

# „RNA-terapie 101“ aneb Základy RNA-terapie v otázkách a odpovědích

## „RNA Therapy 101“: The basics of RNA therapy in questions and answers

Jan Novák<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>II. interní klinika LF MU a FN U sv. Anny

<sup>2</sup>Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity, Brno

✉ MUDr. Jan Novák, Ph.D. | jan.novak@fnusa.cz | www.fnusa.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 26. 9. 2025

Přijato po recenzii | Prijaté po recenzii | Accepted 13. 11. 2025

### Abstrakt

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) zůstávají v rozvinutých zemích hlavní příčinou úmrtí. Pro další snížení mortality a morbididy se jeví jako zásadní prevence a důsledná terapie ovlivnitelných rizikových faktorů aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění, mj. dyslipidemie. V roce 2013 byla poprvé představena první RNA-terapie dyslipidemií (mipomersen namířený proti apoB v USA), avšak od té doby vývoj nových léčiv v této skupině pokračuje a RNA-terapeutika již hrají (např. inclisiran mířící proti PCSK9) a nadále budou hrát stále významnější roli nejen v preventivní kardiologii. Cílem tohoto článku je poskytnout základní přehled a co nejjednodušeji popsat současný stav znalostí týkajících se RNA-terapeutik se zaměřením na ASO a siRNA v lipidologii lékařům z klinické praxe s omezenou zkušeností s molekulární biologii.

**Klíčová slova:** ASO – PCSK9 – RNA-interference – RNA-terapie – siRNA

### Abstract

Cardiovascular diseases (CVD) remain the leading cause of death in developed countries. To further reduce mortality and morbidity, prevention and consistent treatment of modifiable risk factors for atherosclerotic cardiovascular disease—such as dyslipidemia—appear to be essential. In 2013, the first RNA therapy for dyslipidemia (mipomersen targeting ApoB, in the USA) was introduced, and since then the development of new drugs in this category has continued. RNA therapeutics already play (e.g., inclisiran targeting PCSK9) and will continue to play an increasingly significant role not only in preventive cardiology. The aim of this article is to provide a basic overview and to describe as simply as possible the current state of knowledge regarding RNA therapeutics, focusing on ASOs and siRNAs in lipidology, for clinicians with limited experience in molecular biology.

**Key words:** ASO – PCSK9 – RNA interference – RNA therapy – siRNA

### Proč má lipidolog vědět o RNA-terapii?

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) nadále zůstávají hlavní příčinou úmrtí v rozvinutých zemích a specificky ischemická choroba srdeční (IČHS) dle posledních statistik světové zdravotnické organizace (WHO – World Health Organization) z roku 2019 zodpovídá za 16 % všech úmrtí celosvětově [1]. I přes všechny pokročilé farmakologické a nefarmakologické léčebné strategie akutních ischemických příhod, které byly vyvinuty v posledních dekádách, se pro další snížení mortality a morbididy jako zásadní jeví prevence a důsledná terapie ovlivnitelných rizikových faktorů aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění (ASKVO) zahrnující

ischemickou chorobu srdeční, cerebrovaskulární onemocnění a nemoc periferních tepen. Zatímco neovlivnitelné rizikové faktory, jako je věk, pohlaví či rasa nezměníme, ovlivnitelné faktory, jako je dyslipidemie, ovlivnit lze a v 21. století již velice účinně. V pozičním dokumentu Evropské aterosklerotické společnosti dávají autoři dohromady dostupné práce, které ukazují, že akumulace LDL-cholesterolu (LDL-C) a dalších částic obsahujících apolipoprotein B (apoB) v arteriální stěně vede ke vzniku a progresi ASKVO a je pro vznik ASKVO kauzální [2]. V mendeliánských randomizovaných studiích pak bylo prokázáno, že i minimální snížení hladin LDL-C vyvolané mutacemi v genech zapojených do metabolismu chole-

sterolu/lipoproteinových částic brání před vznikem a zpomaluje progresi ASKVO – tj. že i malá změna působící v dlouhém časovém úseku může být protektivní (odtud koncept „čím dříve a déle, tím lépe“ a koncept „celoživotní dávky cholesterolu“) [3]. Ve zmíněném pozičním dokumentu [2] autoři také shrnují výsledky velkého množství humánních studií a klinických hodnocení, v nichž bylo prokázáno, že postupy, které snižují hladiny LDL-C, brání progresi ASKVO, a že čím větší je redukce hladin LDL-C, tím větší je redukce nežádoucích příhod bez toho, aby se objevily závažné nežádoucí efekty – odtud koncept „čím níže, tím lépe“. Naším cílem je tedy snížit hladiny LDL-C co nejdříve, co nejvíce a udržet je takto sníženy co nejdéle – a k tomu můžeme využít celou řadu přístupů, od těch nefarmakologických, přes „klasické“ léky (statiny, ezetimib), přes moderní „biologickou“ léčbu s užitím protilátek (alirokumab a evalokumab) až po nově dostupná RNA-terapeutika (v současnosti inkisiran).

