

## **Genetická determinace dyslipidemií. Od asociačních studií k využití genových skóre.**

Ing. Jaroslav HUBÁČEK, CSc., DSc.; Institut klinické a experimentální medicíny v Praze a III. Interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

Přes pokroky v léčbě a prevenci patří kardiovaskulární onemocnění stále mezi nejčastější příčiny úmrtí v průmyslově vyspělých zemích, Českou republiku nevyjímaje. Dyslipidemie – poruchy lipidového metabolismu jsou jedním ze základních rizikových faktorů rozvoje kardiovaskulárních onemocnění. Vedle ovlivnitelných faktorů (primárně životní styl - kouření, dietní zvyklosti a fyzická aktivita) jsou nedílným determinantem dyslipidemií genetické faktory.

Individuální genetické varianty mohou ovlivnit hladiny plazmatických lipidů až z 20%. Vzájemné vztahy mezi genetickou determinací a negenetickými faktory jsou komplikované a komplexní. To lze ukázat na třech příkladech, podtrhujících nutnost využití genetického testování v personalizované medicíně.

Následkem obecné změny stravovacích zvyklostí mezi roky 1988 a 1996 (politické i socioekonomické změny vedly i/ k cenovým změnám a k odlišné nabídce na trhu; ii/ k výraznému poklesu spotřeby masa a živočišných tuků a naopak k nárůstu spotřeby ovoce a zeleniny) došlo v populaci k všeobecnému poklesu hladin cholesterolu. Jedním z analyzovaných genů s potenciálem regulace této odpovědi na změnu diety byl i gen pro cholesterol 7 alfa hydroxylázu (CYP-7A1, gen kóduje klíčový enzym katabolismu cholesterolu při jeho přeměně na žlučové kyseliny). Nositelé různých genotypů vykazovali až násobnou odlišnost v citlivosti na celonárodní změnu jídelníčku. I stravovací doporučení by tak měla být personalizovaná z důvodu existence genetické determinace citlivosti na dietní změny.

Vzájemná podmíněnost (interakce) vlivu dvou genů se projevila v případě apolipoproteinů E a A5. Naše pozorování ukázalo, že varianty genu pro APOE ovlivní hladiny lipidů hlavně u jedinců, kde nejsou přítomny minoritní alely genu pro APOA5. Navíc se zdá, že tato interakce by mohla být do určité míry závislá i na pohlaví – efekt byl výraznější u žen.

Komplexnost polygenní mozaiky vedoucí (nejen) k dyslipidémii nutně volá po zjednodušení - ideálně k vytvoření jedné relativní hodnoty. Tomuto požadavku odpovídají různé formy genetického skóre. Hodnota genetického skóre má základ v kumulativním počtu rizikových alel, které se u daného jedince vyskytují. Tyto hodnoty jsou mnohem snadněji inter-individuálně porovnatelné. Naše analýza více než tří desítek vybraných genů ukázala na velmi výraznou genetickou předpověď vysokých hladin triglyceridů, přestože jsme do výpočtu zahrnuli pouze cca polovinu z původně analyzovaných variant – druhá polovina se ukázala v české populaci jako neinformativní.

Uvedené příklady ukazují, že i/ hodnoty plazmatických lipidů jsou ovlivněny současným působením environmentálních faktorů a faktorů genetických; ii/ vlivy jednotlivých genů nemusí být stejné v různých populacích.

Vzhledem k heterogennímu genetickému pozadí, individuálním rozdílům ve stravovacích zvyklostech a fyzické aktivitě a gen-gen a gen-prostředí interakcím je přesná predikce vzniku dyslipidemií velmi obtížná.

### **Tři vybrané publikace:**

Hubacek JA, Pitha J, Skodová Z, Poledne R, Lánská V, Waterworth DM, Humphries SE, Talmud PJ; Czech MONICA Study. Polymorphisms in CYP-7A1, not APOE, influence the change in plasma lipids in response to population dietary change in an 8 year follow-up; results from the Czech MONICA study. *Clin Biochem.* 2003;36(4):263-267. doi: 10.1016/s0009-9120(03)00025-0.

Hubacek JA, Lánská V, Skodová Z, Adámková V, Poledne R. Sex-specific interaction between APOE and APOA5 variants and determination of plasma lipid levels. *Eur J Hum Genet.* 2008;16(1):135-138. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201941.

Hubacek JA, Dlouha D, Adamkova V, Schwarzova L, Lanska V, Ceska R, Satny M, Vrablik M. The gene score for predicting hypertriglyceridemia: New insights from a Czech case-control study. *Mol Diagn Ther.* 2019;23(4):555-562. doi: 10.1007/s40291-019-00412-2.