

Zpráva z mezinárodní konference EAS

84th EAS Congress

29. 5. – 1. 6. 2016, Innsbruck, Rakousko

Ve dnech 29. května až 1. června 2016 jsem se díky grantové podpoře České společnosti pro aterosklerózu zúčastnila mezinárodního kongresu EAS v Innsbrucku. European Atherosclerosis Society (EAS) byla založena v roce 1964 se záměrem rozšiřování a vzájemného sdílení znalostí týkajících se příčin, vzniku, léčby a prevence aterosklerózy.

Na konferenci jsem prezentovala posterové sdělení: *Effect of APOE genotype on LDL cholesterol levels in FH and FDB patients: Is there sex-specifically protective genotype?* (Schwarzová L., Hořínek A., Vrablík M., Hubáček J.A., Freiburger T., Tichý L., Vaverková H., Česka R.). Prezentace proběhla formou krátkého komentáře k posteru s následnou diskuzí vedenou odborníkem na danou problematiku, prof. Kuivenhovenem z Groningenské univerzity.

Program kongresu byl velmi nabitý a skýtal mnoho možností poučit se o nejnovějších objevech týkajících se aterosklerózy a metabolických onemocnění. Zúčastnila jsem se přednášek věnovaných jak specifické problematice genetiky dislipidemií, tak i obecnějších sdělení týkajících se nejnovějších trendů a metod v molekulární diagnostice či prevence a léčení kardiovaskulárních onemocnění.

Již první série plenárních přednášek přinesla zajímavý přehled horkých témat současného výzkumu v oblasti genetiky a léčby aterosklerózy. Nejvíce mě zaujala přednáška prof. El-Osta z Austrálie, přinášející přehled nejnovějších poznatků o epigenetických modifikacích v našem genomu, podílejících se na regulaci exprese genů souvisejících s metabolismem. Zatímco postreplicační metylace DNA převážně na pátém uhlíku cytosinu sousedícím s guaninem (CpG ostrůvky) v promotorech genů je převážně spojena se supresí příslušného genu, kovalentní modifikace N-konců histonových proteinů tvoří komplikovanější, dynamický systém, kde výsledný efekt záleží na konkrétním aminokyselinovém zbytku, který je předmětem modifikace. Kupříkladu metylace lysinu 9 histonu H3 je spojena s represivním efektem, stejná modifikace lysinu v pozici 36 působí aktivačně. Důležitým faktorem je i stupeň metylace (mono-, di-, trimetylované zbytky aminokyselin), kdy specificky funkční enzymy, rozmístěné v rámci chromatinu v odlišných koncentracích, těmito vícenásobnými modifikacemi zajišťují regulaci genů v jednotlivých oblastech. Specifická acetylace určitých míst genomu, zajišťovaná systémem histonových acetyltransferáz a deacetyláz, naopak takřka výhradně označuje chromatin určený k vysoké transkripční aktivitě. Homeostáze glukózového metabolismu je regulována komplexním systémem signální kaskády s endokrinní a receptorovou složkou, která je aktivována epigeneticky jako následek vzestupu hladiny krevní glukózy. Neypochybnitelnou úlohu v tomto procesu hraje inzulin, jehož gen je exprimován v závislosti na řadě epigenetických signálů. Transkripční faktor Pdx1, jehož známou úlohou je regulovat vývoj pankreatu a dozrávání β -buněk, ovlivňuje i podobu chromatinu a aktivuje expresi inzulinu za přítomnosti histon-acetylázy p300, která zprostředkuje acetylaci H4 histonů v odpovědi na vzrůst hladiny

