

iARS 2019: Vliv genetiky na kardiovaskulární onemocnění

Ing. Veronika Todorovová

Desátý ročník mezinárodní školy pro začínající vědce a lékaře (iARS) konající se v letošním roce od 17. do 23. srpna v Praze byl jedinečnou akcí nejen díky představitelům a organizátorům školy prof. Michalu Vrablíkovi a Dr. Alexandru Laatschovi, kteří dali průběhu školy neuvěřitelnou atmosféru, náboj a vynikající náplň, jednotlivým přednášejícím, jenž nám předali nové vědomosti, organizátorkám celé akce, jež zajistily její lehký průběh, ale i díky prvním kulatému výročí, které tato škola oslavila.

Obsah přednášek uspokojil nejen osazenstvo lékařů, ale i vědeckých pracovníků z laboratoří. Přes běžně představovaná témata jako např. familiární hypercholesterolemie, PCSK9, kardiovaskulární onemocnění, projekt ScreenPro FH, byla představena i neobvyklejší témata jako např. bioinformatická analýza funkce microRNA, genetika v léčbě aterosklerózy či užití statistiky ke správné interpretaci dat. Program iARS byl zakončen symposiem, kde byla probírána problematika hnědé tukové tkáně, genetického i klinického testování a interpretace dat, nových přístupů v léčbě či problematika triglyceridů a Lp(a).

Jednou ze zajímavých přednášek bylo téma „Translating Genetics in a Treatment of Atherosclerosis“ přednášené Danielem Swerdlowem. Vývoj léčiv je nákladný a zdoluhavý proces, kdy se k pacientovi z vývoje dostane méně než 10 % léčiv. Při vývoji vhodných léčiv je kladen velký důraz především na jejich bezpečnost, která je zásadním faktorem při prodeji léčiv na trhu. Neméně důležitými faktory jsou následně mechanická a anatomická specifita, kdy léčivo musí být cíleno na specifické místo a fungovat předem očekávaným mechanismem. Dále je pozornost soustředěna na efektivitu léku a jeho dostupnost. Při vývoji léčiv a jejich klinickém testování jsou aplikovány dvě metody testů, a to buď Mendelovská randomizace nebo klasické randomizované studie. V Mendelovské randomizaci je porovnávána skupina pacientů s méně běžnou genovou alelou ovlivňující vybraný biomarker s nositeli majoritní alelické varianty vybraného genu. V klasické randomizované studii jsou porovnávány zaslepené skupiny pacientů na léčbě a s placebem.

Genome-wide asociation study (GWAS) je observační studie, ve které byla sekvenována velká část genomu nemocných pacientů a zdravých jedinců. Rozdíl těchto dvou sekvenovaných skupin odhalil rozdílné genotypy u jednotlivých onemocnění. I tento přístup má však své limity. Ne vždy mapování signálu díky GWAS vede k nalezení příčinného genu. Dále je vyžadován velký počet vzorků, často i více než 100 000, a běžné varianty mají tendenci k mírným fenotypovým projevům. Pro budoucí výzkumy a pro zlepšení prevence, diagnózy a léčby byly vytvořeny mezinárodní zdroje jako např. „UK Biobank“ nebo „Million Veteran Program“. Tyto programy fungují jako biorepozitáře, které uchovávají biologické vzorky jedinců na výzkumné účely. Většina léčiv je cílena v organismu na proteinové struktury, a proto je velmi důležité sestavení celkového biologického obrazu. Je tedy dobré nejen vědět kde přesně probíhá exprese daných genů, ale také je nutné se z hlediska bezpečnosti

podívat na genetické varianty napříč fenotypy, kdy by mohlo být ovlivněno kromě daného onemocnění i onemocnění z jiné oblasti. Příkladem může být pozitivní ovlivnění rizika kardiovaskulárních onemocnění a současně negativní ovlivnění imunity. Konkrétním příkladem je např. interleukin 6 (IL-6), u kterého byly porovnány genetické varianty s cirkulujícími biomarkery. Genetické varianty IL-6 mají vliv na produkci IL-6, který dále ovlivňuje např. fibrinogen nebo C-reaktivní protein (CRP). CRP však je pouze biomarkerem, není to kauzální faktor ovlivňující riziko kardiovaskulárního onemocnění. Produkce IL-6 je indukována IL-1 β , jehož cílená inhibice u pacientů snížila riziko kardiovaskulárních onemocnění.

Další zajímavou a také užitečnou přednáškou bylo téma „Bioinformatic Analysis of MicroRNA Function in Atherosclerosis Research“ od Loredana Niculescu. Přednáška byla zaměřena především na nekódující RNA (ncRNA), mezi něž se řadí microRNA (miRNA), small interfering RNA (siRNA), long ncRNA a piwi-interacting RNA (piRNA). Tyto jednotlivé typy nekódujících RNA mohou být ovlivněny regulačními nebo housekeeping geny. V případě potřeby stálé produkce jsou za tvorbu ncRNA odpovědné právě housekeeping geny, regulační geny mají na starost produkci ncRNA pouze v případě potřeby. miRNA stejně jako siRNA má schopnost RNA interference, tedy zabraňují genové expresi. Proces RNA interference začíná v jádře, kde primární miRNA je zpracována enzymem Drosha za pomoci komplexu Pasha/DGCR8 a vzniklá pre-miRNA je transportována exportinem do cytoplasmy. Z pre-miRNA následně pomocí komplexu Dicer s TRBP vzniká miRNA, která vytváří komplex s RISC. Komplex miRNA s RISC se následně navazuje na specifický úsek mRNA, která je poté degradována v endosomu. Druhou možností zpracování mRNA je zpracování pomocí spliceosomu. miRNA se nachází v organismu např. v exosomech či mikrověsíkách. Jednou z možných funkcí miRNA je regulace aterogeneze v monocytech a játrech. Příkladem byly uvedeny studie, které prokázaly přítomnost zvýšeného množství miRNA-486, miRNA-92a, miRNA-122a, miRNA-146a, miRNA-125a a miRNA-33a u anginy pectoris a infarktu myokardu. Konkrétně miRNA-486 a miRNA-92a jsou významnými prediktory kardiovaskulárních onemocnění. Pro predikce funkcí miRNA existují bioinformatické nástroje jako např. miRWalk, avšak i přes to musí být cílené geny validovány pomocí více přístupů (*in vitro* a *in vivo*). Na závěr přednášky proběhlo i praktické cvičení s výše zmíněným bioinformatickým nástrojem.

Shrnutí těchto dvou přednášek je pouze drobným náhledem do zajímavého a poučného programu iARS 2019. Nejen nově nabyté znalosti z oboru, ale také navázání kontaktů k možné budoucí spolupráci je velkým přínosem, který iARS může nabídnout. Závěrem bych ráda poděkovala společnosti ČSAT za poskytnutí grantu, který mi umožnil se iARS v roce 2019 účastnit.