

## Zpráva z mezinárodního sympozia IAS

### Anitschkow Days Symposium of the International Atherosclerosis Society 2. – 4. 6. 2016, Petrohrad, Rusko

Ve dnech 2. až 4. června 2016 jsem se díky grantové podpoře České společnosti pro aterosklerózu zúčastnila mezinárodního sympozia IAS konaného v ruském Petrohradu (Anitschkow Days). International Atherosclerosis Society (IAS) je společností zaměřující se na sdílení nejnovějších vědeckých poznatků a edukaci v oblasti léčby aterosklerózy a s ní souvisejících onemocnění.

Na této konferenci jsem byla prezentující spoluautorkou posterového sdělení s názvem *FH homozygote without cardiovascular disease at the age of 40* (L. Schwarzová, J. A. Hubáček, A. Fellnerová, L. Zlatohlávek, M. Vaclová, R. Češka, M. Vrablík).

Nejzajímavější pro mne byla sekce věnovaná genetice, kde se prezentovaly příspěvky věnované výzkumu molekulární podstaty vzniku dislipidemií a aterosklerózy. Docent Olkkonen z Finska představil výsledky výzkumu vztahu hladin plazmatického HDL cholesterolu a lipidy vázajících transportních proteinů (oxysterol-binding protein-like, OSBPL), které zprostředkovávají kontakty mezi buněčnými organelami. Pro plazmatické hladiny HDL cholesterolu je popisována přibližně 62-77% míra heritability, z toho přibližně 15 % je vysvětlováno přítomností běžných polymorfismů. U jedinců s extrémně nízkými hladinami HDL cholesterolu byla nalezena mutace p. C39X v genu OSBPL1A, ležícím na chromozómu 18. Frekvence nositelů této mutace v evropských populacích je přibližně 0,38%. Studium fibroblastů u nositelů mutace ukázalo redukovaný eflux cholesterolu do HDL a apoA-I, jakož i regulaci pohybu apoA-I v buňce pomocí proteinu OSBPL1A. Mutovaný protein zůstává v cytosolu a mutace, umístěná v oblasti ankyrinových repetací, brání vazbě na protein Rab7 a tedy je negativně ovlivněn již první krok procesu reverzního transportu cholesterolu.

Profesor Orekhov z Ruska pohovořil o výsledcích výzkumu aktivovace monocytů a vztahu mutací v mitochondriální DNA k ateroskleróze. Byla nalezena pozitivní korelace výskytu mutací A1555G v genu pro 12S ribozomální RNA a G14459A v genu po podjednotku

NADH dehydrogenázy s prozánětlivou odpovědí buněk v kultuře. Následkem toho dochází ke zvýšení proliferace buněk a akumulace cholesterolu v buňkách, způsobená modifikací LDL cholesterolových částic.

Další příspěvek patřil dr. Leihnerovi z Rakouska, který prezentoval výsledky své studie vlivu jednonukleotidových polymorfismů (SNP) v genu pro hydroxy-methyl-glutaryl-CoA reductázu (známý cíl terapie pomocí statinů) na množství kardiovaskulárních komplikací u pacientů s diabetem II. typu. Sledované polymorfismy nebyly asociovány s hladinou HDL cholesterolu, ale vykazovaly korelaci s hladinami LDL cholesterolu a přítomnost polymorfismů rs3761739, rs3846662, rs7717396, rs3846663 a rs4703670 signifikantně predikovala pravděpodobnost kardiovaskulárních komplikací u sledovaných pacientů s DM II typu.

Závěrečnou přednášku genetické sekce pronesla profesorka Teng ze Spojených států, která představila výsledky výzkumu funkce PCSK9 v procesu autofagie, evolučně konzervativního procesu rozkladu proteinů v buňce. Vytvořením dvojité knockautovaného kmene myši (chybějící LDL receptor a Apobec1 – enzym editující ApoB mRNA) vznikla zvířata, která trpěla podobnými příznaky jako lidé – měla vysoké hladiny LDL a VLDL cholesterolových částic a nízké hladiny HDL, spontánně se jim vytvářely aterosklerotické léze. Následně byl tento kmen použit jako základ pro knockout dalšího genu, PCSK9, a sledovány jeho funkce v procesu autofagie. Byly zaznamenány snížené hladiny Beclinu-1, p62 a LC3-II v porovnání s původním (dvojité knockautovaným) myším kmenem, což svědčí o probíhající autofagii u trojitě knockautovaných myši. Zároveň byly u nich sledovány i další změny, jako indukce exprese LOX-1 a TLR-2 receptorů a prozánětlivých faktorů CCL-2, CCL-7 a IL-6 v endoteliálních buňkách. Tyto faktory přispívají vývoji aterosklerózy a jejich změny dokládají důležitou regulační funkci PCSK9 v lipidovém metabolismu, autofagie i procesech vedoucích k ateroskleróze.

Zúčastnila jsem se i mnoha dalších přednášek, zejména těch věnovaných problematice familiární hypercholesterolemie, jejího výskytu a managementu v různých zemích světa.

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