

# Pacienti s CHOPN

- 340 pacientů  
vyšetřeny SNP + máme klinická data
- 520 kontrol  
zdravé kontroly, věk 50+  
post-COVID pacienti, věk 50+,  
bez CHOPN

# Seznam vyšetřených SNP

rs1800587	IL-1 $\alpha$ -889	G>A	rs2275913	IL-17A	G>A
rs1143634	IL-1 $\beta$ +3962	G>A	rs763780	IL-17F	T>C
rs16944	IL-1 $\beta$ -511	A>G	rs34816169	IL-40 (C17orf99)	A>C
rs2234650	IL-1R pst1 1970	C>T	rs4071641	IL-40 (C17orf99)	T>C
rs315952	IL-1RA mspa1 11100	T>C	rs67249807	IL-40 (C17orf99)	C>T
rs4251961	IL1RN	T>C	rs72898209	IL-40 (C17orf99)	C>T
rs579543	IL1RN	G>A	rs9915090	IL-40 (C17orf99)	T>C
rs2069763	IL-2 +166	C>A	rs361525	TNF- $\alpha$ -238	G>A
rs2069762	IL-2 -330	A>C	rs1800629	TNF- $\alpha$ -308	G>A
rs2243248	IL-4 -1098	T>G	rs2430561	$\gamma$ -IFN +874	T>A
rs2070874	IL-4 -33	C>T	rs1800450	MBL2	C>T
rs2243250	IL-4 -590	C>T	rs11003125	MBL2 -550	G>C
rs1801275	IL-4R $\alpha$ +1902	A>G	rs35705950	MUC5B	G>T
rs1800797	IL-6 +565	A>G	rs2609255	FAM13A	G>T
rs1800795	IL-6 -174	C>G	rs2076295	DSP	T>G
rs2227307	IL8 (CXCL8)	T>G	rs2736100	TERT	C>A
rs4073	IL8 (CXCL8)	A>T	rs657152	ABO	A>C
rs1800896	IL-10 -1082	T>C	rs5743185	PMS1	G>A
rs1800872	IL-10 -592	T>G	rs10109853	IDO2	C>T
rs1800871	IL-10 -819	A>G	rs4503083	IDO2	T>A
rs3212227	IL-12 -1188	T>G			

# Rozdělení pacientů pro statistiku

Parametr	Skupina 1	Skupina 2	Poznámka
BMI	<27,5 bez kachexie (127)	≥27,5 (175)	
Fen. bronchitický	Ano (191)	Ne (149)	
Fen. emfyzematický	Ano (146)	Ne (85)	109 pacientů nemá uvedeno, z toho 48 FNOL, znamená to „ne“? Je možné doplnit?
Fen. BCOS	Ano (58)	Ne (173)	109 pacientů nemá uvedeno, z toho 48 FNOL
Fen. ACOS	Ano (25)	Ne (248)	67 pacientů nemá uvedeno, z toho 39 FNOL; malá skupina pro statistiku
Fen. exacerbační	Ano (84)	Ne (256)	
Fen. kachexie	Ano (38)	Ne	
Gold I-IV	I+II (124)	III+IV (185)	31 pacientů nemá uvedeno, z toho 4 FNOL
CHOPN kat. 2017 A-D	A+B+C (225)	D (111)	4 pacienti FNOL nemají uvedeno
CAT	<10 (91) <18 (195)	≥10 (226) ≥18(122)	23 pacientů nemá uvedeno, z toho 22 FNOL
mMRC	0-1 (87) 0-2 (219)	2-4 (234) 3-4 (102)	19 pacientů FNOL nemá uvedeno

# CHOPN vs. kontroly

## ➤ MUC5B rs35705950 G>T

- alela T - asociace s IPF
- nosičství alely T nejvíce zastoupeno ve skupině pacientů s bronchitidou (22,5%), Gold III+IV (23,2%), CAT  $\geq$ 10 (22,1%)