glukózy. Hypoglykémie vede naopak k deacetylaci H4 histonů a následně represi inzulínového genu. Produkce inzulínu vede k aktivaci glukózových transportérů v adipocytech a svalových buňkách, které usnadňují příjem glukózy, a při adipogenezi dochází k demetylaci genu pro glukózový transportér 4. Narušení tohoto systému vede k rozvoji diabetu se všemi konsekvencemi, zahrnujícími aterosklerózu a vysoké riziko KVO. V několika studiích byla již v minulosti demonstrována paměť pro předcházející epizody hyperglykémie ve tkáních přes následnou dlouhodobou normalizaci hladiny glukózy, která může být založena právě na persistentních epigenetických změnách chromatinu. Takovou trvalou změnou je například metylace H4 v proximálních i distálních regulačních oblastech superoxiddismutázy SOD2, reprimující její aktivitu v retinálních buňkách. Podobné příklady perzistentních epigenetických změn byly v poslední době popsány i pro metabolické dráhy tuků, kde nalézáme ještě další důležitý faktor v mozaice příčin onemocnění, a to je složení přijímaných tuků. Určité mastné kyseliny způsobují změny exprese genů, příkladem je vliv palmitové kyseliny na DNA metylační pattern a následné změny v expresi 290 genů. Co je však ještě zajímavější, stále více studií ukazuje vliv složení potravy matky v období intrauterinního vývoje plodu na jeho budoucí onemocnění metabolickým syndromem, zprostředkované právě změnami v epigenetických modifikacích chromatinu.

Závěr prvního dne kongresu patřil profesoru Michaelu S. Brownovi, jenž je jedním z objevitelů LDL receptorové dráhy a nositelem Nobelovy ceny za fyziologii a medicínu z roku 1985. V přednášce nazvané „*How genes control cholesterol*“ pohovořil o historii objevu LDL receptoru a dalších členů LDL receptorové dráhy a regulace obratu cholesterolu v buňce. Klíčovou regulační roli zde sehrává protein vážící se na sterol-regulační element (SREBP), který je proteolyticky štěpen za aktivačního přispění proteinu SCAP. Ten sestává z osmi transmembránových domén a dvou smyček. Vzájemná vazba těchto smyček (Loop1 a Loop7) hraje velmi důležitou úlohu v regulaci množství cholesterolu přijímaného buňkou, a to umožněním vazby COPII proteinu a následného transportu endocytózou. Vrstávající koncentrace cholesterolu v ER má za následek jeho vazbu na Loop1, což znemožní vazbu na druhou smyčku a tím i transport dalšího cholesterolu. SCAP tedy hraje roli i při snižování hladiny cholesterolu pomocí statinové léčby. Dále prof. Brown vyzdvihl důležitost dlouhodobě nízkých hladin cholesterolu pro prevenci kardiovaskulárního onemocnění, kterou demonstroval na příkladu nositelů nulových mutací v genu pro PCSK9 (s celoživotně nízkou hladinou cholesterolu) v různých populacích ve srovnání s osobami léčenými statiny. Riziko pro nositele PCSK9-nulové mutace bylo třikrát nižší než pro osoby podstupující léčbu.

Velice zajímavý byl i workshop EAS-ESC, věnovaný pohlavním rozdíly u nemocných kardiovaskulárními chorobami. Dr. Kotseva z Velké Británie ve své přednášce demonstrovala vyšší prevalenci nerozpoznaných ischemií a infarktů myokardu u žen, stejně vyšší výskyt narušené mikrocirkulace. U žen s cévním onemocněním je pozorována nižší míra revaskularizace než u mužů a mají dvakrát vyšší pravděpodobnost úmrtí na infarkt myokardu v horizontu jednoho roku od diagnózy. Také riziko komplikací při nebo po lékařských zákrocích je u žen vyšší než u mužů. Dr. Karagiras z Německa v rámci tohoto workshopu pohovořil o pohlavních rozdílech u osob se srdečním selháním na molekulární úrovni. U mužů byla nalezena tendence k vyšší indukci profibrotických drah, u žen je popisována represe zánětlivých drah. Rozdílné využití Ca²⁺ dráhy u mužů a žen je pravděpodobně jedním z faktorů, stojících za pohlavními rozdíly při srdečním selhání.

Důkladná znalost těchto faktorů povede v budoucnosti k vývoji specifických terapeutických postupů, odlišných pro muže a ženy.

Během kongresu se naskytla řada možností setkání s dalšími účastníky a navázání užitečných kontaktů. Mohu konstatovat, že kongres EAS byl pro mne velkým odborným přínosem a ČSAT tímto děkuji za poskytnutí cestovního grantu, který mi účast zde umožnil.

RNDr. Lucie Schwarzová, PhD.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN