

**Univerzita Karlova
1. lékařská fakulta**

Studijní program: Doktorské studijní programy v biomedicíně
Studijní obor: Preventivní medicína a epidemiologie



**UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta**

Ing. Veronika Todorovová

Genetické faktory familiární hyperlipidemie a prevence kardiovaskulárních
onemocnění

Genetic factors of familial hyperlipidemia and prevention of cardiovascular
diseases

Dizertační práce

Školitel: prof. MUDr. Richard Češka, CSc.

Praha, 2023

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze,

VERONIKA TODOROVÁ

Identifikační záznam

TODOROVÁ, Veronika. *Genetické faktory familiární hyperlipidemie a prevence kardiovaskulárních onemocnění. [Genetic factors of familial hyperlipidemia and prevention of cardiovascular diseases]*. Praha, 2023. 79 s., 4 příl. Dizertační práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, III. Interní klinika endokrinologie a metabolismu. Školitel Češka, Richard.

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.

Klíčová slova

Familiární hypercholesterolemie, FH, FDB, ASKVO, LDL-C, familiární dysbetalipoproteinemie, genetická analýza, PCSK9i, statiny

Abstract

Familial hyperlipidemias are still a current cause of premature development of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). Heredity plays an important role in the development of these diseases. Genetic testing helps to specify a definite variant of a given disease and thus the degree of genetic family burden. Together with the clinical examination, it defines the exact diagnosis of the patient and reduces the risk of developing ASCVD in individual specialized care.

In the theses, we focused on biochemical and genetic differences and their risk factors for the development of ASCVD in long-term monitored patients with familial hypercholesterolemia (FH), in receptor-mediated FH and familial defect of apolipoprotein B-100 (FDB). Efficacy, safety, and tolerability of therapy were evaluated in a subgroup of FH patients with PCSK9i therapy. Furthermore, the polygenic genetic risk score (GRS) in patients with the *APOE2E2* genotype and its influence on the early detection of the development of familial dysbetalipoproteinemia (FD) were analyzed.

Receptor-mediated FH patients carry a mutation in *LDLR* while FDB patients have a prevalent mutation in *APOB*. LDL-C and TC levels are high in both groups, although levels are slightly higher in receptor-mediated FH patients. *APOE* genotype and risk factors such as diabetes mellitus or arterial hypertension also influence LDL-C levels and increase the risk of CVD. Research in biochemistry and genetics has contributed to the development of therapeutic options. Modern PCSK9i therapy has brought positive results in reducing LDL-C levels, and as it is well tolerated, effective, with few negative side effects, it is a beneficial therapy even for statin intolerants. Unweighted GRS is a suitable auxiliary predictor of the development of FD in patients with the *APOE2E2* genotype.

Further study of the genetic factors of FH will lead to an improvement in the prognosis of patients with this disorder, which we can document in our patients, when LDL-C levels decreased from $6,49 \pm 1,92$ mmol/l to $3,26 \pm 1,57$ mmol/l, i.e. by almost 50%. This is also the reason why we will continue studying this issue.

Key words

Familial hypercholesterolemia, FH, FDB, ASCVD, LDL-C, familial dysbetalipoproteinemia, genetic analysis, PCSK9i, statins

Poděkování

Na prvním místě bych chtěla poděkovat vedoucímu práce prof. MUDr. Richardu Čěškovi, CSc. za odborné vedení, znalosti a zkušenosti, které mi po celou dobu studia předával, a také za vstřícnost, trpělivost a pochopení. Poděkování patří i kolegům z Centra preventivní kardiologie a III.interní kliniky, kteří dlouhodobě pacienty sledují a aktivně se podílí na výzkumných projektech, na kterých s nimi spolupracuji. Panu Ing. J. A. Hubáčkovi, RNDr. L. Dvořákové a dalším kolegům z laboratoří III.interní kliniky i ze Sekvenačního centra KPDPM chci poděkovat za odborné znalosti a zkušenosti z laboratorního prostředí.

Velké poděkování patří mé rodině za podporu, zázemí a trpělivost a také přátelům.

Obsah

| | |
|--|----|
| Abstrakt | 4 |
| Abstract | 5 |
| Seznam pojmů a zkratek..... | 9 |
| 1. Přehled problematiky | 13 |
| 1.1. Monogenní versus polygenní onemocnění | 17 |
| 1.1.1. Celogenomová asociační studie | 18 |
| 1.1.1.1. Polygenní genetické skóre | 20 |
| 1.2. Genetické testování | 20 |
| 1.2.1. PCR | 21 |
| 1.2.2. MLPA..... | 21 |
| 1.2.3. Sangerovo sekvenování | 22 |
| 1.2.4. Nová generace sekvenování | 22 |
| 1.3. ASKVO | 23 |
| 1.3.1. Familiární hypercholesterolemie | 24 |
| 1.3.1.1 Receptorově podmíněná FH | 24 |
| 1.3.1.2 Familiární defekt apolipoproteinu B-100 | 25 |
| 1.3.1.3 Mutace v genu pro proprotein konvertasu subtilisin/kexin typ 9 | 25 |
| 1.3.1.4 Další genetické varianty podmiňující rozvoj FH..... | 26 |
| 1.3.2. Klinická a laboratorní diagnostika..... | 27 |
| 1.3.3. Význam FH | 27 |
| 1.3.4. Prevence a léčba | 28 |
| 1.3.4.1. Statiny..... | 28 |
| 1.3.4.2. Ezetimib a pryskyřice | 29 |
| 1.3.4.3. PCSK9 inhibitory | 29 |
| 1.3.4.4. Novinky v léčbě FH..... | 30 |
| 1.3.5. Lp(a) ve vztahu k FH..... | 30 |
| 1.3.6. Polymorfismus apolipoproteinu E..... | 31 |
| 1.3.7. Familiární dysbetalipoproteinemie | 31 |
| 1.3.8. Familiární chylomikronemie | 32 |
| 1.3.9. Další monogenní onemocnění | 32 |
| 1.3.9.1. Choroba ukládání esterů cholesterolu..... | 32 |
| 1.3.9.2. Sitosterolemie | 33 |
| 1.3.9.3. Hypobetalipoproteinemie | 33 |
| 2. Cíle a hypotézy | 35 |

| | | |
|--------|---|----|
| 2.1. | Hypotézy | 35 |
| 3. | Materiál a metodika..... | 36 |
| 3.1. | FH kohorta..... | 36 |
| 3.2. | Genetické analýzy | 37 |
| 3.2.1. | Izolace DNA..... | 37 |
| 3.2.2. | Analýza familiárního defektu ApoB-100 | 37 |
| 3.2.3. | Stanovení polymorfizmu ApoE..... | 38 |
| 3.2.4. | Analýza variant v <i>LDLR</i> | 38 |
| 3.2.5. | Statistická analýza | 40 |
| 3.3. | Kohorta s <i>E2E2</i> genotypem..... | 40 |
| 3.3.1. | Izolace DNA, genotypizace <i>APOE</i> a variant spojených s vysokými hladinami TG | 40 |
| 3.3.2. | Statistická analýza | 42 |
| 4. | Výsledky..... | 43 |
| 4.1. | FH pacienti a jejich genetika a biochemické parametry | 43 |
| 4.2. | Klinická charakteristika FH pacientů | 45 |
| 4.3. | Projekt ScreenPro FH..... | 46 |
| 4.4. | PCSK9 inhibitory v léčbě FH (receptorově podmíněné i FDB) a dalších dyslipidemií..... | 47 |
| 4.5. | Genetické skóre u pacientů s <i>E2E2</i> genotypem je prediktorem familiární dysbetalipoproteinemie | 48 |
| 5. | Diskuze..... | 49 |
| 6. | Závěr..... | 53 |
| 7. | Seznam použité literatury | 54 |
| 8. | Seznam publikací doktoranda..... | 77 |
| 8.1. | Publikace, které jsou podkladem disertace..... | 77 |
| 7.6 | Publikace se vztahem k tématu disertace | 77 |
| 7.7 | Publikace bez vztahu k tématu disertace | 78 |
| | Přílohy | 79 |

Seznam pojmů a zkratek

| | |
|----------------|---|
| 1.LF | 1.lékařská fakulta |
| ABC | ATP-vazebná kazeta transportéru |
| <i>ABCB1</i> | gen pro ATP-vazebná kazeta transportéru podrodiny B člena 1 |
| <i>ABCG5</i> | ATP-vazebná kazeta transportéru G5 |
| <i>ABCG8</i> | ATP-vazebná kazeta transportéru G |
| ABL | abetalipoproteinemie |
| ACLY | ATP-citrát lyasa |
| ACMG | Americká společnost pro genetiku a genomiku |
| <i>ANGPTL3</i> | angiopoetin-like 3 gen |
| <i>ANRIL</i> | antisense nekódující RNA v INK4 lokusu |
| Apo | apolipoprotein |
| <i>APOA5</i> | gen pro apolipoprotein A-V |
| <i>APOB</i> | gen pro apolipoprotein B |
| <i>APOE</i> | gen pro apolipoprotein E |
| ASKVO | aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění |
| BMI | index tělesné hmotnosti („body mass index“) |
| bp | pár bází |
| <i>CAPN3</i> | gen pro calpain 3 |
| cDNA | komplementární DNA |
| CESD | choroba ukládání esterů cholesterolu |
| <i>CETP</i> | gen pro cholesterol esterový transferový protein |
| CI | 95% interval spolehlivosti |
| <i>CILP2</i> | gen pro protein 2 střední vrstvy chrupavky |
| CK | kreatinkinázy |
| CMP | ischemická cévní mozková příhoda |
| CNV | strukturní varianta - změna počtu kopií nukleových kyselin („copy number variants“) |
| <i>CTF1</i> | gen pro kardiotrofin 1 |
| CYP | cytochrom P450 |

| | |
|----------------|--|
| <i>CYP26A1</i> | gen pro člena 1 podrodiny A rodiny 26 cytochromu P450 |
| <i>CYP27A1</i> | gen pro člena 1 podrodiny A rodiny 27 cytochromu P450 |
| <i>CYP3A5</i> | gen pro člena 5 podrodiny A rodiny 3 cytochromu P450 |
| <i>CYP7A1</i> | gen pro člena 1 podrodiny A rodiny 7 cytochromu P450 |
| DLCNC | Dutch Lipid Clinic Network Criteria |
| DM | diabetes mellitus |
| DNA | deoxyribonukleová kyselina |
| dNTP | dideoxynukleotidy |
| FCS | familiární chylomikronemie |
| FD | familiární dysbetalipoproteinemie |
| FDB | familiární defekt apolipoproteinů B-100 |
| FH | familiární hypercholesterolemie |
| <i>FRMD5</i> | gen pro FERM doménu obsahující protein 5 |
| <i>FTO</i> | gen pro protein asociovaný s tělesnou hmotností a obezitou |
| <i>GALNT1</i> | gen pro polypeptid N-acetylgalaktosaminyltransferázy 1 |
| <i>GCKR</i> | gen pro glukokinázový regulátor |
| <i>GPIHBP1</i> | gen pro glykosylfosfatidylinositolem ukotvený protein 1 s vysokou hustotou vázající lipoproteiny |
| GRS | genetické rizikové skóre |
| GWAS | celogenomová asociační studie |
| HBL | hypobetalipoproteinemie |
| HDL | vysokohustotní lipoproteinová částice („high density lipoprotein particle“) |
| HDL-C | částice cholesterolu s vysokou hustotou („high density lipoprotein cholesterol“) |
| <i>HLA</i> | gen pro hlavní histokompatibilní komplex |
| HMG-CoA | 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A |
| IDL | lipoprotein se střední hustotou |
| ICHDK | ischemická choroba dolních končetin |
| ICHS | ischemická choroba srdeční |
| IKEM | Institut klinické a experimentální medicíny |
| KVO | kardiovaskulární onemocnění |

| | |
|-------------------|---|
| LAL | lysozomální kyselá lipáza |
| LCAT | lecitincholesterolacyltransferáza |
| LDL | nízkohustotní lipoproteinová částice („low density lipoprotein particle“) |
| LDL-C | nízkohustotní částice cholesterolu („low density lipoprotein cholesterol“) |
| <i>LDLR</i> | gen pro receptor pro nízkohustotní lipoprotein |
| LDLR | receptor pro nízkohustotní lipoprotein |
| <i>LDLRAP-1</i> | gen pro adaptorový protein 1 LDL receptoru |
| <i>LIPA</i> | gen pro lysozomální lipázu A / lysozomální kyselou lipázu |
| <i>LIPC</i> | gen pro jaterní lipázu |
| <i>LIPG</i> | gen pro endoteliální lipázu |
| <i>LMF1</i> | gen pro lipázový maturační faktor |
| Lp(a) | lipoprotein (a) |
| <i>LPA</i> | gen lipoproteinu (a) |
| <i>LPL</i> | gen pro lipoproteinovou lipázu |
| LPL | lipoproteinová lipáza |
| <i>LRP1</i> | gen pro protein 1 příbuzný nízkohustotnímu lipoproteinu |
| <i>MAP3K1</i> | gen pro mitogen aktivovaný protein kinázy kinázy kinázy 1 |
| MgCl ₂ | chlorid hořečnatý |
| MLPA | multiplexní na ligaci závislé amplifikace sond |
| <i>MRAS</i> | gen pro svalový Ras protein, onkogenní homolg |
| mRNA | mediátorová RNA („messenger RNA“) |
| <i>MTTP</i> | gen pro protein zajišťující mikrosomální triglyceridový transport |
| <i>NAT2</i> | gen pro N-acetyltransferázu 2 |
| NGS | nová generace sekvenování |
| OR | poměr výskytu rizikových variant |
| PCR | polymerázová řetězová reakce |
| PCR-RFLP | polymerázová řetězová reakce s detekcí polymorfizmů délky restričních fragmentů |
| PCSK9 | proprotein konvertasa subtilisin/kexin typ 9 |
| PCSK9i | inhibitory proprotein konvertasy subtilisin/kexin typ 9 |
| PGS | polygenní genetické skóre |

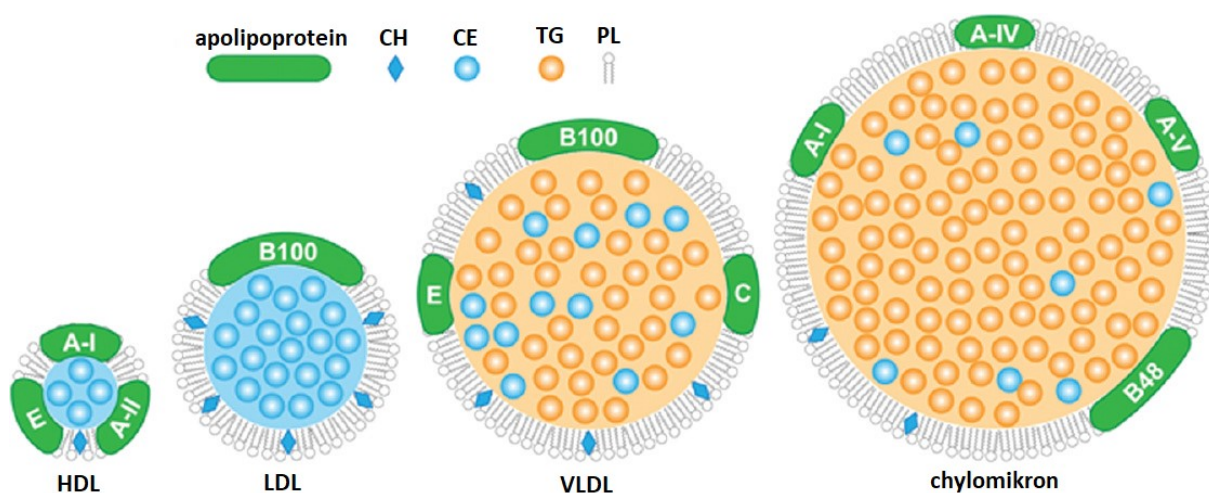
| | |
|----------------|--|
| <i>PHACTR1</i> | gen pro proteinový regulátor fosfatázy a aktinu 1 |
| <i>PNPLA5</i> | gen pro protein obsahující patatinu podobnou fosfolipázovou doménu 5 |
| qPCR | kvanatitativní polymerázová řetězová reakce |
| RNA | ribonukleová kyselina |
| RT-PCR | reverzní polymerázová řetězová reakce |
| <i>SAR1B</i> | gen pro protein Ras příbuzné GTPase 1B asociované se sekrecí |
| SD | směrodatná odchylka |
| siRNA | interferující RNA |
| SLC | transportér organických aniontů |
| <i>SLCO1B1</i> | gen pro člena rodiny transportérů organických aniontů 1B1 |
| SNP | jednonukleotidové polymorfizmy |
| SNV | jednonukleotidové varianty |
| <i>SORT1</i> | gen pro sortilin 1 |
| <i>STAP1</i> | gen pro adaptérový protein 1 přenášející signál |
| T2DM | diabetes mellitus 2.typu |
| TC | celkový cholesterol |
| TG | triglyceridy |
| <i>TRIB1</i> | gen pro Tribbles pseudokinázu |
| <i>TYW1B</i> | gen pro TRNA-YW syntetizujícího proteinu 1 homolog B |
| UGT | UDP-glukuronosyltransferáza |
| <i>UGT1A1</i> | gen pro UDP-glukuronosyltransferázu rodiny 1 člena A1 |
| <i>UMOD</i> | gen pro uromodulin |
| VFN | Všeobecná fakultní nemocnice |
| VLDL | lipoprotein s velmi nízkou hustotou („very low density lipoprotein“) |
| WD | Wolmanova choroba |
| WES | celoexomové sekvenování |
| WGS | celogenomové sekvenování |

1. Přehled problematiky

Lipidy jsou esenciální složkou pro udržení homeostázy lidského těla a nedílnou součástí buněčných membrán, zásobárnou energie, buněčnou izolací a prekurzory hormonů. Dělí se na podskupinu tuků a olejů, fosfolipidů, vosků a steroidů a jsou rozpustné v organických rozpouštědlech. (Cox a García-Palmieri 1990; Ahmed et al. 2022).

Nejdůležitějším zástupcem steroidů je cholesterol, který je syntetizován játry. Cholesterol je prekurzorem steroidních hormonů, tj. estrogenu, testosteronu a kortizolu. Jako součást dvojvrstvy buněčné membrány ovlivňuje její fluiditu.

Transport lipidů v hydrofilním prostředí je uskutečňován především v komplexu s proteiny, tzv. lipoproteiny. Lipoproteiny strukturně obsahují cholesterol, triglyceridy (TG), fosfolipidy a apolipoproteiny (Apo) (Obr.1). Lipoproteiny se dělí do celkem sedmi tříd na základě velikosti, složení lipidů a apolipoproteinů (Tabulka 1) (Feingold 2000a).



Obr. 1 Lipoproteinové částice (Bricarello et al. 2011)

HDL – vysokohustotní lipoproteinová částice; LDL – nízkohustotní lipoproteinová částice; VLDL – lipoproteinová částice s velmi nízkou hustotou; PL – fosfolipid; TG – triglyceridy; CE – cholesterylester; CH – cholesterol

Tabulka 1 Rozdělení a charakteristika lipoproteinových částic (Feingold 2000a)

| Lipoprotein | Hustota (g/ml) | Velikost (nm) | Hlavní lipidy | Hlavní apolipoproteiny |
|-------------------------|----------------|---------------|----------------------------|--|
| Chylomikrony | <0,930 | 75 - 1200 | TG | ApoB-48, ApoC, ApoE, Apo A-I, A-II, A-IV |
| Chylomikronové remnanty | 0,930 - 1,006 | 30 - 80 | TG, cholesterol | ApoB-48, ApoE |
| VLDL | 0,930 - 1,006 | 30 - 80 | TG | ApoB-100, ApoE, ApoC |
| IDL | 1,006 - 1,019 | 25 - 35 | TG, cholesterol | ApoB-100, ApoE, ApoC |
| LDL | 1,019 - 1,063 | 18 - 25 | cholesterol | ApoB-100 |
| HDL | 1,063 - 1,210 | 5 - 12 | cholesterol fosfolipidy | ApoA-I, ApoA-II, ApoC, ApoE |
| Lipoprotein (a) (Lp(a)) | 1,055 - 1,085 | ~30 | cholesterol | ApoB-100, Apo(a) |

Chylomikrony jsou částice bohaté na TG, jež mimo jiné obsahují charakteristickou částici ApoB-48 (Julve et al. 2016; Mehta a Shapiro 2022). Jsou produkovány ve střevě odkud jsou dále transportovány do jater, kde odštěpením TG jsou lipoproteinovou lipázou přeměněny na lipoproteiny s velmi nízkou hustotou (VLDL), a také do periferních tkání, kde jsou přeměněny na chylomikronové remnanty. VLDL jsou následně transportovány do tukové tkáně a svalů, kde jsou lipoproteinovou lipázou (LPL) odštěpeny další TG za vzniku lipoproteinů se střední hustotou (IDL), a nakonec působením hepatické lipázy vznikají nízkohustotní lipoproteinové částice (LDL) (Feingold 2000a).

LDL částice jsou hlavními nosiči cholesterolu v krevním oběhu. Přijetí LDL částic do buněk je zajištěno navázáním ApoB-100 na LDL-receptor. LDL částice díky své velikosti snadněji prostupují arteriální stěnou a jsou náchylnější k oxidaci, která zvyšuje jejich vychytávání makrofágy, a postupně tak dochází k rozvoji aterosklerózy (Feingold 2000a).

Lipoproteinové částice s vysokou hustotou (HDL) se podílí na reversním transportu cholesterolu a mají antioxidační, protizánětlivé a antitrombotické a antiapoptotické vlastnosti. Jsou velmi heterogenní a mohou být rozděleny do skupin na základě hustoty, velikosti, náboje či apolipoproteinového složení (Feingold 2000a).

Lipoprotein (a) (Lp(a)) je složen z LDL částice, ke které je přes ApoB-100 disulfidickou vazbou navázaný apolipoprotein (a) (Apo(a)). Apo(a) obsahuje mnoho kringlových motivů, které jsou podobné strukturnímu uspořádání u plazminogenu. Počet opakování kringlů je velmi variabilní, a tudíž je rozdílná i molekulová hmotnost jednotlivých Apo(a). Jedinci s vyšší

molekulovou hmotností většinou mají nižší hladiny Lp(a), zatímco jedinci s nízkou molekulovou hmotností mají hladiny Lp(a) naopak vyšší. Ačkoli fyziologická funkce Lp(a) zatím není zcela dobře známa, jeho koncentrace v plazmě je z velké části geneticky podmíněna a vysoké hladiny Lp(a) jsou asociovány s kardiovaskulárním onemocněním (Tsimikas 2017; Schwartz et al. 2018).

Apolipoproteiny řídí tvorbu lipoproteinů a jsou součástí jejich struktury, působí jako ligandy pro lipoproteinové receptory, ale mimo jiné slouží i jako kofaktory enzymů zapojených do metabolismu lipoproteinů. Jsou tudíž velmi důležitou složkou lipoproteinových částic, kdy narušení jejich tvorby může mít vliv na návazné procesy metabolismu, a může tak ovlivnit i lidské zdraví. Jedním z významných apolipoproteinů je ApoB, který je důležitou složkou mnoha lipoproteinových částic a je exprimován hepatocyty a enterocyty. V enterocytech probíhá RNA editace na zkrácenou formu ApoB-48, která se podílí na tvorbě chylomikronů, zatímco v hepatocytech se z needitované formy RNA tvoří ApoB-100, jenž je součástí VLDL a LDL částic (Abumrad a Davidson 2012). Přehled všech apolipoproteinů hrajících důležitou roli v metabolismu lipidů je v Tabulce 2 (Feingold 2000a).

Tabulka 2 Charakteristika apolipoproteinů (Feingold 2000a)

| Apolipoprotein | MW | Primární zdroj | Lipoproteinová souvislost | Funkce |
|----------------|---------------|---------------------------------------|--------------------------------------|---|
| ApoA-I | 28,0 | játra, gastrointestinální trakt | HDL, chylomikrony | strukturní protein HDL, aktivuje LCAT |
| ApoA-II | 17,0 | játra | HDL, chylomikrony | strukturní protein HDL, aktivuje hepatickou lipázu |
| ApoA-IV | 45,0 | gastrointestinální trakt | HDL, chylomikrony | neznámá |
| ApoA-V | 39,0 | játra | VLDL, chylomikrony, HDL | podporuje LPL zprostředkovanou TG lipolýzu |
| ApoB-48 | 241,0 | gastrointestinální trakt | chylomikrony | strukturní protein chylomikronů |
| ApoB-100 | 512,0 | játra | VLDL, IDL, LDL, Lp(a) | strukturní protein, ligand LDL receptoru |
| ApoC-I | 6,6 | játra | chylomikrony, VLDL, HDL | aktivuje LCAT |
| ApoC-II | 8,8 | játra | chylomikrony, VLDL, HDL | kofaktor LPL |
| ApoC-III | 8,8 | játra | chylomikrony, VLDL, HDL | inhibuje LPL a vychytávání lipoproteinů |
| ApoE | 34,0 | játra | chylomikronové remnanty, IDL, HDL | ligand LDL receptoru |
| Apo(a) | 250,0 - 800,0 | játra | Lp(a) | inhibuje aktivaci plazminogenu |

MW – molekulová hmotnost; LCAT - lecitincholesterolacyltransferáza

ATP-vazebné kazety transportérů G5 a G8 (ABCG5 a ABCG8) jsou exprimované ve střevě a játrech, kde zprostředkovávají pohyb rostlinných sterolů a cholesterolu z enterocyту do střevního lumen a v játrech vylučování do žluči. Ve střevě tak zamezují absorpci a vstřebávání rostlinných sterolů z potravy a žlučí jsou vylučovány. ABCG5 a ABCG8 tvoří heterodimery (Feingold 2000a).

Lipoproteinová lipáza (LPL) je enzym syntetizovaný ve svalech, srdci a tukové tkáni. Je vylučován do přilehlých kapilár, kde přiléhá k endoteliální stěně. LPL odštěpuje TG z chylomikronů za vzniku chylomikronových remnantů a z VLDL za vzniku IDL. K aktivitě

LPL je nezbytná přítomnost ApoA-V a kofaktoru ApoC-II, naopak ApoC-III a ApoA-II aktivitu LPL inhibují (Feingold 2000a).