## ➤ DSP rs2076295 T>G

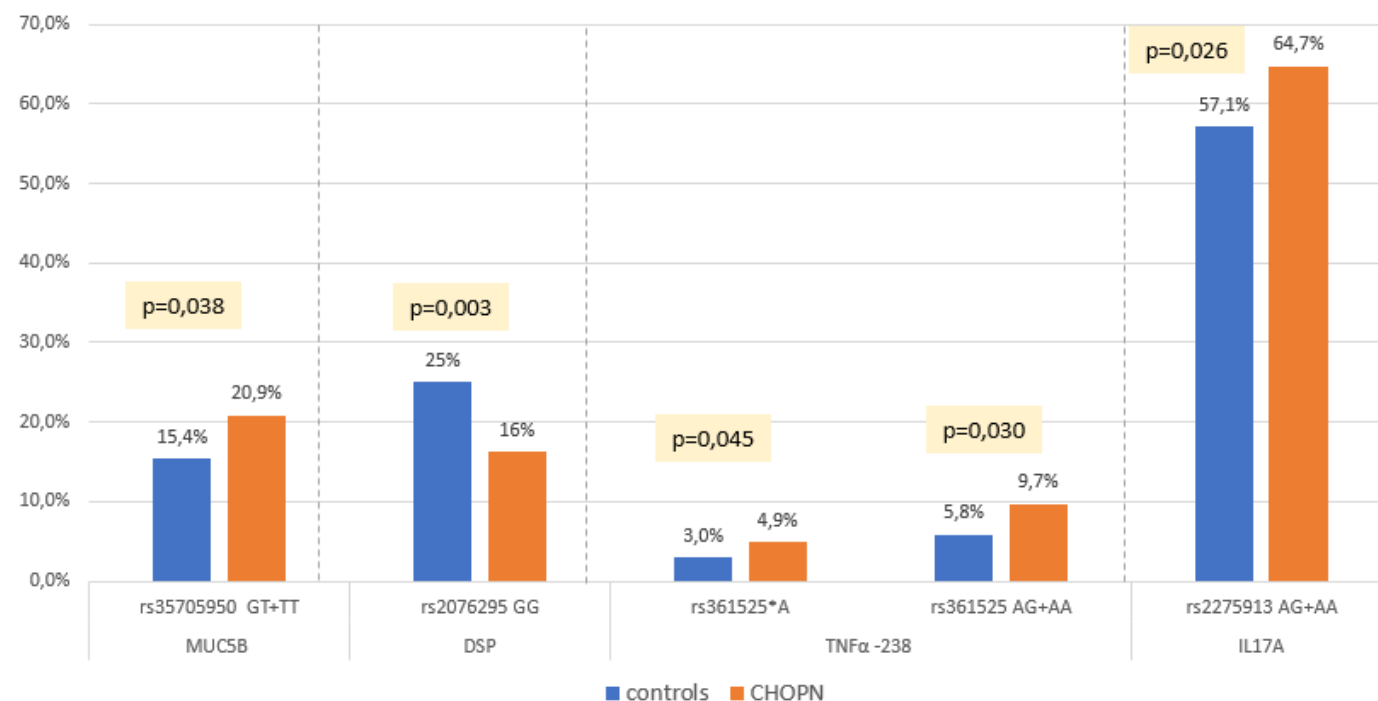
- rs2076295GG - lower desmoplakin expression in airway epithelial cells
- GG – asociace s IPF, u CHOPN asociace opačná
- GG genotyp nejméně zastoupen u pac. s bronchitidou (13,6%), exacerbator (13,1%), kat2017 D (11,7%), CAT  $<$ 10 (14,3%)

## ➤ TNF- $\alpha$ -238 rs361525 G>A

- Alela A = vyšší hladiny TNF- $\alpha$
- Alela A výrazně nejvíce zastoupena u pac. a kachexií (frekv. alely A 11,8 %, nosičství alely A 23,7%)

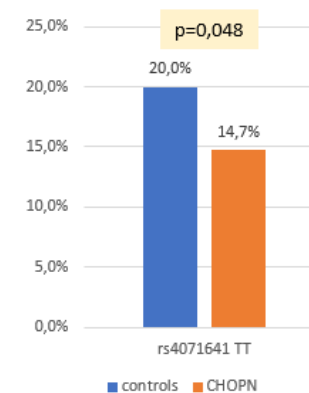
## ➤ IL17A rs2275913 G>A

- AA and GA genotypes significantly higher serum IL-17A compared to wildtype (GG)
- nosičství alely A nejvíce zastoupeno ve skupině pacientů s bronchitidou (69,1%), Gold I+II (70,2%), CAT  $\geq$ 10 (65,5%)



