

## NRF2

---

- Gen NRF2 kóduje transkripční faktor, který je členem malé rodiny proteinů bazického leucinového zipu (bZIP).
- Funkcí genu NRF2 je regulace produkce antioxidantních a protizánětlivých proteinů a ochrana buňky před oxidačním poškozením a vznikem mutací.
- NRF2 gen chrání nervové buňky také před neurodegenerativním onemocněním.
- Snížená aktivita NRF2 přispívá k patogenezi kardiovaskulárních onemocnění.
- Nositelé mutace (alely A) v genu NRF2 mají zvýšené riziko vzniku rakoviny, neurodegenerativního nebo kardiovaskulárního onemocnění.

### ZA CO ZODPOVÍDÁ GEN *NRF2*?

Hlavní funkcí Nrf2 je aktivace antioxidantní odpovědi pomocí transaktivace širokého spektra genů (např. gen kódující hem-oxygenázu, geny řídící syntézu glutathionu). Díky rychlé odpovědi na přítomnost xenobiotik nebo oxidačního stresu je tato signální dráha tradičně vnímána jako jeden z hlavních obranných mechanismů buňky a důležitý regulátor jejího přežívání.

Je dokázáno, že aktivace Nrf2 hraje důležitou roli při ochraně před diabetem, stárnutím, neurodegenerativními a kardiovaskulárními onemocněními a v neposlední řadě i před nádorovými onemocněními.

Několik studií na myších s vyřazením genu pro Nrf2 – NFE2L2 – ukázalo, že ve srovnání s kontrolními myši jeho nepřítomnost zvyšuje po chemické indukci pravděpodobnost výskytu rakoviny žaludku, kůže, střev nebo močového měchýře.

Rovněž bylo prokázáno, že jedinci se specifickým SNP v promotorové oblasti NRF2 genu mají větší riziko výskytu nemalobuněčného karcinomu plic způsobené zřejmě signifikantně sníženou hladinou NFE2L2 mRNA. Ochranný potenciál této dráhy pravděpodobně spočívá v její schopnosti redukovat množství ROS a tím souvisejícího poškození genetické informace uložené v DNA.

### MUTACE V GENU NRF2 OSLABUJÍ BUŇKU A SNIŽUJÍ JEJÍ OCHRANNÉ MECHANISMY

#### CO JE OXIDATIVNÍ STRES?

Oxidační stres je způsoben chemickými látkami, které snižují hladiny antioxidantů a zvyšují hladiny reaktivních forem kyslíkatých sloučenin. Ty představují tzv. reaktivní formy kyslíku (ROS). Snížení hladiny antioxidantů nebo zvýšení ROS je pro buňku škodlivé a vede až k poškození genetické informace (DNA).

#### EXISTUJÍ GENETICKÉ ZMĚNY V GENU NRF2?

Varianty genu NRF2 působí na snížení stability transkripčního faktoru, a tím i ke ztrátě jeho funkcí. Z tohoto důvodu mohou mít nositelé mutace zvýšené riziko vzniku rakoviny i dalších onemocnění jako je diabetes, neurodegenerativní a kardiovaskulární onemocnění.

Mezi mutace v NRF2 genu patří např. rs6721961 (C→A), která se nachází v promotorové oblasti genu. Tato mutace vede ke snížení produkce genu.

#### **GENOTYP NRF2 AA a NRF2 CA JE RIZIKOVÝ GENOTYP NRF2 CC NENÍ RIZIKOVÝ**

#### CO ZPŮSOBÍ MUTACE V GENU NRF2?

- Zvýšené riziko vzniku rakoviny.
- Vyšší citlivost k toxickým látkám.
- Zvýšené riziko rakoviny plic a dalších nádorových onemocnění.
- Zvýšené riziko neurodegenerativních onemocnění.

### JAKÉ JSOU TESTY DOSTUPNÉ PRO TESTOVÁNÍ NRF2?

- Genotypování (genetické vyšetření).

Pokud chcete vědět více o NRF2:

- <https://vesmir.cz/cz/casopis/archiv-casopisu/2011/cislo-9/radikalne-proti-nadorum.html>
- [https://dspace.jcu.cz/bitstream/handle/123456789/39322/BP\\_VB\\_2018.pdf?sequence=1](https://dspace.jcu.cz/bitstream/handle/123456789/39322/BP_VB_2018.pdf?sequence=1)