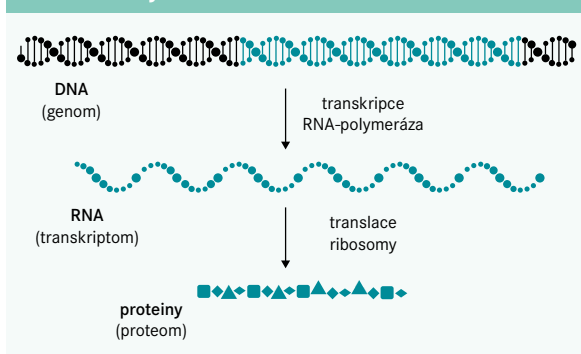
RNA-terapie do pole léčby dyslipidemií vstoupila poprvé v roce 2013 (mipomersen v USA) a další rozvoj v této oblasti nezadržitelně pokračuje. V následujícím textu chci představit problematiku mechanismu účinku RNA-terapeutik lékařům v klinické praxi. Pro lepší uchopení problematiky jsem zvolil systém otázek a odpovědí, kterým se pokusím provést čtenáře základy molekulární biologie nezbytnými k pochopení dopadů, které RNA-terapie má a bude dále mít v naší klinické praxi.

## Co je to dogma molekulární biologie a jak souvisí s RNA-terapií?

Základní dogma molekulární biologie je následující: genetická informace je uložena v DNA, odkud je v procesu transkripce (přepisu) přepsána do RNA, která funguje jako templát, dle kterého je v procesu translace (překlada) přeložena do proteinu. Souhrn všech genů (DNA) v buňce označujeme jako genom, souhrn všech RNA jako transkriptom a souhrn všech proteinů jako proteom (některé jeho podsložky, např. veškeré metabolity, pak označujeme jako metabolom apod), schéma 1.

To, že toto dogma není tak přímočaré, nám ukázal další výzkum. RNA-viry (konkrétně retroviry, mezi něž patří např. virus HIV) ukázaly, že existuje i reverzní transkripce (tj. re-

Schéma 1 | Dogma molekulární biologie – základní, zjednodušené



verzní přepis z RNA do DNA) [4] a výsledky mnoha dalších let výzkumů ukázaly, že ne všechna RNA v našich buňkách dává vznik proteinům. Konkrétně mezinárodní projekt ENCODE ukázal, že 90 % genomu je v průběhu ontogeneze aktivně přepisováno do RNA, avšak jen 2–3 % veškeré této RNA tvoří RNA, která kóduje proteiny (tzv. messengerová RNA – mRNA) [5]. Zbývajících 97–98 % přepsané RNA-proteiny nekóduje: postupně tak vznikl pojem **nekódující RNA**. Do kategorie nekódujících RNA spadá celá plejáda molekul – dle délky rozlišujeme dlouhé nekódující RNA (long non-coding RNAs – lncRNA) a krátké nekódující RNA (small non-coding RNAs – sncRNA), a tyto dvě kategorie pak zahrnují celou řadu různých tříd: ribosomální RNA (rRNA), transferovou RNA (tRNA), mikroRNA, PIWI-interagující RNA (piRNA), malé nukleární (snRNA) nebo nukleolární RNA (sncRNA), cirkulární RNA (circRNA) a další, schéma 2.

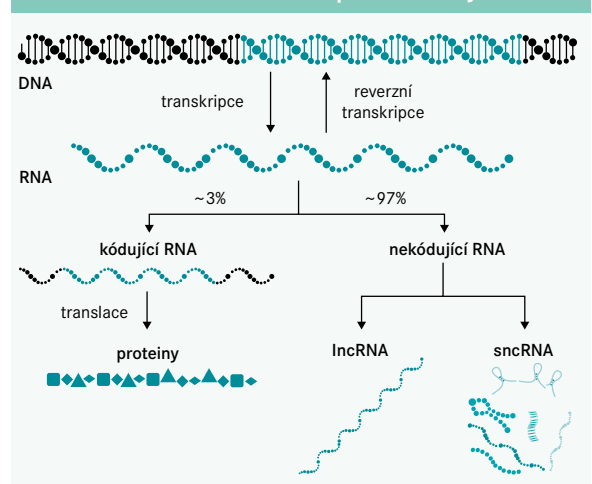
Nekódující RNA pak mají v těle význam **regulační**, tj. vzájemně se ovlivňují, interagují a jejich vzájemné vztahy regulují genovou expresi. A když tyto principy fungují přirozeně, tak proč jejich alteraci nevyužít k léčbě nemocí?

