

Zpráva z odborného programu 85. kongresu EAS

Ing. Aleš Hořínek, III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Vědecký program kongresu EAS obsahoval 38 přednáškových sekcí s více než 160 přednáškami. Posterové sekce s přibližně 600 postery jsem se zúčastnil aktivně jako spoluautor jednoho z nich: Mutation analysis of the LDLR gene in Czech hypercholesterolemic patients (L. Schwarzová, A. Hořínek, J. A. Hubáček, L. Zlatohlávek, M. Vaclová, R. Češka, M. Vrablík).

Vzhledem ke své profesní molekulárně genetické specializaci jsem vedle obecně vzdělávacích přednášek z oblasti teorie aterosklerózy a lipidového metabolismu, nových postupů při predikci a léčbě dyslipidémie a aterosklerózy nejvíce uvítal příspěvky z oblasti molekulární DNA/RNA analýzy zabývající se jak pochopením principů patologických procesů a jejich léčby na molekulární úrovni, tak i nalezením vhodných časných biomarkerů pro jejich prevenci. V současnosti se molekulárně genetická analýza zaměřuje nejen na záchyt mutací a variant na úrovni DNA a stanovením jejich závažnosti ve vztahu k patologii onemocnění, ale i na studium regulačních procesů na úrovni kódujících a nekódujících RNA. Epigenetika se zdá být tedy velice slibným oborem k pochopení podstaty a k prevenci civilizačních chorob.

Ze svého pohledu bych proto především rád ocenil přednášky zabývající se regulační úlohou microRNA (miRNA). Tyto malé nekódující RNA ovlivňují genovou expresi na post-transkripční úrovni cestou vazby na cílové mRNA. Blokují tak mRNA transkripci cestou jejich degradace a snižují či zcela zamezují tvorbě příslušného proteinu. Slouží tedy jako důležité regulátory řady buněčných fyziologických procesů a metabolických drah, a jsou jedním ze zásadních faktorů patologických procesů. Hrají tak klíčovou roli i v rozvoji kardiovaskulárních onemocnění či aterosklerózy. Rád bych se proto zastavil u několika zajímavých sdělení:

1) Role of non-coding RNA for cholesterol homeostasis and atherogenesis (K. Moore, USA)

Bylo zjištěno, že intronové miRNA-33 a miR-33 ovlivňují dva důležité transkripční faktory SREBP1 and SREBP2 regulující metabolismus mastných kyselin a syntézu cholesterolu. Např. miR-33a tak blokuje geny účastnící se exportu buněčného cholesterolu a geny HDL metabolismu (*Abca1*, *Abcg1*, *Npc1*), oxidace mastných kyselin (*Crot*, *Cpt1a*, *Hadhb*, *Ampk*) a metabolismu glukózy (*Sirt6*, *Irs2*). Nedávné výzkumy potvrdily, že inhibice těchto malých nekódujících RNA má prokazatelný efekt na zvýšení hodnot HDL a pokles úrovně VLDL-triacylglycerolů. Existují i další miRNA které se kooperativně účastní těchto procesů (např. miR-758) cestou vazby na ABCA1, resp. na geny ATP-binding cassette family. I poznání těchto zákonitostí se stalo podkladem pro současný vývoj microRNA antagonistů pro možnou léčbu dyslipidemií, aterosklerózy a příslušných metabolických onemocnění.

2) Circulating miRNA for cardiovascular death prediction (T. Zeller, Německo)

Další zajímavé sdělení se týkalo predikce následných koronárních příhod u pacientů s CAD v rámci preventivní terapie. V popředí zájmu je několik kandidátních miRNA miR-19a, miR-19b, miR-132, miR-140-3p, miR-142-5p, miR-150, miR-186,

and miR-210 jejichž exprese v plazmě či séru (tedy cirkulující miRNA) by mohla sloužit jako časný neinvazivní prognostický nástroj pro stratifikace rizik CAD. Nejslibnějšími se prozatím zdá sestava třech miR-132, miR-140-3p a miR-210, kdy na základě měření jejich hladiny exprese je poměrně přesně možno predikovat mortalitu při CAD. Malé cirkulující nekódující RNA tedy mohou být užitečným a poměrně přesným nástrojem pro prevenci mortality v rámci sekundární prevence tohoto onemocnění, resp. časným biomarkerem při stanovení výše rizika CAD.

3) Cost effectiveness of cascade testing for familial hypercholesterolaemia, based on data from FH services in the United Kingdom (S. Humphries, UK).

Vzhledem k tomu, že naše pracovní skupina se zabývá i prevencí a léčbou familiární hypercholesterolemie (FH), byla pro mne velice přínosná celá sekce s názvem: FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLAEMIA - PRACTICE ESSENTIALS, ve které vystoupil se svojí přednáškou jeden za zakladatelů tohoto oboru prof. Steve Humphries. Heterozygotní forma familiární hypercholesterolemie se dle recentních dat vyskytuje v populaci s frekvencí až 1:200 – 1:250 (každou minutu se na Zemi rodí dítě s FH). Toto závažné onemocnění je však nesmírně poddiagnostikované. Jedním z důvodů může být obava z enormních nákladů na diagnostiku a vlastní léčbu ze strany zdravotních pojišťoven. Proto vytvoření funkčního modelu pro efektivitu těchto nákladů je společensky vysoce žádoucí. Prof. Humphries prezentoval jejich kaskádový model testování ve Spojeném Království pro odhad nákladů při vysoké efektivitě diagnózy a léčby. Do tohoto modelu bylo zahrnuto testování genů pro LDLR, ApoB a PCSK9 a to nejen u probandů, ale i u jejich příbuzných FH, včetně vyhodnocení efektivity hypolipidemik a příslušných léčebných nákladů. Např. u 23 % všech klinicky diagnostikovaných FH pacientů (index case-IC) byla nalezena monogenní mutace pro FH. Jedním z ukazatelů bylo stanovení hodnoty ICER (incremental cost effectiveness ratio) – ukazatele nákladů při různém stupni diagnostiky a typu léčby. Jednoznačně se například prokázalo, že samotné testování příbuzných se zdá být v konečném součtu vysoce efektivní, neboť pokud se počet testovaných příbuzných od každého IC zvýší ze současných 1,3 na 3,2, pak se ICER sníží na polovinu.

4) FH collaboration studies – FHSC registry (K. Ray, UK)

Příspěvek se týkal zkušeností s mezinárodním registrem pacientů s FH. Toto téma se naší skupiny velice úzce dotýká, neboť jako členové jednoho ze dvou hlavních center registru FH pacientů (MEDPED) můžeme porovnat naše zkušenosti a stanovit prioritní směry v této oblasti.

Osobní přítomnost na kongresu EAS byla pro mne vysoce přínosná vzhledem k možnosti přímé konzultace s předními odborníky jak v rámci diagnostiky DNA, tak především v oblasti analýzy cirkulujících kódujících a nekódujících RNA, a tedy časné neinvazivní diagnostiky.