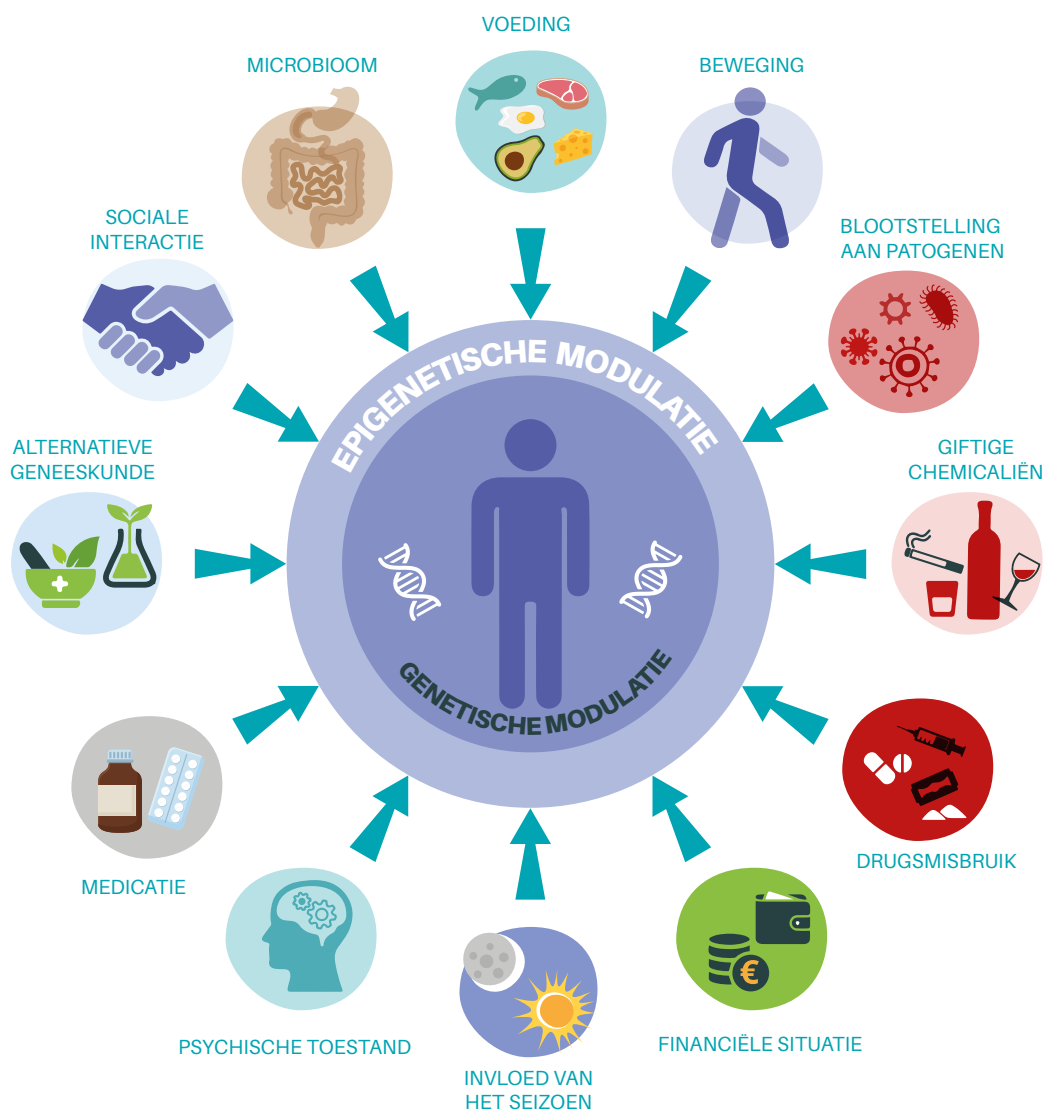
Profiel epigenetica: Metabolic Health

Gebrek aan lichaamsbeweging, obesitas, stress, slechte voeding en onderliggende ontstekingen zijn wijdverspreid in de huidige samenleving en leiden in toenemende mate tot chronische ziekten in het metabolische en cardiovasculaire systeem. Epigenetische markers (miRNA's en methyleringspatronen) kunnen hier worden gebruikt om risicofactoren of latente pathologische aandoeningen te herkennen en te starten met de juiste interventies.

Profiel epigenetica: Sport en training

Epigenetica houdt zich bezig met de mogelijkheden om genetische expressies te beïnvloeden. Verschillende mechanismen zoals methylering, histonmodificatie en miRNA-expressie bepalen of genen getranscribeerd worden of niet, en of informatie vertaald kan worden met behulp van mRNA's. Verschillende onderzoeken hebben een significante invloed aangetoond van fysieke training en voedingsgedrag op

verschillende moleculaire mechanismen van fysieke prestaties en regulatie. Met name de expressie van sommige miRNA's was onderhevig aan duidelijke veranderingen tijdens en na de interventie. Ongeacht het fitnessniveau kunnen de miRNA's in dit profiel worden gebruikt om relevante metabolische routes te beoordelen.



Profiel epigenetica: Stress-monitor

De frequentie van acute en chronische stress en stressgerelateerde ziekten is de afgelopen jaren gestaag toegenomen. Voortdurende stress veroorzaakt door werk, het dagelijks leven of chronische ziekte leidt steeds vaker tot verstoringen in immunogene, hormonale en neuronale systemen. In dit profiel worden verschillende miRNA's bepaald die betrokken zijn bij stressregulatie. Aan de hand daarvan wordt een overzicht gegeven van de huidige stresssituatie van het lichaam en het risico op stressgerelateerde secundaire ziekten.



Genetische profielen

Basisprofiel

De gemiddelde leeftijd van de bevolking in westerse welvarende landen neemt voortdurend toe. Het aandeel van de oudere bevolking boven de 65 jaar zal in Duitsland stijgen van 21 % (2012) tot 29 % in 2030. [2] Deze zogenaamde demografische verandering is een gevolg van de toegenomen levensverwachting door medische vooruitgang, verbeterde hygiëne en goede voeding, evenals het lage geboortecijfer. Hoe positief het ook is dat mensen een hogere leeftijd bereiken, het ongewenste gevolg is een toename van chronische multimorbiditeit. De afname van het fysieke regeneratievermogen en een verhoogd ziekterisico gaan ook hand in hand met het ouder worden, ook al kent elke arts patiënten uit zijn praktijk die op 90-jarige leeftijd aan marathons deelnemen. Het feit dat mensen op verschillende wijze verouderen is voor een niet onbelangrijk deel te wijten aan iemands genetische basis - naast de levensstijl. In ons basisprofiel worden 14 genvarianten in 12 genen onderzocht om het eigen regeneratieve vermogen van het lichaam te beoordelen, ziekterisico's in te schatten en therapieën voor chronische ziekten te optimaliseren. Het profiel stelt de arts ook in staat om de patiënt te adviseren over zinvolle veranderingen in levensstijl, d.w.z. om de triade van voeding, lichaamsbeweging en ontspanning anders te organiseren. Daarnaast kunnen vitamine- en mineralensupplementen worden aanbevolen.

Gen	Pathogenese bij aanwezigheid van een risicoallel
APOC3	Hoge cholesterol- en triglyceridespiegel Verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen en NASH Verhoogd risico op verhoogde bloedglucosewaarden (vooral kritiek bij bekende diabetes)
APOA5	Verhoogde triglyceride Verhoogd risico op metabool syndroom Verhoogd risico op vroege cardiovasculaire aandoeningen zoals hartinfarct en beroerte
APOE	Verstoorde vetstofwisseling E2/E2: hoge cholesterol- en triglyceridespiegels, verhoogd risico op arthrogene aandoeningen E4: hoge cholesterolspiegels, verhoogd cardiovasculair risico, verhoogd risico op ziekte van Alzheimer