## Co to je RNA-terapie?

RNA-terapií míníme léčbu, při níž místo „klasických“ léků (např. malých molekul či monoklonálních protilátek) využijeme (případně nějak upravujeme) molekulu **ribonukleové kyseliny (RNA)**. „Klasické“ léky jsou typicky namířeny proti určitému proteinu (ať již jde o enzym, přenašeč, receptor, či jinak funkční protein), RNA-terapie působí o jeden krok dříve – na úrovni RNA. Prakticky máme několik možností, co můžeme udělat (schéma 3):

- můžeme **cílovou RNA zablokovat** pomocí exogenně dodané RNA, čímž dokážeme omezit vznik nechtěného cílového proteinu
- můžeme **cílovou RNA dodat/suplementovat**, čímž můžeme podpořit vznik chtěného cílového proteinu, resp. přimět buňku produkovat cílový protein

Schéma 2 | Dogma molekulární biologie obohacené o reverzní transkripci a nekódující RNA



- můžeme **RNA editovat**, tj. upravit její strukturu, a tím dosáhnout chtěného efektu

V užším slova smyslu využívají RNA-terapeutika pouze první zmíněný princip – tj. dodáním syntetické molekuly RNA blokuje cílovou, v těle se vyskytující RNA. Na ty se zaměříme v dalším textu a otázkách, protože aktuálně tvoří nejrozšířenější skupinu RNA-terapeutik v oblasti lipidologie.

Druhý zmíněný princip – dodání mRNA jako templátu, byl využit u mRNA vakcín (BNT162b2 mRNA od společnosti Pfizer a BioNTech [6], a mRNA-1273 od společnosti Moderna [7]), které svůj „boom“ zaznamenaly v době pandemie COVID-19. Přes uvedené mRNA jsme do těla dodali informaci o struktuře spike proteinu viru Sars-CoV-2 a podle dodané mRNA jsme spike protein dokázali v těle vytvořit a vytrénovat tak náš imunitní systém jej rozpoznávat. Podobný princip nyní využívají vyvíjené nádorové vakcíny, jejichž cílem je vyvolat expresi nádorového antigenu, který poté rozpozná imunitní systém a pomůže nádorové buňky eradikovat [8].

Poslední zmíněný princip, editace RNA, je aktuálně intenzivně zkoumán – pomocí systému CRISPR-Cas a vedoucí RNA (guide RNA – gRNA) je totiž možné identifikovat cílovou se-

kvenci RNA a tu upravit – vyměnit jednu bázi za jinou, určitý úsek RNA „vystříhnout“, nebo naopak jiný úsek „vložit“.

### Jaká máme RNA-terapeutika v „užším“ slova smyslu? Jaké jsou mezi nimi rozdíly?

Existují dva základní typy RNA-terapeutik v „užším“ slova smyslu: anti-sense oligonukleotidy (ASO) a malé interferující RNA (small interfering RNAs – siRNA). Každá skupina léčiv má svá specifika a základní rozdíl mezi nimi tkví v jejich struktuře: ASO jsou **jednovláčkové RNA**, zatímco siRNA jsou **dvouvláčkové RNA** [9].

ASO fungují na principu „sterické interference“, tj. prakticky přímé vazby ASO a cílové RNA na principu komplementarity bází, při níž se adenin váže s uracilem (A-U) a cytozin se váže s guanozinem (C-G). Podané ASO se po té naváže na cílovou mRNA nebo pre-mRNA, kterou buď zablokuje, nebo aktivuje RNázu H, která cílovou RNA rozštěpí – oba mechanismy vedou ke snížení hladiny cílového proteinu. Oproti siRNA se ASO díky své struktuře dostávají nejen do cytoplazmy, ale i do jádra buňky, jejich efekt je tak komplexnější (ale potenciálně hůř predikovatelný), **schéma 4**.

siRNA fungují na principu tzv. RNA-interference. Jedná se o mechanismus, který využívají tělu vlastní snRNA, ze-