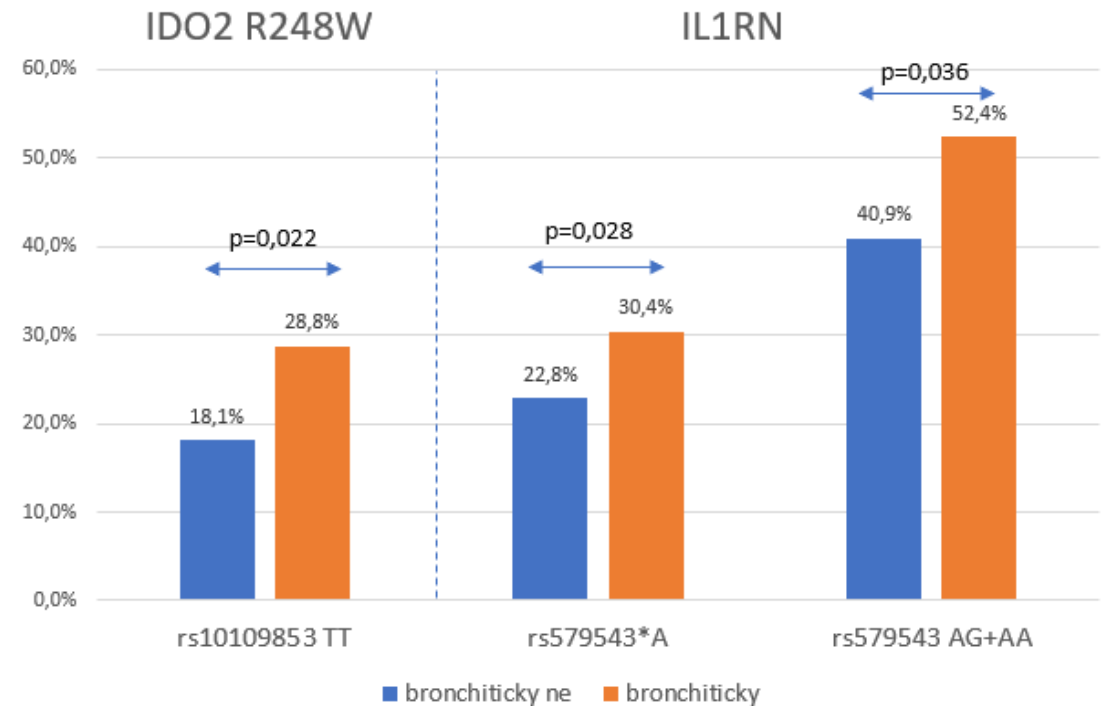
## ➤ IL-40 (C17orf99) rs4071641 C>T

- Missense; funkční dopad dosud nepopsán
- TT genotyp nejméně zastoupen u pac. bez bronchitidy (12,8%), CAT  $\geq$ 10 (13,7%)
- nosiči alely T nejméně zastoupeni u pac. s kachexií (50,0%) ve srov. s kontrolami (66,9%), p=0,034