1.1. Monogenní versus polygenní onemocnění

Genetika hraje ve větší či menší míře významnou roli u všech onemocnění. Vzácná onemocnění s genetickým podkladem se vyskytují u jednotlivců sporadicky, a i přesto genetické poruchy jsou podkladem v 80 % vzácných onemocnění, kterých je několik tisíc. Rozdíly v DNA každého jedince tvoří individuální jedinečnou genetickou konstituci, která se podílí na chorobných i běžných procesech a tyto rozdíly, jednotlivě či v kombinaci, mohou učinit jedince náchylnějšího k jednomu onemocnění (př. rakovině) a naopak odolnějšího vůči jinému nesouvisejícímu onemocnění (př. diabetes mellitus). Důležitou úlohu hraje také prostředí, kdy naše buněčné reakce na prostředí se mohou na základě naší DNA lišit. Jedinec může mít genetický základ, nicméně ten se může projevit až vlivem prostředí či akumulací genetických změn (Jackson et al. 2018).

Jakékoli dědičné změny v DNA sekvenci, které se liší od základní sekvence, nazývané "varianta" či "mutace", mohou být somatického charakteru nebo se mohou týkat zárodečné linie. Změny v DNA mohou proběhnout bez důsledku nebo naopak mohou změnit fenotyp jedince. Nejčastějším nálezem na úrovni genu jsou jednonukleotidové varianty (SNV) či jednonukleotidové polymorfizmy (SNP). Dalšími variantami, se kterými se setkáváme, jsou malé inserce či delece (<1000 bp), strukturní přestavby jako translokace, inverze, velké delece či duplikace, „copy number varianty“ (CNV) a repetitivní sekvence (Jackson et al. 2018). Kterákoliv ze zmíněných variant v jednom genu, s výjimkou SNP, se může stát příčinou monogenního onemocnění, zatímco SNP spíše přispívají k onemocněním polygenního charakteru. Polygenní onemocnění je podmíněno současně více geny či polymorfizmy nebo i dalšími faktory, které hrají důležitou roli v manifestaci onemocnění. Polygenní onemocnění na rozdíl od monogenních jsou častější, nepřechází z rodiče na potomky a projevy jsou u jednotlivců různé (Lvovs et al. 2012; Muse et al. 2021). Příkladem onemocnění s polygenním podkladem jsou kardiovaskulární onemocnění, především ischemická choroba srdeční, a jejich rizikové faktory, konkrétně hypertenze, obezita, dyslipidemie, diabetes mellitus a kouření. Naopak často se vyskytujícím monogenním onemocněním je familiární hypercholesterolemie, která vede k předčasnému rozvoji aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění (ASKVO). Druhou nejčastější monogenní dyslipidemií je familiární dysbetalipoproteinemie (Heidemann et al. 2022). Další monogenní onemocnění se

většinou v porovnání s FH vyskytují vzácněji a někteří zástupci jsou uvedeni v Tabulce 3 (Vrablik et al. 2021; Zou et al. 2019).

Tabulka 3 Příklady 5 monogenních onemocnění (Vrablik et al. 2021)

| Gen(y) | ASKVO | Projev | Frekvence |
|--|-------------------------------------|--|--------------------|
| <i>ABCG5, ABCG8</i> | Sitosterolemie | ↑ sitosterol, kampesterol; hypercholesterolemie; předčasná ischemická choroba srdeční; xantomy | neznámá |
| <i>MYH7, MYBPC3, TNNT2, DSP, TTN, LMNA, MYH6, MYPN, RBM20, SCN5A, ANKRD1, RAF1, DES, DMD</i> | Familiární dilatační kardiomyopatie | hypertrofie levé komory, dušnost, diastolická dysfunkce, syndrom nízkého srdečního výdeje | 1:2500 |
| <i>GBA, GLA, GLB1, HEXB, GNPTAB, GNPTAB, GNPTG</i> | Lysozomální stádná onemocnění | visceromegalie, skeletální dysmorfie, postižení plic (Faverio et al. 2019; Platt et al. 2018) | 1:5000 |
| <i>FBNI, TGFBRI, TGFB2, SMAD3, TGFB2, TGFB3, SKI</i> | Marfanův syndrom | aneuryzma a/nebo disekce aorty, chlopenní onemocnění srdce, zvětšení proximální plicní tepny, městnavé srdeční selhání, arytmie; kosterní a oční abnormality, neobvykle ohebné klouby, aj. (Yang et al. 2014; Marfan 1896) | 1:5000 |
| <i>COL3A1</i> | Ehlers-Danlos syndrom | hyperextenzita kůže, křehká a jemná kůže, opožděné hojení ran s tvorbou atrofických jizev, snadná tvorba modřin, generalizovaná kloubní hypermobilita (Malfait et al. 2010) | 1:50 000 - 200 000 |

1.1.1. Celogenomová asociační studie

Celogenomová asociační studie (GWAS) je výzkumný projekt identifikující genomové varianty, které jsou statisticky asociovány s rizikem určitého onemocnění či určitým znakem (Hutter nedatováno). Cílem projektu je analyzovat celý genom největšího počtu jedinců s onemocněním ale i zdravých jedinců a hledat u obou těchto skupin genomové varianty vyskytující se častěji u osob se specifickou nemocí či rysem ve srovnání s těmi, kteří tuto nemoc nebo rys nemají. První GWAS byla publikována v roce 2005. Následně vzrostl počet studií a také se rozšířilo množství studovaných onemocnění spolu s nárůstem počtu studovaných jedinců. Velký nárůst byl umožněn také díky rozvoji technologií pro oblast DNA analýz, které vedly k postupnému finančnímu zefektivnění procesu (Muse et al. 2021).

ASKVO, konkrétně např. ischemická choroba srdeční (ICHS), jsou ve více procentech případů, nežli monogenní Mendelovská onemocnění, způsobeny polygenní dědičností, která je připisována četným běžným a vzácným variantám s malým efektem v genomu (Muse et al. 2021). První GWAS týkající se ICHS byly publikovány v roce 2007 na obrovské skupině jedinců s onemocněním a kontrolní skupině, avšak týkaly se pouze Evropské populace (Helgadottir et al. 2007; McPherson et al. 2007; Samani et al. 2007). Nejsilnější genetické determinanty ASKVO reprezentované SNP byly detekovány v oblasti rozpoznané jako dlouhé nekódující regulační RNA *ANRIL* loci. Tato riziková alela je spojena s o 30-35 % vyšším rizikem infarktu myokardu. Varianty v této oblasti nejsou spojeny s typickými rizikovými faktory ASKVO, kromě diabetu, a tudíž mohou tyto varianty hrát roli v doposud neznámých mechanismech vedoucích k rozvoji aterosklerózy (Vrablik et al. 2021). Na základě vztahu mezi ASKVO a lipidovými metabolickými dráhami byly dále studovány nové varianty zahrnující *SORT1*, *LPA*, *MRAS*, *PHACTR1* a také nové varianty v již známých genech *LDLR* a *PCSK9* (Muse et al. 2021). Byly studovány i varianty ovlivňující non-LDL dráhy, které by zdůraznily roli TG v rozvoji ICHS, avšak onemocněních vysvětlitelných rizikovými variantami zůstalo pomálu, a navíc všechny nově objevené varianty měly pouze mírně zvýšené riziko oproti kontrolám. S dalším rozvojem metod bylo v roce 2013 v rámci metanalýz identifikováno dalších 15 nezávislých lokusů spojených s onemocněním koronárních tepen a následně se počet zvýšil až na 160 lokusů (Deloukas et al. 2013; Nikpay et al. 2015; Harst a Verweij 2017; Howson et al. 2017).

Vybrané příklady nejsilnějších a nejvýznamnějších genů či SNP souvisejících s ASKVO či jeho rizikovými faktory je uveden v Tabulce 4 (Vrablik et al. 2021).

Tabulka 4 Příklady genů jejichž SNP jsou asociovány se zvýšeným rizikem ASKVO či souvisejí s rizikovými faktory ASKVO (Vrablik et al. 2021)

| Gen | Vliv na | Reference |
|----------------------------|--|---|
| <i>ANRIL</i> | riziko infarktu myokardu | Palomaki et al. 2010 |
| <i>SORT1</i> , <i>APOE</i> | plazmatické hladiny cholesterolu | Samani et al. 2007; Teslovich et al. 2010; Marais 2019 |
| <i>APOA5</i> | plazmatické hladiny TG | Pennacchio et al. 2001; Nadkarni et al. 2018 |
| <i>FTO</i> | BMI hodnoty, riziko T2DM a infarktu myokardu | Diabetes Genetics Initiative of Broad Institute of Harvard and MIT, Lund University et al. 2007; Dina et al. 2007; Frayling et al. 2007; Doney et al. 2009; Hubacek et al. 2010 |
| <i>UMOD</i> | hypertenze | Lip a Padmanabhan 2020 |

BMI – index tělesné hmotnosti, T2DM – diabetes mellitus 2.typu

1.1.1.1. Polygenní genetické skóre

Polygenní genetické skóre (PGS) bylo zkonstruováno pro využití kombinace asociace onemocnění s nově nalezenými genetickými variantami objevenými GWAS. PGS se vypočítá jako vážený součet detekovaných rizikových lokusů (Chatterjee et al. 2016; Torkamani et al. 2018). Cílem PGS je kvantifikovat základní genetickou predispozici jedince k danému onemocnění. Použitelnost PGS pro klinickou diagnostiku byla prokázána pro různá onemocnění jako například fibrilaci síní či diabetes mellitus (Khera et al. 2018). S ohledem na genetický příspěvek ASKVO se PGS stalo slibným nástrojem s klinickou využitelností vzhledem na nedostatky tradičních nástrojů hodnocení rizik (DeFilippis et al. 2015; Rana et al. 2016). Nicméně prozatím integrace PGS ASKVO do klinické praxe neproběhla a není začleněna ani do doporučení odborných společností (Inouye et al. 2018).

1.2. Genetické testování

Genetické analýzy jsou využívány k identifikaci genetické etiologie u pacientů s podezřením např. na kardiovaskulární či metabolická onemocnění. V rámci studií bylo molekulárně genetickými technologiemi umožněno mapování chromozomů a identifikace genů spojených s primární etiologií těchto onemocnění. Genetické testování by mělo být indikováno u fenotypově popsaných jedinců s komplexní rodinou anamnézou, která přispěje ke správné interpretaci (Vrablik et al. 2021). Jedním z možných přístupů genetického testování s rozlišením na úrovni nukleotidů je kvantitativní PCR, PCR s detekcí polymorfizmů délky restričních fragmentů, aj. Dalším přístupem při podezření na přítomnost delece či duplikace je multiplexní na ligaci závislé amplifikace sond (MLPA). Zmíněné metody jsou využívány v případě znalosti místa, kde má být varianta lokalizována. V některých případech však nejde o běžné varianty s přesnou lokalizací, ale varianty mohou být rozptýleny v příslušných genech spojených s onemocněním. K určení těchto variant je potřeba určit sekvenci celého genu pacienta, porovnat sekvenci pacienta s referenční sekvencí a identifikovat změny. Pro analýzu těchto variant se využívá metody Sangerova sekvenování či u většího počtu genů lze varianty analyzovat metodou nové generace sekvenování (NGS) (Jackson et al. 2018).

Varianty identifikované jakoukoli výše zmíněnou metodou jsou posuzovány z hlediska korelace s fenotypem pacienta. V klinické praxi jsou varianty klasifikovány dle ACMG (Americká společnost pro genetiku a genomiku) doporučení jako benigní (není asociováno s onemocněním), pravděpodobně benigní, neznámého významu (není znám efekt varianty), pravděpodobně patogenní či patogenní (asociováno s onemocněním) (Jackson et al. 2018;

Bonaventura a Veselka 2019). Na základě doporučení pro klasifikaci variant ACMG jsou využívány database jako Varsome (Kopanos et al. 2019), ClinVar (Landrum et al. 2020), HGMD (Stenson et al. 2020) či OMIM (Amberger et al. 2015). U vzácných onemocnění je podstatná také frekvence varianty v populaci a patogenitu varianty podporuje segregací analýza (Bonaventura a Veselka 2019).

1.2.1. PCR

Polymerázová řetězová reakce (PCR) je rychlá a spolehlivá metoda využívaná převážně k replikaci DNA. PCR je vhodnou metodou v případech malého množství vzorku. Existuje několik modifikací této metody:

- PCR s detekcí polymorfizmů délky restrikčních fragmentů (PCR-RFLP) je metoda, která předcházela většině forem PCR metod. Principem této metody je štěpení PCR produktů restrikčními enzymy a následná detekce fragmentů pomocí elektroforetických gelů (Gormus et al. 2012).
- Reverzní PCR (RT-PCR) je metodou, kde vstupním materiálem je RNA, která je reversní transkriptasou přepsána na komplementární DNA (cDNA). Následně je cDNA amplifikována standardními PCR postupy. Přepis RNA na cDNA probíhá z důvodu větší stability cDNA, jelikož RNA podléhá degradaci RNAsami (Farkas a Holland 2009; Farrell 2010).
- Nested PCR využívá dva páry primerů. První sadou primerů je amplifikován specifický úsek DNA. Druhý pár primerů nasedá na vnitřní sekvenci amplifikovanou první sadou primerů, čímž je zvýšena citlivost a specifita metody (Gormus et al. 2012; Hirschhorn et al. 2022).
- Kvantitativní PCR (qPCR; „real-time PCR“) je přesná a rychlá metoda využívaná ke kvantifikaci oblastí polymorfní DNA a genotypizace jednonukleotidových polymorfizmů. Zavedení této technologie zlepšilo a zjednodušilo kvantifikaci nukleových kyselin v porovnání s klasickými PCR metodami (Gormus et al. 2012).

1.2.2. MLPA

Multiplexní na ligaci závislé amplifikace sond nebo-li MLPA je metoda, která umožňuje detekci CNV v rozsahu jednoho exonu až po celé chromozomy asociované s onemocněním. MLPA využívá více menších sond napříč větší genomickou oblastí a dle typu lze kvantifikovat

až 60 (klasická MLPA) nebo 1000 (digitální MLPA) různých lokusů (ANON. nedatováno). Tato metoda tak může poskytnout pohled s vyšším rozlišením na rozsah jakékoli delece.

Sondy se skládají z cílové specifické sekvence a sekvence univerzálního fluorescenčně značeného primeru, který umožňuje současnou multiplexní PCR amplifikaci všech sond (Schouten et al. 2002). V porovnání s klasickou PCR metodou jsou v této metodě amplifikovány sondy, jejichž obě části rozpoznají cílové sekvence DNA a po hybridizaci jsou ligovány a amplifikovány. Data jsou interpretována pomocí softwaru (Stuppia et al. 2012).

1.2.3. Sangerovo sekvenování

Sangerovo sekvenování patří do první generace sekvenování a umožňuje sekvenaci jednoho až dvou genů v čase. Stanovení pořadí nukleotidů představil Frederick Sanger v roce 1977 a v současnosti je tato metoda stále „zlatým standardem“ sekvenování v klinickém výzkumu s přesností 99,99 % (Sanger et al. 1977). Metoda je využívána jako konfirmační metoda dat z NGS sekvenování, ačkoli pozvolně se od konfirmací z NGS upouští. Principem Sangerova sekvenování je amplifikace DNA fragmentů za přítomnosti dideoxynukleotidů (dNTP) ve směsi, které jsou fluorescenčně značeny. Kapilární elektroforézou jsou fragmenty separovány a na základě fluorescence je přečten daný nukleotid. Nevýhodou této metody jsou vysoké náklady na vzorek a pro analýzu většího množství genů je Sangerovo sekvenování v porovnání s NGS pomalejší, jelikož je vždy samostatně analyzován pouze jeden DNA fragment (Kalayinia et al. 2018).

1.2.4. Nová generace sekvenování

Nová generace sekvenování (NGS), jinak masivně paralelní sekvenování, překonalo limity předchozích metod a umožňuje analýzu sekvence tisíců až milionů krátkých fragmentů DNA v relativně krátkém čase. V prvním kroku NGS analýzy je připravena tzv. knihovna, která je následně sekvenována. Postupy pro přípravu knihovny se liší dle výrobce pro sekvenační chemii a analyzátor. V druhé generaci sekvenování je DNA fragmentována a amplifikována buď pomocí droplet PCR (Roche, Life Technologies) nebo hybridizační metodou na pevné fázi (Illumina). Ve třetí generaci sekvenování probíhá analýza přímo z molekuly DNA (PacBio, MinION). Výsledná data jsou bioinformaticky zpracována a interpretována (Kalayinia et al. 2018; Jackson et al. 2018).

Pro cílené analýzy je používáno panelové sekvenování, které obsahuje pouze vybrané geny spojené s určitými typy onemocnění, či celoxomové sekvenování (WES), které zahrnuje všechny kódující části genů. Celogenomové sekvenování (WGS) je využíváno pro necílenou

analýzu, například pokud onemocnění nemá variantu lokalizovanou v kódujících oblastech genů či blízkých přilehlých nekódujících oblastech specifických genů. Úskalím WES a WGS je vyšší množství nalezených neznámých variant, které zatím nejsou zcela dobře popsány a interpretace je v souvislosti s fenotypem pacienta mnohdy komplikovanější. Z toho důvodu je primárně v běžné diagnostice využíváno v současnosti panelové sekvenování, kde jsou konkrétní geny spojeny s konkrétním onemocněním. I přesto jsou v panelovém sekvenování identifikovány varianty nejasného významu, ačkoli v porovnání s WES a WGS jsou identifikovány v mnohem menším množství. Nicméně v rámci omezeného výběru genů někteří jedinci zůstávají bez varianty korelující s fenotypem pacienta. Dalším úskalím NGS jsou vedlejší nálezy nesouvisející s fenotypem pacienta (Jackson et al. 2018).

1.3. ASKVO

Aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění (ASKVO) je i v současnosti celosvětově nejvýznamnější příčinou mortality a morbidit (Pitso et al. 2021). Podkladem pro rozvoj ASKVO je ateroskleróza. Jedná se o chronické progresivní zánětlivé onemocnění cévní stěny, které je ovlivněno více rizikovými faktory (Arnett et al. 2019). Mezi neovlivnitelné rizikové faktory patří věk, pohlaví a rodinná anamnéza včetně genetických predispozic. Ovlivnitelnými rizikovými faktory jsou arteriální hypertenze, diabetes mellitus, kouření cigaret, obezita a především hyperlipoproteinemie. Dalšími rizikovými faktory, které mohou mírně ovlivnit předčasný rozvoj ASKVO je i životní styl, tedy nedostatečná fyzická aktivita a nevhodné stravovací návyky. Ateroskleróza se manifestuje ASKVO, mezi něž se řadí ischemická choroba srdeční (ICHS), ischemická cévní mozková příhoda (CMP) a ischemická choroba dolních končetin (ICHDK) (Češka 2012; Colantonio et al. 2020).

Prevence je v případě rozvoje ASKVO velmi zásadní. Včasné vyhledávání nemocných jedinců, jejich informovanost a péče o ně výrazně zlepšuje jejich prognózu (Ceska et al. 2019). Sledování pacientů je řízeno dle podrobných instrukcí jednotlivých odborných společností, nicméně přístupy každého lékaře, praktického nebo i lékaře ve specializovaném centru, jsou individuální. Neméně důležitá je i spolupráce pacienta s lékařem, která je v některých případech nedostačující. Primární podklady pro rozvoj ASKVO se zakládají již v raném dětství a v průběhu let dochází k jejich akumulaci a riziku předčasného rozvoje onemocnění. V případě geneticky podložených chorob je nefarmakologická léčba zcela nedostačující a přispívá pouze jako podpůrná složka farmakologické terapie (Arnett et al. 2019). Příkladem zvyšujícího se rizika rozvoje ASKVO jsou hyperlipoproteinemie, mezi které se řadí často se vyskytující familiární hypercholesterolemie.

1.3.1. Familiární hypercholesterolemie

Familiární hypercholesterolemie (FH) je autosomálně dominantní onemocnění vyznačující se zvýšenými hladinami lipoproteinových částic cholesterolu o nízké hustotě (LDL-C) a zvýšeným rizikem rozvoje předčasného ASKVO. FH je onemocnění, které je často podceňováno, nedostatečně diagnostikováno a léčeno.

Familiární hypercholesterolemii můžeme rozdělit dle přítomnosti mutace ve specifických genech podílejících se na metabolismu lipidů a lipoproteinů, konkrétně LDL-C, na receptorově podmíněnou FH, familiární defekt apolipoproteinu B-100 (FDB) a pacienty s mutací v genu pro proprotein konvertasu subtilisin/kexin typ 9 (PCSK9) (Rader et al. 2003).

Familiární hypercholesterolemie je předmětem celé řady projektů po celém světě, z nichž je nezbytné zmínit projekt MedPed. V České republice je v projektu MedPed vedeno více než 7900 FH pacientů a je jedním ze 3. nejúspěšnějších projektů MedPed v rámci Evropy.

1.3.1.1 Receptorově podmíněná FH

Pacienti s receptorově podmíněnou FH mají identifikovanou mutaci v genu pro LDL receptor (LDLR, OMIM *606945), který se nachází v krátkém ramínku chromozomu 19 (Melendez et al. 2017). Mutace v tomto genu mohou vést k nefunkčnosti vazby ligandu, poruše transportu nebo internalizace, recyklaci nebo ke kompletnímu nedostatku receptoru (Soutar a Naoumova 2007). Frekvence heterozygotní FH je 1:200-250, zatímco homozygotní FH se v populaci vyskytuje v poměru 1:160 000-300 000 (Benn et al. 2016; Cuchel et al. 2014). Bylo popsáno více než 1700 variant v *LDLR* genu, které ovlivňují strukturu a funkci LDLR (Leigh et al. 2017). Důsledkem toho hladiny LDL-C u FH pacientů způsobené variantou v *LDLR* jsou významně variabilní. Hladiny LDL-C se u heterozygotů pohybují od 4 do 13 mmol/l, u homozygotů jsou výrazně vyšší než 13 mmol/l (Cuchel et al. 2014). V České republice bylo identifikováno 223 patogenních variant v *LDLR* genu. Deset variant v tomto genu (Tabulka 5) odpovídá přibližně za 50 % všech patogenních variant v České republice (Vrablik et al. 2020).

Tabulka 5 Nejfrekventovanější patogenní varianty v *LDLR* genu a jejich frekvence detekovaná v ČR (Vrablík et al. 2020)

| Varianty v cDNA | Varianta proteinu | Typ varianty | Lokalizace | Frekvence (%) |
|----------------------------|-------------------|--------------------|------------|---------------|
| c.1775G > A | p.(Gly592Glu) | missense | exon 12 | 16,77 |
| c.798T > A | p.(Asp266Glu) | missense | exon 5 | 14,29 |
| c.1061A > C | p.(Asp354Ala) | missense | exon 8 | 3,90 |
| c.626G > A | p.(Cys209Tyr) | missense | exon 4 | 3,55 |
| c.1246C > T | p.(Arg416Trp) | missense | exon 9 | 2,84 |
| c.67 C +3968_940 + 296dup | exon2_6dup | rozsáhlá duplikace | | 2,48 |
| c.1186 C +700_2141 -545del | exon9_14del | rozsáhlá delece | | 2,13 |
| c.1567G > A | p.(Val523Met) | missense | exon 10 | 1,60 |
| c.662A > G | p.(Asp221Gly) | missense | exon 4 | 1,51 |
| c.1474G > A | p.(Asp492Asn) | missense | exon 10 | 1,51 |

Frekvence je počítána jako procento jednotlivé varianty všech patogenních variant *LDLR* genu nalezených v české populaci.

1.3.1.2 Familiární defekt apolipoproteinu B-100

Familiární defekt apolipoproteinu B-100 (FDB) je autosomálně dominantní onemocnění lipidového metabolismu, které se vyznačuje, stejně jako receptorově podmíněná FH, zvýšenými hladinami LDL-C v plazmě (Vega a Grundy 1986; Innerarity et al. 1987). Frekvence tohoto onemocnění se v populaci výrazně liší, např. ve Švýcarsku je frekvence onemocnění přibližně 1:209, zatímco v Dánsku se výskyt nemoci pohybuje v poměru 1:883 (Benn et al. 2016; Miserez et al. 1994; Miserez a Muller 2000). Příčinou tohoto onemocnění je bodová mutace v genu pro ApoB-100 (OMIM *107730), kdy dochází k záměně jedné aminokyseliny nejčastěji v pozici p.R3527Q (Brown a Goldstein 1986). Arginin je nahrazen aminokyselinou glutaminem (p.R3527Q; rs5742904), čímž je změněna konformace proteinu a tím i hlavní role v navazování ApoB-100, jenž je součástí LDL částic, na LDLR (Brown a Goldstein 1986; Melendez et al. 2017). Arginin může být dále zaměněn také za tryptofan (p.R3527W) nebo za leucin (p.R3527L), tyto záměny jsou však méně časté (Borén et al. 2001). V České republice se s výjimkou varianty p.R3527Q v méně častých genech způsobujících FH neukázaly převládající žádné jiné patogenní varianty (Vrablík et al. 2020).

1.3.1.3 Mutace v genu pro proprotein konvertasu subtilisin/kexin typ 9

Mutace v genu pro PCSK9 (OMIM *607786) jsou vzácnější než výše zmíněné varianty v *LDLR* či *APOB* genu a je jimi podmíněno pouze 3 % všech monogenních FH (Sun et al. 2005;

Melendez et al. 2017). Mohou být rozděleny do dvou skupin, kde mutace v *PCSK9* genu vedou k nadprodukci PCSK9 („gain-of-function“) nebo naopak inhibují produkci PCSK9 („loss-of-function“) (De Castro-Orós et al. 2010). „Gain-of-function“ mutace v *PCSK9* genu snižují koncentraci LDLR, tím zvyšují hladinu LDL-C v plazmě a velkou mírou se podílí na rozvoji FH (Kyselák a Soška 2019). V České republice nebyla doposud popsána mutace v *PCSK9* genu.

1.3.1.4 Další genetické varianty podmiňující rozvoj FH

Minoritně se může objevit i autozomálně recesivní FH, která je podmíněna mutací v genu pro adaptorový protein 1 LDL receptoru (LDLRAP-1) (Vrablík et al. 2020). Další varianty ve *STAP1* genu a *APOE* loci, které způsobují FH fenotyp, byly popsány sporadicky (Santos et al. 2017). Identifikace běžných variant v jednom z genů odpovědných za rozvoj FH potvrzuje diagnózu FH, a tudíž zvýšené hladiny LDL-C po celý život. Ojediněle identifikované varianty byly nalezeny v genech *CYP27A1* (cytochrom P450, podrodiny XXVIIA, polypeptid 1), *LIPA* (lyzozomální lipáza A), *LIPC* (jaterní lipáza), *LIPG* (endoteliální lipáza), *CYP7A1* (cytochrom P450 rodiny 7 podrodiny A člen 1), *PNPLA5* (protein obsahující patatinu podobnou fosfolipázovou doménu 5) a dalších genových variant, které jsou příčinou FH fenotypu (Lange et al. 2014; Al-Allaf et al. 2015; Pirillo et al. 2017; Corral et al. 2018; Mikhailova et al. 2019). V některých případech však pacienti nenaplňují univerzálně nastavená kritéria tohoto onemocnění a jsou chybně klasifikováni jako FH. Tyto případy se nazývají FH fenokopie a příkladem je sitosterolemie, kdy je identifikována varianta v *ABCG5/G8* transportérním genu (Berge et al. 2000; Hubacek et al. 2001). U sitosterolemie je v plazmě zvýšená hladina rostlinného sterolu, které běžné enzymatické próby nedokáží od cholesterolu odlišit (Moghadasian et al. 2002). Klinicky prezentující se FH pacienti, u kterých není nalezena monogenní příčina onemocnění mnohem pravděpodobněji patří ke skupině polygenně podmíněných hypercholesterolemií. Pouze u 40-60 % klinicky suspektních pacientů je identifikována monogenní mutace ve výše zmíněných genech (Talmud et al. 2013). V budoucnu může být FH v některých případech vysvětlena nově identifikovanou mutací v genu, kterou se stálým vývojem a zlepšením metod bude možné detekovat. U zbylého procenta pacientů se předpokládá polygenní příčina onemocnění, jejíž podstatou je vliv běžných alel s malým efektem na hladinu LDL-C, které ve větším počtu zvyšují hladinu LDL-C i u monogenně podmíněných FH a vedou k rozvoji polygenní hypercholesterolemie (Talmud et al. 2013). Pokud se tyto rizikové varianty podílející se na polygenní hypercholesterolemii objeví ve vyšším počtu u pacientů s monogenním typem FH, je jejich riziko ASKVO znásobeno (Trinder et al. 2019).

1.3.2. Klinická a laboratorní diagnostika

Pacienti jsou klinicky diagnostikováni na základě „Dutch Lipid Clinic Network Criteria“ (DLCNC), kde jsou dle bodovací stupnice roztrženi do rizikových skupin. Pacienti jsou bodováni na základě rodinné anamnézy, klinické historie, fyzického vyšetření, hladin LDL-C a DNA analýzy (Austin et al. 2004; Haase a Goldberg 2012; Nordestgaard et al. 2013). Podle počtu bodů se pacienti řadí do skupin nepravděpodobné (<3), možné (3-5), pravděpodobné (6-8) a jisté (>8) FH (Austin et al. 2004; Haase a Goldberg 2012; Nordestgaard et al. 2013). Alternativou pro klinickou diagnostiku pacientů mohou být MedPed kritéria, která třídí pacienty do rizikových skupin dle věku a hladin LDL-C (Williams et al. 1993; Austin et al. 2004; Haase a Goldberg 2012). Genetická diagnostika pacientů s receptorově podmíněnou FH spočívá v detekci přítomnosti mutace v genu pro LDLR, případně i mutace v genu pro PCSK9, metodou NGS (Pavanello et al. 2019). U pacientů s FDB je genetické vyšetření vzhledem k přítomnosti jedné prevalentní mutace v jednom specifickém místě analyzováno metodou qPCR (Austin et al. 2004). Klinicky je FDB neodlišitelné od receptorově podmíněné FH a stejně jako u receptorově podmíněné FH je frekvence pacientů s homozygotní formou FDB vzácnější než heterozygotní (Whitfield et al. 2004).

1.3.3. Význam FH

FH představuje jeden z nevýznamnějších rizikových faktorů pro rozvoj ASKVO, jelikož vede ke zvýšeným hladinám LDL-C. Doposud byl LDL-C prokázán jako jediný kauzální faktor pro rozvoj aterosklerózy a následně ASKVO (Zaid et al. 2008). Klíčovou úlohu má již zmíněná vysoká hladina LDL-C, kterou se zabývají i odborné společnosti ve svých doporučeních. Evropská společnost pro aterosklerózu a kardiologii ve svých doporučeních udává i cílové hodnoty LDL-C farmakologicky léčených pacientů. Pacienti jsou řazeni do kategorií kardiovaskulárních rizik, tj. nízké riziko, střední riziko, vysoké riziko a velmi vysoké riziko, dle anamnézy a laboratorních vyšetření. V závislosti na kategorii kardiovaskulárního rizika a hladiny LDL-C jsou doporučovány změna životního stylu, ve vyšším riziku také farmakologická léčba, případně alespoň její zvážení. Dle doporučení z roku 2019 by u vysoce rizikových pacientů v primární nebo sekundární prevenci měl LDL-C poklesnout o více než 50 % a cílová hladina LDL-C by měla být nižší než 1,4 mmol/l (55 mg/dl). Pacienti ve vysokém riziku by měli dosáhnout poklesu LDL-C o více než 50 % a cílových hodnot nižších než 1,8 mmol/l (70 mg/dl). Cílové hodnoty LDL-C u pacientů ve středním riziku by měly klesnout na <2,6 mmol/l (100 mg/dl) a u pacientů v nízkém riziku na <3,0 mmol/l

(116 mg/dl). Mezi další preventivní opatření patří vyvážená strava s nižším obsahem nasycených mastných kyselin, přiměřená fyzická aktivita, krevní tlak <140/90 mmHg, glykovaný hemoglobin <53 mmol/mol, aj (Mach et al. 2020).

1.3.4. Prevence a léčba

Prevence v případě rozvoje FH není zcela možná, jelikož se jedná o geneticky podmíněné onemocnění. Nicméně zásadní roli u tohoto onemocnění hraje včasné vyhledávání nemocných a následná dlouhodobá péče o tyto pacienty (Ceska et al. 2019). Důležitou úlohu má léčba nemocných, která může být nefarmakologická i farmakologická. Nefarmakologická léčba zahrnuje zvýšenou fyzickou aktivitu, dietní opatření a nekuřácký styl života. Při geneticky podmíněné chorobě nemůžeme od nefarmakologické léčby očekávat zásadní efekt a pro pacienty s FH není zcela dostačující, nicméně nemůžeme na ni rezignovat. U většiny nemocných se však musí rozhodnout pro farmakologickou léčbu, kterou představují následující skupiny léčiv, tj. statiny, ezetimib, (pryskyřice), PCSK9 inhibitory (PCSK9i) a nové léky ve vývoji. V případě pacientů s homozygotní FH může být také využita invazivní léčba pomocí LDL aferézy (Cuchel et al. 2014).

1.3.4.1. Statiny

Základním stavebním kamenem farmakologické léčby dyslipidemií, tudíž i FH, jsou statiny. Prakticky všichni pacienti jsou léčeni statiny v maximální tolerované dávce. Statiny snižují hladiny LDL-C blokováním enzymu 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A (HMG-CoA) reduktázy a tím brání syntéze cholesterolu. Limitací léčby statiny je statinová intolerance, se kterou se setkáváme pouze u jednotek % nemocných. Statinová intolerance se nejčastěji projevuje v lehké formě svalovými obtížemi bez zvýšení kreatinkinázy (CK) (Bruckert et al. 2005; Banach et al. 2015; Stroes et al. 2015). U pacientů se statiny indukovanou myopatií po vysazení statinů obtíže mizí. V závislosti na dávce užívaného léku nebo na současném užívání léků zvyšující účinky statinů mohou pacienti tolerovat statiny plně nebo částečně. Frekvence výskytu symptomů u statiny indukované myopatie je vyšší při léčbě hydrofobními statiny jako jsou atorvastatin, simvastatin či lovastatin, jejichž biotransformace je katalyzována přes skupiny enzymů UGT a CYP. Hydrofilními statiny jsou např. rosuvastatin a pravastatin. Cirkulace a eliminace hydrofilních i hydrofobních statinů probíhá přes ABC a SLC transportéry (Willrich et al. 2018). Mutace v genech těchto proteinů může přispět k narušení biotransformace statinů v těle a následně vyvolat statinovou intoleranci. Silná asociace se statiny indukovanou myopatií byla studována u varianty

*SLCO1B1**5. U pacientů s myopatií a zvýšenou hladinou CK byla sledována asociace atorvastatinu s variantou *CYP3A5**3 (Wilke et al. 2005; Carr et al. 2013). Zvýšené riziko svalové toxicity bylo dále sledováno u varianty *ABCB1* c.1236T-2677T-3435T a naopak u varianty *UGT1A1**28 byla pozorována snížená svalová toxicita (Stormo et al. 2013; Canestaro et al. 2014).

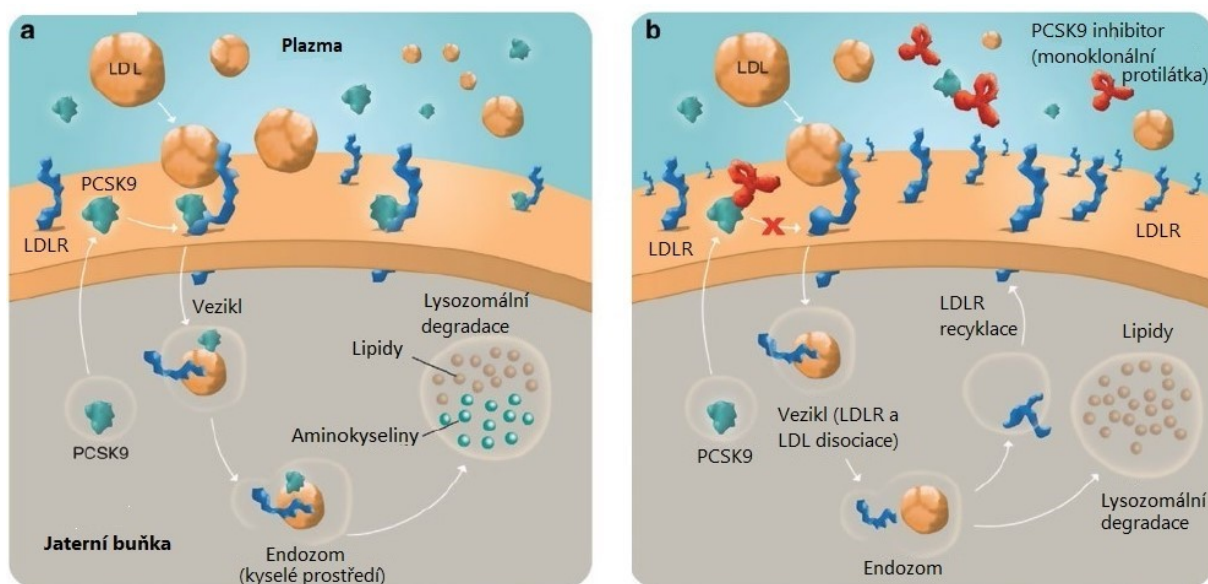
1.3.4.2. Ezetimib a pryskyřice

Ezetimib je používán v kombinální léčbě se statiny. Touto kombinací je blokováno i vstřebávání cholesterolu v tenkém střevě, a je tak zabráněno transportu cholesterolu do jater (Sirtori 2014; Zhan et al. 2018). Pacienti touto léčbou dosahují efektivnějšího poklesu hladin LDL-C (Raal et al. 2000; 1997; Yamamoto et al. 2000; Gagné et al. 2002; Marais et al. 2002; Marais et al. 2008).

Pryskyřice byly historicky prvními léky pro pacienty s FH. Jejich funkcí bylo inhibovat enterohepatální cyklus žlučových kyselin, čímž byla zvýšena potřeba cholesterolu k jejich syntéze a tím byla zvýšena aktivita a množství LDLR. V současné době se však prakticky nepoužívají (Češka 2012).

1.3.4.3. PCSK9 inhibitory

Poměrně novou možností léčby současné doby ke snížení hladin LDL-C je biologická léčba FH pacientů pomocí PCSK9i. PCSK9 je exprimován především v játrech, tenkém střevě a ledvinách (Malo et al. 2020). Po vyplavení do séra interaguje při kontaktu s LDLR na povrchu buněk. Vzniklý komplex PCSK9/LDLR je endozomálně vchlípen do buňky (Obr.2). Komplex se po vstupu do buňky nerozpadá a zůstává v endozomu kompletní. K recyklaci LDLR tedy nedochází, a naopak tento komplex je určen k lysozomální degradaci. PCSK9 tak ovlivňuje expresi LDLR na povrchu hepatocytu a tím hladinu LDL-C. PCSK9i se navazují na PCSK9 a blokují vznik komplexu PCSK9/LDLR. Recyklace LDLR není inhibována a nadále probíhá clearance LDL-C. Léčbou PCSK9i je tak docíleno snížení hladin LDL-C o více než 50 % (Watts et al. 2020).



Obr. 2 Mechanismus transportu LDL-C do buňky (Krähenbühl et al. 2016)
 a - bez přítomnosti PCSK9i, b – v přítomnosti PCSK9i

1.3.4.4. Novinky v léčbě FH

Novými léky, které se blíží v klinické praxi, jsou inclisiran a kyselina bempedová. Inclisiran jsou malé interferující RNA (siRNA) molekuly specifické pro PCSK9, které zabraňují translaci messenger RNA PCSK9 a tím snižují koncentraci tohoto proteinu a následně i hladinu LDL-C (German a Shapiro 2020). Kyselina bempedová je aktivována v játrech a inhibuje ATP-citrát lyasu (ACLY), která je klíčovým enzymem spojujícím katabolismus cukrů a lipidů (Burke et al. 2019). ACLY katalyzuje vyšší tvorbu HMG-CoA reductázy, která je cílem pro působení statinů (Ray et al. 2019).

1.3.5. Lp(a) ve vztahu k FH

Familiární hypercholesterolemie se může pojít s dalšími poruchami lipidového a lipoproteinového metabolismu. Jednou z nich je zvýšená hladina Lp(a). Mnoho pacientů s receptorově podmíněnou FH má nezávisle zvýšenou hladinu Lp(a) na niž mají pravděpodobně vliv variace v *LPA* genu (Langsted et al. 2016). U těchto pacientů s vyššími hladinami Lp(a) je zvýšené riziko infarktu myokardu (Langsted et al. 2016). Hladiny Lp(a) jsou geneticky determinovány a nelze je ovlivnit držením diety, pohybovou aktivitou či redukcí váhy (Scanu a Fless 1990; Kronenberg 2016). Nicméně v současné době byl sledován pozitivní účinek PCSK9i na snížení hladin Lp(a) (Krähenbühl et al. 2016).

1.3.6. Polymorfismus apolipoproteinů E

Ke zvýšení hladin LDL-C mimo jiné přispívá i polymorfismus APOE (Sharifi et al. 2019). V závislosti na kombinaci dvou nukleotidů na pozici c.388T>C (rs429358) a c.526C>T (rs7412), kde dochází k záměně aminokyseliny, je definována izoforma E2, E3, E4 a jejich kombinace (Ferrières et al. 1994; Eichner et al. 2002). Nejběžnější formou je izoforma E3E3 (Phillips 2014). U nositelů alely *E4* se VLDL částice lépe váží k LDLR a v případě jedinců s homozygotní formou je zvýšeno riziko rozvoje Alzheimerovy choroby (Huebbe a Rimbach 2017; Muñoz et al. 2019). Alela *E4* je dále spojena se zvýšeným zkracováním telomer a je rizikovým faktorem i pro jiná neurodegenerativní onemocnění jako cerebrální amyloidní angiopatie, mnohočetná skleróza, aj (Greenberg et al. 1995; Masterman a Hillert 2004; Jacobs et al. 2013). Alela *E2* se váže k LDLR se slabší afinitou na rozdíl od alel *E3* a *E4*, a lipidový transport je tak méně účinný (Breslow et al. 1982; Civeira et al. 1996; Feussner et al. 1998). Homozygotní forma *APOE2* je spojena se zvýšeným rizikem hyperlipoproteinemie typu III, jelikož ApoE2 se váže na LDLR-příbuzný receptor a heparin sulfátové proteoglykany, přes které může docházet ke clearance lipoproteinových remnantů (Phillips 2014).

1.3.7. Familiární dysbetalipoproteinemie

Familiární dysbetalipoproteinemie (FD), nebo-li hyperlipoproteinemie typu III, je geneticky podmíněné onemocnění charakteristické zvýšenými hladinami triglyceridů a celkového cholesterolu (Javvaji et al. 2022). FD je asociována se zvýšeným rizikem předčasného ASKVO a prevalence tohoto onemocnění je odhadována na 1:1000 – 2500 (Heidemann et al. 2022; Koopal et al. 2017). Jedná se převážně o autosomálně recesivní onemocnění s nízkou penetrancí. V přibližně 90 % případů je genetickým podkladem FD homozygotní forma alely *E2* v *APOE* genu a ve zbylých ~ 10 % případů jsou příčinou jiné dominantní varianty. Nicméně pouze 10-15 % jedinců s *E2E2* rozvine dysbetalipoproteinemický fenotyp při působení sekundárních rizikových faktorů jako obezita, diabetes mellitus (DM), metabolický stres nebo insulinová rezistence v pozdější fázi života (Heidemann et al. 2021). Klinicky se FD manifestuje xantomy a smíšenou hyperlipidemií, tedy zvýšenými hladinami celkového cholesterolu (TC) a TG (Koopal et al. 2017). Léčba je cílena především na non-HDL-C. Nefarmakologicky se uplatňuje dodržování dietních opatření a farmakologicky je podávána kombinace statinu s fibrátem (Šatný et al. 2022).

1.3.8. Familiární chylomikronemie

Familiární chylomikronemie (FCS, OMIM *238600), nebo také deficiencie lipoproteinové lipázy, je extrémně vzácné autosomálně recesivní onemocnění charakteristické vysokými plazmatickými hladinami TG (>10 mmol/l) (Baass et al. 2020). FCS postihuje 1 až 10 jedinců z milionu (Hegele et al. 2018). Většina jedinců je diagnostikována až v rané dospělosti, ačkoli se onemocnění projevuje již v útlém věku (Baass et al. 2020). Jedinci s FCS jsou ohroženi především atakami akutních pankreatitid, které jsou spojeny s rizikem mortality (Baass et al. 2020). Kromě akutní pankreatitidy se FCS pacienti mohou manifestovat eruptivními xantomy, lipemou retinalis či hepatosplenomegalií. Příčinou tohoto onemocnění je ve více než v 80 % homozygotní mutace v *LPL* genu (Baass et al. 2020). Ve zbylých případech je FCS způsobena bialelickou mutací ve 4 dalších genech podporujících funkci LPL, konkrétně *APOC2*, *APOA5*, *LMF1* a *GPIHBP1* genech (Hegele et al. 2018). Pacienti s FCS musí dodržovat striktní dietní příjem tuků, který dlouhou dobu byl jedinou efektivní léčbou, jelikož odpověď metabolismu pacientů na farmaka snižující hladinu TG včetně fibrátů je výrazně snížena (Baass et al. 2020). Pro dlouhodobou prevenci je v současnosti dostupná léčba antisense oligonukleotidem cíleným na *APOC3* mRNA zvaný Volanesorsen, který inhibuje aktivitu LPL (D'Erasmus et al. 2021). Testováno bylo také léčivo na bázi genové terapie pod názvem Glybera, jehož výsledkem je při zbytkové hladině LPL exprese LPL ve svalech. Léčivo však nebylo při dlouhodobé aplikaci účinné a z důvodu komplikací s injekčním podáváním bylo staženo z trhu (Feingold 2000b).

1.3.9. Další monogenní onemocnění

1.3.9.1. Choroba ukládání esterů cholesterolu

Wolmanova choroba (WD, OMIM *278000) a choroba ukládání esterů cholesterolu (CESD, OMIM *278000) jsou autosomálně recesivní onemocnění charakteristické sníženou aktivitou lysozomální kyselé lipázy (LAL). Nízká koncentrace tohoto enzymu je příčinou vysokých hladin TG a hromadění esterů cholesterolu v endozomech a lysozomech (Ries et al. 1998). Příčinou obou těchto onemocnění jsou mutace v genu *LIPA*. WD se vyznačuje nulovou aktivitou LAL, kdy pacienti umírají v prvním roce života z důvodu masivního hromadění lipidů v mnoha tkáních (Anderson et al. 1994). Klinické příznaky WD jsou hepatosplenomegalie, neprospívání, malabsorpce, a hlavně kalcifikace nadledvin, kterou se pacienti s WD odlišují od onemocnění zvaného Niemann-Pick typ C s téměř totožnými příznaky. Naopak CESD má mírnější fenotyp, jelikož reziduální aktivita enzymu (1-12 %) je zachována. Pacienti s CESD

mají rozdílné klinické fenotypy a projevy tohoto onemocnění se mohou objevit až v dospívání (Aguisanda et al. 2017). Z důvodu právě rozdílné manifestace je CESD mnohem hůře identifikovatelná, a tudíž poddiagnostikovaná. Léčba obou těchto onemocnění je složitá. Byly testovány transplantace hematopoetických a kmenových buněk, avšak mortalita byla stále vysoká a terapeutický výstup byl nejasný. Pro pacienty s LAL deficiencí byla schválena enzymová terapie, která je však komplikovanější na aplikaci, není zajištěna distribuce do všech tkání a léčba je vysoce nákladná (Aguisanda et al. 2017). K léčbě CESD jsou užívány i statiny, které jsou pro větší efekt užívány v kombinaci s ezetimibem či cholestyraminem (Yokoyama a McCoy 1992; Tadiboyina et al. 2005; Aguisanda et al. 2017).

1.3.9.2. Sitosterolemie

Sitosterolemie je vzácné autosomálně recesivní onemocnění charakteristické zvýšenou absorpcí a sníženou žlučovou exkrecí rostlinných sterolů a cholesterolu. Důsledkem je zvýšená hladina rostlinných sterolů jako sitosterol a kampesterol v séru. Hladiny LDL-C jsou u pacientů se sitosterolemií velmi variabilní vzhledem k ostatním genetickým hypercholesterolemiím. Pacienti se klinicky mohou manifestovat šlachovitými a tuberózními xantomy a také předčasnou koronární aterosklerózou. Příčinou sitosterolemie je mutace v ATP-vazebné kazetě podrodiny G člena 5 nebo 8 (ABCG5, OMIM *618666 nebo ABCG8, OMIM *210250). Ačkoli je sitosterolemie recesivní onemocnění, tudíž jsou onemocněním postižení homozygoti či složení heterozygoti, dle *Nomura et al. 2020* heterozygotní jedinci s „loss-of-function“ variantou v *ABCG5* genu mají zvýšené hladiny sitosterolu a LDL-C v plazmě, a tedy i zvýšené riziko rozvoje kardiovaskulárního onemocnění. Jedinci se sitosterolemií jsou farmakologicky léčeni především ezetimibem, který je efektivní ve snižování nejen LDL-C ale i sitosterolu. V případě pacientů se zvýšenou hladinou LDL-C jsou aplikovány také statiny či PCSK9i (Tada et al. 2018).

1.3.9.3. Hypobetalipoproteinemie

Hypobetalipoproteinemie (HBL) je skupina onemocnění charakteristická nízkými plazmatickými hladinami LDL-C či ApoB (Schonfeld et al. 2005), zatímco v případě abetalipoproteinemie (ABL) jsou hladiny těchto částic nulové (Welty 2020). HBL i ABL se manifestuje steatoreou, zažívacími komplikacemi, neurologickými nálezy a v některých případech jaterní steatózou či ojediněle cirhózou (Lee a Hegele, 2014). Obě onemocnění mají převážně genetický podklad. Primární HBL monogenního původu je identifikována u 36 % pacientů, zatímco polygenní původ je zastoupen ve 34 %. Pacienti s monogenní HBL jsou

ve vyšším riziku poškození jater než pacienti s polygenním rizikem, nicméně v případě heterozygotů s „loss-of-function“ mutací v *APOB* je nižší riziko rozvoje ASKVO (Rimbert et al. 2021). Prevalence familiární HBL typu 1 je 1:1000-3000 jedinců a ostatních typů primární HBL je méně než 1 na milion (Blanco-Vaca et al. 2019). Pacienti s ABL či homozygotní HBL musí dodržovat specifická dietní opatření s < 30 % příjmem tuků z celkových kalorií a omezeným přísunem dlouhých řetězců mastných kyselin. Navíc by preventivně měli užívat vitaminové doplňky, aby se předešlo např. neurologickým a oftalmologickým komplikacím (Lee a Hegele 2014).

Familiární HBL typu 1 (OMIM *615558) je autosomálně dominantní onemocnění, které je způsobeno mutací v *APOB* či *PCSK9* genu. Je identifikováno u pacientů převážně v heterozygotní formě a je většinou asymptomatické, v některých případech se projevuje steatózou jater (Schonfeld et al. 2005; Blanco-Vaca et al. 2019). Homozygoti jsou téměř neodlišitelní od ABL (Blanco-Vaca et al. 2019).

Familiární HBL typu 2 (OMIM *605019), či familiární kombinovaná hypolipidemie, je vzácné autosomálně recesivní onemocnění zapříčiněné mutací v *angiopoetin-like 3* (*ANGPTL3*) genu, který katabolizuje LPL a endoteliální lipázu (Blanco-Vaca et al. 2019). Pacienti se manifestují pouze hypolipidemií (Ramasamy 2016).

Choroba z retence chylomikronů neboli Andersonova choroba (OMIM *246700) je vzácné recesivní onemocnění způsobené mutací v *Ras příbuzné GTPase 1B asociované se sekrecí* (*SAR1B*). Onemocnění je charakteristické akumulací lipidových kapiček v enterocytech a celkovou absencí ApoB-48 obsahujících částic v plazmě (Blanco-Vaca et al. 2019).

Abetalipoproteinemie (OMIM *200100) je vzácné recesivní onemocnění způsobené mutací v genu pro protein zajišťující mikrosomální triglyceridový transport (*MTTP*) (Blanco-Vaca et al. 2019). Biochemický profil pacientů se typicky prezentuje absencí LDL-C částic a chylomikronů, nízkých hladin TG a vitamínu E (Lee a Hegele 2014).