Schéma 3 | RNA-terapie

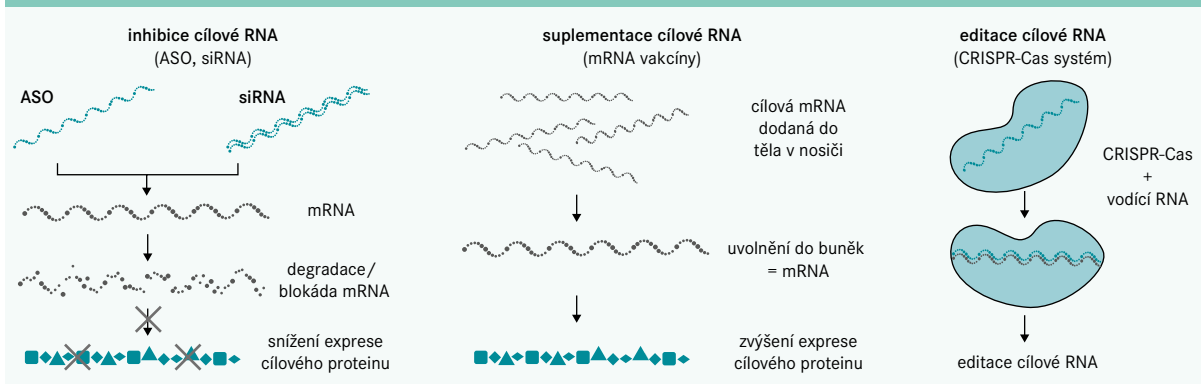
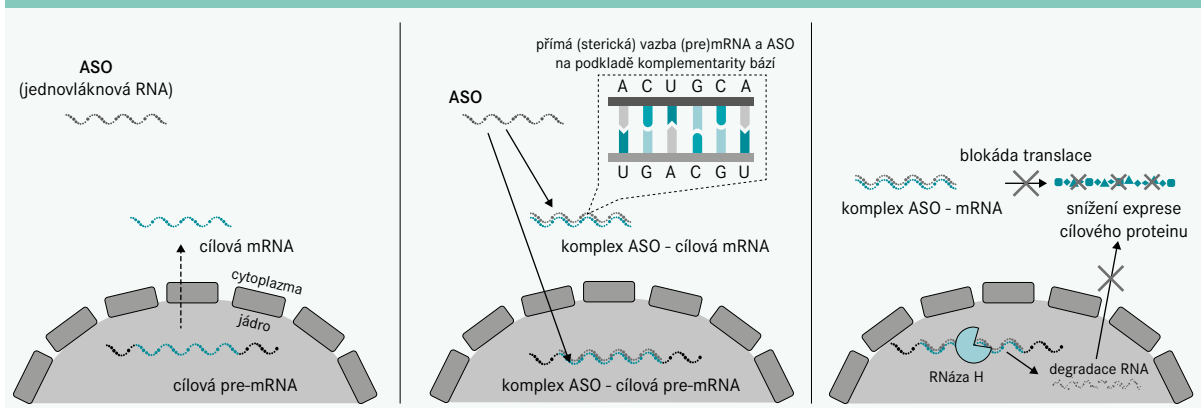


Schéma 4 | Princip fungování ASO



jména mikroRNA. Dvouvláknová siRNA se nemůže oproti jednovláknové RNA (jako u ASO) přímo navázat na cílovou RNA. Místo toho je siRNA po vpravení do buňky zavzata do tzv. RISC, neboli RNA-indukovaného tlumícího (silencing) komplexu. RISC je tvořen skupinou proteinů, které dvouvláknovou RNA „rozpletou“: jedno vlákno (označované jako doprovodné) je následně v cytoplazmě degradováno, druhé vlákno (označované jako vodící) následně nasměruje celý komplex RISC k cílové RNA. Komplex RISC se na tuto RNA naváže a rozštěpí ji, případně ji zablokuje pro translaci. Efekt je stejný jako u ASO – dojde ke snížení hladiny cílového proteinu, **schéma 5**.

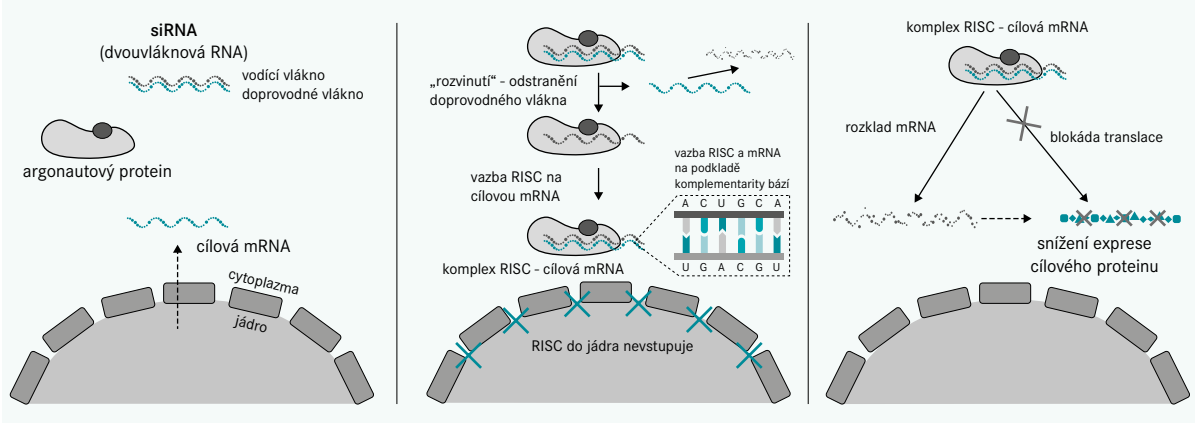
**Jak poznám, že pracuji s ASO nebo siRNA?**

Rozdíl je zahrnut v názvu: přípravky na bázi ASO mají příponu -mersen (např. mipomersen), přípravky na bázi siRNA mají příponu -siran (např. inkisiran) [10].