APOA1	Slaat vet opnamelijk op de buik op Verhoogd risico op metabool syndroom Verhoogd risico op insulineresistentie
PPARG	Verhoogd risico op diabetes mellitus Verhoogd cardiovasculair risico Moeite met afvallen
MCM6/LCT	Verhoogd risico op lactose-intolerantie Verhoogde BMI
CYP1A2	Stoornissen van leverontgiftig, fase 1 Betrokken bij het oxidatieve metabolisme van bijv. paracetamol, estradiol, lidocaine, naproxen, sommige neuroleptica en antidepressiva (bijv. amitriptyline, imipramine, zolmitriptan), fluoroquinolanan antibiotica, enz. Stimulerende middelen zijn bijzonder problematisch: De dosering van bepaalde medicijnen moet mogelijk worden verhoogd voor rokers Bij verhoogd koffiegebruik daarentegen soms lagere doseringen Verhoogd risico op o.a. longkanker
MTHFR	Verlaagde folaatspiegels Verhoogde homocysteïnespiegels Verhoogd risico op hart- en vaatziekten
COMT	AA = Met/Met → lagere COMT-enzymactiviteit = 'piekeraar' Hogere dopaminewaarden Lagere pijndrempel Verhoogde gevoeligheid voor stress en slaapstoornissen, maar efficiëntere informatieverwerking Medicatie wordt in sommige gevallen langzamer afgebroken Onvoldoende afbraak van catechol-oestrogenen Verhoogd risico op oestrogeenafhankelijke tumoren Verhoogd risico op bloeddrukschommelingen Verhoogd risico op hoge homocysteïnespiegels en coronaire hartziekten GG = Val/Val → hogere COMT-enzymactiviteit = 'krijger/vechter' Lagere dopaminespiegels Hogere pijndrempel Betere stressbestendigheid
VDR	Verminderde calciumabsorptie uit de darm Lagere vitamine D-receptoractiviteit Lagere cellulaire vitamine D-receptordichtheid Slechtere respons van 1,25 OH Vit. D → 'therapieresistentie' Geassocieerd met laag botmineraalweefsel Verhoogd risico op osteoporose
GSTM1	Stoornissen van leverontgiftig, fase 2 Ophoping van exogene stoffen en toxines Hoog verbruik van gereduceerd glutathion Verhoogd risico op allergieën en astma
IL6	CC : lage IL-6 spiegel Bij overgewicht verhoogd risico op verhoogde bloeddruk, insulineresistentie en arthrogene dyslipidemie Risico op afstoting van transplantaten Verhoogd risico op arteriosclerose Verhoogd risico op parodontitis Verhoogd risico op de ziekte van Alzheimer Verhoogd risico op spierblessures door inspanning GG : verhoogde IL-6 spiegel Risico op verhoogde CRP waarden Hogere PAI-1 activiteit Verhoogd risico op type 2 diabetes Bij vrouwen eventueel verhoogt risico op endometriose Bij optredende coronaire hartziekten en beroerte verhoogd risico op fulminanter verloop

Detox-profiel

Het detox-profiel analyseert 19 genvarianten in 14 genen bij patiënten die gediagnosticeerd zijn met ontgiftingsstoornissen, gebrek aan energie, vermoeidheid, allergieën en atopische ziekten (type 1 allergieën) zoals hooikoorts, bronchiale astma en neurodermitis. Wat is detoxificatie (ontgiftiging) nu precies? Tijdens de stofwisseling komen in het lichaam stoffen vrij die slecht oplosbaar zijn in water en daarom niet direct kunnen worden uitgescheiden via de urine of ontlasting, bijvoorbeeld galpigmenten en steroidhormonen. Deze stoffen worden gezamenlijk 'endobiotica' genoemd. Daarnaast neemt het organisme al duizenden jaren natuurlijke, mogelijk toxische stoffen op met voedsel. Sinds ongeveer 200 jaar worden daar door de mens gemaakte chemische stoffen aan toegevoegd: conserveringsmiddelen, pesticiden, herbiciden en geneesmiddelen. Deze exogeen toegediende stoffen worden gezamenlijk 'xenobiotica' genoemd. Een ophoping van deze endo- en xenobiotica in het lichaam is schadelijk voor de gezondheid en kan zelfs tot de dood leiden. In de loop van de evolutie hebben levende organismen daarom stofwisselingsprocessen ontwikkeld die chemische processen gebruiken om moeilijk of onmogelijk uit te scheiden stoffen om te zetten (transformeren) in uitscheidbare stoffen: Dit staat bekend als 'biotransformatie'. In principe omvat biotransformatie processen voor de omzetting van lipofiele of hydrofobe stoffen in meer hydrofiele stoffen, waardoor uitscheiding via de urine of gal mogelijk is. Ontgiftiging wordt daarom gezien als het metaboliseren van endo- en xenobiotica door biotransformatie, gevolgd door hun uitscheiding.

Er wordt onderscheid gemaakt tussen drie fasen, waarvan er hier twee relevant zijn: In fase 1 worden stoffen gemodificeerd door de toevoeging van functionele groepen, met name door de toevoeging van hydroxylgroepen via oxidatie-/reductiemechanismen. De hydroxylering wordt grotendeels uitgevoerd door enzymen uit de cytochroom P450-familie. De gemodificeerde stoffen zijn enerzijds beter oplosbaar in water (hydrofiel) en anderzijds gemakkelijker chemisch te modificeren via conjugatiereacties op de OH-groepen ('reactiever'). De resulterende tussenproducten zijn echter soms giftiger dan de uitgangsstoffen. De mechanismen van fase 2 zijn hoofdzakelijk conjugatiereacties. De endo-/xenobiotica worden gekoppeld ('geconjugueerd') aan wateroplosbare moleculaire structuren via functionele groepen (bijv. op de OH-groepen die eerder door oxidoreductases in fase 1 zijn ingebracht). De 'reactieve' metabolieten die in fase I worden gevormd, worden daarbij omgezet in niet-reactieve metabolieten. Vervolgens kunnen ze worden uitgescheiden via de nieren of de gal. Dit zijn met name conjugatie (a) met glucuronzuur ('glucuronidatie'), (b) met sulfaatresiduen ('sulfatie'), (c) met acetylresiduen ('acetylactie'), (d) met aminozuren (in het bijzonder met glycine) en e) met methylgroepen ('methylering'). Cytochroom P450-enzymen spelen een belangrijke rol in de biotransformatie van geneesmiddelen: ruim 50 % van de 200 meest voorgeschreven geneesmiddelen wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450-enzymen waardoor hun werking en bijwerkingen worden beïnvloed. Dit feit is sinds het begin van de jaren 1960 de belangrijkste drijfveer geweest voor onderzoek naar biotransformatie. [3]

Gen	Pathogenese bij aanwezigheid van een risicoallel
APOE	Verstoorde vetstofwisseling E2/E2 : hoge cholesterol- en triglyceridespiegels, verhoogd risico op arthrogene aandoeningen E4 : hoge cholesterolspiegels, verhoogd cardiovasculair risico, verhoogd risico op ziekte van Alzheimer
COMT	AA = Met/Met → lagere COMT-enzymactiviteit = 'piekeraar' Hogere dopaminewaarden Lagere pijndrempel Verhoogde gevoeligheid voor stress en slaapstoornissen, maar efficiëntere informatieverwerking Medicatie wordt in sommige gevallen langzamer afgebroken Onvoldoende afbraak van catechol-oestrogenen Verhoogd risico op oestrogeenafhankelijke tumoren Verhoogd risico op bloeddrukschommelingen Verhoogd risico op hoge homocysteïnespiegels en coronaire hartziekten GG = Val/Val → hogere COMT-enzymactiviteit = 'krijger/vechter' Lagere dopaminespiegels Hogere pijndrempel Betere stressbestendigheid
CYP1A1 CYP1A2	Stoornissen van leverontgiftiging, fase 1 Betrokken bij het oxidatieve metabolisme van bijv. paracetamol, estradiol, lidocaine, naproxen, sommige neuroleptica en antidepressiva (bijv. amitriptyline, imipramine, zolmitripan), fluoroquinolananalgetica, enz. Stimulerende middelen zijn bijzonder problematisch: De dosering van bepaalde medicijnen moet mogelijk worden verhoogd voor rokers Bij verhoogd koffiegebruik daarentegen soms lagere doseringen Verhoogd risico op o.a. longkanker
CYP2B6	Stoornissen van de leverontgiftiging, fase 1 Samen met andere CYP's betrokken bij de afbraak van bijvoorbeeld nicotine, maar ook cyclofosfamide, benzo-diazepinen, propofol, bupropion, tramadol, irinotecan, promethazine, ketamine en selegelin
GSTM1 GSTM3 GSTP1 GSTT1	Stoornissen van de leverontgiftiging, fase 2 Betrokken bij het oxidatieve metabolisme van bv. paracetamol, estradiol, lidocaine, naproxen, sommige neuroleptica en antidepressiva (bv. amitriptyline, imipramine, zolmitripan), fluoroquinolananalgetica, enz. Stimulerende middelen zijn bijzonder problematisch: De dosering van bepaalde medicijnen moet mogelijk worden verhoogd voor rokers Bij verhoogd koffiegebruik daarentegen soms lagere doseringen Verhoogd risico op o.a. longkanker
MTHFR	Verlaagde foliumzuurspiegels Verhoogde homocysteïnespiegels Verhoogd risico op hart- en vaatziekten
NAT2	Stoornissen van leverontgiftiging, fase 2 Trage acetylatores: aanzienlijke beperking van de ontgiftiging van koolwaterstoffen Rokers of mensen die zijn blootgesteld aan milieuverontreinigende stoffen: verhoogd risico op blaas-, lever-, borst- en baarmoederhalskanker
OGG1	Beperkt herstel van DNA-schade veroorzaakt door ROS Verhoogd risico op oncologische processen
SOD2	Beperkte antioxidantfunctie, resulterend in mitochondriale schade Verhoogd risico op kanker Verhoogde bloeddruk Verhoogd risico op de ziekte van Alzheimer en Parkinson Verhoogd risico op diabetes mellitus of hartaandoeningen
SULT1A1	Stoornissen in de leverontgiftiging, fase 2 Vertraagde afbraak van veel hormonen, neurotransmitters, medicijnen (waaronder paracetamol, 4-hydroxymoxifen, iodothyronine) en xenobiotische verbindingen Verhoogd risico op borstkanker



