proLékaře.cz | 28.11.2026

GENETIKA A EPIGENETIKA V DIAGNOSTICE A LÉČBĚ ATEROSKLERÓZY

Common polymorphisms as strong predictors of hypertriglyceridemia in Czech population

J. A. Hubáček, V. Adámková, J. Mesanyová, V. Pinekerová, M. Vrablík, R. Češka

CEM, Institute for Clinical and Experimental Medicine and 1st Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital in Prague, Czech Republic

Hypertriglyceridemia (HTG) is a common lipid disorder. It is supposed, that really high plasma levels of triglycerides (> 10 mmol/L) have strong genetic background. Rare mutations within the genes for LPL, APOA5, APOC2, GPIHBP1 and LMF1 explain some cases, but in majority of the patients, the disease seems to be polygenic. Accumulation of risky alleles can lead to the increased disease penetrance. Using PCR-RFLP we have analysed common polymorphisms within the genes *APOA5* (rs96484), *FRMD5* (rs2929282), *GCKR* (rs1260326), *CAPN3* (rs2412710) and *TRIB1* (rs2954029) in 145 patients with plasma TG values > 10 mmol/L and 515 control subjects with plasma TG < 1.8 mmol/L. In all cases, we have found highly significant risk (all $P < 0.01$) of hypertriglyceridemia development associated with the minor alleles of the above mentioned SNPs. The risky alleles increased the risk (OR, 95% CI) of HTG for 1.62 (1.09–2.40; *TRIB1*), 2.74 (1.19–6.33; *CAPN3*), 2.56 (1.64–4.00; *GCKR*) and 2.05 (1.19–3.53; *FRMD5*). The extreme association has been observed in the case of the *APOA5* gene, where the GG homozygotes exhibit more than 15–times higher risk to develop HTG (OR 15.16, 95% CI 6.40–36.04; $P < 0.000001$). The mean of the risky alleles per person was 1.03 in HTG group vs. 0.48 in controls ($P < 0.01$). Our results clearly confirm that the common SNPs in distinct genes are strong predictors of the HTG development.

Supported by Ministry of Health of the Czech Republic, grant nr. 15–28876A. *All rights reserved.*

Vzácné varianty ve známých a nových kandidátních genech predisponujících ke statiny asociované myopatii

M. Neřoldová[1], V. Stránecký[2], K. Hodaňová[2], H. Hartmannová[2], L. Piherová[2], A. Přistoupilová[2], L. Mrázová[3], M. Vrablík[4], V. Adámková[5], L. Budišová[1], J. A. Hubáček[3], M. Jirsa[1], S. Kmoch[2]

[1]*Laboratoř experimentální hepatologie IKEM*
[2]*Ústav dědičných a metabolických poruch UK, Praha*
[3]*Laboratoř pro výzkum aterosklerózy IKEM*
[4]*III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze*
[5]*Pracoviště preventivní kardiologie IKEM*

Úvod: Genetické varianty ovlivňující vstřebávání statinů, metabolizmus nebo predispozice ke svalovým onemocněním mohou způsobovat náchylnost ke statiny indukované myopatii. Nezdá se však, že by kromě genotypu *SLCO1B1* rs4149056, časté genetické varianty predisponovaly ke statinové myopatii. Naším cílem proto bylo se zaměřit na potenciální úlohu vzácných variant. **Pacienti a metody:** U 88 pacientů se statiny asociovanou myopatií jsme provedli celo-exomové sekvenování a hodnotili vzácné varianty kandidátních genů burden testem a celo-exomovou asociační analýzou. **Výsledky:** Identifikovali jsme heterozygotní mutaci p.R894* vedoucí k předčasnému stop kodonu u 4 pacientů v novém kandidátním genu *CLCN1*. Navíc, jsme nalezli pravděpodobně patogenní varianty v jednotlivých případech v genech *MYOT, CYP3A5, SH3TC2*, *FBXO32* a *RBM20*. **Závěr:** Tyto nálezy podporují úlohu vzácných variant a nominují lokusy pro další studie.

proLékaře.cz | 28.11.2026

Klinická, biochemická a genetická charakteristika osob se zvýšenou koncentrací apolipoproteinu B-48

B. Staňková[1], J. Macášek[1], M. Zeman[1], M. Vecka[1], E. Tvrzická[1], L. Vávrová[1], J. Rychlíková[1], M. Jáchymová[2], A. Slabý[1], A. Žák[1]

[1]*IV. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze*
[2]*Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN v Praze*