**Jakým způsobem RNA-terapeutika poznají svůj cíl?**

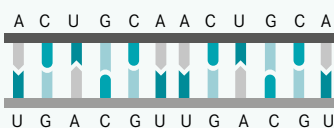
Rozpoznání cílové RNA je určeno pořadím bází ASO/siRNA. Známé-li strukturu mRNA proteinu, který chceme blokovat, je nutné připravit ASO/siRNA tak, aby pořadí jejich bází (A, U, C, G) bylo komplementární k této mRNA. Tím je zajištěno, že ASO/siRNA působí proti jedné konkrétní mRNA, **schéma 6.1 a 6.2**.

**Schéma 5 | Princip fungování siRNA**



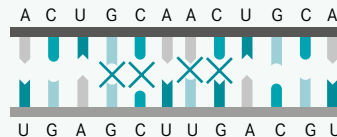
**Schéma 6 | Komplementarita bází a off-target efekty**

6.1



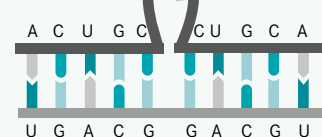
**cílová mRNA**  
(báze jsou komplementární,  
dojde k snížení exprese  
cílového proteinu)

6.2



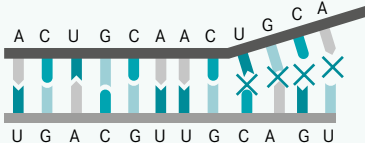
**jiná mRNA**  
(báze NEjsou komplementární,  
nedojde ke snížené exprese  
cílového proteinu)

6.3



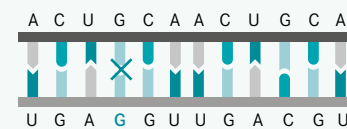
**jiná mRNA: off target**  
(konformační změna - vlásenka,  
dojde ke snížení exprese **jiného**  
než cílového proteinu)

6.4



**jiná mRNA: off-target**  
(neúplná komplementarita,  
tzv. seed efekt – vazba bází v pozici 2-8  
stačí ke snížení exprese jiného  
než cílového proteinu)

6.5



**cílová mRNA, ale pacient má SNP  
ve vazebném místě**  
(jde sice o cílovou mRNA, ale báze nejsou  
komplementární vlivem variability,  
nedojde k snížení exprese cílového proteinu)

## Mohou mít RNA-terapeutika i „off-target“ efekty, tj. mohou ovlivnit hladiny i jiných mRNA, než těch, kterých chceme?

Ano, a to hned z několika důvodů, schéma 6.3, 6.4 a 6.5.

První problém nastává, pokud dojde ke konformační změně, resp. změně v terciární struktuře molekuly RNA: jednovláknové RNA mohou tvořit „kličky“ (hairpins), což může vést k tomu, že se k sobě přiblíží dva jiné její úseky a ASO/siRNA se na tyto může navázat.

Jiným problémem může být, že i když vytvoříme ASO/siRNA plně komplementární k cílové mRNA (přesná shoda bází), tak ne všechny báze se musí ve vazbě uplatnit – někdy se uplatní jen báze na pozici 2–8 ve vodícím vlákne, a i když báze na pozici 9 a dále nejsou komplementární, dojde stejně k vazbě i na tuto „necílovou“ mRNA a její blokádu.

Posledním problémem je interindividuální variabilita – v lidském genomu se vyskytuje celá řada jednonukleotidových změn (SNP – Single Nucleotide Polymorphisms), a i když při vytváření ASO/siRNA používáme nejmodernější výpočetní technologie a rozsáhlé databáze všech známých genomů s cílem najít „specifickou sekvenci jen pro určitý cíl“, tak někteří jedinci mohou mít ve svém genomu SNP, který vytvoří nové vazebné místo pro naše ASO/siRNA, nebo naopak místo, na které cílíme, jeho vlivem zanikne.

## I výše v textu je opakovaně napsáno, že volná RNA je rozložena, tj. volná RNA je nestabilní – jak to, že nedojde k degradaci RNA-terapeutik?

Volná RNA je vysoce nestabilní – v těle se nachází celá řada RNáz (enzymů štěpících RNA), které jakoukoliv volnou RNA ihned degradují (např. doprovodné vlákno ze siRNA), případně je volná RNA rozpoznávána celou řadou toll-like receptorů našich imunitních buněk (jedná se o součást nespecifické imunity namířené proti RNA-virům) a zničena [11]. RNA-terapeutika tak prošla dlouhým vývojem, během kterého byla molekula RNA různě modifikována, aby byla odolná vůči tělu vlastním RNázám a aby co nejméně interagovala s našim imunitním systémem.