2. Cíle a hypotézy

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) jsou jednou z nejčastějších příčin úmrtí v České republice. Podkladem tohoto onemocnění je ateroskleróza, která vzniká především důsledkem zvýšené hladiny LDL-C („low density lipoprotein cholesterol“, lipoprotein o nízké hustotě) v krvi. Zvýšené hladiny LDL-C jsou ovlivněny nejen faktory zevního prostředí, ale také genetickými faktory, ke kterým se řadí defekt v *LDLR*, *APOB* nebo *PCSK9* genu. Familiární defekt ApoB-100 (FDB) je podmnožina skupiny onemocnění označované jako familiární hypercholesterolemie (FH). Podkladem FDB je porucha vazby ApoB-100 na LDLR. Klinicky jsou pacienti s FDB neodlišitelní od pacientů s poruchou v LDLR.

Cílem této práce je přispět k popisu biochemických a klinických nálezů u nemocných s receptorově podmíněnou („klasickou“) FH a FDB, popsat rozdíly mezi těmito dvěma skupinami a také analyzovat jejich odpověď na hypolipidemickou léčbu. Druhým cílem bylo potvrdit a specifikovat polygenní rizikové skóre u jedinců s *E2E2* genotypem, které by bylo prediktorem rozvoje familiární dysbetalipoproteinemie. Splnění obou cílů mělo přispět ke zlepšení prevence ateroskleroticky podmíněných KVO a dalších onemocněních spojených s poruchou lipidového metabolismu.

2.1. Hypotézy

- 1) Komplexní dlouhodobé sledování a povědomí o tukovém metabolismu vede ke zlepšení diagnostických možností a snížení rizika rozvoje ASKVO
- 2) „Klasická“ receptorově podmíněná FH je více riziková nežli FDB.
 - a. rozdíl v konkrétních sledovaných biochemických parametrech u pacientů s receptorově podmíněnou FH oproti jedincům s FDB
 - b. úspěšnost terapie
- 3) Hladiny lipidových parametrů u FH pacientů jsou do jisté míry ovlivněny genotypem *APOE*
- 4) Hladiny LDL-C, Lp(a) a další rizikové faktory u FH pacientů přináší vyšší riziko rozvoje ASKVO
- 5) Genetické skóre u pacientů s *E2E2* genotypem je prediktorem familiární dysbetalipoproteinemie

3. Materiál a metodika

3.1. FH kohorta

Sledovanou skupinu tvořilo 1236 klinicky diagnostikovaných FH jedinců sledovaných na našem pracovišti. Průměrný věk byl $44,8 \pm 16,7$ let. Velkou část, až 68 %, této skupiny tvořily ženy. Součástí skupiny bylo přibližně 80 % probandů a 20 % příbuzných. Diagnóza FH byla postavena na základě DLCNC nebo genetického vyšetření. Menší část skupiny byla geneticky analyzována a u 15 % testovaných jedinců tak byla identifikována prevalentní varianta v genu *APOB* a u více než 13 % testovaných jedinců byly nalezeny varianty v *LDLR* genu. Ve skupině byli sledováni jedinci s farmakologickou terapií i jedinci s nefarmakologickou léčbou. Rizikové faktory a klinické komplikace jsou konkrétněji uvedeny v tabulce příslušné publikace. Z 1236 jedinců byla přibližně u 17 % jedinců evidována statinová intolerance.

První klinicky diagnostikovaní FH začali být sledováni v 60. letech 20.století. V průběhu roku 2020 byla retrospektivně seskupena veškerá data. Všem dostupným jedincům bylo provedeno biochemické a genetické vyšetření. U pacientů, které nebylo možné vyšetřit v roce 2020, bylo pracováno s posledními dostupnými výsledky. Hladiny standardních lipidových parametrů, konkrétně TC, HDL-C, TG, LDL-C, ApoB, Lp(a), byly měřeny na automatických analyzátořech ve spolupráci s Ústavem biochemie a laboratorní diagnostiky Všeobecné fakultní nemocnice. Více než 80 % jedinců této početné skupiny bylo geneticky testováno na přítomnost prevalentní varianty v *APOB* genu a polymorfismus v genu *APOE*. Analýza *LDLR* variant proběhla u více než 14 % FH jedinců s vyloučenou prevalentní variantou v *APOB* genu. Některé z analýz sekvenování a MLPA probíhaly ve spolupráci s Ústavem biologie a lékařské genetiky 1.lékařské fakulty a Všeobecné fakultní nemocnice. Probandi i jejich příbuzní podepsali informovaný souhlas s genetickým testováním schválený etickou komisí Všeobecné fakultní nemocnice.

Zvláštní podskupinu tvořili FH jedinci indikovaní pro terapii PCSK9i, celkově bylo těchto pacientů 207. V sekundární prevenci ASKVO bylo 31 % z nich. Podskupina byla sledována od poloviny roku 2018 do poloviny roku 2020 a hladiny lipidových parametrů byly analyzovány před zahájením terapie a po 12 týdnech, 24 týdnech, 1 roce a 2 letech. Kromě hladin lipidových parametrů byly u těchto jedinců analyzovány také glykémie a glykovaný hemoglobin.

Dále jsme využili možnost použít některá data projektu ScreenPro FH, který je koordinován na naší klinice. V této části práce byli sledováni suspektní FH v 10 zemích, které jsou konkrétně uvedeny v příslušné publikaci, před a po 3 letech terapie. Na počátku a po 3 letech sledování byly v jednotlivých zemích FH jedincům analyzovány lipidové parametry (TC, HDL-C, TG, LDL-C). Země poskytly průměrnou hodnotu každého parametru současně se směrodatnou odchylkou.

3.2. Genetické analýzy

3.2.1. Izolace DNA

DNA byla izolována vysolovací metodou dle *Miller et al. 1988*. Koncentrace DNA a její čistota byly měřeny spektrofotometricky.

3.2.2. Analýza familiárního defektu ApoB-100

Varianty p.R3527Q a p.R3558C v genu *APOB* byly detekovány metodou PCR-RFLP. PCR reakční mix obsahoval 0,5 μl patientské DNA, 0,3 μl Taq DNA polymerázy (5 U. μl^{-1}), 5 μl MgCl_2 (25 mmol.l⁻¹), 5 μl 10x Taq pufru + $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, 1 μl dNTP mixu (10 mmol.l⁻¹), 0,2 μl každého primeru (10 pmol. μl^{-1}) a 37,8 μl vody. Reakční podmínky jsou uvedeny v Tabulce 6.

Tabulka 6 Podmínky PCR reakce *APOB* (délka produktu 150 bp)

| Teplota | Čas | |
|---------|----------|--------------|
| 94 °C | 2 min | |
| 94 °C | 30 s | Opakovat 35x |
| 55 °C | 30 s | |
| 72 °C | 30 s | |
| 70 °C | 5 min | |
| 10 °C | ∞ | |

Restrikční analýza obsahovala 1 μl enzymu *MluI* (10 U. μl^{-1}), 1 μl enzymu *MspI* (10 U. μl^{-1}), 2 μl 10x Tango pufru a 16 μl PCR produktu. Inkubace probíhala při 37°C přes noc. Fragmenty byly separovány na 2% agarózovém gelu. Délka produktu *APOB+* je 125 bp, zatímco běžná délka fragmentu *APOB-* je 100 bp. Využité primery i restrikční endonukleázy jsou uvedeny v příslušné publikaci.

3.2.3. Stanovení polymorfizmu ApoE

Izoformy *E2*, *E3* a *E4* byly detekovány metodou PCR-RFLP. PCR reakční mix obsahoval 0,5 μl pacientské DNA, 0,3 μl Taq DNA polymerázy ($5 \text{ U} \cdot \mu\text{l}^{-1}$), 10 μl GC-rich, 5 μl 10x PCR pufru + MgCl_2 , 1 μl dNTP mixu ($10 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$), 0,2 μl každého primeru ($10 \text{ pmol} \cdot \mu\text{l}^{-1}$) a 33 μl vody. Reakční podmínky jsou uvedeny v Tabulce 7.

Tabulka 7 Podmínky PCR reakce *APOE* (délka produktu 227 bp)

| Teplota | Čas | |
|---------|----------|--------------|
| 40 °C | 2 min | |
| 95 °C | 4 min | Opakovat 30x |
| 95 °C | 1 min | |
| 70 °C | 1,5 min | |
| 72 °C | 10 min | |
| 10 °C | ∞ | |

Restrikční analýza obsahovala 1,5 μl enzymu *CfoI* ($10 \text{ U} \cdot \mu\text{l}^{-1}$), 2,5 μl pufru B, 6 μl vody a 15 μl PCR produktu. Inkubace probíhala při 37°C přes noc a *APOE* izoformy byly detekovány pomocí 10% polyakrylamidového gelu. Délka fragmentu *E3* je 91 bp, *E2* je 81 bp a *E4* je 72 bp. Využité primery jsou uvedeny v příslušné publikaci.

3.2.4. Analýza variant v *LDLR*

Varianty v *LDLR* genu byly analyzovány pomocí Sangerova sekvenování. V prvním kroku přípravy byl pomocí PCR amplifikován vyšetřovaný exon *LDLR* genu. PCR reakční mix obsahoval 0,5 μl pacientské DNA ($20 \text{ ng} \cdot \mu\text{l}^{-1}$), 9 μl AmpliTaq Gold™ 360 Master Mixu, 1 μl každého primeru ($10 \text{ pmol} \cdot \mu\text{l}^{-1}$) a 6,5 μl vody. Délka fragmentů byla ověřena pomocí agarózové elektroforézy. Sekvenační mix obsahoval 0,3 μl PCR produktu, 0,7 μl BigDye™ Terminator v3.1 Cycle Ready Reaction mixu, 2 μl BigDye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing pufru, 0,5 μl primeru ($10 \text{ pmol} \cdot \mu\text{l}^{-1}$) a 6,5 μl vody. Produkty pro sekvenaci byly před analýzou v sekvenátoru přečištěny a denaturovány. Reakční podmínky jsou uvedeny v Tabulce 8 a 9. Využité primery a jejich specifické PCR podmínky i velikosti fragmentů jsou uvedeny v Tabulce 10.

Tabulka 8 Podmínky PCR reakce *LDLR*

| Teplota | Čas | |
|---|-------|--------------|
| 95 °C | 7 min | |
| 95 °C | 30 s | Opakovat 34x |
| 56-62 °C (viz. specifické primery Tabulka 10) | 30 s | |
| 72 °C | 30 s | |
| 72 °C | 7 min | |
| 4 °C | ∞ | |

Tabulka 9 Podmínky sekvenační reakce *LDLR*

| Teplota | Čas | |
|---------|-------|--------------|
| 96 °C | 1 min | |
| 96 °C | 20 s | Opakovat 25x |
| 50 °C | 10 s | |
| 60 °C | 4 min | |
| 4 °C | ∞ | |

Tabulka 10 Sekvence primerů 18 exonů *LDLR* využitých v sekvenační reakci

| Primer | Sekvence primeru | Velikost produktu (bp) | t (°C) |
|--------------|---|------------------------|--------|
| M13-LDLR-1F | 5'GTAAAACGACGGCCAGTGGAGTGGGAATCAGAGCTTCACGG | 435 | 60 |
| LDLR-1R | 5'CCATTACCCACAAGTCTCCAG | | |
| M13-LDLR-2F | 5'GTAAAACGACGGCCAGTTGGCAGGAAATAGACACAGGA | 294 | 56 |
| LDLR-2R | 5'ACCAGAAATCAAGACCAGCCT | | |
| M13-LDLR-3F | 5'GTAAAACGACGGCCAGATATTGGCCAGGCTGGTCTTG | 802 | 62 |
| LDLR-3R | 5'GAGCAGGACCCCGTAGAGACA | | |
| M13-LDLR-4F | 5'GTAAAACGACGGCCAGGGTTCAGAGTCCATGGCCC | 635 | 62 |
| LDLR-4R | 5'GTTGTTGGAAATCCACTTCGGC | | |
| M13-LDLR-5F | 5'GTAAAACGACGGCCAGGGCCCTGCTTCTTTTTCTCTG | 268 | 57 |
| LDLR-5R | 5'CCCTCTGGCTTCACAAATCATT | | |
| M13-LDLR-6F | 5'GTAAAACGACGGCCAGCATTTCATGCGTTCTTATGTG | 310 | 56 |
| LDLR-6R | 5'CCAAAACCTACAGCACTCATG | | |
| M13-LDLR-7F | 5'GTAAAACGACGGCCAGGAGGTTGTAATGAGCCAAGGTTG | 302 | 58 |
| LDLR-7R | 5'AGCACACTTAACAGATGGGGAAAC | | |
| M13-LDLR-8F | 5'GTAAAACGACGGCCAGTTCGAAGGTGTGGGTTTTG | 322 | 58 |
| LDLR-8R | 5'TCAGGGGATATGAGTCTGTGC | | |
| M13-LDLR-9F | 5'GTAAAACGACGGCCAGTTTTCTGGGTGCCTCCTCTGG | 380 | 61 |
| LDLR-9R | 5'CTGAGGCAGGAGGAGAGAAGGG | | |
| M13-LDLR-10F | 5'GTAAAACGACGGCCAGATGATCTGCAGGTGAGCGTGC | 408 | 61 |
| LDLR-10R | 5'ATGCCAGCCCACTAACCAGT | | |
| M13-LDLR-11F | 5'GTAAAACGACGGCCAGTGTCTTCCAGAATTCGTTG | 310 | 57 |
| LDLR-11R | 5'AACCTTCAGGGAGCAGCTTG | | |
| M13-LDLR-12F | 5'GTAAAACGACGGCCAGGGTGTCTTTCTGCTAGGTCCC | 357 | 58 |
| LDLR-12R | 5'TCACAACCAGTTTTCTGCGTTC | | |
| M13-LDLR-13F | 5'GTAAAACGACGGCCAGTAGTTGTGGAGAGAGGGTGG | 294 | 56 |
| LDLR-13R | 5'GAGGGTGGCCTGTGTCTCATC | | |
| M13-LDLR-14F | 5'GTAAAACGACGGCCAGCCCCAACCTTGAAACCTCCTT | 352 | 59 |
| LDLR-14R | 5'GGTACCCATTTGACAGATGAGCA | | |
| M13-LDLR-15F | 5'GTAAAACGACGGCCAGGGCCTCCCAAGGTCATTTGA | 351 | 58 |
| LDLR-15R | 5'CTCCGTGACCAAAATGTTCTGTG | | |
| M13-LDLR-16F | 5'GTAAAACGACGGCCAGCATTCTTGGTGGCCTCCT | 224 | 57 |
| LDLR-16R | 5'AAAAAGTGAACAGGCCAAC | | |
| M13-LDLR-17F | 5'GTAAAACGACGGCCAGCAAGGTTATGGTACGATGCCC | 333 | 58 |
| LDLR-17R | 5'TGGTCCCTTGAGGATCATATGC | | |
| M13-LDLR-18F | 5'GTAAAACGACGGCCAGGTAACCGTCTCCCTCTGGC | 298 | 59 |
| LDLR-18R | 5'ACAAAGCTCTGGCAGGCAATG | | |

3.2.5. Statistická analýza

Data byla analyzována softwarem STATISTICA 13 ve spolupráci s MATSTAT s.r.o. Z dat lipidových parametrů, glukózového metabolismu a věku byly počítány průměry spolu se směrodatnou odchylkou (SD). Za statisticky signifikantní byla považována p-hodnota $< 0,05$. Porovnání hodnot hladin jednotlivých lipidových parametrů na začátku sledování a v průběhu sledování bylo hodnoceno párovým t-testem. Pro srovnání tří a více skupin byl využit ANOVA test. Pro závislost lipidových parametrů a věku byl použit Pearsonův korelační koeficient. Graficky byly data znázorněny formou krabicového grafu. Vliv rizikových faktorů (př. DM, hypertenze, aj.) na celkové riziko KVO byl posouzen pomocí multivariační logické regrese.

V případě analýzy dat z projektu ScreenPro FH a pro podskupinu FH jedinců indikovaných na terapii PCSK9i byl použit dvouvýběrový t-test pro nezávislé vzorky. Bylo počítáno se statistickou významností $\alpha=0,05$.

3.3. Kohorta s *E2E2* genotypem

Ve skupině pacientů bylo 71 jedinců s *E2E2* genotypem a FD fenotypem, z nichž 11 jedinců mělo FD fenotyp potvrzený ultracentrifugací lipoproteinů. Kontrolní skupina obsahovala 90 jedinců s *E2E2* genotypem bez dokumentace FD. Jednalo se o dospělé jedince, u nichž byla získána data na počátku a v průběhu studia. Skupina s FD fenotypem byla sledována na dvou pracovištích, na III. interní klinice - klinice endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze a na Oddělení klinické biochemie ve Fakultní nemocnici U Sv. Anny v Brně. Kontrolní skupina byla vybrána z velké kohorty post-MONICA (MONItoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) a HAPPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe), jejichž DNA banka je uskladněna v Centru experimentální medicíny IKEM. Charakteristika pacientů je konkrétněji uvedena v článku Šatný *et al.* 2023 (v recenzním řízení).

3.3.1. Izolace DNA, genotypizace *APOE* a variant spojených s vysokými hladinami TG

DNA byla izolována vysolovací metodou dle Miller *et al.* 1988. Koncentrace DNA a její čistota byly měřeny spektrofotometricky. Následně byl analyzován *APOE* genotyp dle postupu uvedeného v kap. 3.2.3 nebo metodou qPCR (Tabulka 11) pomocí TaqMan[®] assay rs429358 a rs7412.

Tabulka 11 Složení reakční směsi pro qPCR reakci

| Složení reakční směsi | V (μl) na jeden vzorek |
|-------------------------------|------------------------|
| TaqMan® Genotyping Master Mix | 5 |
| SNP | 0,5 |
| DNA | 1 |
| H ₂ O | 3,5 |

Varianty spojené s vysokými hladinami TG byly analyzovány PCR-RFLP (Tabulka 12, 13, 15) nebo qPCR (Tabulka 11) pomocí TaqMan® assay, jejichž ID jsou uvedena v Tabulce 14. Detekce varianty metodou PCR-RFLP probíhala v 10% polyakrylamidovém gelu.

Tabulka 12 Složení reakční směsi pro PCR reakci

| Složení reakční směsi | V (μl) na jeden vzorek |
|--|------------------------|
| Dream Taq pufr | 2,5 |
| MgCl ₂ (25 mmol.l ⁻¹) | 1,5 (2*) |
| dNTP (10 mmol.l ⁻¹) | 0,5 |
| Primer (10 pmol.μl ⁻¹) F+R | 1+1 |
| Dream Taq polymeráza (5 U.μl ⁻¹) | 0,05 |
| DNA | 1 |
| H ₂ O | 17,45 |

F- forward (vedoucí řetězec), R – reverse (zpoždující se řetězec)

Tabulka 13 Složení reakční směsi pro restrikční analýzu

| Složení reakční směsi | V (μl) na jeden vzorek |
|--------------------------------|------------------------|
| Pufr k příslušnému enzymu | 2 |
| Enzym (10 U.μl ⁻¹) | 0,5 |
| PCR produkt | 10 |
| H ₂ O | 7,5 |

Tabulka 14 Vybrané SNP spojené vysokými hladinami TG analyzované qPCR

| Gen | SNP |
|----------------|------------|
| <i>APOE</i> | rs439401 |
| <i>CTF1</i> | rs11649653 |
| <i>LPL</i> | rs12678919 |
| <i>CYP26A1</i> | rs2068888 |
| <i>HLA</i> | rs2247056 |
| <i>LRP1</i> | rs11613352 |
| <i>CETP</i> | rs7205804 |
| <i>NAT2</i> | rs1495743 |
| <i>MAP3K1</i> | rs9686661 |
| <i>GALNT2</i> | rs1321257 |
| <i>TRIB1</i> | rs2954029 |

Tabulka 15 Vybrané SNP spojené vysokými hladinami TG analyzované PCR-RFLP

| Gen | SNP | Enzym | t _{PCR} (°C) | t _{restrikce} (°C) | Velikost produktu (bp) |
|--------------|------------|----------------|-----------------------|-----------------------------|------------------------|
| <i>APOA5</i> | rs964184 | <i>Bsp143I</i> | 60* | 37 | 195 |
| <i>TYW1B</i> | rs13238203 | <i>TaiI</i> | 66 | 65** | 134 |
| <i>CILP2</i> | rs10401969 | <i>TaaI</i> | 70 | 65** | 226 |
| <i>LIPC</i> | rs261342 | <i>TaaI</i> | 68 | 65** | 127 |
| <i>GCKR</i> | rs1260326 | <i>MspI</i> | 68 | 37 | 201 |
| <i>CAPN3</i> | rs2412710 | <i>MspI</i> | 70 | 37 | 163 |
| <i>FRMD5</i> | rs2929282 | <i>RsaI</i> | 58 | 37 | 224 |

*reakce probíhala s 2 µl MgCl₂

**štěpení probíhalo 3 hodiny, jinak běžně 37°C přes noc

3.3.2. Statistická analýza

Data byla analyzována softwarem STATISTICA. Hardy-Weinbergerova rovnováha nebyla z důvodu velmi specifické populace s genotypem *E2E2* počítána. Chí kvadrát a jednotlivé poměry výskytu rizikových variant (OR) s 95% intervalem spolehlivosti (95% CI) byly stanoveny pomocí čtyřpolní kontingenční tabulky. V případě méně než 5 jedinců s minoritním genotypem byli tito jedinci poolováni s heterozygoty. Pro výpočet neváženého genetického rizikového skóre (GRS) byly využity SNP s OR > 1,75, které byly u protektivního genotypu při výpočtu nahrazeny hodnotou 0, u heterozygotů hodnotou 1 a u rizikového genotypu hodnotou 2. Celkové GRS bylo vypočteno jako suma těchto hodnot a za statisticky signifikantní byla považována p-hodnota < 0,05.

4. Výsledky

Výsledky jsou uvedeny v plném rozsahu v příloze dizertační práce. Komentář k výsledkům jednotlivých publikací je popsán v následujících podkapitolách.

4.1. FH pacienti a jejich genetika a biochemické parametry

Cíl: Retrospektivně analyzovat data FH skupiny pacientů ze specializovaného centra, poukázat na prospěšnost farmakologické terapie a charakterizovat rozdíly v lipidových parametrech mezi podskupinami FH, a to receptorově podmíněných FH pacientů a FDB pacientů, a skupin FH pacientů s různými *APOE* genotypy.

Metodika: Skupina 1236 FH pacientů byla dlouhodobě sledována v našem centru. Tato skupina byla vyšetřena na přítomnost prevalentní varianty p.R3527Q a p.R3558C v genu *APOB* (familiární defekt ApoB-100 nebo-li FDB) a ApoE izoformu metodou PCR-RFLP. U části skupiny byly analyzovány varianty v *LDLR* genu. Hladiny LDL-C, TC, TG, HDL-C, ApoB a Lp(a) byly měřeny na začátku sledování a v jeho průběhu. Byla shromážděna data o farmakologické terapii. Data byla statisticky zpracována.

Výsledky: Plazmatická hladina LDL-C při dlouhodobém sledování celé kohorty FH pacientů poklesla z $6,49 \pm 1,92$ mmol/l na $3,26 \pm 1,57$ mmol/l, tedy téměř o 50 %. U dalších lipidových parametrů jako TC, ApoB, TG a HDL-C byl zaznamenán mírnější pokles hladin pod 40 %, s výjimkou hladiny Lp(a), u níž nebyla změna patrná. Jedinci s receptorově podmíněnou FH měli vstupní hladiny LDL-C $6,61 \pm 1,95$ mmol/l a jedinci s FDB $5,57 \pm 1,46$ mmol/l. V průběhu studia hodnoty LDL-C významně poklesly u pacientů s receptorově podmíněnou FH o 51,1 % na $3,21 \pm 1,60$ mmol/l a u FDB pacientů o 37,7 % na $3,45 \pm 0,24$ mmol/l. Byl pozorován pokles i u hladin ApoB a významný pokles u hladin TC, které u pacientů s receptorově podmíněnou FH poklesly v průběhu studia přibližně o 41 %, zatímco u pacientů s FDB přibližně o 30 %. Výraznější rozdíl byl také u hladiny Lp(a), která se u receptorově podmíněných FH pacientů téměř nezměnila, a naopak u FDB pacientů vzrostla o 61,2 %. U jednotlivých skupin pacientů s různými ApoE izoformami byly také pozorovány poklesy hladin lipidových parametrů, které byly nejvýraznější u skupiny s *E2E2* genotypem, zatímco nejmenší byly u *E4E4* a *E3E3* genotypu.

V rámci našeho studia terapeutické péče nejvíce prosperovala skupina, která zahájila farmakologickou terapii po začátku sledování v našem centru. Tato skupina dosáhla značného

poklesu hladin lipidových parametrů s výjimkou Lp(a), především hladina LDL-C poklesla z $6,83 \pm 1,80$ mmol/l na $3,01 \pm 1,37$ mmol/l (pokles o 55,7 %).

Závěr: Ačkoli jedinci s receptorově podmíněnou FH mají vyšší hladiny lipidových parametrů nežli FDB jedinci, ve specializované péči dosahují jedinci s receptorově podmíněnou FH znatelnějšího snížení těchto hladin. Rozdílný efekt na hladiny lipidových parametrů byl prokázán i u jednotlivých skupin s různými *APOE* genotypy.

Konkrétní výsledky jednotlivých analýz jsou blíže uvedeny v Příloze 1 v publikaci *Todorovova et al. 2022*.

Komentář k výsledkům jednotlivých publikací je popsán v následujících podkapitolách.

4.2. Klinická charakteristika FH pacientů

Cíl: Retrospektivně analyzovat data vlivu jednotlivých lipoproteinových částic a dalších rizikových faktorů na rozvoj ASKVO. Porovnat tyto rozdíly u jednotlivců s anamnézou ASKVO a bez komplikací ASKVO.

Metodika: Skupina 1236 FH pacientů byla dlouhodobě sledována v našem specializovaném centru a jejich rizikové faktory byly hodnoceny na základě klinických charakteristik pacientů. U skupiny byla vyšetřena přítomnost prevalentní varianty v genu *APOB* (FDB) či u některých varianty v *LDLR* genu. Hladiny LDL-C, TC, TG, HDL-C, ApoB a Lp(a) byly měřeny na začátku sledování a v jeho průběhu a data byla statisticky zpracována.