Methylerings- en ontgiftingsprofiel

In dit profiel analyseren we 14 genetische markers in 11 genen die invloed hebben op de effectiviteit van de methylerings- en ontgiftingsfunctie. De focus van dit profiel ligt op het methyleringsproces, dat essentieel is voor ontgiftiging. Of een bepaald gen wel of niet tot expressie komt, wordt niet door toeval bepaald. Als een centrale sleutel activeert methylering in het menselijk organisme DNA, RNA, hormonen en neurotransmitters zodat ze hun specifieke taken kunnen vervullen: energieproductie, ontgiftiging, neurotransmitterproductie, hormoon- en stofwisselingsregulatie. Een verstoorde methylering heeft daarom verstrekende gevolgen voor de gezondheid. Methylering speelt een belangrijke rol bij de conjugatie van endo- en xenobiotica met in water oplosbare moleculen tijdens de biotransformatie, d.w.z. de omzetting van stoffen die niet of moeilijk kunnen worden uitgescheiden, in uitscheidbare stoffen. Op deze manier worden reactieve metabolieten gedeactiveerd tot niet-reactieve metabolieten. Ons onderzoek identificeert onder andere de belangrijkste polymorfismen in het MTHFR-gen, die de methylering van homocysteïne blokkeren en daarom worden beschouwd als een risicofactor voor de ontwikkeling van arteriosclerotische vaatziekten. Dit diagnostische profiel vormt ook de basis voor geïndividualiseerde therapeutische aanbevelingen om de methylering en ontgiftiging te optimaliseren. Geestelijke ziekten en ouderdomsziekten kunnen zo effectiever worden behandeld.

Gen	Pathogenese bij aanwezigheid van een risicoallel
APOE	Storingen aan de vetstofwisseling E2/E2: hoge cholesterol- en triglyceridespiegels, verhoogd risico op athrogene aandoeningen E4: hoge cholesterolspiegels, verhoogd cardiovasculair risico, verhoogd risico op ziekte van Alzheimer
BHMT	Verstoord metabolisme van homocysteïne en adrenaline Verlaagde folaatconcentratie Verhoogd risico op neurologische aandoeningen en ADHD
CBS	Verhoogd effect van de homocysteïne-reducerende werking van foliumzuur Verhoogde vatbaarheid voor glutathion-deficiëntie en lage BH4-spiegels Verhoogde vatbaarheid voor verhoogde ammoniakspiegels, verhoogde taurineproductie en verhoogde alfa-ketoglutaatspiegels Mogelijk verhoogd risico op homocystenurie en obesitas

COMT	AA = Met/Met → lagere COMT-enzymactiviteit = 'piekeraar' Hogere dopaminewaarden Lagere pijndrempel Verhoogde gevoeligheid voor stress en slaapstoornissen, maar efficiëntere informatieverwerking Medicatie wordt in sommige gevallen langzamer afgebroken Onvoldoende afbraak van catechol-oestrogenen Verhoogd risico op oestrogeenafhankelijke tumoren Verhoogd risico op bloeddrukschommelingen Verhoogd risico op hoge homocysteïnespiegels en coronaire hartziekten GG = Val/Val → hogere COMT-enzymactiviteit = 'krijger/vechter' Lagere dopaminespiegels Hogere pijndrempel Betere stressbestendigheid
FUT2	GG: aanleg voor lage vitamine B12-spiegel AA: aanleg voor darmdysbiose, verhoogt risico op PDS en coeliaki Verhoogd risico op urineweginfecties, diabetes en aandoeningen aan het ademhalingsstelsel
GSTM1 GSTP1 GSTT1	Stoornissen van leverontgiftiging, fase 2 Ophoping van lichaamsvreemde stoffen en toxines Hoog verbruik van gereduceerd glutathion GSTM1: verhoogd risico op allergieën, astma GSTP1: verhoogd risico op astma, verhoogd risico op borstkanker bij vrouwen GSTT1: verhoogd risico op prostaatkanker
MTHFR	Verlaagde folaatspiegel Verhoogde homocysteïnespiegel Verhoogd risico op hart- en vaatziekten
MTR	Versnelde DNA-methylering, verhoogde behoefte aan vitamine B12 Verhoogd risico op intracellulaire tekorten aan cobalamine Verhoogd risico op prostaatkanker
MTRR	Verhoogd homocysteïnegehalte, verhoogde behoefte aan (gemethyleerde) vitamine B12 Verhoogd risico op intolerantie voor implantaten

Profiel hormoonsubstitutietherapie

In de gynaecologie is een van de belangrijkste vragen of postmenopauzale patiënten wel of geen hormoonsubstitutietherapie (HST) moeten ondergaan. Ernstige bijwerkingen van de therapie, die soms jaren kunnen aanhouden, werden niet verondersteld. Het stopzetten van het grootste hormoontherapie-onderzoek tot nu toe, het Women's Health Initiative (WHI) [4], in 2002 leidde tot een verandering in denken. Er werd een ongunstige risico-batenverhouding gevonden in de combinatietherapie (oestrogeen + progestageen). Zelfs in de mono-therapie met oestrogenen werd een verhoogd risico op beroerte niet gecompenseerd door een verlaagd risico op coronaire hartziekten. De algemene preventieve aanpak werd daarom achterwege gelaten, en hormonale therapie werd alleen gebruikt als er relevante symptomen optraden. Oestrogeensubstitutie of gecombineerde oestrogeen-progestageensubstitutie is een gevestigde behandeling voor symptomen van de menopauze zoals vasomotorische stoornissen, opvliegers, slaapstoornissen en depressieve stemmingen. [5] Er zijn echter individuele risico's op ongewenste bijwerkingen, die onder andere kunnen afhangen van de individuele genetische aanleg. Het profiel hormoonsubstitutietherapie bepaalt deze risico's en maakt het mogelijk de voordelen te beoordelen door 9 genvarianten in 8 genen te analyseren.

Gen	Pathogenese bij aanwezigheid van een risicoallel
COMT	AA = Met/Met → lage COMT-enzymactiviteit = 'piekeraar' Hogere dopaminewaarden Lagere pijndrempel Verhoogde gevoeligheid voor stress en slaapstoornissen, maar efficiëntere informatieverwerking Medicatie wordt in sommige gevallen langzamer afgebroken Onvoldoende afbraak van catechol-oestrogenen Verhoogd risico op oestrogeenafhankelijke tumoren Verhoogd risico op bloeddrukschommelingen Verhoogd risico op hoge homocysteïnespiegels en coronaire hartziekten GG = Val/Val → hogere COMT-enzymactiviteit = 'krijger/vechter' Lagere dopaminespiegels Hogere pijndrempel Betere stressbestendigheid
CYP17A1	Functiestoornissen van hormoonproducerende klieren Verhoogd risico op eierstokcysten, endometriose en PCO Verhoogd risico op borst- en baarmoederkanker Verhoogd risico op hoge bloeddruk en hypokaliëmie
CYP1A1	Stoornissen van leverontgiftiging, fase 1 Betrokken bij het oxidatieve metabolisme van bijv. paracetamol, estradiol, lidocaine, naproxen, sommige neuroleptica en antidepressiva (bijv. amitriptyline, imipramine, zolmitriptan), fluoroquinolananalgetica, enz. Stimulerende middelen zijn bijzonder problematisch: De dosering van bepaalde medicijnen moet mogelijk worden verhoogd voor rokers Bij verhoogd koffiegebruik daarentegen soms lagere doseringen Verhoogd risico op onder andere longkanker en baarmoederhalskanker
CYP1B1	Stoornissen in de hydroxylering van oestrogenen Verminderd risico op borstkanker met HRT
ESR1	Verhoogd risico op osteoporose, borstkanker en neurodegeneratieve ziekten Aanzienlijk verhoogde aanleg voor endometriose en premenstrueel syndroom
GSTM1 GSTT1	Stoornissen van leverontgiftiging, fase 2 Ophoping van lichaamsvreemde stoffen en toxines Hoog verbruik van gereduceerd glutathion Verhoogd risico op allergieën, astma Verhoogd risico op prostaatkanker
SULT1A1	Stoornissen van leverontgiftiging, fase 2 Langzamere afbraak van veel hormonen, neurotransmitters, medicijnen (waaronder paracetamol, 4-hydroxy-ramoxifen, jodothyronine) en xenobiotische verbindingen Verhoogd risico op borstkanker Hogere kans op vervroegde menopauze

Profiel Emotionele status

De emotionele basistoestand van een persoon wordt in niet onbelangrijke mate bepaald door zijn genetische aanleg. Natuurlijk spelen de ervaringen die iemand in zijn leven heeft opgedaan (vooral in zijn kindertijd) ook een belangrijke rol. In dit opzicht heeft het salutogenese-onderzoek van socioloog Aaron Antonovsky aangetoond dat veerkracht, zelfs bij traumatische ervaringen en de middelen om ermee om te gaan, geïndividualiseerd zijn. [6] Als socioloog keek Antonovsky naar sociale parameters. Genetisch onderzoek heeft echter aangetoond dat veerkracht niet alleen verworven is, maar ook in de genen zit. [7] 11 polymorfismen in 10 genen die een belangrijke rol spelen in de emotionele basistoestand van een persoon worden geanalyseerd in ons profiel. Predisposities voor depressieve toestanden, emotionele instabiliteit, verslavend gedrag (alcohol, tabak) en angstig en depressief gedrag kunnen zo worden geïdentificeerd.