Molekulu RNA můžeme obecně rozložit na dvě složky: „cukernou páteř“ tvořenou molekulami ribózy, které jsou propojeny fosfodiesterovými vazbami, a dále na ní „napojené“ nukleotidy (A, U, C, G). „Ribózovou kostru“ bylo po-

třeba modifikovat přidáním 2'-O-methylu a/nebo 2'-fluoru – tato modifikace zajistila vyšší stabilitu a ochranu před štěpením některých RNáz, schéma 7. Molekuly ribózy jsou pak přirozeně propojeny fosfodiesterovými vazbami – náhrada jednoho kyslíku ve fosfodiesterové vazbě sírou (fosfotiovatá vazba) pak rovněž zvyšuje stabilitu, a navíc i zvyšuje vazbu na plazmatické proteiny (a tak delší biologický poločas léčiva před jeho vyloučením z těla).

Kromě modifikací „kostry“ je samozřejmě i druhá možnost, a tou je modifikace nukleotidů – nejčastěji je využívána modifikace uridinu za pseudouridin, což zvyšuje stabilitu molekuly.

## siRNA jsou dvouvláknové molekuly. Jak pozná RISC, které vlákno je to „chtěné“ a pomocí kterého najde svůj cíl?

siRNA jsou dvouvláknové a jen jedno vlákno cílí proti cílové mRNA, např. proti mRNA pro PCSK9 v případě inkliširanu. Každé vlákno má svůj 3' a 5' konec. Přirozeně je vodící vlákno od doprovodného rozpoznáno pomocí „termodynamické asymetrie“ na 5' konci – ta strana siRNA, která má „méně stabilní“ 5' konec, se stává vodícím vláknem [12].

Vývoj siRNA-terapeutik pak tento proces selekce vodícího a doprovodného vlákna ještě zdokonalil – do kostry vlákna, které je a priori designováno jako doprovodné, bývá vložena jedna deoxyribóza (tj. v kostře z ribózy se najednou objevuje jedna deoxyribóza, kterou normálně nacházíme jen v DNA) – díky této úpravě je doprovodné vlákno ještě s větší pravděpodobností degradováno, což zvyšuje tzv. loading vedoucího vlákna do tlumícího komplexu (RISC).

## Jak se RNA-terapeutika dostanou do cílové tkáně a ne jinde?

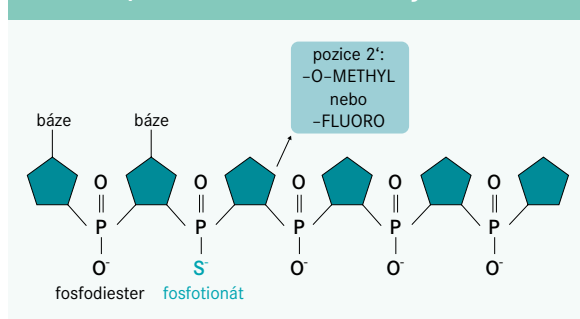
RNA-terapeutika do těla vpravuje subkutánně. Chceme-li dosáhnout lokálního efektu v místě podání, stačí RNA-terapeutika „obalit“ lipidovými nanočásticemi – budou tak vstřebány okolními buňkami a v nich budou působit.

Chceme-li však RNA-terapeutika dopravit do vybraných tkání, musíme využít další modifikace: na molekulu ASO či siRNA napojit molekulu, která funguje „jako adresa na dopise“. V současnosti tuto adresu známe pro dodání léčiva do jater: na ASO či siRNA je napojena tzv. GalNAc kotva – jedná se o 3 molekuly N-acetylgalaktosaminu spojené do „vidličky“. GalNAc se s vysokou afinitou váže na receptor ASGPR (asialoglykoproteinový receptor), a právě v podobě „trivalentní kotvy“ se k tomuto receptoru váže o několik řádů účinněji [13].

ASGPR se vyskytuje téměř výhradně na povrchu hepatocytů. Po vazbě léčiva je celý komplex vstřebán v procesu endocytózy do jaterní buňky: v endosomu dojde k odštěpení GalNAc-kotvy od RNA-terapeutika, které se rovnou dostává do cytoplazmy (v případě ASO i do jádra), ve které pak působí, jak bylo popsáno výše [14].

Tím, že se ASGPR vyskytuje výhradně na povrchu hepatocytů, je zajištěn transfer léčiva přímo do jaterní tkáně

Schéma 7 | Modifikace ribózové kostry



a nikam jinam. Zároveň je toto i hlavní slabinou pro další rozvoj RNA-terapeutik – zjednodušeně lze říci, že zatím ostatní tkáně moc specificky selektovat neumíme (neznáme jejich „adresu“).

### Jaká je farmakokinetika RNA-terapeutik? Jak se dostanou z podkoží do jater, jak dlouho jsou v oběhu a jak dlouho v játrech?

