

## Abstrakt

Familiární hyperlipidemie jsou stále aktuální příčinou předčasného rozvoje aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění (ASKVO). Důležitou roli v rozvoji těchto onemocnění hraje dědičnost. Genetické testování pomáhá specifikovat konkrétní variantu daného onemocnění a tím i míru genetické rodinné zátěže. Spolu s klinickým vyšetřením definuje přesnou diagnózu pacienta a v individuální specializované péči snižuje riziko rozvoje ASKVO.

V disertační práci jsme se u dlouhodobě sledovaných pacientů s familiární hypercholesterolemií (FH), u receptorově podmíněných FH a familiárního defektu apolipoproteinu B-100 (FDB), zaměřili na biochemické a genetické rozdíly a jejich rizikové faktory rozvoje ASKVO. U podskupiny FH pacientů s terapií PCSK9i byla hodnocena účinnost, bezpečnost a tolerance terapie. Dále bylo analyzováno polygenní genetické rizikové skóre (GRS) u pacientů s *APOE2E2* genotypem a jeho vliv na včasné odhalení rozvoje familiární dysbetalipoproteinemie (FD).

Receptorově podmíněná FH pacienti jsou nositeli mutace v *LDLR*, zatímco FDB pacienti mají prevalentní mutaci v *APOB*. Hladiny LDL-C a TC jsou vysoké u obou skupin, ačkoli u receptorově podmíněných FH pacientů jsou hladiny mírně vyšší. Na hladiny LDL-C a zvýšení rizika ASKVO má vliv i *APOE* genotyp a rizikové faktory jako diabetes mellitus či arteriální hypertenze. Výzkum v oblasti biochemie a genetiky přispěl k rozvoji terapeutických možností. Novodobá terapie PCSK9i přinesla pozitivní výsledky redukce hladin LDL-C a jako dobře tolerovaná, efektivní, s málo vedlejšími negativními účinky je prospěšnou terapií i pro statinové intoleranty. Nevážené GRS je vhodným pomocným prediktorem rozvoje FD u pacientů s *APOE2E2* genotypem.

Další studium genetických faktorů FH povede ke zlepšení prognózy u pacientů s touto poruchou, což můžeme dokumentovat u našich nemocných, kdy hladiny LDL-C poklesly z  $6,49 \pm 1,92$  mmol/l na  $3,26 \pm 1,57$  mmol/l, tedy téměř o 50 %. I to je důvodem, proč ve studiu této problematiky budeme pokračovat.