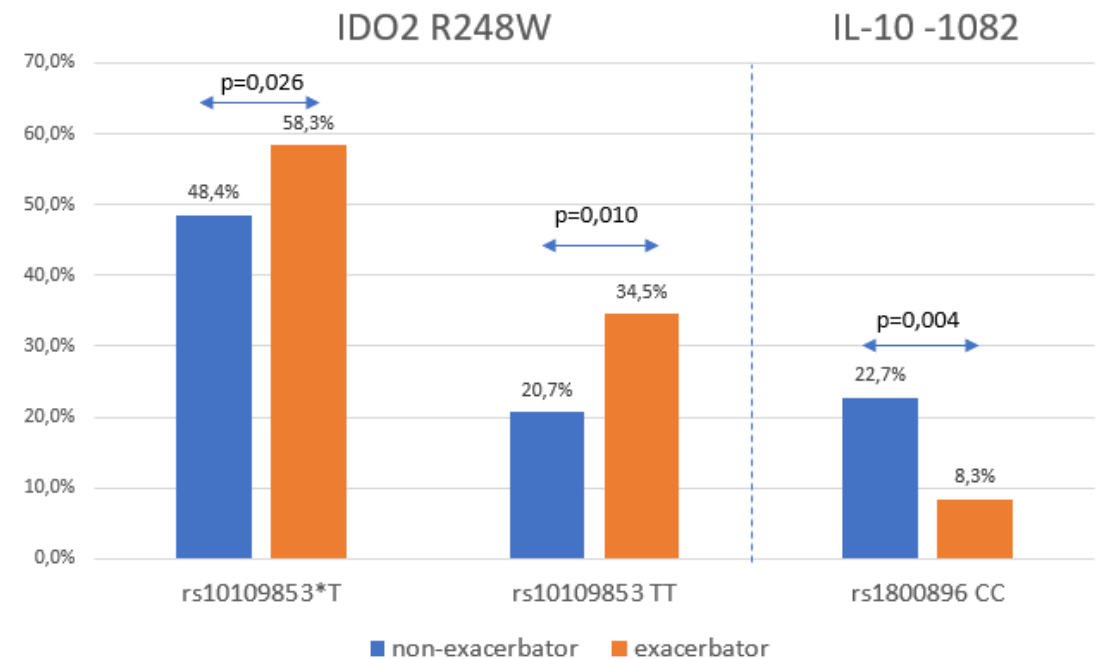
# Bronchitický fenotyp

- rs10109853 C>T, IDO2 R248W
  - IDO2 (indolamine-2,3-dioxygenase) is an enzyme that is used for catabolism of tryptophan
  - T = nižší aktivita enzymu IDO2
- rs579543 G>A, IL1RN
  - A = vyšší hladina IL-1Ra



# Fenotyp exacerbací

- rs10109853 C>T, IDO2 R248W
  - T = nižší aktivita enzymu IDO2
- rs1800896 T>C, IL-10 -1082
  - C = nižší hladiny IL-10



