

Genetika primárních dyslipidemií a rizika aterosklerózy

Doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

3. interní klinika - klinika endokrinologie a metabolismu 1. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Poruchy metabolismu plazmatických lipoproteinů – hyper- a dyslipidemie (HLP a DLP) patří k nejčastějším a nejdůležitějším ovlivnitelným rizikovým faktorům aterosklerózy a jejích vaskulárních komplikací. Jejich vznik, věk manifestace, aterogenicitu ale i odpověď na léčbu ovlivňují genetické faktory. Jejich výzkum představuje zásadní příspěvek k určení genetické komponenty rizika aterotrombotických cévních příhod.

Nejlépe je prozkoumána genetická podstata **familiární hypercholesterolemie (FH)**. Této problematice se věnoval i zakladatel našeho pracoviště i klinické lipidologie u nás prof. Šobra, který prioritně popsal fenotypové projevy onemocnění. Ty charakterizuje nápadně vysoká hladina LDL-cholesterolu (2-10násobek normy), klinické známky (šlachové xantomy, xantelasmata) a zejména akcelerovaná ateroskleróza (infarkty myokardu u homozygotů FH v první či druhé dekádě života). Genetická diagnostika umožnila poznání variability příčin FH. Kromě monogenních forem onemocnění (mutace v genech pro LDL-receptor, apolipoprotein B, proprotein-konvertázu subtilisin kexin 9 nebo LDL-receptor adaptorový protein) dnes máme možnost identifikovat i příčinu fenotypu FH působenou větším množstvím genových variant synergicky zvyšujících hladinu LDL-c (polymorfismy genů kódujících apoproteiny, membránové transportéry, receptory či enzymy). Toto tzv. LDL-genové skóre postihuje také příčinu nejběžnější **polygenní formy hypercholesterolemie**.

Genetické faktory podílející se na vzniku **primární hypertriglyceridemie** jsou poznány relativně méně. Většinou jde o polygenně determinované metabolické poruchy, pro které je rovněž konstruováno genové skóre spočívající ve zjišťování odchylek v genech důležitých pro metabolismus na triglyceridy bohatých částic (např. geny pro apolipoproteiny E, C2, C3, A5, enzymy jako je lipoproteinová lipáza, transportní proteiny (MTP) a další). Genové skóre predikuje možnost rozvoje těžkých hypertriglyceridemií se závažnými důsledky (indukce akutní pankreatitidy).

Genetická architektura jedince určuje i **účinnost a bezpečnost léčby hypolipidemiky**. Farmakogenetické studie identifikovaly genové oblasti, jejichž variabilita určuje terapeutickou odpověď na terapii statiny (např. polymorfismy genů pro apoE, apoA5 či membránový transportér ABCG5). Kromě účinnosti určují genetické faktory i náchylnost k výskytu nežádoucích účinků terapie statiny. K nim přispívají vzácné varianty více genů určujících farmakokinetiku statinů, metabolismus lipoproteinů nebo metabolismus svalové buňky.

Genetická diagnostika dyslipidemií umožňuje včasné a přesné stanovení diagnózy těchto onemocnění vedoucích k akceleraci aterosklerózy a kardiovaskulárním onemocněním. Zpřesnění odhadu tolerance a účinnosti hypolipidemika na základě genetického testování umožní cílené vedení léčby s nižšími náklady a zlepšením adherence nemocných. Výsledky genetického výzkumu označují terapeutické cíle a umožňují tak vývoj nových léčebných možností k ovlivnění aterosklerózy a jejích komplikací.

3 nejvýznamnější publikace se vztahem k tématu:

1. Vrablík M, Česka R, Hořínek A. Major apolipoprotein B-100 mutations in lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Physiol Res* 2001, 50: 337-343.
2. Vrablík M, Česka R, Adamková V, Peasey A, Pikhart H, Kubinová E, Marmot M, Bobak M, Hubáček JA. *MLXIPL* variant in individuals with low and high triglyceridemia in white population in Central Europe. *Hum Genet* 2008, 124: 553–555.
3. Neřoldová M, Stránecký V, Hodaňová K, Hartmannová H, Piherová H, Přistoupilová A, Mrázová L, Vrablík M, Adámková V, Hubáček JA, Jirsa M, Kmoch S. Rare variants in known and novel candidate genes predisposing to statin-associated myopathy. *Pharmacogenomics* 2016, 17 (13): 1405-1414.