Gen	Pathogenese bij aanwezigheid van een risicoallel
5HTR2a	Beperkt serotonine-effect Verhoogd risico op depressie en andere depressieve stoornissen, vooral bij kinderen Verhoogd risico op SSRI-geïnduceerde bijwerkingen
BDNF	Neiging tot angststoornissen en depressie Verhoogd risico op suïcidaal gedrag bij depressie Verminderde en vertraagde respons op therapie met serotonine-heropnameremmers (SSRI's)
COMT	AA = Met/Met → lagere COMT-enzymactiviteit = 'piekeraar' Hogere dopaminewaarden Lagere pijndrempel Verhoogde gevoeligheid voor stress en slaapstoornissen, maar efficiëntere informatieverwerking Medicatie wordt in sommige gevallen langzamer afgebroken Onvoldoende afbraak van catechol-oestrogenen Verhoogd risico op oestrogeenafhankelijke tumoren Verhoogd risico op bloeddrukschommelingen Verhoogd risico op hoge homocysteïnespiegels en coronaire hartziekten GG = Val/Val → hogere COMT-enzymactiviteit = 'krijger/vechter' Lagere dopaminespiegels Hogere pijndrempel Betere stressbestendigheid
DRD2	Verhoogd risico op verslavingsgedrag (vooral voor alcohol en nicotine, maar ook andere drugs) Verhoogd risico op bepaalde neuropsychiatrische aandoeningen Verminderd vermogen om te leren van eigen fouten Verhoogde aanleg voor chronische nierziekten, hoge bloeddruk en obesitas
FKBP5	Verhoogd risico op depressie Vaker depressieve episoden Betere respons op antidepressiva, inclusief citalopram
MAO-A	Snelle afbraak van catecholamine, resulterend in een verminderde werkingsduur van belangrijke neurotransmitters in de synaptische spleet Verminderde stressregulatie Verhoogd risico op (ernstige) depressieve stoornissen
MTHFR	Verhoogd risico op depressie Vaker depressieve episoden Betere respons op antidepressiva, inclusief citalopram

SLC6A4 (5HTT/ SERT)	Verstoorde functie van de serotoninetransporter Gebrekkige serotoninespiegel Emotionele instabiliteit Verhoogd risico op angststoornissen en depressieve ziekten Lagere respons op SSRI-therapieën
TPH1 TPH2	Beperkte omzetting van tryptofaan in 5-HTP Verminderde vorming van serotonine TPH1: komt voornamelijk voor in perifere weefsels, stoornissen geassocieerd met prikkelbare darm syndroom en indirect met schizofrenie TPH2: komt voornamelijk voor in de hersenen, verhoogd risico op angststoornissen en ernstige depressieve episodes

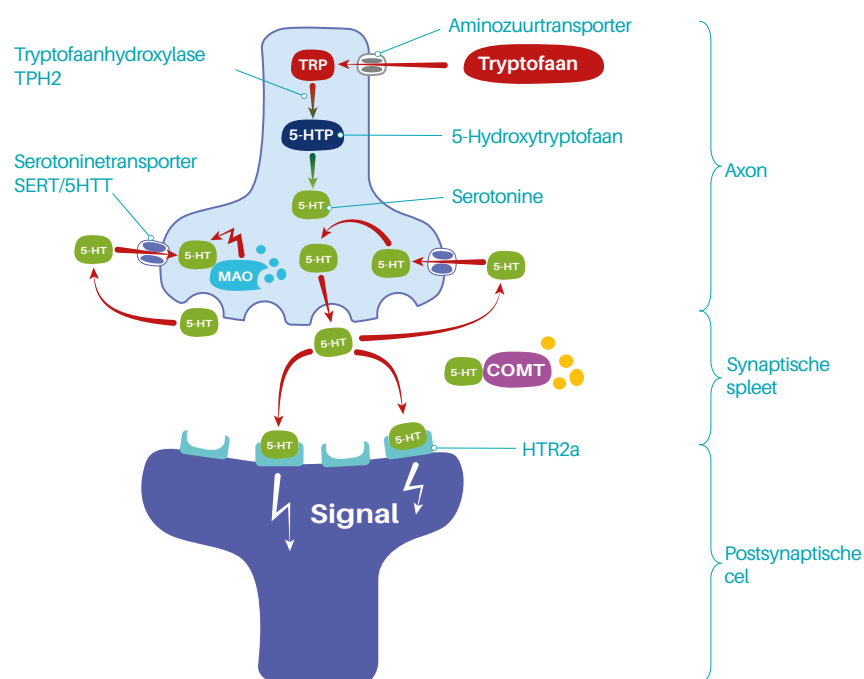
Profiel Depressiegenetica

Volgens schattingen van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) werden in 2015 wereldwijd ongeveer 322 miljoen mensen getroffen door een depressie. [8] Met een duidelijk stijgende trend. In Duitsland werd de jaarlijkse prevalentie in 2016 geschat op ongeveer 5,1 miljoen (18-79 jaar). [9] Ter vergelijking: het IARC schat de wereldwijde 5-jaarsprevalentie van alle soorten kanker op 50,55 miljoen in 2020. [10] Depressie heeft vaak een veel fundamenteelere impact op de levenskwaliteit van patiënten en hun sociale, fysieke en mentale prestaties dan chronische lichamelijke ziekten. Naast vele externe factoren is de genetische component in de ontwikkeling van de ziekte nu onbetwist. Tot nu toe hebben wetenschappers 44 genloci in het genoom kunnen identificeren die in verband worden gebracht met ernstige depressie. [11] De resultaten laten echter ook zien dat iedereen in zijn genetisch materiaal in meer of mindere mate risicovarianten heeft voor het ontwikkelen van depressies. Volgens de huidige bevindingen hangt het voornamelijk van externe invloeden af of de ziekte zich manifesteert of niet. In deze context wordt kennis van genetische predisposities steeds belangrijker, vooral met het oog op nieuwe behandelingsmogelijkheden.

Serotonine (5-HT) is een van de belangrijkste neurotransmitters van het centrale zenuwstelsel (CZS) en speelt een belangrijke rol bij psychiatrische stoornissen. De monoamine is als neurotransmitter en als perifere weefselhormoon betrokken bij verschillende fysiologische processen. [12] Het moduleert bijvoorbeeld de amygdala, die betrokken is bij de emotionele evaluatie van situaties en omgevingsstimuli. De amygdala speelt een bijzonder belangrijke rol in de ontwikkeling van negatieve emoties zoals angst en conditionering door angst. [13] Serotonine werkt ook nauw samen met dopaminerge, cholinerge en GABA-erge neurotransmittersystemen, waardoor het een grote invloed heeft op leer- en geheugenprocessen. [14] Daarnaast oefent serotonine regulerende functies uit op emotioneel en sociaal gedrag, het slaap- waakritme, thermoregulatie, eetlust en seksueel gedrag, en beïnvloedt het de algemene stemming. [15]



Bovendien is een invloed op inter-individuele persoonlijkheidskenmerken vastgesteld. [16] Serotonine regelt via receptoren ook de darmperistaltiek en het gevoel van pijn. Het reguleert ook de afgifte van gal en spijsverteringssappen, evenals de opname van voedselsplitsende producten en beïnvloedt de immuunactiviteit. Wetenschappelijke studies hebben aangetoond dat iemands genetische basis bepaalt hoe intensief serotonine kan werken in het centrale zenuwstelsel.



Ons genprofiel geeft informatie over polymorfismen die de serotonine-pathway beïnvloeden en daarom kunnen worden beschouwd als risicofactoren voor het optreden van depressieve stoornissen in de volgende genen: TPH2-gen (tryptofaan-hydroxylase 2-gen), 5HTT/SERT-gen (serotonine-transporter-gen), 5HTR2a-gen (serotonine-2a-receptor-gen), COMT-gen (catechol-O-methyltransferase-gen) en MAO-A-gen (monoamine-oxidase-gen). Ons profiel wordt aangevuld met een analyse voor een specifiek polymorfisme van het BDNF-gen (brain-derived neurotrophic factor gen), dat ook wordt geassocieerd met depressie en waarvan de productie afhankelijk is van serotonine.

Gen	Pathogenese bij aanwezigheid van een risicoallel
TPH2	Beperkte omzetting van tryptofaan in 5-HTP Verminderde vorming van serotonine Verhoogd risico op angststoornissen en ernstige depressieve episodes
5HTT/SERT	Verstoorde functie van de serotoninetransporter Gebrekkige serotoninespiegel Emotionele instabiliteit Verhoogd risico op angststoornissen en depressieve ziekten Lagere respons op SSRI-therapieën
5HTR2α	Beperkt serotonine-effect Verhoogd risico op depressie en andere depressieve stoornissen, vooral bij kinderen Verhoogd risico op SSRI-geïnduceerde bijwerkingen
COMT	AA = Met/Met → lagere COMT-enzymactiviteit = 'piekeraar' Hogere dopaminewaarden Lagere pijndrempel Verhoogde gevoeligheid voor stress en slaapstoornissen, maar efficiëntere informatieverwerking Medicatie wordt in sommige gevallen langzamer afgebroken Verminderde afbraak van catechol-oestrogenen Verhoogd risico op oestrogeenafhankelijke tumoren Verhoogd risico op bloeddrukschommelingen Verhoogd risico op hoge homocysteïnespiegels en coronaire hartziekten GG = Val/Val → hogere COMT-enzymactiviteit = 'krijger/vechter' Lagere dopaminespiegel Hogere pijndrempel Beter stressbestendigheid
MAO-A	Snelle afbraak van catecholamine, resulterend in verminderde werkingsduur van belangrijke neurotransmitters in de synaptische spleet Verminderde stressregulatie Verhoogd risico op (ernstige) depressieve stoornissen
BDNF	Verhoogd risico op depressie Vaker depressieve episoden Beter respons op antidepressiva, inclusief citalopram

Profiel Oxidatieve stress / Nitrosatieve stress

Reactieve zuurstofdeeltjes (ROS) en reactieve stikstofdeeltjes (RNS) hebben belangrijke fysiologische functies. Als het evenwicht tussen de productie en verwijdering van ROS / RNS echter verstoord raakt en er steeds meer vrije radicalen in het lichaam ontstaan, kunnen cellen zodanig beschadigd raken dat ze afsterven. Lipiden, eiwitten, koolhydraten en DNA kunnen in hun functie worden aangetast. Dit fenomeen is nauw verbonden met een aantal ziekten bij de mens. Volgens wetenschappelijke studies correleren met name deze ziekten met een verhoogde blootstelling aan oxidatieve en nitrosatieve stress: aderverkalking en hart- en vaatziekten, systemische ontstekingsprocessen, diabetes mellitus, kanker, vroegtijdige verouderingsprocessen en neurodegeneratieve aandoeningen zoals ALS (amyotrofische laterale sclerose), de ziekte van Alzheimer en de ziekte van Parkinson. [17] Bovendien lijkt oxidatieve en nitrosatieve stress een rol te spelen in het cardiovasculaire systeem bij ouder wordende mensen. Cardiovasculaire veroudering ziet men terug in verminderde endotheliale functies en myocardprestaties.

Epidemiologische studies geven aan dat het verouderingsproces zelf, zelfs in afwezigheid van andere risicofactoren zoals diabetes, hoge bloeddruk en een hoog cholesterolgehalte, een negatieve invloed heeft op de cardiovasculaire prestaties en zelfs op de morbiditeit. [18] Ons genprofiel identificeert polymorfismen in de volgende genen die de ontwikkeling van oxidatieve en nitrosatieve stress beïnvloeden en beschouwd worden als risicofactoren voor het optreden van overeenkomstige ziekten: NQO1 (NAD(P) H chinon-oxidoreductase-gen), e-NOS/NOS3 (endotheliaal stikstofoxide-synthase-gen), SOD2 (superoxide-dismutase 2-gen), MTHFR (methyleentetrahydrofolaat-reductase-gen) en PON1 (paraoxonase 1-gen).

Gen	Pathogenese bij aanwezigheid van een risicoallel
NQO1	Beperkte ontgiftingscapaciteit, vooral van ROS, chinonen, benzeen en polycyclische aromatische koolwaterstoffen Instabiliteit van p53 Significante beperking van co-enzym Q10 en vitamine K Verhoogd risico op mutagene, carcinogene en cytotoxische processen
eNOS/ NOS3	Verminderde vorming van endotheel-NO Bevordert oxidatieve celschade Verhoogd risico op hart- en vaatziekten, ischemische beroerte en essentiële hypertensie Verhoogd risico op de ziekte van Alzheimer en preclampsie/eclampsie
SOD2	Beperkte antioxidantfunctie, wat resulteert in mitochondriale schade Verhoogd risico op kanker Verhoogde bloeddruk Verhoogd risico op de ziekte van Alzheimer en Parkinson Verhoogd risico op diabetes mellitus of hartaandoeningen
MTHFR	Verlaagde foliumzuurspiegels Verhoogde homocysteïnespiegels Verhoogd risico op hart- en vaatziekten
PON1	Verhoogde oxidatie van LDL Beperkte ontgifting van bijv. organofosfor-insecticiden, neurotoxinen, lactonen (zoals statines), glucuronide geneesmiddelen, thiolactonen, oestrogenen, enz. Verhoogd risico op inflammatoire, arteriosclerotische plaques en hun secundaire ziekten Verhoogd risico op bacteriële infecties, artritis en carcinogene processen Invloed op sommige medicijnen (statines, pilocarpine, enz.), overweeg daarom dosisaanpassing!

Profiel Genetische aanleg voor ontsteking

Ze worden de 'epidemie van de moderne tijd' genoemd - ziekten die gebaseerd zijn op een aanhoudende systemische ontstekingsreactie van het lichaam. Alleen al in Duitsland worden miljoenen mensen getroffen door chronische ontstekingsziekten zoals allergieën, hart- en vaatziekten, reumatische klachten, schildklierziekten, osteoporose, ontstekingen in het maag-darmkanaal en parodontitis. Al in 2010 werd de prevalentie van deze ziekten in westerse welvarende samenlevingen geschat op 5 % - 7 %. [19] Daarom waren en zijn ontstekingsbevorderende mechanismen het doel van intensief wetenschappelijk onderzoek. [20] De individualiteit van mensen komt ook tot uiting in het feit dat hun immuunsysteem heel verschillend reageert op ontstekingsprikkels, zoals bacteriën, antigenen en lichaamsvreemde stoffen. Bepaalde polymorfismen worden geassocieerd met een verhoogde of zelfs overdreven immuunrespons op een overeenkomstige prikkel.



Ons profiel geeft informatie over de vier belangrijkste mutaties van belangrijke ontstekingsbevorderende en -remmende cytokinen, waardoor het een waardevol hulpmiddel is voor profylaxe en therapieplanning. Door het genetische ontstekingsprofiel te bepalen, kunnen patiënten met een verhoogd risico worden geïdentificeerd en individueel worden begeleid met betrekking tot hun therapiemogelijkheden. Kennis van de verhoogde gevoeligheid van een patiënt voor ontstekingen zorgt ook voor een succesvolle behandeling. Onze studie detecteert polymorfismen in de volgende genen: IL-1A (interleukine-1 α), IL-1B (interleukine-1 β), TNFA (tumor necrose factor- α) en IL-1RN (interleukine-1-receptor-antagonist).