# CAT (COPD Assessment Test)

➤ rs4503083 T>A, IDO2 Y359X

- A → předčasný stop kodon

## IL-1 genový klastr:

➤ IL-1 $\alpha$  -889 rs1800587 G>A

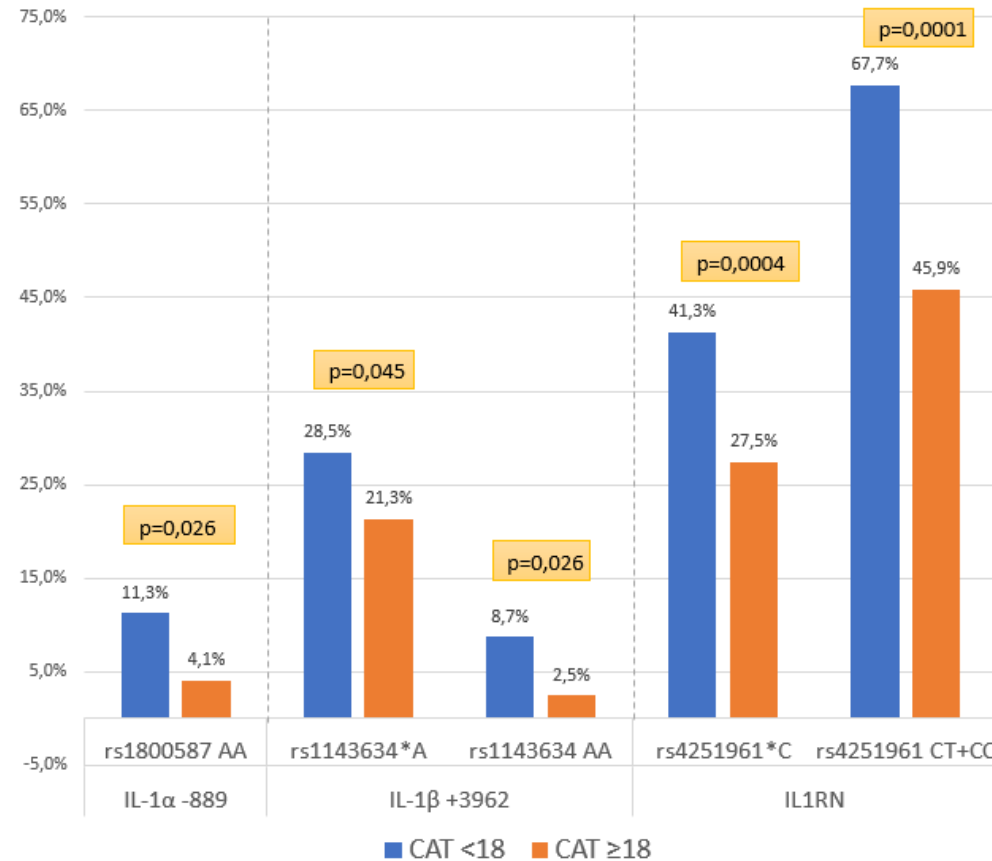
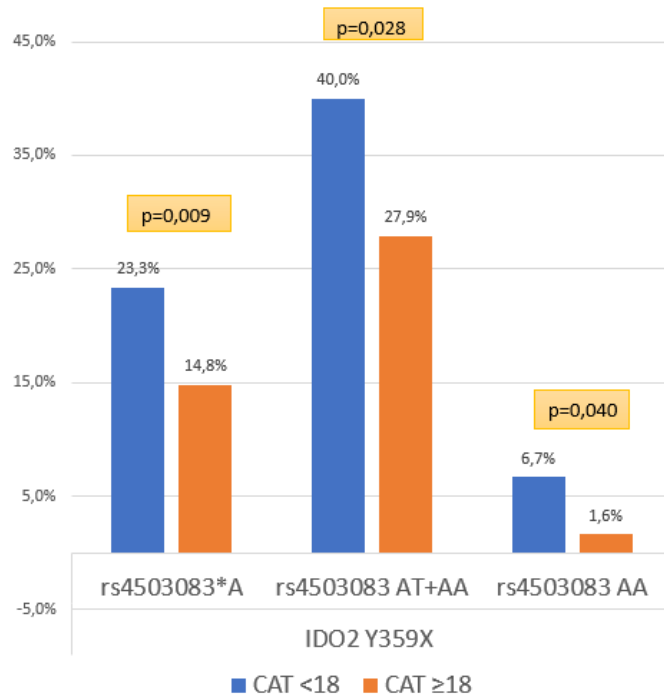
Alela A = vyšší exprese IL-1 $\alpha$