Nejčastěji se ASO a siRNA podávají subkutánně, je možné i intravenózní podání. Farmakokinetika se pak odvíjí zejména od vlastností „cukerné kostry“ a jejich modifikací. Absorpce z podkoží je pomalá – vrcholové plazmatické koncentrace dosáhnou cca za 2–8 hodin, přičemž transport z místa vpichu je dominantně lymfatickou cestou [15,16].

Po vstupu do krevního oběhu se RNA-terapeutika vážou na plazmatické bílkoviny, zejména na albumin. Jejich biologická dostupnost je omezená. Léčiva vázaná na GalNAc-kotvu jsou během několika hodin vychytána v játrech přes receptor ASPGR, plazmatický poločas je v rozmezí 5–30 hodin. Do buněk vstupují endocytózou.

V buňkách se pak kumulují v cytoplasmě, v případě ASO i v jádrech buněk. Díky chemickým modifikacím popsaným výše je jejich intracelulární poločas v řádu týdnů až měsíců, což umožňuje dlouhé dávkovací intervaly.

### Jaké jsou nejčastější nežádoucí účinky RNA-terapeutik?

Nejčastěji se setkáváme s reakcí v místě vpichu (zarudnutí, otok, bolest, indurace – souvisí s imunogenicitou, která byt je snížena výše popsanými modifikacemi, tak není nulová a jedná se o imunitní reakci v místě vpichu [11]), vzácněji se systémovou zánětlivou reakcí (zvýšená únava, myalgie, febrilie, zimnice – zprostředkováno cytokiny v rámci imunitní odpovědi). Laboratorně nejčastěji vidíme elevaci jaterních testů (dáno působením léčiva přímo v játrech). Vzácně se může objevit trombocytopenie či jiné reakce (renální poškození, anafylaktický šok) [17].

### Jaká RNA-terapeutika jsou nyní dostupná v preventivní kardiologii a lipidologii?

Aktuálně schválenou terapií v lipidologii je inkisiran, tj. siRNA mířená proti PCSK9, který je indikován u familiální hypercholesterolemie a v sekundární prevenci ASKVO za specifických podmínek [18], a volanesorsen, tj. ASO namířené proti APOC3, který je indikován u těžké hypertriglyceridemie [19].

V minulosti byl v USA pro léčbu homozygotní familiální hypercholesterolemie schválen lék mipomersen, tj. ASO mířená proti mRNA pro apoB-100, ale v Evropě nebyl schválen pro nežádoucí účinky v místě vpichu, které se vyskytovaly až u 90 % pacientů [20].

Ve vývoji jsou nyní další léčiva mířící proti Lp(a) – pelacarsen (ASO proti LPA mRNA) [21], olpasiran [22] a lepodisiran [23] (siRNA proti LPA mRNA) a proti ANGPTL3 – solbinsiran (siRNA proti ANGPTL3 [24]) a proti APOC3 – plozasiran [25].

### Jaké jsou výzvy pro RNA-terapeutika v budoucnu?

V současné chvíli většina RNA-terapeutik míří do jater, zejména díky konjugaci s GalNAc-kotvou – identifikace nových způsobů doručení do dalších tkání může zajistit rozšíření i do dalších oblastí medicíny. V lipidologii, zejména při snižování hladin LDL-cholesterolu, budou RNA-terapeutika podávána chronicky – jistě bude nutné detailně sledovat možné projevy chronické toxicity, zejm. hepatotoxicity a nefrotoxicity, případně rozvoj imunitní odpovědi (a tím ev. snížení efektu léčby).

### Několik slov závěrem

RNA-terapeutika již hrají a i nadále budou hrát významnou roli nejen v preventivní kardiologii, ale i v dalších oblastech medicíny. Cílem tohoto článku nebylo poskytnout vyčerpávající přehled nejnovějších poznatků, nýbrž popsat stávající stav znalostí týkajících se RNA-terapeutik se zaměřením na ASO a siRNA v lipidologii co nejjednodušším jazykem, tak aby byl mechanismus jejich účinku srozumitelný i pro klinické lékaře s omezenou zkušeností s molekulární biologii.