Gen	Pathogenese bij aanwezigheid van een risicoallel
IL-1A IL-1B	Inadequate immuunrespons - overmatige ontstekingsreactie Osteoclastactivering - bevordert botresorptie Verhoogd risico op osteoporose en chronische osteomyelitis Verhoogde vatbaarheid voor tussenwervelschijfaandoeningen Verhoogd risico op parodontitis Verhoogd risico op neurodegeneratieve ziekten (vooral ziekte van Alzheimer) Verhoogd risico op reumatoïde artritis
TNF- α	Overmatige ontstekingsreactie Triggert chronische ontstekingsziekten Verhoogt ACTH en cortisol Vermindert de vorming van ATP Verhoogt IDO-activiteit Verhoogt adhesiemoleculen op het vasculaire endotheel Verhoogt pijnperceptie Zet vetzuren vrij Activeert osteoclasten Verhoogd risico op verschillende ziekten, zoals auto-immuunziekten, hart- en vaatziekten, neurodegeneratieve en psychische aandoeningen, insulineresistentie en kanker
IL-1RN	Beperkte regulatorische remming van ontsteking Bevordert chronische progressieve ziekten Verhoogd risico op botbreuken en maagkanker
Polymorfismen van bovenstaande genen verhogen het risico op implantaatverlies van tandheelkundige titanium implantaten 6-voudig	

Genetica van de vitaminen

Vitaminen zijn essentiële voedingsbestanddelen. Ze behoren tot de stoffen die het lichaam niet zelf kan aanmaken om zijn functies in stand te houden. Ze hebben geen energetische waarde, maar essentiële biochemische functies en reacties kunnen alleen worden uitgevoerd of gekatalyseerd als voldoende vitamine-inname gegarandeerd is. Hoewel vitaminetekorten vrij zeldzaam zijn voor de meeste vitaminen in welvarende westerse landen, komen ze vooral veel voor bij chronisch zieken of mensen die afhankelijk zijn van alcohol. Ook patiënten met gastro-intestinale ziekten en een verminderde assimilatie of absorptie worden getroffen. Oudere bevolkingsgroepen hebben ook vitaminetekorten, vooral wat betreft vitamine D en vitamine B12, hoewel deze tekorten vaak subklinisch blijven.

Vaak kunnen onder andere huidveranderingen en neurologische afwijkingen wijzen op een vitamine-tekort. Aan de andere kant kan een overmatige inname van vitaminen ook ziekten veroorzaken, zoals vitamine A-vergiftiging. [21] Het feit dat iemands genetische uitrusting van invloed is op de opname van vitaminen of, omgekeerd, dat de inname van vitaminen van invloed is op de genexpressie, is het onderwerp van onderzoek in nutrigenomics, dat de complexe interacties tussen het genoom en voeding onderzoekt. De effecten van vitamine A en vitamine D op de genexpressie zijn bijvoorbeeld bewezen. Een verband tussen vitamine B12 en DNA-methylering is ook in vivo aangetoond. [22] Dit verband is nu ook bevestigd door klinische studies. [23] Wij analyseren vitamine A, B12 en D in onze profielen.



Vitamine D is zowel een vetoplosbare vitamine die met voedsel wordt ingenomen als de voorloper van een hormoon dat door het lichaam zelf kan worden aangemaakt en structureel is verwant aan cholesterol. Vitamine D helpt het lichaam om calcium en fosfor op te nemen en op te slaan. Beide zijn cruciaal voor de opbouw en het onderhoud van botten. Onderzoek in de afgelopen twintig jaar heeft echter herhaaldelijk voorheen onbekende functies en effecten van de vitamine op bijna alle gebieden van het lichaam aan het licht gebracht. Laboratoriumstudies tonen onder andere aan dat vitamine D de groei van kankercellen vermindert, helpt infecties onder controle te houden en ontstekingen kan verminderen. Een vitamine D-tekort wordt nu niet alleen in verband gebracht met botandoeningen, maar daarnaast met vele andere ziekten. Hieronder vallen reumatoïde artritis, de ziekte van Parkinson, de ziekte van Alzheimer en diabetes. Ondanks deze kennis verspreidt het vitamine D-tekort zich als een wereldwijde epidemie, die zowel ontwikkelingslanden als geïndustrialiseerde landen treft. [24] Dit maakt kennis over de vorming, het metabolisme en het effect van deze vitamine des te belangrijker en is voorwaarde voor gerichte diagnostiek en succesvolle behandeling. Het metabolisme van vitaminen is complex. Genpolymorfismen kunnen dit metabolisme negatief beïnvloeden door de functie van de gecodeerde eiwitten te verhogen, verlagen of zelfs helemaal op te heffen. We analyseren de genen NADSYN, CYP2R1, CYP27B1, VDBP, VDR en CYP24A1 om te bepalen of er een polymorfisme (SNP) aanwezig is.

Gen	Pathogenese bij aanwezigheid van een risicoallel
NADSYN	Verhoogde omzetting van 7-dehydrocholesterol in cholesterol Vitamine D 25 OH-tekort Verhoogd risico op rachitis en osteomalacie
CYP2R1	Verminderde omzetting van vitamine D3 (cholecalciferol) in 25-hydroxyvitamine D3 (calcidiol) Vitamine D 25 OH-tekort Aanzienlijk verminderde opname van mineralen uit de darm
CYP27B1	Verminderde omzetting van 25-hydroxy-vitamine D3 (calcidiol) in actief 1,25-dihydroxy-vitamine D3 (calcitriol) Vitamine D 1,25 OH-tekort Verhoogd risico op multiple sclerose
VDBP	Beperkt vitamine D-transport Beperkte beschikbaarheid in de doelorganen Lage vitamine D-spiegels
VDR	Verminderde calciumabsorptie uit de darm Lagere vitamine D-receptoractiviteit Lagere cellulaire vitamine D-receptordichtheid Slechtere respons van 1,25 OH Vit. D → 'therapieresistentie' Geassocieerd met laag botmineraalweefsel Verhoogd risico op osteoporose C-allel van SNP rs731236: verhoogd risico op MS en de ziekte van Parkinson
CYP24A1	Verminderde vitamine D-affbraak Verhoogde intracellulaire niveaus van actieve 1,25-dihydroxy vitamine D3 (calcitriol) Verhoogde calciumspiegels Calciumafzettingen in de nieren Verhoogd risico op nierstenen

Vitamine B12 is een wateroplosbare vitamine van de B-groep met kobalt als centraal atoom. Vitamine B12 is van centraal belang voor de stofwisseling, vooral voor de synthese van nucleïnezuren, de celdeling, myelinevorming en hematopoëse. Vitamine B12 kan alleen door micro-organismen worden geproduceerd en komt voornamelijk voor in vlees, vis, mosselen, eieren en melk. Vitamine B12-tekort komt vooral voor bij oudere mensen. We onderzoeken twee polymorfismen in het FUT2-gen (rs1047781, rs601338), die worden geassocieerd met verlaagde vitamine B12-spiegels als gevolg van malabsorptie. [25]

Vitamine A is een essentiële, vetoplosbare voedingsstof die onmisbaar is voor tal van biologische processen zoals gezichtsvermogen, immuunfunctie, celdifferentiatie en embryonale ontwikkeling. Vitamine A verwijst naar een groep verbindingen die een vitamine A-werking hebben. Retinol is de centrale actieve vorm. Retinol kan door het menselijk lichaam worden omgezet in andere actieve vormen en worden opgeslagen als retinylesters. Deze zogenaamde voorgevormde vitamine A komt alleen voor in dierlijk voedsel. Planten bevatten een reeks provitamine A-carotenoïden, die in verschillende mate kunnen worden omgezet in vitamine A. De provitamine A die voor de vitamine A-voorziening van de mens het meest belangrijk is, is β -caroteen, omdat dit in hoge mate wordt omgezet in retinol. Provitamine A-carotenoiden zijn niet essentieel, maar zijn van bijzonder belang voor het behoud van een adequate vitamine A-status, vooral in overwegend vegetarische of veganistische diëten. We onderzoeken twee polymorfismen in het BCMO1-gen (rs12934922 en rs7501331), dat β -caroteen symmetrisch splitst in twee moleculen retinal via een dioxygenase-mechanisme. Op deze manier kan het fenotype worden geïdentificeerd dat β -caroteen slecht omzet in retinal. [26] Dit fenotype leidt indirect aan een gebrek aan retinoïnezuur, dat belangrijk is voor de collageenvorming in de huid.