➤ IL-1 $\beta$  +3962 rs1143634 G>A

Alela A = vyšší hladiny IL-1 $\beta$

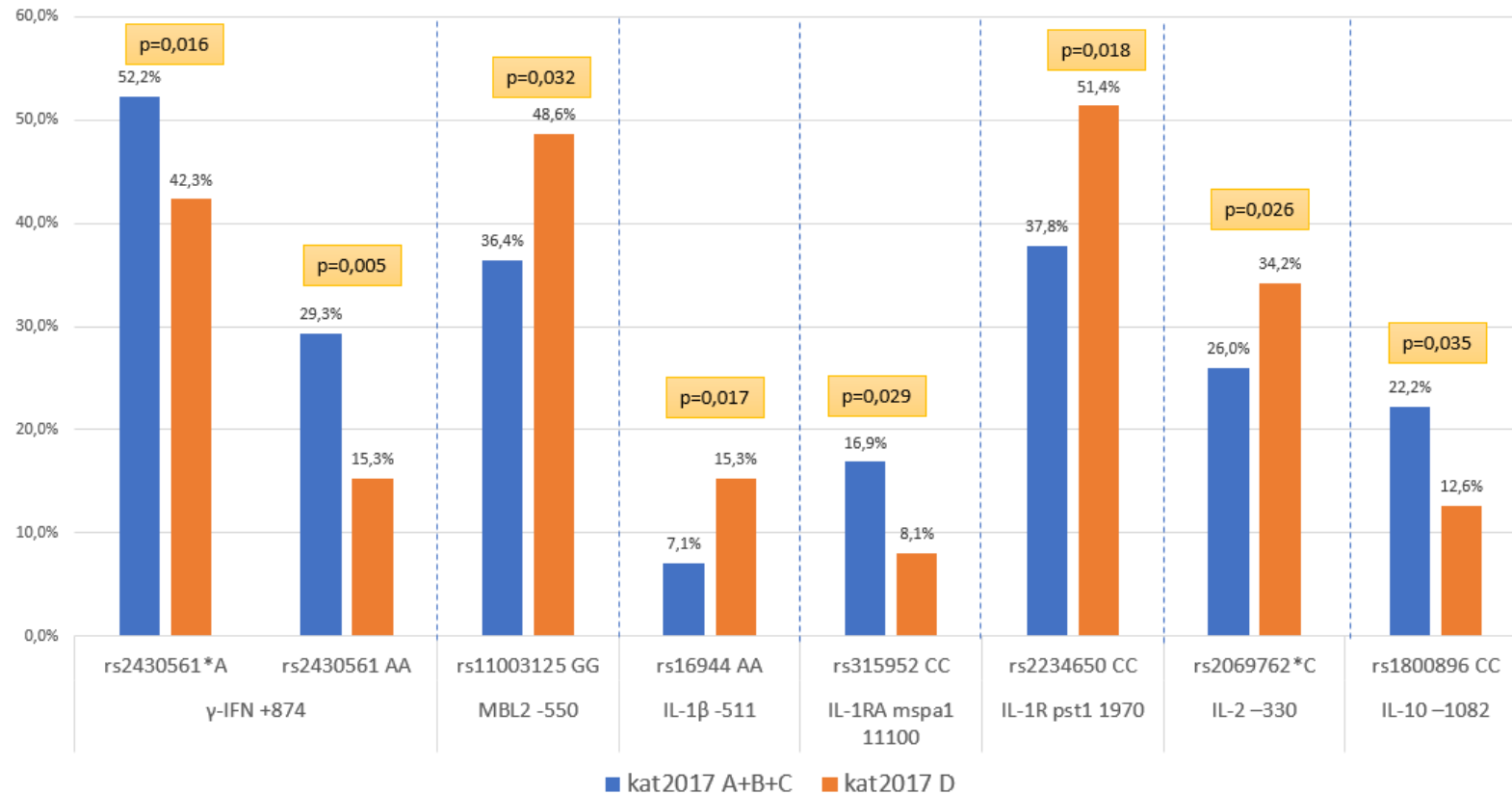
➤ IL1RN rs4251961 T>C

Alela C = nižší hladiny IL-1Ra



# Kategorie CHOPN 2017

- $\gamma$ -IFN +874, rs2430561 T>A
  - Ovlivnění genové exprese a sekrece *IFN- $\gamma$*  (jakým směrem je třeba dohledat...)
- MBL2 -550, rs11003125 G>C
  - CC genotype - higher serum MBL levels
- IL-1 $\beta$  -511, rs16944 A>G
  - Funkční dopad potřeba dohledat, výsledky studií jsou nekonzistentní (např. „higher IL-1 $\beta$  levels in AA compared to AG and GG genotypes“, „G has been shown to have a relationship with increased transcriptional activity“)
- IL-1RA mspa1 11100, rs315952 T>C
  - C = nižší hladina IL-1Ra (receptor antagonist)
- IL-1R1 pst1 1970, rs2234650 C>T
  - Ovlivnění exprese receptoru IL1R1 (jakým směrem je třeba dohledat...)
- IL-2 -330, rs2069762 A>C
  - Funkční dopad potřeba dohledat, výsledky studií jsou nekonzistentní (např. „AA genotype - higher serum levels of IL-2“, „C allele is associated with a high level of IL-2“)
- rs1800896 T>C, IL-10 -1082
  - C = nižší hladiny IL-10