Výsledky: Vstupní hladiny LDL-C, TC, TG a ApoB byly vyšší u pacientů s ASKVO, avšak v průběhu dlouhodobého sledování poklesly o 59,72 % z $6,85 \pm 2,05$ mmol/l na $2,79 \pm 1,54$ mmol/l, o 47,95 %, 34,26 % a 48,03 %, zatímco u pacientů s negativní anamnézou ASKVO se snížily o 48,09 % z $6,42 \pm 1,89$ mmol/l na $3,32 \pm 1,57$ mmol/l, o 37,84 %, 21,48 % a 36,70 %. Hladiny HDL-C a Lp(a) se téměř nezměnily. Změny hladin LDL-C, TC a TG byly statisticky významné. Výskyt pacientů s diabetes mellitus (DM) a arteriální hypertenzí (AH) nebyl u naší skupiny FH pacientů vyšší než u obecné populace, nicméně riziko ASKVO bylo významně vyšší (pro DM OR(95 % CI) 2,84(1,67 – 4,83); pro AH OR(95 % CI) 2,44(1,65 – 3,63)).

Závěr: Familiární hypercholesterolemie je jedním z rizikových faktorů rozvoje ASKVO, ačkoli není jediným, a pro snížení rizika ASKVO by měly být hledány i další potenciální rizikové faktory. V rozvoji ASKVO jsme potvrdili důležitou roli LDL-C, ale silnou korelaci s ASKVO vykazovaly i ostatní lipidové parametry. Ze specializované péče mají prospěch nejen FH pacienti bez zátěže, ale ve větší míře i FH pacienti s dalšími komorbiditami.

Konkrétní výsledky jednotlivých analýz jsou blíže uvedeny v Příloze 2 v publikaci *Altschmiedova et al. 2022*.

Komentář k výsledkům jednotlivých publikací je popsán v následujících podkapitolách.

4.3. Projekt ScreenPro FH

Cíl: Zlepšit povědomí o FH, identifikaci, diagnostiku FH pacientů a terapeutické možnosti v oblastech střední, východní a jižní Evropy (CESE), které prospěšně ovlivní jejich lipidové profily a sníží riziko rozvoje KVO.

Metodika: V rámci mezinárodního projektu ScreenPro FH byly po dobu tří let sledováni FH pacienti z oblastí CESE. Hladiny LDL-C, TC, TG a HDL-C byly měřeny na začátku projektu a v jeho průběhu. Farmakologická terapie nebyla standardizována, jelikož v řadě zemí je rozdílná dostupnost léků. Data byla statisticky zpracována.

Výsledky: V projektu bylo zapojeno více než 5 500 FH pacientů z 10 zemí. Celková vstupní hodnota LDL-C jako vážený průměr byla 6,22 mmol/l, TC 8,64 mmol/l, TG 1,82 mmol/l a HDL-C 1,44 mmol/l. Po třech letech sledování hladina LDL-C významně poklesla o 41,5 %, TC o 32,3 % a TG o 15,8 %, zatímco hladina HDL-C zůstala nezměněna.

Závěr: Dostatečná znalost informací a jejich sdílení vede k pozitivním změnám hladin lipidů u FH pacientů. Mezinárodní spolupráce v projektu ScreenPro FH zlepšila screening, diagnostiku a léčbu FH pacientů a snížila riziko KVO.

Konkrétní výsledky jednotlivých analýz jsou blíže uvedeny v Příloze 3 v publikaci *Ceska et al. 2019*.

Komentář k výsledkům jednotlivých publikací je popsán v následujících podkapitolách.

4.4.PCSK9 inhibitory v léčbě FH (receptorově podmíněné i FDB) a dalších dyslipidemií

Cíl: Účinek monoklonálních protilátek na hladiny lipidů a lipidový metabolismus u skupin pacientů s FH a bez FH, v primární a sekundární prevenci ASKVO a u pacientů léčených v monoterapii nebo v kombinaci se statiny.

Metodika: Skupina 314 pacientů s léčbou PCSK9i byla sledována od června 2018 do prosince 2020. Byly analyzovány varianty v *LDLR* a *APOB* genu. Pacienti byli farmakologicky léčeni 140 mg evolocumabu nebo 75 mg, případně 150 mg, alirocumabu. Hladiny LDL-C, TC, TG, HDL-C, Lp(a), ApoB, glukóza a glykovaný hemoglobin byly měřeny na začátku projektu, ve 12. a 24. týdnu, v 1. a 2. roce sledování. Data byla statisticky zpracována.

Výsledky: Počáteční hodnota LDL-C u podskupiny FH pacientů byla $5,03 \pm 1,43$ mmol/l. V průběhu 2 let sledování hladina LDL-C postupně významně klesala až na konečnou hodnotu $1,83 \pm 0,99$ mmol/l. Po 2 letech sledování činil tento rozdíl při komplexní léčbě 63,5 %. U ostatních non-FH pacientů byl v prvním roce trend poklesu stejný, i přestože vstupní hladiny LDL-C byly podstatně nižší ($3,75 \pm 0,80$ mmol/l), avšak v průběhu druhého roku začala hladina LDL-C opět mírně narůstat a výsledný rozdíl poklesu po 2 letech sledování při komplexní léčbě byl 62,3 % (pokles na $1,42 \pm 0,89$ mmol/l). Hladina LDL-C u skupiny pacientů v primární prevenci ASKVO byla $5,40 \pm 1,40$ mmol/l a v sekundární prevenci $3,93 \pm 0,96$ mmol/l na počátku sledování. Po 2 letech sledování poklesly hladiny LDL-C na $2,07 \pm 1,05$ mmol/l (pokles 61,7 %) u skupiny pacientů v primární prevenci ASKVO a na $1,41 \pm 0,80$ mmol/l (pokles 64,2 %) u skupiny pacientů v sekundární prevenci ASKVO. Počáteční hladina LDL-C byla vyšší u pacientů se statinovou intolerancí, nicméně po 2 letech sledování hladiny LDL-C poklesly podobně u pacientů se statinovou intolerancí (pokles 59,3 %) i u skupin pacientů léčených v kombinaci se statiny, respektive nižšími dávkami statinů (pokles 64 %, respektive 63 %).

Závěr: Farmakologická terapie PCSK9i je velmi účinná, dobře tolerovaná a patří do bezpečné skupiny lipolipidemik, která je pro některé skupiny pacientů, jako např. statinových intolerantů, jednou z mála možností léčby.

Konkrétní výsledky jednotlivých analýz jsou blíže uvedeny v Příloze 4 v publikaci *Altschmiedová et al. 2022*.

Další práce je dosud připravována a komentář k výsledkům je popsán v následující podkapitole.

4.5. Genetické skóre u pacientů s *E2E2* genotypem je prediktorem familiární dysbetalipoproteinemie

Cíl: Analyzovat vliv vybraných 18 SNP na rozvoj FD a specifikovat nevážené GRS jako přidavný genetický diskriminant rozvoje FD u pacientů s *APOE2E2* genotypem.

Metodika: Genotyp *APOE2E2* byl potvrzen u 71 pacientů s FD a 90 kontrol. U těchto dvou skupin by studován vliv 18 SNP, které byly vybrány na základě míry jejich rizikivosti v České republice dle publikace *Hubacek et al. 2019* a jsou spojeny s vyššími hladinami TG. Data byla statisticky zpracována.

Výsledky: Pouze dvě varianty v *APOE* (rs439401) a *APOA5* (rs964184) se statisticky významně lišily u skupin pacientů s FD a kontrol. Pro *APOE* bylo OR(95% CI) 9,09(2,01 – 41,20, $p < 0,001$; CC vs. +T) a *APOA5* 2,96(1,59 – 5,53, $p < 0,001$; +G vs. CC). Další varianty asociované s FD, které měly vysoké OR, avšak nebyly statisticky významné rozdíl mezi skupinami, byly *CTF1* (rs11649653, OR = 1,5, $p = 0,18$; +G vs. CC), *LPL* (rs12678919, OR = 1,96, $p = 0,11$; AA vs. +G) a *TYWIB* (rs13238203, OR = 1,54, $p = 0,25$; +T vs. CC). Z těchto variant bylo počítáno nevážené GRS, kdy nevážené GRS ≥ 8 má téměř 5x více zvýšené riziko rozvoje FD (OR (95% CI) 4,97 (2,24 – 11,06, $p < 0,001$)).

Závěr: Nevážené GRS je pomocným nástrojem pro včasné odhalení rozvoje FD u *APOE2* homozygotů a některé z analyzovaných SNP jsou u jednotlivců přídatným faktorem ovlivňující rozvoj FD.

Konkrétní výsledky jednotlivých analýz jsou blíže uvedeny v publikaci *Šatný et al. 2023* (v recenzním řízení).

5. Diskuze

V první řadě je potřebné se zamyslet, jaký význam má genetické vyšetření z hlediska výzkumu, vývoje a klinické praxe. Genetická analýza dokáže specifikovat, v jaké části genu nastala chyba, její závažnost a vliv na metabolické procesy a pomáhá odlišit podtypy tohoto onemocnění. Receptorově podmíněná FH a FDB jsou fenotypově podobná, avšak genotypově odlišná onemocnění. Pacienti jsou odesíláni na specializovaná pracoviště pro i dlouhodobě vysoké hodnoty hladin LDL-C cholesterolu, kde individuálně specializovanou péčí a dostupností široké škály farmakologické terapie je dotyčným pacientům snižováno riziko rozvoje ASKVO. I přesto jsou na těchto pracovištích geneticky testováni jen někteří z pacientů. Nicméně benefitem pro tyto pacienty je znalost přesné příčiny onemocnění, případně přítěžujících faktorů, a segregace varianty v rodině. Při nálezů odchylky u probanda je možné dohledat variantu kaskádovým screeningem i u příbuzných. Jen malé procento patogenních variant s AD dědičností spojených s lipidovým metabolismem je vzniklých *de novo*. Z toho důvodu, i když rodinní příslušníci nevykazují typický fenotyp, může být identifikován shodný genotyp s probandem a příbuzný by měl být dlouhodobě sledován pro jeho vyšší riziko rozvoje ASKVO.

Genetické vyšetření může také odhalit zcela jiné onemocnění, které fenotypově FH odpovídá. Příkladem onemocnění je například nález patogenní varianty c.894G>A v genu *LIPA*, která je příčinou deficitu kyselé lipoproteinové lipázy, kdy hladiny LDL-C u pacienta i v heterozygotní formě jsou zvýšeny a pacient vykazuje fenotyp FH. V publikaci *Ashfield-Watt et al. 2019* byli popsáni velští heterozygotní pacienti se zvýšenými hladinami LDL-C a sníženou aktivitou LAL, ale s normálními hodnotami jaterní funkce, u kterých byla nalezena pouze jedna varianta c.894G>A v *LIPA* genu a jiná varianta u nich nebyla nalezena, diagnóza CESD tak nebyla potvrzena. Se stejnými nálezy, avšak s výjimkou zvýšených hladin jaterních enzymů a hepatomegalií, byli v publikaci *Chora et al. 2017* popsáni portugalské homozygotní pacienti. Jeden z rozdílů u těchto dvou forem onemocnění je částečně ve farmakologické terapii. U pacientů s heterozygotní variantou v *LIPA* genu závisí závažnost onemocnění na reziduální enzymatické aktivitě a pacienti jsou pro jejich dyslipidemii léčeni statiny. V publikaci *Rashu et al. 2020* byla popsána indikace statinové terapie u příbuzného s heterozygotní variantou v genu *LIPA*, sníženou hladinou LAL a těžkou dyslipidemií. U homozygotní formy pacienti dostávají navíc enzymatickou terapii. Výsledky klinické studie bezpečné a efektivní enzymatické terapie u pacientů s deficitní LAL byly popsány v publikaci *Burton et al. 2015*.

Dalším důležitým úkolem genetického testování je identifikace polygenního podkladu onemocnění či dalších rizikových faktorů. Polygenně podložená onemocnění nejsou neobvyklá,

avšak jsou unikátní pro každého jedince. Soubor variant v genech vedoucí k fenotypu FH se liší i u jednotlivých rodinných příslušníků. Navíc může polygenní příspěvek přispět k závažnější prognóze u monogenně diagnostikované FH (Trinder et al. 2020).

V rámci genetického vyšetření je umožněno analyzovat i geny spojené s metabolizací farmakologické terapie pro dané onemocnění. V případě FH jsou vyšetřovány SNP např. genu *SLCO1B1* rs4149056, který je spojen se statinovou intolerancí, či *LPA* genu rs10455872, který je analyzován ve vztahu k účinku statinové terapie. Ačkoli se mnoho výzkumných prací, např. Peters et al. 2010; Carr et al. 2013; Canestaro et al. 2014; Willrich et al. 2018 aj., zabývalo geny s potenciálním vlivem na účinnost statinové terapie, výsledky nejsou zcela jednotné. Nicméně zmíněné konkrétní SNP jsou analyzovány právě pro jejich vliv na metabolizaci statinů v organismu (SEARCH Collaborative Group et al. 2008; Donnelly et al. 2013). Do budoucna snad přibude více publikovaných výsledků z masivního paralelního sekvenování a je možné, že budou odhaleny i další varianty, které by mohly mít vliv na léčbu statiny.

Úskalí genetického testování, které se odráží v naší klinické praxi, je indikace vyšetření klinickým genetikem. Diagnostické vyšetření panelovým sekvenováním je umožněno pouze pro indikaci odbornosti 208 spolu s řádně vyplněným a podepsaným informovaným souhlasem ke genetickému vyšetření. Z tohoto důvodu je důležitá i spolupráce pacienta. Mnohdy návštěva jiného lékaře (s odborností 208), který by měl pacientovi podat informace o konkrétním genetickém vyšetření a vše mu vysvětlit, je pro pacienta obtěžující. Konzultace s klinickým genetikem je však žádoucí vzhledem k interpretaci některých nálezů. Některé varianty si běžný nebo i specializovaný lékař méně zběhlý v genetice nemusí vyložit zcela správně, může je nevhodně spojit s onemocněním a pacientovi přisoudit onemocnění, které nemá, či naopak může podcenit vliv varianty, nevhodně si vyložit nález a pacient odejde bez příčiny jeho diagnózy.

Dalším negativním bodem je nákladnost genetického vyšetření, která sebou nese striktní pravidla pro vykazování pojišťovněm či velkou finanční zátěž pro samoplátce. Molekulární analýza NGS do 20 genů vychází na 27 500 Kč, do 100 genů na 39 600 Kč a nad 100 genů 57 200 Kč (ANON. 2023). Ačkoli se daný typ vyšetření pro určitou diagnózu vyšetřuje pouze jednou za život, cena vyšetření je poměrně vysoká nejen pro samoplátce. Lze předpokládat, že jako se v minulosti měnily ceny analýz jednotlivých variant metodou PCR-RFLP v průběhu času, bude cena molekulární analýzy NGS v následujících letech pozvolna mírně klesat. Problematickou může být i dostupnost genetických vyšetření. Vyšetření genů pro potvrzení diagnózy FH a onemocnění s FH podobnými fenotypy nabízí více laboratoří nežli např. analýzu genů podmiňujících hypertriglyceridemie či smíšené hyperlipidemie. Takových laboratoří je

v ČR pomálu a v některých východních zemích je celková dostupnost genetického testování stěží dostupná.

Diagnostiku FH začlenilo do své nabídky analýz i mnoho soukromých laboratoří. Tyto laboratoře nabízí jak vyšetření jednotlivých genů jako *APOB* či *APOE*, tak nabízí i diagnostiku genů podmiňujících FH, a to buď v rámci NGS panelů nebo dokonce i v rámci klinických exomů. V případě *APOB* analýzy se cena vyšetření pohybuje kolem 700 Kč, respektive od 1990 Kč pro analýzu *APOE* genu. Tyto ceny jsou obdobné cenám, které pojišťovna zaplatí za indikovaná vyšetření těchto genů vyšetřených ve státním zařízení. Analýza genů NGS panelu či dokonce klinickým exomem v soukromém sektoru je mnohem nákladnější. Příkladem je cena klinického exomu, který v některých soukromých laboratořích stojí přibližně 82 000 Kč. Nesmí se však zapomínat, že většinou je cena uváděna pouze za danou analýzu a pacient musí počítat i s financemi za odběr krve, vstupní a výstupní konzultaci. Mnohdy navíc pacient obdrží výsledky, aniž by mu bylo řečeno, jak se má následně zachovat a co pro něj daný výsledek znamená, a je odkázán na svého ošetřujícího lékaře. Otázkou také zůstává, zda interpretace výsledků v těchto soukromých laboratořích je správná. Soukromé laboratoře nabízejí širokou škálu vyšetření, kdy jejich neustálý rozvoj, rozšiřování znalostí a specializace v dané oblasti nejsou ve všech směrech zcela možné. Návaznost a spolupráce se specializovanými pracovišti je nedostatečná či zcela chybí. Dotyčný pacient není v soukromém zařízení klinicky zhodnocen a biochemickou analýzu lipidových parametrů si musí navíc zaplatit. Tyto instituce tudíž postrádají komplexnost vyšetření a většinou pouze provedou analýzu a vydáním výsledku je pro ně vše dokončeno.

V současné době je prováděn screening FH u rodinných příslušníků probanda. Jedná se už o cílené vyšetření specifické mutace, která byla detekována u probanda a vzhledem k dominantní dědičnosti je její přítomnost u dalších členů rodiny vysoká. Zpravidla je screening FH rodinných příslušníků prováděn metodou Sangerova sekvenování, v případě delecí metodou MLPA, kdy je analyzována přítomnost stejné varianty jako u probanda. Metoda Sangerova sekvenování či MLPA je v porovnání s NGS méně nákladnou metodou, navíc je možné indikovat vyšetření i bez klinického genetika. V České republice také od roku 2018 běží projekt „Časný záchyt FH“, kdy při porodu je odebrána pupečnicková krev, která je následně odeslána k vyšetření hladiny cholesterolu. V případě vysoké hladiny je provedeno genetické vyšetření, které pomůže u novorozence odhalit diagnózu FH. Při pozitivním nálezu varianty je informován příslušný pediatr, který novorozence s rodiči odešle na specializovanou lipidovou kliniku nebo centrum preventivní kardiologie, kde jsou následně vyšetřeni i rodiče, popřípadě příbuzní. Jedním z cílů projektu je vyhodnotit vhodnost zavedení metody pro včasnou diagnostiku FH,

jelikož včasná detekce umožní u nemocných s FH nastavit režimová opatření a včasné zahájit adekvátní léčbu. Tato myšlenka byla publikována i *EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration 2021*, kde autoři poukázali na nižší množství rizikových faktorů a riziko rozvoje ASKVO u včasných FH diagnóz. Nicméně v publikaci také uvádí věkový medián 44,4 let, který odpovídá současnému určení FH diagnózy. Průběžné výsledky projektu „Časný záchyt FH“ ukázaly, že z 5823 biochemicky vyšetřených novorozenců bylo 24,47 % geneticky vyšetřeno. Z těchto 1425 geneticky vyšetřených novorozenců byla identifikována mutace u 15 (0,26 %) z nich, tj. 9 nálezů v *LDLR* a 6 nálezů v *APOB* genu.

Familiární hypercholesterolemie je i v současnosti přes vysokou frekvenci výskytu poddiagnostikovaným onemocněním, a ne vždy je podávána vhodná a dostatečná farmakologická terapie. Znalost a povědomí o FH, screening, nové diagnostické možnosti a terapeutické přístupy jsou stále žádoucím a nedocenitelným zdrojem pro individuální péči o FH pacienty a snížení rizika rozvoje ASKVO. Hodnocení diagnózy FH dle DLCNC je stále využíváné, ačkoli šlachové xantomy či arcus lipoides coronalis jsou v dnešní době již jen málo k vidění. Důsledkem toho je mnohdy bez DNA analýzy obtížné nasbírat více než 3 body, aby o diagnóze FH bylo alespoň uvažováno. Ačkoli je součástí DLCNC hodnocení funkčních variant v *LDLR*, *APOB* a *PCSK9* genu, ani v současnosti není genetická analýza standardním vyšetřením v diagnostice FH. Genetické vyšetření je v ČR často indikováno až pro potvrzení klinické diagnózy FH, avšak jeho indikace není pravidlem. Přitom při zvýšené hladině LDL-C > 5 mmol/l je riziko rozvoje ASKVO 6x vyšší, zatímco při zvýšené hladině LDL-C a pozitivním nálezů varianty v genu je riziko rozvoje ASKVO vyšší až 22x (Khera et al. 2016). Z toho vyplývá otázka, zda by nemělo genetické vyšetření být důležitou součástí prevence ASKVO.

6. Závěr

Podstatnou součástí přesného určení diagnózy FH je nejen klinické vyšetření, ale také genetická analýza. Genetická analýza pomáhá rozlišit nejen monogenně a polygenně podmíněná onemocnění, ale díky genetickému testování je možné rozlišit i jednotlivé podtypy FH. Receptorově podmíněná FH je tak charakteristická přítomností varianty v *LDLR*, zatímco FDB pacienti jsou po genetické stránce nositelé prevalentní mutace v *APOB*. Receptorově podmíněná FH pacienti mají také vyšší hladiny LDL-C a TC nežli pacienti s FDB. I přes identifikovanou monogenní variantu může prognózu FH pacienta negativně ovlivnit izoforma ApoE nebo polygenní genetické rizikové skóre, navíc zvýšená hladina Lp(a) či další rizikové faktory jako DM, AH, aj. přispívají k vyššímu riziku rozvoje ASKVO. Genetické testování také umožňuje přesnou specifikaci varianty nastavit vhodnou farmakologickou terapii a usnadňuje dostupnost některých novějších farmakoterapií, jako je třeba biologická léčba hypercholesterolemie protilátkami proti PCSK9.

Kromě diagnostiky FH genetické testování pomáhá predikovat rozvoj FD u jedinců s genotypem *APOE2E2* na základě neváženého genetického rizikového skóre, které se zvyšuje u každého jedince s vyšším počtem akumulovaných rizikových polymorfizmů spojených s vysokými hladinami TG. Včasná a přesná diagnóza, vhodně nastavená léčba a dlouhodobé sledování pacientů s FH ale i s FD snižuje riziko sekundárně vzniklých rizikových faktorů aterosklerózy a předčasného rozvoje ASKVO.

7. Seznam použité literatury

- ABUMRAD, Nada A. a Nicholas O. DAVIDSON, 2012. Role of the gut in lipid homeostasis. *Physiological Reviews* [online]. **92**(3), 1061–1085. ISSN 00319333. Dostupné z: doi:10.1152/physrev.00019.2011
- AGUISANDA, Francis, Natasha THORNE a Wei ZHENG, 2017. Targeting Wolman Disease and Cholesteryl Ester Storage Disease: Disease Pathogenesis and Therapeutic Development. *Current Chemical Genomics and Translational Medicine* [online]. **11**(1), 1–18. ISSN 2213-9885. Dostupné z: doi:10.2174/2213988501711010001
- AHMED, Saba, Parini SHAH a Owais AHMED, 2022. Biochemistry, Lipids. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing* [online] [vid. 2022-05-08]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525952/>
- AL-ALLAF, Faisal A., Mohammad ATHAR, Zainularifeen ABDULJALEEL, Mohiuddin M. TAHER, Wajahatullah KHAN, Faisal A. BA-HAMMAM, Hala ABALKHAIL a Abdullah ALASHWAL, 2015. Next generation sequencing to identify novel genetic variants causative of autosomal dominant familial hypercholesterolemia associated with increased risk of coronary heart disease. *Gene* [online]. **565**(1), 76–84. ISSN 18790038. Dostupné z: doi:10.1016/j.gene.2015.03.064
- ALTSCHMIEDOVÁ, Tereza, Veronika TODOROVOVÁ, Michaela ŠNEJDRLOVÁ, Martin ŠATNÝ a Richard ČEŠKA, 2022. PCSK9 Inhibitors in Real - world Practice : Analysis of Data from 314 Patients and 2 Years of Experience in a Center of Preventive Cardiology. *Current Atherosclerosis Reports* [online]. **24**, 357–363. ISSN 1534-6242. Dostupné z: doi:10.1007/s11883-022-01008-8
- ALTSCHMIEDOVA, Tereza, Veronika TODOROVOVA, Michal VRABLIK a Richard CESKA, 2022. Familial Hypercholesterolemia: Real-World Data of 1236 Patients Attending a Czech Lipid Clinic. A Retrospective Analysis of Experience in More than 50years. Part II. Clinical Characteristics. *Frontiers in Genetics* [online]. **13**, 849267. Dostupné z: doi:10.3389/fgene.2022.849267
- AMBERGER, Joanna S, Carol A BOCCHINI, François SCHIETTECATTE, Alan F SCOTT a Ada HAMOSH, 2015. OMIM.org: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®), an online catalog of human genes and genetic disorders. *Nucleic acids research* [online]. **43**(Database issue), D789-798. ISSN 1362-4962 (Electronic). Dostupné z: doi:10.1093/nar/gku1205
- ANDERSON, RICHARD A., ROBERT S. BYRUM, PAUL M. COATES a GLORIA N. SANDO, 1994. Mutations at the lysosomal acid cholesteryl ester hydrolase gene locus in Wolman disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **91**, 2718–2722. ISSN 00278424.
- ANON., 2023. *VZP* [online] [vid. 2023-03-08]. Dostupné z: https://media.vzpstatic.cz/media/Default/dokumenty/ciselniky/vykony_01397.pdf
- ANON., nedatováno. *MRC Holland* [online] [vid. 2022-12-13]. Dostupné z: <https://www.mrcholland.com/technology/mlpa>
- ARNETT, Donna K, Roger S BLUMENTHAL, Michelle A ALBERT, Andrew B BUROKER, Zachary D GOLDBERGER, Ellen J HAHN, Cheryl Dennison HIMMELFARB, Amit KHERA, Donald LLOYD-JONES, J William MCEVOY, Erin D MICHOS, Michael D MIEDEMA, Daniel MUÑOZ, Sidney C Jr SMITH, Salim S VIRANI, Kim A Sr WILLIAMS, Joseph YEBOAH a Boback ZIAEIAN, 2019. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [online]. **140**(11), e596–e646. ISSN 1524-4539 (Electronic). Dostupné z: doi:10.1161/CIR.0000000000000678