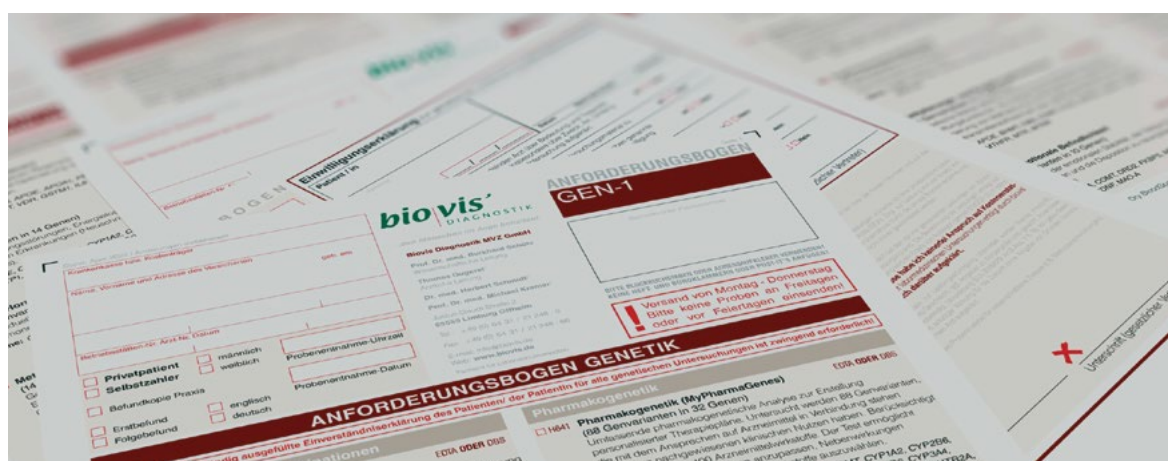
Profiel Farmacogenetica

Mensen reageren verschillend op individuele medicijnen. Zelfs als deze verschillen statistisch kunnen worden afgezwakt, zoals je op elke bijsluiter kunt lezen, kunnen een ontbrekende werking of intolerantie dramatische gevolgen hebben voor een individueel persoon. Farmacogenetica onderzoekt de invloed van genetische kenmerken op de werking en kwaliteit (farmacodynamica), op de snelheid van absorptie, metabolisatie en uitscheiding (farmacokinetica) en op het risico op bijwerkingen zoals overgevoelheidsreacties. [27] Een voorbeeld van een belangrijke farmacogenetische marker is het fase II-enzym thiopurine S-methyltransferase (TPMT), dat een belangrijke rol speelt in de metabolisatie van azathioprine of mercaptopurine. Homozygote dragers van de inactieve TPMT-varianten (1:180 in de Duitse populatie) ontwikkelen leukopenie of zelfs levensbedreigende pancytopenie tijdens een normale dosis azathioprine-behandeling in de context van inflammatoire darmziekten of acute lymfoblastische leukemie bij kinderen. Als er een gebrek aan activiteit van het gen wordt vastgesteld, wordt een verlaging van de begintosis met 90 % aanbevolen. Enzymen van het cytochroom P450-systeem zijn een ander voorbeeld: ze zijn aanzienlijk betrokken bij de metabolisering van antidepressiva en antipsychotica. CYP2D6 en CYP2C19 coderen voor de enzymen voor de metabolisering van tricyclische antidepressiva zoals amitriptyline, nortriptyline of imipramine. Beide genen zijn zeer polymorf. Verschillende varianten kunnen leiden tot een verlies van activiteit, of genduplicatie kan ook leiden tot een toename van activiteit. De gevolgen zijn een gebrekkige

werking of het optreden van bijwerkingen. In het geval van een slechte metabolisatiestatus wordt daarom aanbevolen om over te schakelen op andere klassen geneesmiddelen of de dosis te verlagen. In het geval van genduplicaties wordt aanbevolen om tricyclische middelen te vermijden of de dosis te verhogen. Er zijn ook opvallende voorbeelden op cardiologisch gebied voor veelgebruikte geneesmiddelen zoals het antistollingsmiddel warfarine (VKORC1, CYP2C9) en de bloedplaatjesaggregatieremmer clopidogrel (CYP2C19). Bij trage metaboliseerders verandert de aanbevolen dosis (FDA) van warfarine met een factor 10. In het geval van clopidogrel wordt gediscussieerd over de vraag of CYP2C19 trage metaboliseerders een hoger risico op stenttrombose hebben. [28] Onze uitgebreide farmacogenetische analyse maakt het mogelijk om gepersonaliseerde behandelplannen op te stellen. Er worden 32 genen met 88 polymorfismen onderzocht die verband houden met de respons op geneesmiddelen. Er wordt rekening gehouden met meer dan 100 actieve farmaceutische bestanddelen. De test maakt het mogelijk om de dosering van geneesmiddelen aan te passen, bijwerkingen te vermijden of alternatieve werkzame stoffen te selecteren. De genen worden geanalyseerd met betrekking tot de volgende therapeutische gebieden:

PSYCHIATRIE	PIJNTHERAPIE	ONCOLOGIE	DIABETES	HART EN VATEN
COMT, CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, DRD2, HLA-A, HLA-B, HTR2A, HTR2C, MC4R	ABCB1, COMT, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, OPRM1	ABCB1, CYP2D6, CYP3A4, DPYD, GSTP1, MTHFR, NUDT15, TPMT, UGT1A1	C11orf65/ATM, CYP2C8, CYP2C9, TCF7L2	ABCB1, ABCG2, APOE, CYP2C18, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, F2, F5, MTHFR, SLCO1B1, VKORC1

Relevante geneesmiddelen/actieve ingrediënten bij de therapeutische gebieden zijn:



PSYCHIATRIE

Amisulpride	Clomipramine	Haloperidol	Phenytoïne
Amitriptyline	Clozapine	Illoperidon	Pimozide
Amphetamine	Desipramine	Imipramine	Quetiapine
Aripiprazol	Diazepam	Mirtazapine	Risperidon
Atomoxetine	Donepezil	Nortriptyline	Sertraline
Brexipiprazol	Doxepine	Olanzapine	Tetrabenazine
Brivaracetam	Escitalopram	Oxcarbazepine	Trimipramine
Carbamazepine	Fluoxetine	Paliperidon	Venlafaxine
Citalopram	Fluvoxamine	Paroxetine	Vortioxetine
Clobazam	Galantamine	Perphenazine	Ziprasidon

PIJNTHERAPIE

Carisoprodol	Fentanyl	Meloxicam	Oxycodon
Celecoxib	Flurbiprofen	Methadon	Piroxicam
Codeïne	Ibuprofen	Morfine	Remifentanyl
Diclofenac	Lornoxicam	Naloxon	Sufentanyl

ONCOLOGIE

Cabazitaxel	Epirubicine	Mercaptopurine	Tamoxifen
Capecitabine	Erlotinib	Methotrexaat	Tegafur
Carboplatine	Fluorouracil	Ondansetron	Thioguanine
Cisplatine	Gefitinib	Oxaliplatine	Tropisetron
Cyclofosfamide	Irinotecan	Sunitinib	

DIABETES

Chlorpropamide	Glimepiride	Metformine	Tolbutamide
Glibenclamide	Glipizide	Rosiglitazon	
Gliclazide	Gliquidon	Tolazamide	

HART- EN VAATZIEKTEN

Acenocoumarol	Digoxine	Digoxine	Rivaroxaban
Acetylsalicylzuur	Flecainide	Flecainide	Rosuvastatine
Atorvastatine	Losartan	Losartan	Simvastatine
Clopidogrel	Metoprolol	Metoprolol	Warfarine

Literatuurvermelding:

- [1] Lehmann I. 471. Bedeutung der Epigenetik bei Krankheiten und Behandlung. In: Suttrop N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, Hrsg. *Harrisons Innere Medizin*. 20. Auflage. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag. 2020.
- [2] Nowossadeck E (2012) Demografische Alterung und Folgen für das Gesundheitswesen. Hrsg. Robert Koch-Institut Berlin, GBE kompakt E3(2) www.rki.de/gbekompakt (Stand: 11.04.2012).
- [3] Biotransformation. In: Vohr HW. (eds.) *Encyclopedia of Immunotoxicology*. Springer, Berlin, Heidelberg 2016. https://doi.org/10.1007/978-3-642-54596-2_200176; Biotransformation. In: Stoleran I.P. (eds) *Encyclopedia of Psychopharmacology*. Springer, Berlin, Heidelberg 2010. https://doi.org/10.1007/978-3-540-68706-1_4088.
- [4] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Jul 17;288(3):321-33. doi: 10.1001/jama.288.3.321. PMID: 12117397.
- [5] Blohmer J. 388. Menopause und postmenopausale Hormontherapie. In: Suttrop N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, Hrsg. *Harrisons Innere Medizin*. 20. Auflage. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2020, 3472-3482.
- [6] Antonovsky A. Health, stress, and coping. New perspectives on mental and physical wellbeing, San Francisco 1979; Antonovsky A. Unraveling the mystery of health. How people manage stress and stay well, San Francisco 1987; Antonovsky A. Salutogenese. Zur Entmystifizierung der Gesundheit. Erweiterte deutsche Ausgabe von Alexa Franke, Tübingen 1997.
- [7] Maier W, Rujescu D. Genetik bei psychischen Erkrankungen. In: Möller HJ et al. (Eds.) *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie*. Berlin, Heidelberg 2011, 127–165.
- [8] WHO: Depression and Other Common Mental Disorders. Global Health Estimates, Genf 2017.
- [9] Jacobi F, Höfler M, Strehle J et al. Erratum zu: Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul „Psychische Gesundheit“ (DEGS1-MH). *Nervenarzt* 87, 88–90 (2016). <https://doi.org/10.1007/s00115-015-4458-7>.
- [10] International Agency for Research on Cancer (IARC). 2021. Estimated number of deaths in 2020, worldwide, both sexes, all ages. <http://gco.iarc.fr/today/>.
- [11] Wray NR, Ripke S, Mattheisen M et al. Genomewide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nat Genet*. 2018 May;50(5):668-681. doi: 10.1038/s41588-018-0090-3. Epub 2018 Apr 26. PMID: 29700475; PMCID: PMC5934326.
- [12] Mück-Seler D, Pivac N. Serotonin. *Periodicum Biologorum*. 2011 VOL. 113, No 1, 29–41.
- [13] Baxter M, Murray E. The amygdala and reward. *Nat Rev Neurosci* 3, 563–573 (2002). <https://doi.org/10.1038/nrn875>.
- [14] Jokisch D, Bellebaum C, Daum I. (2005). Das serotonerge System und Kognition. In: Przuntek H, Müller T (eds). *Das serotonerge System aus neurologischer und psychiatrischer Sicht*. Steinkopff 2005. https://doi.org/10.1007/3-7985-1537-9_4.
- [15] Kriegebaum C, Gutknecht L, Schmitt A, Lesch KP, Reif A. Serotonin Kompakt – Teil 1. Neurobiologische und entwicklungsgenetische Grundlagen [Serotonin now: Part 1. Neurobiology and developmental genetics]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2010 Jun;78(6):319-31. German. doi: 10.1055/s-0029-1245240. Epub 2010 Mar 25. PMID: 20340067.
- [16] Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Müller CR, Hamer DH, Murphy DL. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*. 1996 Nov 29;274(5292):1527-31. doi: 10.1126/science.274.5292.1527. PMID: 8929413; Golimbet VE, Alfimova MV, Mitushina NG. Polimorfizm gena retseptora serotoninina (5HTR2A) i osobennosti lichnosti [Polymorphism of the serotonin 2A receptor gene (5HTR2A) and personality traits]. *Mol Biol (Mosk)*. 2004 May-Jun;38(3):404-12. Russian. PMID: 15285608; Serretti A, Calati R, Giegling I, Hartmann AM, Möller HJ, Colombo C, Rujescu D. 5-HT2A SNPs and the Temperament and Character Inventory. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007 Aug 15;31(6):1275-81. doi: 10.1016/j.pnpbp.2007.05.008. Epub 2007 May 26. PMID: 17590256.