# BMI

## ➤ TNF- $\alpha$ -308, rs1800629, G>A

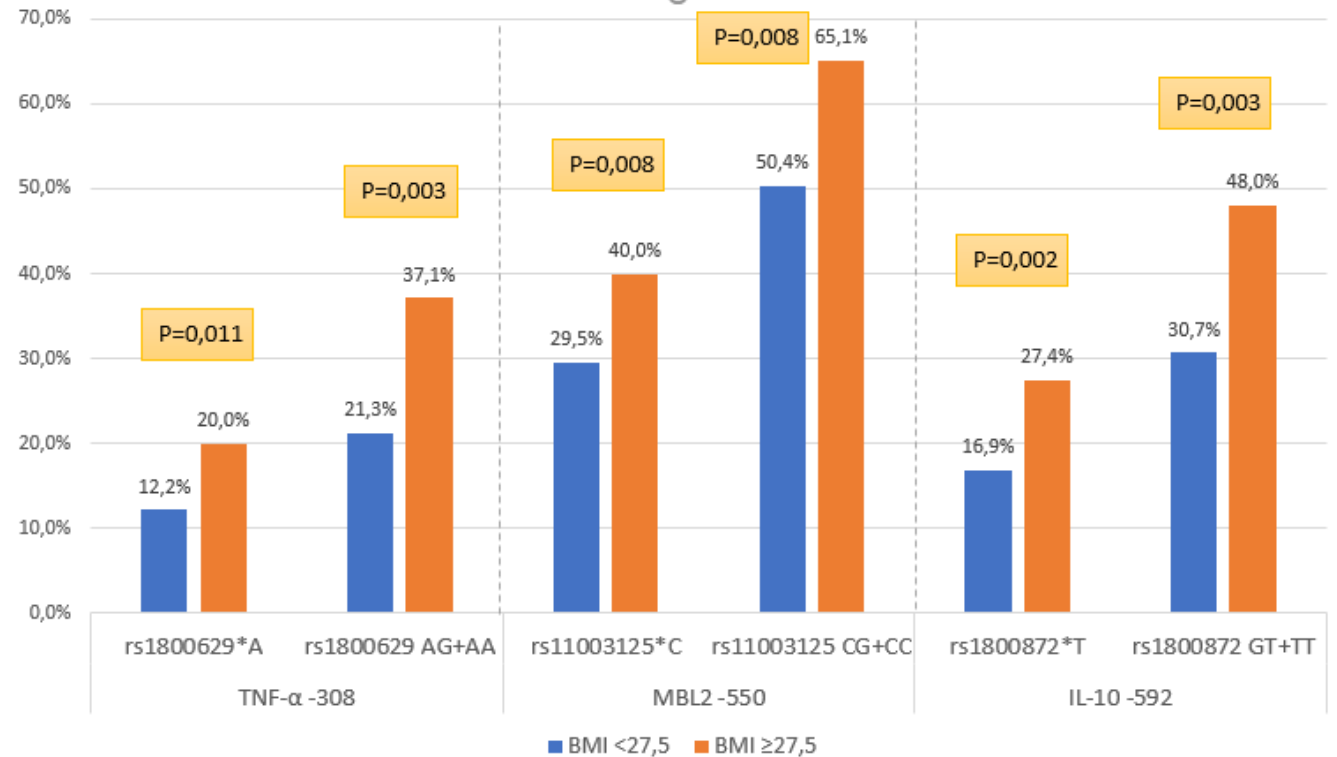
- elevated TNF $\alpha$  blood level in carriers of the minor A-allele

## ➤ MBL2 -550, rs11003125 G>C

- CC genotype - higher serum MBL levels

## ➤ IL-10 -592 (rs1800872 T>G)

- 3 SNP IL-10 -1082,-819,-592 se dědí společně v haplotypech CGG, TGG, TAT
- Četnost haplotypů v podskupinách pacientů je potřeba ještě vyhodnotit...





# Zatím nevyhodnoceno:

- **Fenotyp emfyzematický**

Chybí data u podstatné části pacientů... Je možné doplnit?

- **mMRC – on going**

- **BCOS**

Chybí data u podstatné části pacientů... Je možné doplnit?

- **ACOS – pro statistiku malá skupina s ACOS**