- ASHFIELD-WATT, Pauline, Kate HARALAMBOS, Rhiannon EDWARDS, Delyth TOWNSEND, Rob GINGELL, Kah WA LI, Steve E. HUMPHRIES a Ian MCDOWELL, 2019. Estimation of the prevalence of cholesteryl ester storage disorder in a cohort of patients with clinical features of familial hypercholesterolaemia. *Annals of Clinical Biochemistry* [online]. **56**(1), 112–117. ISSN 17581001. Dostupné z: doi:10.1177/0004563218793165
- AUSTIN, Melissa A., Carolyn M. HUTTER, Ron L. ZIMMERN a Steve E. HUMPHRIES, 2004. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: A HuGE prevalence review. *American Journal of Epidemiology* [online]. **160**(5), 407–420. ISSN 00029262. Dostupné z: doi:10.1093/aje/kwh236
- BAASS, A., M. PAQUETTE, S. BERNARD a R. A. HEGELE, 2020. Familial chylomicronemia syndrome: an under-recognized cause of severe hypertriglyceridaemia. *Journal of Internal Medicine* [online]. **287**(4), 340–348. ISSN 13652796. Dostupné z: doi:10.1111/joim.13016
- BANACH, Maciej, Manfredi RIZZO, Peter P. TOTH, Michel FARNIER, Michael H. DAVIDSON, Khalid AL-RASADI, Wilbert S. ARONOW, Vasilis ATHYROS, Dragan M. DJURIC, Marat V. EZHOV, Robert S. GREENFIELD, G. Kees HOVINGH, Karam KOSTNER, Corina SERBAN, Daniel LIGHEZAN, Zlatko FRAS, Patrick M. MORIARTY, Paul MUNTNER, Assen GOUDEV, Richard CESKA, Stephen J. NICHOLLS, Marlena BRONCEL, Dragana NIKOLIC, Daniel PELLA, Raman PURI, Jacek RYSZ, Nathan D. WONG, Laszlo BAJNOK, Steven R. JONES, Kausik K. RAY a Dimitri P. MIKHAILIDIS, 2015. Statin intolerance - An attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Archives of Medical Science* [online]. **11**(1), 1–23. ISSN 18969151. Dostupné z: doi:10.5114/aoms.2015.49807
- BENN, Marianne, Gerald F WATTS, Anne TYBJÆRG-HANSEN a Børge G NORDESTGAARD, 2016. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *European heart journal* [online]. **37**(17), 1384–1394. ISSN 1522-9645 (Electronic). Dostupné z: doi:10.1093/eurheartj/ehw028
- BERGE, Knut E., Hui TIAN, Gregory A. GRAF, Liqing YU, Nick V. GRISHIN, Joshua SCHULTZ, Peter KWITEROVICH, Bei SHAN, Robert BARNES a Helen H. HOBBS, 2000. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science* [online]. **290**(5497), 1771–1775. ISSN 00368075. Dostupné z: doi:10.1126/science.290.5497.1771
- BLANCO-VACA, Francisco, Jesús M MARTIN-CAMPOS, Ángel BETETA-VICENTE, Marina CANYELLESA, Susana MARTÍNEZ, Rosa ROIG, Núria FARRÉ, Josep JULVE a Mireia TONDO, 2019. Molecular analysis of APOB, SAR1B, ANGPTL3, and MTTP in patients with primary hypocholesterolemia in a clinical laboratory setting: Evidence supporting polygenicity in mutation-negative patients. *Atherosclerosis* [online]. **283**, 52–60. ISSN 0021-9150. Dostupné z: doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.036
- BONAVENTURA, Jiří a Josef VESELKA, 2019. Genetic testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Vnitřní Lekarství* [online]. **65**(10), 652–658. ISSN 18017592. Dostupné z: doi:10.36290/vnl.2019.113
- BORÉN, Jan, Ulf EKSTRÖM, Bo ÅGREN, Peter NILSSON-EHLE a Thomas L. INNERARITY, 2001. The Molecular Mechanism for the Genetic Disorder Familial Defective Apolipoprotein B100. *Journal of Biological Chemistry* [online]. **276**(12), 9214–9218. ISSN 00219258. Dostupné z: doi:10.1074/jbc.M008890200
- BRESLOW, Jan L., Vassilis I. ZANNIS, Thomas R. SANGIACOMO, Jane L. THIRD, Trent TRACY a Charles J. GLUECK, 1982. Studies of familial type III hyperlipoproteinemia using as a genetic marker the apoE phenotype E2/2. *Journal of Lipid Research* [online]. **23**(8), 1224–1235. ISSN 00222275. Dostupné z: doi:10.1016/s0022-2275(20)38060-3

- BRICARELLO, Daniel A., Jennifer T. SMILOWITZ, Angela M. ZIVKOVIC, J. Bruce GERMAN a Atul N. PARIKH, 2011. Reconstituted lipoprotein: A versatile class of biologically-inspired nanostructures. *ACS Nano* [online]. **5**(1), 42–57. ISSN 19360851. Dostupné z: doi:10.1021/nn103098m
- BROWN, Michael S a Joseph L GOLDSTEIN, 1986. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* [online]. **232**(4746), 34–47. ISSN 0036-8075 (Print). Dostupné z: doi:10.1126/science.3513311
- BRUCKERT, Eric, Gilles HAYEM, Sylvie DEJAGER, Caroline YAU a Bernard BÉGAUD, 2005. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients - The PRIMO study. *Cardiovascular Drugs and Therapy* [online]. **19**(6), 403–414. ISSN 09203206. Dostupné z: doi:10.1007/s10557-005-5686-z
- BURKE, Amy C, Dawn E TELFORD a Murray W HUFF, 2019. Bempedoic acid: effects on lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology* [online]. **30**(1), 1–9. ISSN 1473-6535 (Electronic). Dostupné z: doi:10.1097/MOL.0000000000000565
- BURTON, Barbara K., Manisha BALWANI, François FEILLET, Ivo BARIĆ, T. Andrew BURROW, Carmen CAMARENA GRANDE, Mahmut COKER, Alejandra CONSUELO-SÁNCHEZ, Patrick DEEGAN, Maja DI ROCCO, Gregory M. ENNS, Richard ERBE, Fatih EZGU, Can FICICIOGLU, Katryn N. FURUYA, John KANE, Christina LAUKAITIS, Eugen MENGEL, Edward G. NEILAN, Scott NIGHTINGALE, Heidi PETERS, Maurizio SCARPA, K. Otfried SCHWAB, Vratislav SMOLKA, Vassili VALAYANNOPOULOS, Marnie WOOD, Zachary GOODMAN, Yijun YANG, Stephen ECKERT, Sandra ROJAS-CARO a Anthony G. QUINN, 2015. A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *New England Journal of Medicine* [online]. **373**(11), 1010–1020. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/nejmoa1501365
- CANESTARO, William J, Melissa A AUSTIN a Kenneth E THUMMEL, 2014. Genetic factors affecting statin concentrations and subsequent myopathy: a HuGENet systematic review. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* [online]. **16**(11), 810–819. ISSN 1530-0366 (Electronic). Dostupné z: doi:10.1038/gim.2014.41
- CARR, Daniel F., Helen O'MEARA, Andrea L. JORGENSEN, Joshua CAMPBELL, Mark HOBBS, Gerard MCCANN, Tjeerd VAN STAA a Munir PIRMOHAMED, 2013. SLCO1B1 genetic variant associated with statin-induced myopathy: A proof-of-concept study using the clinical practice research datalink. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* [online]. **94**(6), 695–701. ISSN 00099236. Dostupné z: doi:10.1038/clpt.2013.161
- ČEŠKA, Richard, 2012. *Cholesterol a ateroskleróza, léčba dyslipidemií*. 4. vyd. Praha: Triton. ISBN 978-80-7387-599-2.
- CESKA, Richard, Gustavs LATKOVSKIS, Marat V. EZHOV, Tomas FREIBERGER, Katarina LALIC, Olena MITCHENKO, Gyorgy PARAGH, Zaneta PETRULIONIENE, Belma POJSKIC, Katarina RASLOVA, Aleksandr B. SHEK, Branislav VOHNOUT, Tereza ALTSCHMIEDOVA a Veronika TODOROVOVA, 2019. The Impact of the International Cooperation On Familial Hypercholesterolemia Screening and Treatment: Results from the ScreenPro FH Project. *Current Atherosclerosis Reports* [online]. **21**(9), 36. ISSN 15346242. Dostupné z: doi:10.1007/s11883-019-0797-3
- CHATTERJEE, Nilanjan, Jianxin SHI a Montserrat GARCÍA-CLOSAS, 2016. Developing and evaluating polygenic risk prediction models for stratified disease prevention. *Nat Rev Genet.* [online]. **17**(7), 392–406. Dostupné z: doi:10.1038/nrg.2016.27. Developing
- CHORA, Joana Rita, Ana Catarina ALVES, Ana Margarida MEDEIROS, Cibelle MARIANO, Goreti LOBARINHAS, António GUERRA, Helena MANSILHA, Helena CORTEZ-PINTO a Mafalda BOURBON, 2017. Lysosomal acid lipase deficiency: A hidden disease among cohorts of familial hypercholesterolemia? *Journal of Clinical Lipidology* [online]. **11**(2), 477-484.e2. ISSN 18764789. Dostupné z: doi:10.1016/j.jacl.2016.11.002

- CIVEIRA, Fernando, Miguel POCOVI, Ana CENARRO, Elena CASAO, Elisabet VILELLA, Jordi JOVEN, José GONZÁLEZ, Angel L GARCIA-OTÍN a José M ORDOVÁS, 1996. Apo E variants in patients with type III hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* [online]. **127**(2), 273–282. ISSN 0021-9150 (Print). Dostupné z: doi:10.1016/s0021-9150(96)05969-2
- COLANTONIO, Lisandro D, Demetria HUBBARD, Keri L MONDA, Katherine E MUES, Lei HUANG, Yuling DAI, Elizabeth A JACKSON, Todd M BROWN, Robert S ROSENSON, Mark WOODWARD, Paul MUNTNER a Michael E FARKOUH, 2020. Atherosclerotic Risk and Statin Use Among Patients With Peripheral Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology* [online]. **76**(3), 251–264. ISSN 1558-3597 (Electronic). Dostupné z: doi:10.1016/j.jacc.2020.05.048
- CORRAL, Pablo, Andrew S GELLER, Eliana Y POLISECKI, Graciela I LOPEZ, Virginia G BAÑARES, Leonardo CACCIAGIU, Gabriela BERG, Robert A HEGELE, Ernst J SCHAEFER a Laura E SCHREIER, 2018. Unusual genetic variants associated with hypercholesterolemia in Argentina. *Atherosclerosis* [online]. **277**, 256–261. ISSN 1879-1484 (Electronic). Dostupné z: doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.009
- COX, Rafael A a Mario R GARCÍA-PALMIERI, 1990. Cholesterol, Triglycerides, and Associated Lipoproteins. In: H Kenneth WALKER, W Dallas HALL a J Willis HURST, ed. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3. vyd. Boston: Butterworths. ISBN 0-409-90077-X.
- CUCHEL, Marina, Eric BRUCKERT, Henry N. GINSBERG, Frederick J. RAAL, Raul D. SANTOS, Robert A. HEGELE, Jan Albert KUIVENHOVEN, Børge G. NORDESTGAARD, Olivier S. DESCAMPS, Elisabeth STEINHAGEN-THIESSEN, Anne TYBJÆRG-HANSEN, Gerald F. WATTS, Maurizio AVERNA, Catherine BOILEAU, Jan BORÉN, Alberico L. CATAPANO, Joep C. DEFESCHE, G. Kees HOVINGH, Steve E. HUMPHRIES, Petri T. KOVANEN, Luis MASANA, Päivi PAJUKANTA, Klaus G. PARHOFER, Kausik K. RAY, Anton F.H. STALENHOF, Erik STROES, Marja Riitta TASKINEN, Albert WIEGMAN, Olov WIKLUND a M. John CHAPMAN, 2014. Homozygous familial hypercholesterolaemia: New insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal* [online]. **35**(32), 2146–2157. ISSN 15229645. Dostupné z: doi:10.1093/eurheartj/ehu274
- D'ERASMO, Laura, Simone BINI a Marcello ARCA, 2021. Rare Treatments for Rare Dyslipidemias: New Perspectives in the Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH) and Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS). *Current Atherosclerosis Reports* [online]. **23**(11), 65. ISSN 15346242. Dostupné z: doi:10.1007/s11883-021-00967-8
- DE CASTRO-ORÓS, Isabel, Miguel POCOVI a Fernando CIVEIRA, 2010. The genetic basis of familial hypercholesterolemia: inheritance, linkage, and mutations. *The Application of Clinical Genetics* [online]. **3**, 53–64. ISSN 1178-704X (Print). Dostupné z: doi:10.2147/tacg.s8285
- DEFILIPPIS, Andrew P, Rebekah YOUNG, Christopher J CARRUBBA, John W MCEVOY, Matthew J BUDOFF, Roger S BLUMENTHAL, Richard A KRONMAL, Robyn L MCCLELLAND, Khurram NASIR a Michael J BLAHA, 2015. An analysis of calibration and discrimination among multiple cardiovascular risk scores in a modern multiethnic cohort. *Annals of internal medicine* [online]. **162**(4), 266–275. ISSN 1539-3704 (Electronic). Dostupné z: doi:10.7326/M14-1281
- DELOUKAS, Panos, Stavroula KANONI, Christina WILLENBORG, Martin FARRALL, Themistocles L ASSIMES, John R THOMPSON, Erik INGELSSON, Danish SALEHEEN,

Jeanette ERDMANN, Benjamin A GOLDSTEIN, Kathleen STIRRUPS, Inke R KÖNIG, Jean-Baptiste CAZIER, Asa JOHANSSON, Alistair S HALL, Jong-Young LEE, Cristen J WILLER, John C CHAMBERS, Tõnu ESKO, Lasse FOLKERSEN, Anuj GOEL, Elin GRUNDBERG, Aki S HAVULINNA, Weang K HO, Jemma C HOPEWELL, Niclas ERIKSSON, Marcus E KLEBER, Kati KRISTIANSOON, Per LUNDMARK, Leo-Pekka LYYTIKÄINEN, Suzanne RAFELT, Dmitry SHUNGIN, Rona J STRAWBRIDGE, Gudmar THORLEIFSSON, Emmi TIKKANEN, Natalie VAN ZUYDAM, Benjamin F VOIGHT, Lindsay L WAITE, Weihua ZHANG, Andreas ZIEGLER, Devin ABSHER, David ALTSHULER, Anthony J BALMFORTH, Inês BARROSO, Peter S BRAUND, Christof BURGDORF, Simone CLAUDI-BOEHM, David COX, Maria DIMITRIOU, Ron DO, Alex S F DONEY, NourEddine EL MOKHTARI, Per ERIKSSON, Krista FISCHER, Pierre FONTANILLAS, Anders FRANCO-CERECEDA, Bruna GIGANTE, Leif GROOP, Stefan GUSTAFSSON, Jörg HAGER, Göran HALLMANS, Bok-Ghee HAN, Sarah E HUNT, Hyun M KANG, Thomas ILLIG, Thorsten KESSLER, Joshua W KNOWLES, Genovefa KOLOVOU, Johanna KUUSISTO, Claudia LANGENBERG, Cordelia LANGFORD, Karin LEANDER, Marja-Liisa LOKKI, Anders LUNDMARK, Mark I MCCARTHY, Christa MEISINGER, Olle MELANDER, Evelin MIHAILOV, Seraya MAOUCHE, Andrew D MORRIS, Martina MÜLLER-NURASYID, Kjell NIKUS, John F PEDEN, N William RAYNER, Asif RASHEED, Silke ROSINGER, Diana RUBIN, Moritz P RUMPF, Arne SCHÄFER, Mohan SIVANANTHAN, Ci SONG, Alexandre F R STEWART, Sian-Tsung TAN, Gudmundur THORGEIRSSON, C Ellen VAN DER SCHOOT, Peter J WAGNER, George A WELLS, Philipp S WILD, Tsun-Po YANG, Philippe AMOUYEL, Dominique ARVEILER, Hanneke BASART, Michael BOEHNKE, Eric BOERWINKLE, Paolo BRAMBILLA, Francois CAMBIEN, Adrienne L CUPPLES, Ulf DE FAIRE, Abbas DEHGHAN, Patrick DIEMERT, Stephen E EPSTEIN, Alun EVANS, Marco M FERRARIO, Jean FERRIÈRES, Dominique GAUGUIER, Alan S GO, Alison H GOODALL, Villi GUDNASON, Stanley L HAZEN, Hilma HOLM, Carlos IRIBARREN, Yangsoo JANG, Mika KÄHÖNEN, Frank KEE, Hyo-Soo KIM, Norman KLOPP, Wolfgang KOENIG, Wolfgang KRATZER, Kari KUULASMAA, Markku LAAKSO, Reijo LAAKSONEN, Ji-Young LEE, Lars LIND, Willem H OUWEHAND, Sarah PARISH, Jeong E PARK, Nancy L PEDERSEN, Annette PETERS, Thomas QUERTERMOUS, Daniel J RADER, Veikko SALOMAA, Eric SCHADT, Svati H SHAH, Juha SINISALO, Klaus STARK, Kari STEFANSSON, David-Alexandre TRÉGOUËT, Jarmo VIRTAMO, Lars WALLENTIN, Nicholas WAREHAM, Martina E ZIMMERMANN, Markku S NIEMINEN, Christian HENGSTENBERG, Manjinder S SANDHU, Tomi PASTINEN, Ann-Christine SYVÄNEN, G Kees HOVINGH, George DEDOUSSIS, Paul W FRANKS, Terho LEHTIMÄKI, Andres METSPALU, Pierre A ZALLOUA, Agneta SIEGBAHN, Stefan SCHREIBER, Samuli RIPATTI, Stefan S BLANKENBERG, Markus PEROLA, Robert CLARKE, Bernhard O BOEHM, Christopher O'DONNELL, Muredach P REILLY, Winfried MÄRZ, Rory COLLINS, Sekar KATHIRESAN, Anders HAMSTEN, Jaspal S KOONER, Unnur THORSTEINSDOTTIR, John DANESH, Colin N A PALMER, Robert ROBERTS, Hugh WATKINS, Heribert SCHUNKERT a Nilesh J SAMANI, 2013. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nature genetics* [online]. 45(1), 25–33. ISSN 1546-1718 (Electronic). Dostupné z: doi:10.1038/ng.2480

DIABETES GENETICS INITIATIVE OF BROAD INSTITUTE OF HARVARD AND MIT, LUND UNIVERSITY, and Novartis Institutes of BioMedical Research, Richa SAXENA, Benjamin F VOIGHT, Valeriya LYSSSENKO, Noël P BURTT, Paul I W DE BAKKER, Hong CHEN, Jeffrey J ROIX, Sekar KATHIRESAN, Joel N HIRSCHHORN, Mark J DALY, Thomas E HUGHES, Leif GROOP, David ALTSHULER, Peter ALMGREN, Jose

- C FLOREZ, Joanne MEYER, Kristin ARDLIE, Kristina BENGTTSSON BOSTRÖM, Bo ISOMAA, Guillaume LETTRE, Ulf LINDBLAD, Helen N LYON, Olle MELANDER, Christopher NEWTON-CHEH, Peter NILSSON, Marju ORHO-MELANDER, Lennart RÅSTAM, Elizabeth K SPELIOTES, Marja-Riitta TASKINEN, Tiinamaija TUOMI, Candace GUIDUCCI, Anna BERGLUND, Joyce CARLSON, Lauren GIANNINY, Rachel HACKETT, Liselotte HALL, Johan HOLMKVIST, Esa LAURILA, Marketa SJÖGREN, Maria STERNER, Aarti SURTI, Margareta SVENSSON, Malin SVENSSON, Ryan TEWHEY, Brendan BLUMENSTIEL, Melissa PARKIN, Matthew DEFELICE, Rachel BARRY, Wendy BRODEUR, Jody CAMARATA, Nancy CHIA, Mary FAVA, John GIBBONS, Bob HANDSAKER, Claire HEALY, Kieu NGUYEN, Casey GATES, Carrie SOUGNEZ, Diane GAGE, Marcia NIZZARI, Stacey B GABRIEL, Gung-Wei CHIRN, Qicheng MA, Hemang PARIKH, Delwood RICHARDSON, Darrell RICKE a Shaun PURCELL, 2007. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science (New York, N.Y.)* [online]. **316**(5829), 1331–1336. ISSN 1095-9203 (Electronic). Dostupné z: doi:10.1126/science.1142358
- DINA, Christian, David MEYRE, Sophie GALLINA, Emmanuelle DURAND, Antje KÖRNER, Peter JACOBSON, Lena M S CARLSSON, Wieland KIESS, Vincent VATIN, Cecile LECOEUR, Jérôme DELPLANQUE, Emmanuel VAILLANT, François PATTOU, Juan RUIZ, Jacques WEILL, Claire LEVY-MARCHAL, Fritz HORBER, Natascha POTOZNA, Serge HERCBERG, Catherine LE STUNFF, Pierre BOUGNÈRES, Peter KOVACS, Michel MARRE, Beverley BALKAU, Stéphane CAUCHI, Jean-Claude CHÈVRE a Philippe FROGUEL, 2007. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nature genetics* [online]. **39**(6), 724–726. ISSN 1061-4036 (Print). Dostupné z: doi:10.1038/ng2048
- DONEY, Alex S.F., Jennifer DANNFALD, Charlotte H. KIMBER, Louise A. DONNELLY, Ewan PEARSON, Andrew D. MORRIS a Colin N.A. PALMER, 2009. The FTO gene is associated with an atherogenic lipid profile and myocardial infarction in patients with type 2 diabetes :A Genetics of Diabetes Audit and Research Study in Tayside Scotland (Go-DARTS) Study. *Circulation: Cardiovascular Genetics* [online]. **2**(3), 255–259. ISSN 1942325X. Dostupné z: doi:10.1161/CIRCGENETICS.108.822320
- DONNELLY, Louise A, Natalie R Van ZUYDAM, Kaixin ZHOU, Roger TAVENDALE, Fiona CARR, Anke H Maitland-van Der ZEE, Maarten LEUSINK, Anthonius De BOER a A PIETER, 2013. Robust association of the LPA locus with LDLc lowering response to statin treatment in a meta-analysis of 30 , 467 individuals from both randomised control trials and observational studies and association with coronary artery disease outcome during statin. *Pharmacogenet Genomics* [online]. **23**(10), 518–525. Dostupné z: doi:10.1097/FPC.0b013e3283642fd6.Robust
- EAS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLAEMIA STUDIES COLLABORATION, 2021. Global perspective of familial hypercholesterolaemia : a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Lancet* [online]. **398**, 1713–1725. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(21)01122-3
- EICHNER, June E, S Terence DUNN, Ghazala PERVEEN, David M THOMPSON, Kenneth E STEWART a Berrit C STROEHLA, 2002. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review. *American Journal of Epidemiology* [online]. **155**(6), 487–495. ISSN 0002-9262 (Print). Dostupné z: doi:10.1093/aje/155.6.487
- FARKAS, Daniel H a Carol A HOLLAND, 2009. Chapter 3 - Overview of Molecular Diagnostic Techniques and Instrumentation. In: Raymond R TUBBS a Mark H B STOLER, ed. *Cell and Tissue Based Molecular Pathology* [online]. Philadelphia: Churchill Livingstone, s. 19–32. ISBN 978-0-443-06901-7. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1016/B978-044306901-7.50008-0

- FARRELL, Robert E., 2010. RT-PCR: A Science and an Art Form. In: *RNA Methodologies* [online]. 4. vyd. B.m.: Academic Press, s. 385–448. ISBN 978-0-12-374727-3. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-374727-3.00018-8
- FAVERIO, Paola, Anna STAINER, Federica DE GIACOMI, Serena GASPERINI, Serena MOTTA, Francesco CANONICO, Federico PIERUZZI, Anna MONZANI, Alberto PESCI a Andrea BIONDI, 2019. Molecular pathways and respiratory involvement in lysosomal storage diseases. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **20**(2), 1–20. ISSN 14220067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms20020327
- FEINGOLD, Kenneth R., 2000a. Introduction to Lipids and Lipoproteins. In: Kenneth R FEINGOLD, Bradley ANAWALT, Marc R BLACKMAN, Alison BOYCE, George CHROUSOS, Emiliano CORPAS, Wouter W DE HERDER, Ketan DHATARIYA, Kathleen DUNGAN, Johannes HOFLAND, Sanjay KALRA, Gregory KALTSAS, Nitin KAPOOR, Christian KOCH, Peter KOPP, Márta KORBONITS, Christopher S KOVACS, Wendy KUOHUNG, Blandine LAFERRÈRE, Miles LEVY, Elizabeth A MCGEE, Robert MCLACHLAN, Maria NEW, Jonathan PURNELL, Rakesh SAHAY, Frederick SINGER, Mark A SPERLING, Constantine A STRATAKIS, Dace L TRENCE a Don P WILSON, ed. *Endotext* [Internet] [online]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/>
- FEINGOLD, Kenneth R., 2000b. Triglyceride Lowering Drugs. In: Kenneth R FEINGOLD, Bradley ANAWALT, Marc R BLACKMAN, Alison BOYCE, George CHROUSOS, Emiliano CORPAS, Wouter W DE HERDER, Ketan DHATARIYA, Kathleen DUNGAN, Johannes HOFLAND, Sanjay KALRA, Gregory KALTSAS, Nitin KAPOOR, Christian KOCH, Peter KOPP, Márta KORBONITS, Christopher S KOVACS, Wendy KUOHUNG, Blandine LAFERRÈRE, Miles LEVY, Elizabeth A MCGEE, Robert MCLACHLAN, Maria NEW, Jonathan PURNELL, Rakesh SAHAY, Frederick SINGER, Mark A SPERLING, Constantine A STRATAKIS, Dace L TRENCE a Don P WILSON, ed. *Endotext* [Internet] [online]. Dostupné z: from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425699/>
- FERRIÈRES, Jean, Charles F SING, Madeleine ROY, Jean DAVIGNON a Suzanne LUSSIER-CACAN, 1994. Apolipoprotein E polymorphism and heterozygous familial hypercholesterolemia. Sex-specific effects. *Arteriosclerosis and thrombosis* [online]. **14**(10), 1553–1560. ISSN 1049-8834 (Print). Dostupné z: doi:10.1161/01.atv.14.10.1553
- FEUSSNER, Giso, Vera FEUSSNER, Michael M HOFFMANN, Jens LOHRMANN, Heinrich WIELAND a Winfried MÄRZ, 1998. Molecular basis of type III hyperlipoproteinemia in Germany. *Human mutation* [online]. **11**(6), 417–423. ISSN 1059-7794 (Print). Dostupné z: doi:10.1002/(SICI)1098-1004(1998)11:6<417::AID-HUMU1>3.0.CO;2-5
- FRAYLING, Timothy M, Nicholas J TIMPSON, Michael N WEEDON, Eleftheria ZEGGINI, Rachel M FREATHY, Cecilia M LINDGREN, John R B PERRY, Katherine S ELLIOTT, Hana LANGO, Nigel W RAYNER, Beverley SHIELDS, Lorna W HARRIES, Jeffrey C BARRETT, Sian ELLARD, Christopher J GROVES, Bridget KNIGHT, Ann-Marie PATCH, Andrew R NESS, Shah EBRAHIM, Debbie A LAWLOR, Susan M RING, Yoav BEN-SHLOMO, Marjo-Riitta JARVELIN, Ulla SOVIO, Amanda J BENNETT, David MELZER, Luigi FERRUCCI, Ruth J F LOOS, Inês BARROSO, Nicholas J WAREHAM, Fredrik KARPE, Katharine R OWEN, Lon R CARDON, Mark WALKER, Graham A HITMAN, Colin N A PALMER, Alex S F DONEY, Andrew D MORRIS, George Davey SMITH, Andrew T HATTERSLEY a Mark I MCCARTHY, 2007. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science (New York, N.Y.)* [online]. **316**(5826), 889–894. ISSN 1095-9203 (Electronic). Dostupné z: doi:10.1126/science.1141634
- GAGNÉ, Claude, Daniel GAUDET a Eric BRUCKERT, 2002. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial

- hypercholesterolemia. *Circulation* [online]. **105**(21), 2469–2475. ISSN 00097322. Dostupné z: doi:10.1161/01.CIR.0000018744.58460.62
- GERMAN, Charles A a Michael D SHAPIRO, 2020. Small Interfering RNA Therapeutic Inclisiran: A New Approach to Targeting PCSK9. *BioDrugs* [online]. **34**(1), 1–9. ISSN 1179-190X (Electronic). Dostupné z: doi:10.1007/s40259-019-00399-6
- GORMUS, Uzay, Nur SELVI a Ilhan YAYLIM-ERALT, 2012. PCR-RFLP and Real-Time PCR Techniques in Molecular Cancer Investigations. In: *Polymerase Chain Reaction* [online]. s. 555–566. Dostupné z: doi:10.5772/36866
- GREENBERG, Steven M, G William REBECK, Jean Paul G VONSATTEL, Teresa GOMEZ-ISLA a Bradley T HYMAN, 1995. Apolipoprotein E epsilon 4 and cerebral hemorrhage associated with amyloid angiopathy. *Annals of neurology* [online]. **38**(2), 254–259. ISSN 0364-5134 (Print). Dostupné z: doi:10.1002/ana.410380219
- HAASE, Annie a Anne C GOLDBERG, 2012. Identification of people with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Current opinion in lipidology* [online]. **23**(4), 282–289. ISSN 1473-6535 (Electronic). Dostupné z: doi:10.1097/MOL.0b013e3283556c33
- HARST, Pim Van Der a Niek VERWEIJ, 2017. Identification of 64 Novel Genetic Loci Provides an Expanded View on the Genetic Architecture of Coronary Artery Disease. *Circulation Research* [online]. **122**(3), 433–443. Dostupné z: doi:10.17632/2zdd47c94h.1
- HEGELE, Robert A, Amanda J BERBERICH, Matthew R BAN, Jian WANG, Andres DIGENIO, Veronica J ALEXANDER, Laura D ERASMO, Marcello ARCA, Alan JONES, Eric BRUCKERT, Erik S STROES, Jean BERGERON, Fernando CIVEIRA, Joseph L WITZTUM a Daniel GAUDET, 2018. Clinical and biochemical features of different molecular etiologies of familial chylomicronemia. *Journal of Clinical Lipidology* [online]. **12**(4), 920-927.e4. ISSN 1933-2874. Dostupné z: doi:10.1016/j.jacl.2018.03.093
- HEIDEMANN, Britt E., Charlotte KOOPAL, Alexis BAASS, Joep C. DEFESCHE, Linda ZUURBIER, Monique T. MULDER, Jeanine E. ROETERS VAN LENNEP, Niels P. RIKSEN, Christopher BOOT, A. David MARAIS a Frank L.J. VISSEREN, 2022. Establishing the relationship between familial dysbetalipoproteinemia and genetic variants in the APOE gene. *Clinical Genetics* [online]. **102**(4), 253–261. ISSN 13990004. Dostupné z: doi:10.1111/cge.14185
- HEIDEMANN, Britt E., Frank J. WOLTERS, Maryam KAVOUSI, Eke G. GRUPPEN, Robin PF DULLAART, A. David MARAIS, Frank LJ VISSEREN a Charlotte KOOPAL, 2021. Adiposity and the development of dyslipidemia in APOE ε2 homozygous subjects: A longitudinal analysis in two population-based cohorts. *Atherosclerosis* [online]. **325**, 57–62. ISSN 18791484. Dostupné z: doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.04.001
- HELGADOTTIR, Anna, Gudmar THORLEIFSSON, Andrei MANOLESCU, Solveig GRETARSDOTTIR, Thorarinn BLONDAL, Aslaug JONASDOTTIR, Adalbjorg JONASDOTTIR, Asgeir SIGURDSSON, Adam BAKER, Arnar PALSSON, Gisli MASSON, Daniel F GUDBJARTSSON, Kristinn P MAGNUSSON, Karl ANDERSEN, Allan I LEVEY, Valgerdur M BACKMAN, Sigurborg MATTHIASDOTTIR, Thorbjorg JONSDOTTIR, Stefan PALSSON, Helga EINARSDOTTIR, Steinunn GUNNARSDOTTIR, Arnaldur GYLFASSON, Viola VACCARINO, W Craig HOOPER, Muredach P REILLY, Christopher B GRANGER, Harland AUSTIN, Daniel J RADER, Svati H SHAH, Arshed A QUYYUMI, Jeffrey R GULCHER, Gudmundur THORGEIRSSON, Unnur THORSTEINSDOTTIR, Augustine KONG a Kari STEFANSSON, 2007. A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. *Science (New York, N.Y.)* [online]. **316**(5830), 1491–1493. ISSN 1095-9203 (Electronic). Dostupné z: doi:10.1126/science.1142842
- HIRSCHHORN, Julie Woolworth, Cynthia A. SCHANDL a Frederick S. NOLTE, 2022. Polymerase Chain Reaction And Other Nucleic Acid Amplification Technology. In: *Henry's*

Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods [online]. Twenty Fou. s. 1387–1400. Dostupné z: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323673204000699>

- HOWSON, Joanna M M, Wei ZHAO, Daniel R BARNES, Weang-Kee HO, Robin YOUNG, Dirk S PAUL, Lindsay L WAITE, Daniel F FREITAG, Eric B FAUMAN, Elias L SALFATI, Benjamin B SUN, John D EICHER, Andrew D JOHNSON, Wayne H H SHEU, Sune F NIELSEN, Wei-Yu LIN, Praveen SURENDRAN, Anders MALARSTIG, Jemma B WILK, Anne TYBJÆRG-HANSEN, Katrine L RASMUSSEN, Pia R KAMSTRUP, Panos DELOUKAS, Jeanette ERDMANN, Sekar KATHIRESAN, Nilesh J SAMANI, Heribert SCHUNKERT, Hugh WATKINS, Ron DO, Daniel J RADER, Julie A JOHNSON, Stanley L HAZEN, Arshed A QUYYUMI, John A SPERTUS, Carl J PEPINE, Nora FRANCESCHINI, Anne JUSTICE, Alex P REINER, Steven BUYSKE, Lucia A HINDORFF, Cara L CARTY, Kari E NORTH, Charles KOOPERBERG, Eric BOERWINKLE, Kristin YOUNG, Mariaelisa GRAFF, Ulrike PETERS, Devin ABSHER, Chao A HSIUNG, Wen-Jane LEE, Kent D TAYLOR, Ying-Hsiang CHEN, I-Te LEE, Xiuqing GUO, Ren-Hua CHUNG, Yi-Jen HUNG, Jerome I ROTTER, Jyh-Ming J JUANG, Thomas QUERTERMOUS, Tzung-Dau WANG, Asif RASHEED, Philippe FROSSARD, Dewan S ALAM, Abdulla Al Shafi MAJUMDER, Emanuele DI ANGELANTONIO, Rajiv CHOWDHURY, Yii-Der Ida CHEN, Børge G NORDESTGAARD, Themistocles L ASSIMES, John DANESH, Adam S BUTTERWORTH a Danish SALEHEEN, 2017. Fifteen new risk loci for coronary artery disease highlight arterial-wall-specific mechanisms. *Nature genetics* [online]. **49**(7), 1113–1119. ISSN 1546-1718 (Electronic). Dostupné z: doi:10.1038/ng.3874
- HUBACEK, Jaroslav A., Knut E. BERGE, Jonathan C. COHEN a Helen H. HOBBS, 2001. Mutations in ATP-cassette binding proteins G5 (ABCG5) and G8 (ABCG8) causing sitosterolemia. *Human mutation* [online]. **18**(4), 359–360. ISSN 10981004. Dostupné z: doi:10.1002/humu.1206
- HUBACEK, Jaroslav A., Dana DLOUHA, Vera ADAMKOVA, Lucie SCHWARZOVA, Vera LANSKA, Richard CESKA, Martin SATNY a Michal VRABLIK, 2019. The Gene Score for Predicting Hypertriglyceridemia: New Insights from a Czech Case–Control Study. *Molecular Diagnosis and Therapy* [online]. **23**(4), 555–562. ISSN 11792000. Dostupné z: doi:10.1007/s40291-019-00412-2
- HUBACEK, Jaroslav A., Vladimír STANĚK, Marie GEBAUEROVÁ, Alexandra PILIPČINCOVÁ, Dana DLOUHÁ, Rudolf POLEDNE, Michal ASCHERMANN, Hana SKALICKÁ, Jana MATOUŠKOVÁ, Andreas KRUGER, Martin PĚNIČKA, Hana HRABÁKOVÁ, Josef VESELKA, Petr HÁJEK, Věra LÁNSKÁ, Věra ADÁMKOVÁ a Jan PIHA, 2010. A FTO variant and risk of acute coronary syndrome. *Clinica Chimica Acta* [online]. **411**(1–16), 1069–1072. ISSN 00098981. Dostupné z: doi:10.1016/j.cca.2010.03.037
- HUEBBE, Patricia a Gerald RIMBACH, 2017. Evolution of human apolipoprotein E (APOE) isoforms: Gene structure, protein function and interaction with dietary factors. *Ageing Research Reviews* [online]. **37**, 146–161. ISSN 18729649. Dostupné z: doi:10.1016/j.arr.2017.06.002
- HUTTER, Carolyn M., nedatováno. GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDIES. *National Human Genome Research Institute* [online] [vid. 2022-11-21]. Dostupné z: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Genome-Wide-Association-Studies>
- INNERARITY, Thomas L., Karl H. WEISGRABER, Kay S. ARNOLD, Robert W. MAHLEY, Ronald M. KRAUSS, Gloria L. VEGA a Scott M. GRUNDY, 1987. Familial defective apolipoprotein B-100: Low density lipoproteins with abnormal receptor binding. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [online].

- 84(19), 6919–6923. ISSN 00278424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.84.19.6919
- INOUYE, Michael, Gad ABRAHAM, Christopher P. NELSON, Angela M. WOOD, Michael J. SWEETING, Frank DUDBRIDGE, Florence Y. LAI, Stephen KAPTOGE, Marta BROZYNSKA, Tingting WANG, Shu YE, Thomas R. WEBB, Martin K. RUTTER, Ioanna TZOULAKI, Riyaz S. PATEL, Ruth J.F. LOOS, Bernard KEAVNEY, Harry HEMINGWAY, John THOMPSON, Hugh WATKINS, Panos DELOUKAS, Emanuele DI ANGELANTONIO, Adam S. BUTTERWORTH, John DANESH a Nilesh J. SAMANI, 2018. Genomic Risk Prediction of Coronary Artery Disease in 480,000 Adults: Implications for Primary Prevention. *Journal of the American College of Cardiology* [online]. **72**(16), 1883–1893. ISSN 15583597. Dostupné z: doi:10.1016/j.jacc.2018.07.079
- JACKSON, Maria, Leah MARKS, Gerhard H.W. MAY a Joanna B. WILSON, 2018. The genetic basis of disease. *Essays in Biochemistry* [online]. **62**(5), 643–723. ISSN 00711365. Dostupné z: doi:10.1042/EBC20170053
- JACOBS, Emily G, Candyce KROENKE, Jue LIN, Elissa S EPEL, Heather A KENNA, Elizabeth H BLACKBURN a Natalie L RASGON, 2013. Accelerated cell aging in female APOE-ε4 carriers: implications for hormone therapy use. *PloS one* [online]. **8**(2), e54713. ISSN 1932-6203 (Electronic). Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0054713
- JAVVAJI, Abhiram, Ahmet S CAN a Saurabh SHARMA, 2022. Dysbetalipoproteinemia. In: *StatPearls [Internet]* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567738/>
- JULVE, Josep, Jesús M. MARTÍN-CAMPOS, Joan Carles ESCOLÀ-GIL a Francisco BLANCO-VACA, 2016. Chylomicrons: Advances in biology, pathology, laboratory testing, and therapeutics. *Clinica Chimica Acta* [online]. **455**, 134–148. ISSN 18733492. Dostupné z: doi:10.1016/j.cca.2016.02.004
- KALAYINIA, Samira, Hamidreza GOODARZYNEJAD, Majid MALEKI a Nejat MAHDIEH, 2018. Next generation sequencing applications for cardiovascular disease. *Annals of Medicine* [online]. **50**(2), 91–109. ISSN 13652060. Dostupné z: doi:10.1080/07853890.2017.1392595
- KHERA, Amit V., Mark CHAFFIN, Krishna G. ARAGAM, Mary E. HAAS, Carolina ROSELLI, Seung Hoan CHOI, Pradeep NATARAJAN, Eric S. LANDER, Steven A. LUBITZ, Patrick T. ELLINOR a Sekar KATHIRESAN, 2018. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations Amit. *Nat Genet.* [online]. **50**(9), 1219–1224. Dostupné z: doi:10.1038/s41588-018-0183-z.Genome-wide
- KHERA, Amit V, Hong-Hee WON, Gina M PELOSO, Kim S LAWSON, Traci M BARTZ, Xuan DENG, Elisabeth M VAN LEEUWEN, Pradeep NATARAJAN, Connor A EMDIN, Alexander G BICK, Alanna C MORRISON, Jennifer A BRODY, Namrata GUPTA, Akihiro NOMURA, Thorsten KESSLER, Stefano DUGA, Joshua C BIS, Cornelia M VAN DUIJN, L Adrienne CUPPLES, Bruce PSATY, Daniel J RADER, John DANESH, Heribert SCHUNKERT, Ruth MCPHERSON, Martin FARRALL, Hugh WATKINS, Eric LANDER, James G WILSON, Adolfo CORREA, Eric BOERWINKLE, Piera Angelica MERLINI, Diego ARDISSINO, Danish SALEHEEN, Stacey GABRIEL a Sekar KATHIRESAN, 2016. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology* [online]. **67**(22), 2578–2589. ISSN 1558-3597 (Electronic). Dostupné z: doi:10.1016/j.jacc.2016.03.520
- KOOPAL, Charlotte, A David MARAIS a Frank L J VISSEREN, 2017. Familial dysbetalipoproteinemia: an underdiagnosed lipid disorder. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity* [online]. **24**(2), 133–139. ISSN 1752-2978 (Electronic). Dostupné z: doi:10.1097/MED.0000000000000316

- KOPANOS, Christos, Vasilis TSIOLKAS, Alexandros KOURIS, Charles E CHAPPLE, Monica Albarca AGUILERA, Richard MEYER, Andreas MASSOURAS, S A SAPHETOR a Epfl Innovation Park C, 2019. VarSome : the human genomic variant search engine. *Bioinformatics* [online]. **35**(11), 1978–1980. Dostupné z: doi:10.1093/bioinformatics/bty897
- KRÄHENBÜHL, Stephan, Ivana PAVIK-MEZZOUR a Arnold VON ECKARDSTEIN, 2016. Unmet Needs in LDL-C Lowering: When Statins Won't Do! *Drugs* [online]. **76**(12), 1175–1190. ISSN 11791950. Dostupné z: doi:10.1007/s40265-016-0613-0
- KRONENBERG, Florian, 2016. Human Genetics and the Causal Role of Lipoprotein(a) for Various Diseases. *Cardiovascular Drugs and Therapy* [online]. **30**(1), 87–100. ISSN 15737241. Dostupné z: doi:10.1007/s10557-016-6648-3
- KYSELÁK, Ondřej a Vladimír SOŠKA, 2019. Léčba a ovlivnění rizikových faktorů aterosklerózy - zaměřeno na cholesterol. *Farmakoterapeutická revue*. **4**(5), 691–694.
- LANDRUM, Melissa J, Shanmuga CHITIPIRALLA, Garth R BROWN, Chao CHEN, Baoshan GU, Jennifer HART, Douglas HOFFMAN, Wonhee JANG, Kuljeet KAUR, Chunlei LIU, Vitaly LYOSHIN, Zenith MADDIPATLA, Rama MAITI, Joseph MITCHELL, Nuala O'LEARY, George R RILEY, Wenyao SHI, George ZHOU, Valerie SCHNEIDER, Donna MAGLOTT, J Bradley HOLMES a Brandi L KATTMAN, 2020. ClinVar: improvements to accessing data. *Nucleic Acids Research* [online]. **48**(D1), D835–D844. ISSN 1362-4962 (Electronic). Dostupné z: doi:10.1093/nar/gkz972
- LANGE, Leslie A., Youna HU, He ZHANG, Chenyi XUE, Ellen M. SCHMIDT, Zheng Zheng TANG, Chris BIZON, Ethan M. LANGE, Joshua D. SMITH, Emily H. TURNER, Goo JUN, Hyun Min KANG, Gina PELOSO, Paul AUER, Kuo Ping LI, Jason FLANNICK, Ji ZHANG, Christian FUCHSBERGER, Kyle GAULTON, Cecilia LINDGREN, Adam LOCKE, Alisa MANNING, Xueling SIM, Manuel A. RIVAS, Oddgeir L. HOLMEN, Omri GOTTESMAN, Yingchang LU, Douglas RUDERFER, Eli A. STAHL, Qing DUAN, Yun LI, Peter DURDA, Shuo JIAO, Aaron ISAACS, Albert HOFMAN, Joshua C. BIS, Adolfo CORREA, Michael E. GRISWOLD, Johanna JAKOBSDOTTIR, Albert V. SMITH, Pamela J. SCHREINER, Mary F. FEITOSA, Qunyu ZHANG, Jennifer E. HUFFMAN, Jacy CROSBY, Christina L. WASSEL, Ron DO, Nora FRANCESCHINI, Lisa W. MARTIN, Jennifer G. ROBINSON, Themistocles L. ASSIMES, David R. CROSSLIN, Elisabeth A. ROSENTHAL, Michael TSAI, Mark J. RIEDER, Deborah N. FARLOW, Aaron R. FOLSOM, Thomas LUMLEY, Ervin R. FOX, Christopher S. CARLSON, Ulrike PETERS, Rebecca D. JACKSON, Cornelia M. VAN DUIJN, André G. UITTERLINDEN, Daniel LEVY, Jerome I. ROTTER, Herman A. TAYLOR, Vilmundur GUDNASON, David S. SISCOVICK, Myriam FORNAGE, Ingrid B. BORECKI, Caroline HAYWARD, Igor RUDAN, Y. EUGENE CHEN, Erwin P. BOTTINGER, Ruth J.F. LOOS, Pål SÆTROM, Kristian HVEEM, Michael BOEHNKE, Leif GROOP, Mark MCCARTHY, Thomas MEITINGER, Christie M. BALLANTYNE, Stacey B. GABRIEL, Christopher J. O'DONNELL, Wendy S. POST, Kari E. NORTH, Alexander P. REINER, Eric BOERWINKLE, Bruce M. PSATY, David ALTSHULER, Sekar KATHIRESAN, Dan Yu LIN, Gail P. JARVIK, L. ADRIENNE CUPPLES, Charles KOOPERBERG, James G. WILSON, Deborah A. NICKERSON, Goncalo R. ABECASIS, Stephen S. RICH, Russell P. TRACY, Cristen J. WILLER, Hooman ALLAYEE, Sharon CRESCI, Mark J. DALY, Paul I.W. DE BAKKER, Mark A. DEPRISTO, Peter DONNELLY, Tim FENNELL, Kiran GARIMELLA, Stanley L. HAZEN, Daniel M. JORDAN, Adam KIEZUN, Guillaume LETTRE, Bingshan LI, Mingyao LI, Christopher H. NEWTON-CHEH, Sandosh PADMANABHAN, Sara PULIT, Daniel J. RADER, David REICH, Muredach P. REILLY, Steve SCHWARTZ, Laura SCOTT, John A. SPERTUS, Nathaniel O. STITZIEL, Nina STOLETZKI, Shamil R. SUNYAEV, Benjamin F. VOIGHT, Ermeg AKYLBKOVA,

Larry D. ATWOOD, Maja BARBALIC, R. Graham BARR, Emelia J. BENJAMIN, Donald W. BOWDEN, Jennifer BRODY, Matthew BUDOFF, Greg BURKE, Sarah BUXBAUM, Jeff CARR, Donna T. CHEN, Ida Y. CHEN, Wei Min CHEN, Pat CONCANNON, Ralph D'AGOSTINO, Anita L. DESTEFANO, Albert DREISBACH, Josée DUPUIS, J. Peter DURDA, Jaclyn ELLIS, Caroline S. FOX, Vincent FUNARI, Santhi K. GANESH, Julius GARDIN, David GOFF, Ora GORDON, Wayne GRODY, Myron GROSS, Xiuqing GUO, Ira M. HALL, Nancy L. HEARD-COSTA, Susan R. HECKBERT, Nicholas HEINTZ, David M. HERRINGTON, Demarc HICKSON, Jie HUANG, Shih Jen HWANG, David R. JACOBS, Nancy S. JENNY, Andrew D. JOHNSON, Craig W. JOHNSON, Steven KAWUT, Richard KRONMAL, Raluca KURZ, Martin G. LARSON, Mark LAWSON, Cora E. LEWIS, Dalin LI, Honghuang LIN, Chunyu LIU, Jiankang LIU, Kiang LIU, Xiaoming LIU, Yongmei LIU, William T. LONGSTRETH, Cay LORIA, Kathryn LUNETTA, Aaron J. MACKEY, Rachel MACKEY, Ani MANICHAIKUL, Taylor MAXWELL, Barbara MCKNIGHT, James B. MEIGS, Alanna C. MORRISON, Solomon K. MUSANI, Josyf C. MYCHALECKYJ, Jennifer A. NETTLETON, Daniel O'LEARY, Frank ONG, Walter PALMAS, James S. PANKOW, Nathan D. PANKRATZ, Shom PAUL, Marco PEREZ, Sharina D. PERSON, Joseph POLAK, Aaron R. QUINLAN, Leslie J. RAFFEL, Vasan S. RAMACHANDRAN, Kenneth RICE, Jill P. SANDERS, Sudha SESHADRI, Steve SHEA, Stephen SIDNEY, Kevin SILVERSTEIN, Nicholas L. SMITH, Nona SOTOODEHNIA, Asoke SRINIVASAN, Kent TAYLOR, Fridtjof THOMAS, Kelly A. VOLCIK, Karol WATSON, Gina WEI, Wendy WHITE, Kerri L. WIGGINS, Jemma B. WILK, O. Dale WILLIAMS, Gregory WILSON, Phillip WOLF, Neil A. ZAKAI, John HARDY, James F. MESCHIA, Michael NALLS, Andrew SINGLETON, Brad WORRALL, Michael J. BAMSHAD, Kathleen C. BARNES, Ibrahim ABDULHAMID, Frank ACCURSO, Ran ANBAR, Terri BEATY, Abigail BIGHAM, Phillip BLACK, Eugene BLEECKER, Kati BUCKINGHAM, Anne Marie CAIRNS, Daniel CAPLAN, Barbara CHATFIELD, Aaron CHIDEKEL, Michael CHO, David C. CHRISTIANI, James D. CRAPO, Julia CROUCH, Denise DALEY, Anthony DANG, Hong DANG, Alicia DE PAULA, Joan DECELIE-GERMANA, Allen Dozormitch DRUMM, Maynard DYSON, Julia EMERSON, Mary J. EMOND, Thomas FERKOL, Robert FINK, Cassandra FOSTER, Deborah FROH, Li GAO, William GERSHAN, Ronald L. GIBSON, Elizabeth GODWIN, Magdalen GONDOR, Hector GUTIERREZ, Nadia N. HANSEL, Paul M. HASSOUN, Peter HIATT, John E. HOKANSON, Michelle HOWENSTINE, Laura K. HUMMER, Jamshed KANGA, Yoonhee KIM, Michael R. KNOWLES, Michael KONSTAN, Thomas LAHIRI, Nan LAIRD, Christoph LANGE, Lin LIN, Xihong LIN, Tin L. LOUIE, David LYNCH, Barry MAKE, Thomas R. MARTIN, Steve C. MATHAI, Rasika A. MATHIAS, John MCNAMARA, Sharon MCNAMARA, Deborah MEYERS, Susan MILLARD, Peter MOGAYZEL, Richard MOSS, Tanda MURRAY, Dennis NIELSON, Blakeslee NOYES, Wanda O'NEAL, David ORENSTEIN, Brian O'SULLIVAN, Rhonda PACE, Peter PARE, H. Worth PARKER, Mary Ann PASSERO, Elizabeth PERKETT, Adrienne PRESTRIDGE, Nicholas M. RAFAELS, Bonnie RAMSEY, Elizabeth REGAN, Clement REN, George RETSCH-BOGART, Michael ROCK, Antony ROSEN, Margaret ROSENFELD, Ingo RUCZINSKI, Andrew SANFORD, David SCHAEFFER, Cindy SELL, Daniel SHEEHAN, Edwin K. SILVERMAN, Don SIN, Terry SPENCER, Jackie STONEBRAKER, Holly K. TABOR, Laurie VARLOTTA, Candelaria I. VERGARA, Robert WEISS, Fred WIGLEY, Robert A. WISE, Fred A. WRIGHT, Mark M. WURFEL, Robert ZANNI, Fei ZOU, Phil GREEN, Jay SHENDURE, Joshua M. AKEY, Carlos D. BUSTAMANTE, Evan E. EICHLER, P. Keolu FOX, Wenqing FU, Adam GORDON, Simon GRAVEL, Jill M. JOHNSEN, Mengyuan KAN, Eimear E. KENNY, Jeffrey M. KIDD, Fremiet LARA-GARDUNO, Suzanne M. LEAL, Dajiang J. LIU, Sean MCGEE, Timothy D. O'CONNOR,