Úvod: Zvýšené koncentrace apoproteinu (apo) B-48 jsou rizikovým faktorem kardiovaskulárních onemocnění (KVO) nezávislým na konvenčních rizikových faktorech. Cílem studie bylo analyzovat klinické a laboratorní nálezy u osob se zvýšenou koncentrací apoB-48. **Metodika:** Studie zahrnovala 171 (82 M/ 89 F) probandů lipidové ambulance. Provedli jsme klinické, antropometrické a biochemické vyšetření. Lipidy, glukóza a kyselina močová byly analyzovány enzymaticko-kolorimetricky, apoB100 (resp. B-48) imunochemicky, mastné kyseliny plynovou chromatografií. Polymorfizmy desaturáz mastných kyselin byly vyšetřeny kombinací PCR a RFLP. Srovnávali jsme osoby se zvýšenou koncentrací apoB-48 (≥ 8,1 mg/l; n = 78; 47 M/31 F) s probandy s normální koncentrací apoB-48 (n = 93; 35 M/58 F). **Výsledky:** Skupina probandů se zvýšenou koncentrací apoB-48 měla vyšší zastoupení mužů, věk, větší obvod pasu, vyšší počet komponent metabolického syndromu (MS), častější fenotyp B velikosti LDL, zvýšený index HOMA-IR, koncentrace konjugovaných dienů a oxidativně modifikovaných LDL. Dále vyšší koncentraci kyseliny stearové, aktivitu delta-9 desaturázy (Δ9D) opačné změny Δ5D a nižší zastoupení minoritních alel polymorfizmů stearoyl-Co A desaturázy-1 (SCD-1; rs2167444, rs508384). **Závěr:** Nižší zastoupení minoritních alel SCD-1 ve skupině s vyšší koncentrací apoB-48 implikuje účast genetických faktorů v patogeneze této podskupiny MS.

Cirkulující mikroRNA jako biomarkery aterosklerózy a jejích klinických manifestací: přehled a pilotní data

J. Novák[1,2], V. Biel[3], O. Hlinomaz[3], V. Tomášková[2], N. Tkáčová[2], F. Šustr[2], M. Souček[1], L. Špinarová[3]

[1]*II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně*
[2]*Fyziologický ústav LF MU, Brno, Česká republika*
[3]*I. interní kardioangiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně*

Úvod: mikroRNA (miRNA, miR) představují malé nekódující molekuly jednovláknové RNA o délce asi 22 nukleotidů. Na úrovni buňky se účastní regulace genové exprese a v extracelulárním prostoru (např. krvi, či moči) zajišťují mezibuněčnou komunikaci. V rámci přednášky bude podán základní přehled o cirkulujících miRNA, jejich možném využití v diagnostice aterosklerózy a jejích manifestací (zejména akutní infarkt myokardu [AIM] a cévní mozková příhoda) a dále budou představeny pilotní výsledky popisující změny hladin cirkulujících miRNA u pacientů po AIM. **Metody:** Do studie bylo zařazeno 7 pacientů (5 mužů, věk 59 ± 9let) s AIM s elevacemi ST úseku a 10 pacientů bez příznaků AIM (9 mužů, věk 64 ± 6let). U všech pacientů s AIM byla provedena direktní perkutánní intervence (dPCI). Před provedením dPCI a dále v časech +3 hod, +12 hod, +24 hod a +72 hod byla odebrána krev, z níž byla získána plazma a izolována RNA. Pomocí qRT-PCR byly stanoveny hladiny miR-126, miR-210 a miR-499. **Výsledky:** Hladiny miR-499 byly statisticky signifikantně vyšší u pacientů s AIM než u kontrol (K vs. AIM: 1,8 ± 1,0 vs 3,7 ± 2,5; p = 0,049), dosahovaly vrcholu ve 3. hodině od dPCI a do 72 hodin klesly k původním hodnotám. Hladiny miR-126 a miR-210 nevykazovaly tento trend. **Závěr:** Hladiny cirkulující miR-499 jsou zvýšeny u pacientů po AIM, dosahují maxima za 3 hodiny od dPCI a poté klesají k normě.

Podpořeno projektem MUNI/A/1365/2015.

proLékaře.cz | 28.11.2026

Funkční analýza sekvenčních variant p. (Leu15Pro) a p. (Gly20Arg) v genu pro LDL-receptor

J. Pavloušková[1,2], K. Réblová[2,3], L. Tichý[1] , T. Freiberger[2,4], L. Fajkusová[1,2]

[1]*Centrum molekulární biologie a genové terapie FN Brno*
[2]*CEITEC Středoevropský technologický institut MU, Brno*
[3]*LF MU, Brno*
[4]*Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno*

LDL-receptor je transmembránový protein, který hraje klíčovou roli v metabolizmu cholesterolu. Skládá se z 860 aminokyselin, z čehož prvních 21 tvoří signální peptid. Tato signální sekvence směřuje protein do endoplazmatického retikula a poté je odstřižena. Mutace v genu pro LDL-receptor mají za následek hromadění cholesterolu v plazmě a vedou k familiární hypercholesterolemii. Poznatky o dopadu mutací na strukturu a funkci LDLR proteinu jsou velmi důležité pro diagnostiku a léčbu FH. Bohužel pro velkou část mutací tyto informace stále chybí. Zaměřili jsme se na dvě sekvenční varianty v oblasti signálního peptidu, p.(Gly20Arg) a p.(Leu15Pro). Naše výsledky ukazují, že varianta p.(Gly20Arg), která byla dříve považována za kauzální, je schopna vázat LDL-receptor. In silico analýza potvrdila, že wild-type i varianta p.(Gly20Arg) zaujímá předpokládanou α-helikální strukturu. Naopak, varianta p.(Leu15Pro) má narušené α-helikální uspořádání signální sekvence, které nejspíš ovlivňuje skládání proteinu v endoplazmatickém retikulu a projevuje se poruchou funkce LDL-receptorového proteinu, který není schopen vázat LDL-částice.

Práce byla podpořena projektem AZV ČR 16–29084A.