- [17] Dalle-Donne I, Scaloni A, Giustarini D, Cavarra E, Tell G, Lungarella G, Colombo R, Rossi R, Milzani A. Proteins as biomarkers of oxidative/nitrosative stress in diseases: the contribution of redox proteomics. *Mass Spectrom Rev.* 2005 Jan-Feb;24(1):55-99. doi: 10.1002/mas.20006. PMID: 15389864; Csiszar A, Pacher P, Kaley G, Ungvari Z. Role of oxidative and nitrosative stress, longevity genes and poly (ADP-ribose) polymerase in cardiovascular dysfunction associated with aging. *Curr Vasc Pharmacol.* 2005 Jul;3(3):285-91. doi: 10.2174/1570161054368616. PMID: 16026324; PMCID: PMC2228271.
- [18] Csiszar A, Pacher P, Kaley G, Ungvari Z. Role of oxidative and nitrosative stress, longevity genes and poly (ADP-ribose) polymerase in cardiovascular dysfunction associated with aging. *Curr Vasc Pharmacol.* 2005 Jul;3(3):285-91. doi: 10.2174/1570161054368616. PMID: 16026324; PMCID: PMC2228271; Izzo C, Vitillo P, Di Pietro P, Visco V, Strianese A, Virtuoso N, Ciccarelli M, Galasso G, Carrizzo A, Vecchione C. The Role of Oxidative Stress in Cardiovascular Aging and Cardiovascular Diseases. *Life (Basel).* 2021 Jan 15;11(1):60. doi: 10.3390/life11010060. PMID: 33467601; PMCID: PMC7829951.
- [19] El-Gabalawy H, Guenther LC, Bernstein CN. Epidemiology of immunemediated inflammatory diseases: incidence, prevalence, natural history, and comorbidities. *J Rheumatol Suppl.* 2010 May;85:2-10. doi: 10.3899/jrheum.091461. PMID: 20436161.
- [20] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=immunemediated+inflammatory+diseases>.
- [21] Pirlich M. 326. Vitamine und Spurenelemente – Mangel und Überschuss. In: Suttrop N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, Hrsg. *Harrisons Innere Medizin.* 20. Auflage. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2020, 2869–2880.
- [22] Joost HG. Nutrigenomik. Grundlagen, Stand der Forschung, Anwendungen. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 2006 49:1011–1019 DOI 10.1007/s00103-006-0047-z.
- [23] Yadav DK, Shrestha S, Lillycrop KA, Joglekar CV, Pan H, Holbrook JD, Fall CH, Yajnik CS, Chandak GR. Vitamine B12 supplementation influences methylation of genes associated with Type 2 diabetes and its intermediate traits. *Epigenomics.* 2018 Jan;10(1):71-90. doi: 10.2217/epi-2017-0102. Epub 2017 Nov 14.
- [24] Shah I, Akhtar MK, Hisaindee S, Rauf MA, Sadig M, Ashraf SS. Clinical diagnostic tools for Vitamin D assessment, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, vol. 180, pp. 105–117, 2018, doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.10.003; Čierny D et al. The association of rs703842 variants in CYP27B1 with multiple sclerosis susceptibility is influenced by the HLA-DRB1*15:01 allele in Slovaks, *J. Neuroimmunol.*, vol. 330, pp. 123–129, May 2019, doi: 10.1016/j.jneuroim.2019.03.006.
- [25] Lin X, Lu D, Gao Y, Tao S, Yang X, Feng J, Tan A, Zhang H, Hu Y, Qin X, Kim ST, Peng T, Li L, Mo L, Zhang S, Trent JM, Mo Z, Zheng SL, Xu J, Sun J. Genome-wide association study identifies novel loci associated with serum level of vitamine B12 in Chinese men. *Hum Mol Genet.* 2012 Jun 1;21(11):2610-7. doi: 10.1093/hmg/ddc062. Epub 2012 Feb 24. PMID: 22367966; Caramaschi D, Sharp GC, Nohr EA, Berryman K, Lewis SJ, Davey Smith G, Relton CL. Exploring a causal role of DNA methylation in the relationship between maternal vitamine B12 during pregnancy and child's IQ at age 8, cognitive performance and educational attainment: a two-step Mendelian randomization study. *Hum Mol Genet.* 2017 Aug 1;26(15):3001-3013. doi: 10.1093/hmg/ddx164. PMID: 28453778; PMCID: PMC5703349; Chery C, Hehn A, Mrabet N, Oussalah A, Jeannesson E, Besseau C, Alberto JM, Gross I, Josse T, Gérard P, Guéant-Rodriguez RM, Freund JN, Devignes J, Bourgaud F, Peyrin-Biroulet L, Feillet F, Guéant JL. Gastric intrinsic factor deficiency with combined GIF heterozygous mutations and FUT2 secretor variant. *Biochimie.* 2013 May;95(5):995-1001. doi: 10.1016/j.biochi.2013.01.022. Epub 2013 Feb 8. PMID: 23402911; Hazra A, Kraft P, Selhub J, Giovannucci EL, Thomas G, Hoover RN, Chanock SJ, Hunter DJ. Common variants of FUT2 are associated with plasma vitamine B12 levels. *Nat Genet.* 2008 Oct;40(10):1160-2. doi: 10.1038/ng.210. Epub 2008 Sep 7. PMID: 18776911; PMCID: PMC2673801.
- [26] Leung WC, Hessel S, Méplan C, Flint J, Oberhauser V, Tourniaire F, Hesketh JE, von Lintig J, Lietz G. Two common single nucleotide polymorphisms in the gene encoding betacarotene 15,15'-monooxygenase alter betacarotene metabolism in female volunteers. *FASEB J.* 2009 Apr;23(4):1041-53. doi: 10.1096/fj.08-121962. Epub 2008 Dec 22. PMID: 19103647.
- [27] Cascorbi I. Pharmakogenetik. Aktueller Stand – Fakten und Fiktionen. *medgen* 2017 29:389–396. <https://doi.org/10.1007/s11825-017-0146-2>.
- [28] Cascorbi I. Pharmakogenetik. Aktueller Stand – Fakten und Fiktionen. *medgen* 2017 29:389–396, hier 390–393. <https://doi.org/10.1007/s11825-017-0146-2>.

Illustratieverantwoording:

© Alliance - stock.adobe.com

© Giovanni Cancemi - stock.adobe.com

© ktsdesign - stock.adobe.com

© manuta - stock.adobe.com

© motortion - stock.adobe.com

© Mr.Ballermann - stock.adobe.com

© natros - stock.adobe.com

© rost9 - stock.adobe.com

© biovis Diagnostik MVZ GmbH

biovis Diagnostik MVZ GmbH

Brüsseler Str. 18
65552 Limburg-Eschhofen
Tel.: +49 6431 21248 0
Fax: +49 6431 21248 66
info@biovis.de
www.biovis.de