### Literatura

1. WHO. The top 10 causes of death [Internet]. Dostupné z WWW: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>>.
2. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2020; 41(24): 2313–2330. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz962>>.
3. Daghas I, Gill D. Low-density lipoprotein cholesterol and lifespan: A Mendelian randomization study. *Br J Clin Pharmacol* 2021; 87(10): 3916–3924. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1111/bcp.14811>>.
4. Baltimore D. Viral RNA-dependent DNA Polymerase: RNA-dependent DNA Polymerase in Virions of RNA Tumour Viruses. *Nature* 1970; 226(5252): 1209–1211. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1038/2261209a0>>.
5. ENCODE Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature* 2012; 489(7414): 57–74. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1038/nature11247>>.
6. Baden LR, El Sahly HM, Essink B et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2021; 384(5): 403–416. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>>.
7. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383(27): 2603–2615. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>>.
8. Carvalho T. Personalized anti-cancer vaccine combining mRNA and immunotherapy tested in melanoma trial. *Nat Med* 2023; 29(10): 2379–2380. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1038/d41591-023-00072-0>>.
9. Makkar SK. Advances in RNA-based therapeutics: current breakthroughs, clinical translation, and future perspectives. *Front Genet* 2025; 16:1675209. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.3389/fgene.2025.1675209>>.
10. Robertson JS, Chui WK, Genazzani AA et al. The INN global nomenclature of biological medicines: A continuous challenge. *Biol J Int Assoc Biol Stand* 2019; 60: 15–23. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2019.05.006>>.
11. Robbins M, Judge A, Liang L et al. 2'-O-methyl-modified RNAs act as TLR7 antagonists. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther* 2007; 15(9): 1663–1669. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1038/sj.mt.6300240>>.
12. Bramsen JB, Kjems J. Development of Therapeutic-Grade Small Interfering RNAs by Chemical Engineering. *Front Genet* 2012; 3: 154. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.3389/fgene.2012.00154>>.

13. Wang Y, Yu RZ, Henry S et al. Pharmacokinetics and Clinical Pharmacology Considerations of GalNAc3-Conjugated Antisense Oligonucleotides. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2019; 15(6): 475–485. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1080/17425255.2019.1621838](https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1621838)>.
14. Debacker AJ, Voutilainen J, Catley M et al. Delivery of Oligonucleotides to the Liver with GalNAc: From Research to Registered Therapeutic Drug. *Mol Ther* 2020; 28(8): 1759–1771. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1016/j.ymthe.2020.06.015](https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.06.015)>.
15. Geary RS, Norris D, Yu R et al. Pharmacokinetics, biodistribution and cell uptake of antisense oligonucleotides. *Adv Drug Deliv Rev* 2015; 87: 46–51. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1016/j.addr.2015.01.008](https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.01.008)>.
16. Bittner B, Richter W, Schmidt J. Subcutaneous Administration of Biotherapeutics: An Overview of Current Challenges and Opportunities. *Bio-Drugs* 2018; 32(5): 425–440. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1007/s40259-018-0295-0](https://doi.org/10.1007/s40259-018-0295-0)>.
17. Alhamadani F, Zhang K, Parikh R et al. Adverse Drug Reactions and Toxicity of the Food and Drug Administration-Approved Antisense Oligonucleotide Drugs. *Drug Metab Dispos* 2022; 50(6): 879–887. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1124/dmd.121.000418](https://doi.org/10.1124/dmd.121.000418)>.
18. Nishikido T, Ray KK. Inclisiran for the treatment of dyslipidemia. *Expert Opin Investig Drugs* 2018; 27(3): 287–294. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1080/13543784.2018.1442435](https://doi.org/10.1080/13543784.2018.1442435)>.
19. Kolovou G, Kolovou V, Katsiki N. Volanesorsen: A New Era in the Treatment of Severe Hypertriglyceridemia. *J Clin Med* 2022; 11(4): 982. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.3390/jcm11040982](https://doi.org/10.3390/jcm11040982)>.
20. Fogacci F, Ferri N, Toth PP et al. Efficacy and Safety of Mipomersen: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Drugs* 2019; 79(7): 751–766. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1007/s40265-019-01114-z](https://doi.org/10.1007/s40265-019-01114-z)>.
21. Bhatia HS, Bajaj A, Goonewardena SN et al. Pelacarsen: Mechanism of action and Lp(a)-lowering effect. *J Clin Lipidol* 2025; 19(5): 1208–1222. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1016/j.jacl.2025.06.004](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2025.06.004)>.
22. Lim GB. Novel siRNA reduces plasma lipoprotein(a) levels. *Nat Rev Cardiol* 2022; 19(3): 147. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1038/s41569-022-00673-1](https://doi.org/10.1038/s41569-022-00673-1)>.
23. Nissen SE, Linnebjerg H, Shen X et al. Lepodisiran, an Extended-Duration Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a). *JAMA* 2023; 330(21): 2075–2083. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1001/jama.2023.21835](https://doi.org/10.1001/jama.2023.21835)>.
24. Ray KK, Ruotolo G, Michael L et al. Solbinsiran, a galnac-conjugated sirna targeting angptl3, reduces atherogenic lipoproteins in individuals with mixed dyslipidaemia in a durable and dosedependent manner. *JACC* 2024; 83(13 Suppl):1673. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1016/S0735-1097\(24\)03663-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(24)03663-5)>.
25. Gaudet D, Pall D, Watts GF et al. Plozasiran (ARO-APOC3) for Severe Hypertriglyceridemia: The SHASTA-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2024; 9(7): 620–630. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1001/jamacardio.2024.0959](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2024.0959)>.