- Bryan PAEPER, Peggy D. ROBERTSON, Jeffrey C. STAPLES, Jacob A. TENNESSEN, Gao WANG, Qian YI, Garnet ANDERSON, Hoda ANTON-CULVER, Paul L. AUER, Shirley BERESFORD, Henry BLACK, Robert BRUNNER, Robert BRZYSKI, Dale BURWEN, Bette CAAN, Cara L. CARTY, Rowan CHLEBOWSKI, Steven CUMMINGS, J. David CURB, Charles B. EATON, Leslie FORD, Stephanie M. FULLERTON, Margery GASS, Nancy GELLER, Gerardo HEISS, Barbara V. HOWARD, Li HSU, Carolyn M. HUTTER, John IOANNIDIS, Karen C. JOHNSON, Lewis KULLER, Andrea LACROIX, Kamakshi LAKSHMINARAYAN, Dorothy LANE, Norman LASSER, Erin LEBLANC, Marian LIMACHER, Benjamin A. LOGSDON, Shari LUDLAM, Joann E. MANSON, Karen MARGOLIS, Joan MCGOWAN, Keri L. MONDA, Jane Morley KOTCHEN, Lauren NATHAN, Judith OCKENE, Mary Jo O'SULLIVAN, Lawrence S. PHILLIPS, Ross L. PRENTICE, John ROBBINS, Jacques E. ROSSOUW, Haleh SANGI-HAGHPEYKAR, Gloria E. SARTO, Sally SHUMAKER, Michael S. SIMON, Marcia L. STEFANICK, Evan STEIN, Hua TANG, Kira C. TAYLOR, Cynthia A. THOMSON, Timothy A. THORNTON, Linda VAN HORN, Mara VITOLINS, Jean WACTAWSKI-WENDE, Robert WALLACE, Sylvia WASSERTHEIL-SMOLLER, Donglin ZENG, Deborah APPLEBAUM-BOWDEN, Michael FEOLO, Weiniu GAN, Dina N. PALTOO, Phyliss SHOLINSKY a Anne STURCKE, 2014. Whole-exome sequencing identifies rare and low-frequency coding variants associated with LDL cholesterol. *American Journal of Human Genetics* [online]. **94**(2), 233–245. ISSN 15376605. Dostupné z: doi:10.1016/j.ajhg.2014.01.010
- LANGSTED, Anne, Pia R KAMSTRUP, Marianne BENN, Anne TYBJÆRG-HANSEN a Børge G NORDESTGAARD, 2016. High lipoprotein(a) as a possible cause of clinical familial hypercholesterolaemia: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes and Endocrinology* [online]. **4**(7), 577–587. ISSN 2213-8595 (Electronic). Dostupné z: doi:10.1016/S2213-8587(16)30042-0
- LEE, JooHo a Robert A. HEGELE, 2014. Abetalipoproteinemia and homozygous hypobetalipoproteinemia: A framework for diagnosis and management. *Journal of Inherited Metabolic Disease* [online]. **37**(3), 333–339. ISSN 15732665. Dostupné z: doi:10.1007/s10545-013-9665-4
- LEIGH, Sarah, Marta FUTEMA, Ros WHITTALL, Alison TAYLOR-BEADLING, Maggie WILLIAMS, Johan T DEN DUNNEN a Steve E HUMPHRIES, 2017. The UCL low-density lipoprotein receptor gene variant database: pathogenicity update. *Journal of Medical Genetics* [online]. **54**(4), 217–223. ISSN 1468-6244 (Electronic). Dostupné z: doi:10.1136/jmedgenet-2016-104054
- LIP, Stefanie a Sandosh PADMANABHAN, 2020. Genomics of Blood Pressure and Hypertension: Extending the Mosaic Theory Toward Stratification. *The Canadian journal of cardiology* [online]. **36**(5), 694–705. ISSN 19167075. Dostupné z: doi:10.1016/j.cjca.2020.03.001
- LVOVS, D., O. O. FAVOROVA a A. V. FAVOROV, 2012. A Polygenic Approach to the Study of Polygenic Diseases. *Acta Naturae* [online]. **4**(3), 59–71. ISSN 2075-8251. Dostupné z: doi:10.32607/20758251-2012-4-3-59-71
- MACH, François, Colin BAIGENT, Alberico L. CATAPANO, Konstantinos C. KOSKINAS, Manuela CASULA, Lina BADIMON, M. John CHAPMAN, Guy G. DE BACKER, Victoria DELGADO, Brian A. FERENCÉ, Ian M. GRAHAM, Alison HALLIDAY, Ulf LANDMESSER, Borislava MIHAYLOVA, Terje R. PEDERSEN, Gabriele RICCARDI, Dimitrios J. RICHTER, Marc S. SABATINE, Marja Riitta TASKINEN, Lale TOKGOZOGLU, Olov WIKLUND, Christian MUELLER, Heinz DREXEL, Victor ABOYANS, Alberto CORSINI, Wolfram DOEHNER, Michel FARNIER, Bruna GIGANTE, Meral KAYIKCIOGLU, Goran KRSTACIC, Ekaterini LAMBRINO, Basil S. LEWIS, Josep MASIP, Philippe MOULIN, Steffen PETERSEN, Anna Sonia PETRONIO,

- Massimo Francesco PIEPOLI, Xavier PINTO, Lorenz RABER, Kausik K. RAY, Zeljko REINER, Walter F. RIESEN, Marco ROFFI, Jean Paul SCHMID, Evgeny SHLYAKHTO, Iain A. SIMPSON, Erik STROES, Isabella SUDANO, Alexandros D. TSELEPIS, Margus VIIGIMAA, Cecile VINDIS, Alexander VONBANK, Michal VRABLIK, Mislav VRSALOVIC, José Luis Zamorano GOMEZ, Jean Philippe COLLET, Stephan WINDECKER, Veronica DEAN, Donna FITZSIMONS, Chris P. GALE, Diederick E. GROBBEE, Sigrun HALVORSEN, Gerhard HINDRICKS, Bernard IUNG, Peter JÜNI, Hugo A. KATUS, Christophe LECLERCQ, Maddalena LETTINO, Bela MERKELY, Miguel SOUSA-UVA, Rhian M. TOUYZ, Djamaledine NIBOUCHE, Parounak H. ZELVEIAN, Peter SIOSTRZONEK, Ruslan NAJAFOV, Philippe VAN DE BORNE, Belma POJSKIC, Arman POSTADZHIYAN, Lambros KYPRIS, Jindrich SPINAR, Mogens Lytken LARSEN, Hesham Salah ELDIN, Timo E. STRANDBERG, Jean FERRIÈRES, Rusudan AGLADZE, Ulrich LAUFS, Loukianos RALLIDIS, Laszlo BAJNOK, Thorbjörn GUDJONSSON, Vincent MAHER, Yaakov HENKIN, Michele Massimo GULIZIA, Aisulu MUSSAGALIYEVA, Gani BAJRAKTARI, Alina KERIMKULOVA, Gustavs LATKOVSKIS, Omar HAMOUI, Rimvydas SLAPIKAS, Laurent VISSER, Philip DINGLI, Victoria IVANOV, Aneta BOSKOVIC, Mbarek NAZZI, Frank VISSEREN, Irena MITEVSKA, Kjetil RETTERSTØL, Piotr JANKOWSKI, Ricardo FONTES-CARVALHO, Dan GAITA, Marat EZHOV, Marina FOSCOLI, Vojislav GIGA, Daniel PELLA, Zlatko FRAS, Leopoldo Perez DE ISLA, Emil HAGSTRÖM, Roger LEHMANN, Leila ABID, Oner OZDOGAN, Olena MITCHENKO a Riyaz S. PATEL, 2020. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal* [online]. **41**(1), 111–188. ISSN 15229645. Dostupné z: doi:10.1093/eurheartj/ehz455
- MALFAIT, Fransiska, Richard J. WENSTRUP a Anne DE PAEPE, 2010. Clinical and genetic aspects of Ehlers-Danlos syndrome, classic type. *Genetics in Medicine* [online]. **12**(10), 597–605. ISSN 10983600. Dostupné z: doi:10.1097/GIM.0b013e3181eed412
- MALO, Jonathan, Arun PARAJULI a Simon W. WALKER, 2020. PCSK9: from molecular biology to clinical applications. *Annals of Clinical Biochemistry* [online]. **57**(1), 7–25. ISSN 17581001. Dostupné z: doi:10.1177/0004563219864379
- MARAIS, A. David, 2019. Apolipoprotein E in lipoprotein metabolism, health and cardiovascular disease. *Pathology* [online]. **51**(2), 165–176. ISSN 14653931. Dostupné z: doi:10.1016/j.pathol.2018.11.002
- MARAIS, A D, D J BLOM a J C FIRTH, 2002. Statins in homozygous familial hypercholesterolemia. *Current Atherosclerosis Reports* [online]. **4**(1), 19–25. ISSN 1523-3804 (Print). Dostupné z: doi:10.1007/s11883-002-0058-7
- MARAIS, A David, Frederick J RAAL, Evan A STEIN, Daniel J RADER, James BLASETTO, Michael PALMER a Wim WILPSHAAR, 2008. A dose-titration and comparative study of rosuvastatin and atorvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* [online]. **197**(1), 400–406. ISSN 1879-1484 (Electronic). Dostupné z: doi:10.1016/j.atherosclerosis.2007.06.028
- MARFAN, A., 1896. A case of congenital deformation of the four limbs, more pronounced at the extremities, characterized by elongation of the bones with some degree of thinning. *Bulletins Et Memoires De La Société Medicale Des Hôpitaux De Paris*. **13**, 220–226.
- MASTERMAN, Thomas a Jan HILLERT, 2004. The telltale scan: APOE epsilon4 in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* [online]. **3**(6), 331. ISSN 1474-4422 (Print). Dostupné z: doi:10.1016/S1474-4422(04)00763-X
- MCPHERSON, Ruth, Alexander PERTSEMLIDIS, Nihan KAVASLAR, Alexandre STEWART, Robert ROBERTS, David R. COX, David A. HINDS, Len A. PENNACCHIO, Anne TYBJAERG-HANSEN, Aaron R. FOLSOM, Eric BOERWINKLE, Helen H. HOBBS

- a Jonathan C. COHEN, 2007. A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease. *Science* [online]. **316**(5830), 1488–1491. ISSN 00368075. Dostupné z: doi:10.1126/science.1142447
- MEHTA, Anurag a Michael D SHAPIRO, 2022. Apolipoproteins in vascular biology and atherosclerotic disease. *Nature reviews. Cardiology* [online]. **19**(3), 168–179. ISSN 1759-5010 (Electronic). Dostupné z: doi:10.1038/s41569-021-00613-5
- MELLENDEZ, Quantil M, Sreevidhya T KRISHNAJI, Catherine J WOOTEN a Dayami LOPEZ, 2017. Hypercholesterolemia: The role of PCSK9. *Archives of Biochemistry and Biophysics* [online]. **625–626**, 39–53. ISSN 1096-0384 (Electronic). Dostupné z: doi:10.1016/j.abb.2017.06.001
- MIKHAILOVA, Svetlana, Dinara IVANOSHCHUK, Olga TIMOSHCHENKO a Elena SHAKHTSHNEIDER, 2019. Genes potentially associated with familial hypercholesterolemia. *Biomolecules* [online]. **9**(12), 1–19. ISSN 2218273X. Dostupné z: doi:10.3390/biom9120807
- MILLER, S. A., D. D. DYKES a H. F. POLESKY, 1988. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Research* [online]. **16**(3), 1215. ISSN 03051048. Dostupné z: doi:10.1093/nar/16.3.1215
- MISEREZ, André R., Roland LAAGER, Nicole CHIODETTI a Ulrich KELLER, 1994. High prevalence of familial defective apolipoprotein B-100 in Switzerland. *Journal of Lipid Research* [online]. **35**(4), 574–583. ISSN 00222275. Dostupné z: doi:10.1016/s0022-2275(20)41171-x
- MISEREZ, André R a Patrick Y MULLER, 2000. Familial defective apolipoprotein B-100: a mutation emerged in the mesolithic ancestors of Celtic peoples? *Atherosclerosis* [online]. **148**(2), 433–436. ISSN 0021-9150 (Print). Dostupné z: doi:10.1016/s0021-9150(99)00470-0
- MOGHADASIAN, Mohammed H., Jiri J. FROHLICH a Charles H. SCUDAMORE, 2002. Specificity of the commonly used enzymatic assay for plasma cholesterol determination. *Journal of Clinical Pathology* [online]. **55**(11), 859–861. ISSN 00219746. Dostupné z: doi:10.1136/jcp.55.11.859
- MUÑOZ, Sonia Sanz, Brett GARNER a Lezanne OOI, 2019. Understanding the Role of ApoE Fragments in Alzheimer's Disease. *Neurochemical Research* [online]. **44**(6), 1297–1305. ISSN 15736903. Dostupné z: doi:10.1007/s11064-018-2629-1
- MUSE, Evan D., Shang-Fu CHEN a Ali TORKAMANI, 2021. Monogenic and Polygenic Models of Coronary Artery Disease. *Current Cardiology Reports* [online]. **23**(8), 107. Dostupné z: doi:10.1007/s11886-021-01540-0.
- NADKARNI, Girish N, Christopher R GIGNOUX, Elena P SOROKIN, Michelle DAYA, Rayees RAHMAN, Kathleen C BARNES, Christina L WASSEL a Eimear E KENNY, 2018. Worldwide Frequencies of APOL1 Renal Risk Variants. *The New England Journal of Medicine* [online]. **379**(26), 2571–2572. ISSN 1533-4406 (Electronic). Dostupné z: doi:10.1056/NEJMc1800748
- NIKPAY, Majid, Anuj GOEL, Hong-Hee WON, Leanne M. HALL, Christina WILLENBORG a Stavroula KANONI, 2015. A comprehensive 1000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nature Genetics* [online]. **47**(10), 1121–1130. Dostupné z: doi:10.1038/ng.3396
- NOMURA, Akihiro, Connor A. EMDIN, Hong Hee WON, Gina M. PELOSO, Pradeep NATARAJAN, Diego ARDISSINO, John DANESH, Heribert SCHUNKERT, Adolfo CORREA, Matthew J. BOWN, Nilesh J. SAMANI, Jeanette ERDMANN, Ruth MCPHERSON, Hugh WATKINS, Danish SALEHEEN, Roberto ELOSUA, Masa Aki KAWASHIRI, Hayato TADA, Namrata GUPTA, Svati H. SHAH, Daniel J. RADER, Stacey GABRIEL, Amit V. KHERA a Sekar KATHIRESAN, 2020. Heterozygous ABCG5 Gene

- Deficiency and Risk of Coronary Artery Disease. *Circulation: Genomic and Precision Medicine* [online]. **13**(5), 417–423. ISSN 25748300. Dostupné z: doi:10.1161/CIRCGEN.119.002871
- NORDESTGAARD, Børge G., M. John CHAPMAN, Steve E. HUMPHRIES, Henry N. GINSBERG, Luis MASANA, Olivier S. DESCAMPS, Olov WIKLUND, Robert A. HEGELE, Frederick J. RAAL, Joep C. DEFESCHE, Albert WIEGMAN, Raul D. SANTOS, Gerald F. WATTS, Klaus G. PARHOFER, G. Kees HOVINGH, Petri T. KOVANEN, Catherine BOILEAU, Maurizio AVERNA, Jan BORÉN, Eric BRUCKERT, Alberico L. CATAPANO, Jan Albert KUIVENHOVEN, Päivi PAJUKANTA, Kausik RAY, Anton F.H. STALENHOEF, Erik STROES, Marja Riitta TASKINEN a Anne TYBJÆRG-HANSEN, 2013. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: Guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. *European Heart Journal* [online]. **34**(45), 3478–3490. ISSN 0195668X. Dostupné z: doi:10.1093/eurheartj/eh273
- PALOMAKI, Glenn E, Stephanie MELILLO a Linda A BRADLEY, 2010. Association between 9p21 genomic markers and heart disease: a meta-analysis. *JAMA* [online]. **303**(7), 648–656. ISSN 1538-3598 (Electronic). Dostupné z: doi:10.1001/jama.2010.118
- PAVANELLO, Chiara, Carlo PIRAZZI, Kristina BJORKMAN, Joakim SANDSTEDT, Claudia TARLARINI, Lorena MOSCA, Stefano ROMEO, Laura CALABRESI a Rosellina Margherita MANCINA, 2019. Individuals with familial hypercholesterolemia and cardiovascular events have higher circulating Lp(a) levels. *Journal of Clinical Lipidology* [online]. **13**(5), 778-787.e6. ISSN 1933-2874 (Print). Dostupné z: doi:10.1016/j.jacl.2019.06.011
- PENNACCHIO, L A, M OLIVIER, J A HUBACEK, J C COHEN, D R COX, J C FRUCHART, R M KRAUSS a E M RUBIN, 2001. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. *Science (New York, N.Y.)* [online]. **294**(5540), 169–173. ISSN 0036-8075 (Print). Dostupné z: doi:10.1126/science.1064852
- PETERS, Bas J M, Andrei S RODIN, Olaf H KLUNGEL, Cornelia M VAN DUIJN, Bruno H Ch STRICKER, Ruben VAN'T SLOT, Anthonius DE BOER a Anke-Hilse MAITLAND-VAN DER ZEE, 2010. Pharmacogenetic interactions between ABCB1 and SLCO1B1 tagging SNPs and the effectiveness of statins in the prevention of myocardial infarction. *Pharmacogenomics* [online]. **11**(8), 1065–1076. ISSN 1744-8042 (Electronic). Dostupné z: doi:10.2217/pgs.10.81
- PHILLIPS, Michael C., 2014. Apolipoprotein e isoforms and lipoprotein metabolism. *IUBMB Life* [online]. **66**(9), 616–623. ISSN 15216551. Dostupné z: doi:10.1002/iub.1314
- PIRILLO, Angela, Katia GARLASCELLI, Marcello ARCA, Maurizio AVERNA, Stefano BERTOLINI, Sebastiano CALANDRA, Patrizia TARUGI, Alberico Luigi CATAPANO, Marcello ARCA, Maurizio AVERNA, Stefano BERTOLINI, Sebastiano CALANDRA, Fabio PELLEGATTA, Francesco ANGELICO, Marcello ARCA, Maurizio AVERNA, Andrea BARTULI, Giacomo BIASUCCI, Gianni BIOLO, Luca BONANNI, Katia BONOMO, Claudio BORGHI, Antonio Carlo BOSSI, Adriana BRANCHI, Francesca CARUBBI, Francesco CIPOLLONE, Nadia CITRONI, Massimo FEDERICI, Claudio FERRI, Anna Maria FIORENZA, Andrea GIACCARI, Francesco GIORGINO, Ornella GUARDAMAGNA, Arcangelo IANNUZZI, Lorenzo IUGHETTI, Graziana LUPATTELLI, Giuseppe MANDRAFFINO, Rossella MARCUCCI, Giuliana MOMBELLI, Sandro MUNTONI, Valerio PECCHIOLI, Cristina PEDERIVA, Antonio PIPOLO, Livia PISCIOTTA, Arturo PUJIA, Francesco PURRELLO, Elena REPETTI, Paolo RUBBA, Carlo SABBA, Tiziana SAMPIETRO, Riccardo SARZANI, Milena Paola TAGLIABUE, Chiara TRENTI, Giovanni Battista VIGNA, Josè Pablo WERBA, Sabina ZAMBON, Maria Grazia ZENTI, Anna MONTALI, Davide NOTO, Stefano BERTOLINI,

- Sebastiano CALANDRA, Giuliana FORTUNATO, Liliana GRIGORE, Maria DEL BEN, Marianna MARANGHI, A. Baldassarre CEFALÙ, Paola Sabrina BUONUOMO, Maria Elena CAPRA, Pierandrea VINCI, Sergio D'ADDATO, Stella GALBIATI, Fabio NASCIMBENI, Marco BUCCI, Walter SPAGNOLI, Iris CARDOLINI, Nazzareno CERVELLI, Colombo EMANUELA, Vinsin A. SUN, Luigi LAVIOLA, Francesca BELLO, Giuseppe CHIARIELLO, Barbara PREDIERI, Donatella SIEPI, Antonino SAITTA, Betti GIUSTI, Chiara PAVANELLO, Milena LUSSU, Lucia PRATI, Giuseppe BANDERALI, Giulia BALLEARI, Tiziana MONTALCINI, Roberto SCICALI, Luigi GENTILE, Marco GENTILE, Patrizia SUPPRESSA, Francesco SBRANA, Guido COCCI, Andrea BENSO, Emanuele Alberto NEGRI, Omar GHIRARDELLO, Vigo LORENZO, Alberto ZAMBON, Bonora ENZO, Ilenia MINICOCCI, Rossella SPINA, Camilla ORLANDO, Maria Donata DI TARANTO, Manuela CASULA, Lorenzo CHIODO, Katia GARLASCHELLI, Enzo MANZATO a Elena TRAGNI, 2017. Spectrum of mutations in Italian patients with familial hypercholesterolemia: New results from the LIPIGEN study. *Atherosclerosis Supplements* [online]. **29**, 17–24. ISSN 18785050. Dostupné z: doi:10.1016/j.atherosclerosissup.2017.07.002
- PITSO, Lebohng, Thabiso RAFAKI, Petrus MOFOKENG a Riette NEL, 2021. Dyslipidaemia pattern and prevalence among type 2 diabetes mellitus patients on lipid-lowering therapy at a tertiary hospital in central South Africa. *BMC Endocrine Disorders* [online]. **21**(1), 159. ISSN 1472-6823. Dostupné z: doi:10.1186/s12902-021-00813-7
- PLATT, Frances M., Alessandra D'AZZO, Beverly L. DAVIDSON, Elizabeth F. NEUFELD a Cynthia J. TIFFT, 2018. Lysosomal storage diseases. *Nature Reviews Disease Primers* [online]. **4**(1), 27. ISSN 2056676X. Dostupné z: doi:10.1038/s41572-018-0025-4
- RAAL, F J, A S PAPPU, D R ILLINGWORTH, G J PILCHER, A D MARAIS, J C FIRTH, M J KOTZE, T M HEINONEN a D M BLACK, 2000. Inhibition of cholesterol synthesis by atorvastatin in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* [online]. **150**(2), 421–428. ISSN 0021-9150 (Print). Dostupné z: doi:10.1016/s0021-9150(99)00435-9
- RAAL, F J, G J PILCHER, D R ILLINGWORTH, A S PAPPU, E A STEIN, P LASKARZEWSKI, Y B MITCHEL a M R MELINO, 1997. Expanded-dose simvastatin is effective in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* [online]. **135**(2), 249–256. ISSN 0021-9150 (Print). Dostupné z: doi:10.1016/s0021-9150(97)00168-8
- RADER, Daniel J, Jonathan COHEN a Helen H HOBBS, 2003. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *The Journal of clinical investigation* [online]. **111**(12), 1795–1803. ISSN 0021-9738 (Print). Dostupné z: doi:10.1172/JCI18925
- RAMASAMY, I., 2016. Update on the molecular biology of dyslipidemias. *Clinica Chimica Acta* [online]. **454**, 143–185. ISSN 18733492. Dostupné z: doi:10.1016/j.cca.2015.10.033
- RANA, Jamal S., Grace H. TABADA, Matthew D. SOLOMON, Joan C. LO, Marc G. JAFFE, Sue Hee SUNG, Christie M. BALLANTYNE a Alan S. GO, 2016. Accuracy of the Atherosclerotic Cardiovascular Risk Equation in a Large Contemporary, Multiethnic Real-World Population. *Journal of the American College of Cardiology* [online]. **67**(18), 2118–2130. ISSN 1472-3263. Dostupné z: doi:10.1016/j.jacc.2016.02.055. Accuracy
- RASHU, Elias Badal, Anders Ellekær JUNKER, Karen Vagner DANIELSEN, Emilie DAHL, Ole HAMBERG, Line BORGWARDT, Vibeke Brix CHRISTENSEN, Nicolai J. Wewer ABRECHTSEN a Lise L. GLUUD, 2020. Cholesteryl ester storage disease of clinical and genetic characterisation: A case report and review of literature. *World Journal of Clinical Cases* [online]. **8**(9), 1642–1650. ISSN 23078960. Dostupné z: doi:10.12998/WJCC.V8.I9.1642
- RAY, Kausik K., Harold E. BAYS, Alberico L. CATAPANO, Narendra D. LALWANI,

- LeAnne T. BLOEDON, Lulu R. STERLING, Paula L. ROBINSON a Christie M. BALLANTYNE, 2019. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *New England Journal of Medicine* [online]. **380**(11), 1022–1032. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/nejmoa1803917
- RIES, Stefan, Christa BÜCHLER, Gisela SCHINDLER, Charalampos ASLANIDIS, Detlev AMEIS, Christoph GASCHE, Nikola JUNG, Axel SCHAMBACH, Petra FEHRINGER, Marie T. VANIER, Dominique C. BELLI, Heiner GRETEN a Gerd SCHMITZ, 1998. Different missense mutations in histidine-108 of lysosomal acid lipase cause cholesteryl ester storage disease in unrelated compound heterozygous and hemizygous individuals. *Human Mutation* [online]. **12**(1), 44–51. ISSN 10597794. Dostupné z: doi:10.1002/(SICI)1098-1004(1998)12:1<44::AID-HUMU7>3.0.CO;2-O
- RIMBERT, Antoine, Xavier VANHOYE, Dramane COULIBALY, Marie MARREC, Matthieu PICHELIN, Sybil CHARRIÈRE, Noël PERETTI, René VALÉRO, Matthieu WARGNY, Alain CARRIÉ, Pierre LINDENBAUM, Jean François DELEUZE, Emmanuelle GENIN, Richard REDON, Pierre Antoine ROLLAT-FARNIER, Didier GOXE, Gilles DEGRAEF, Oriane MARMONTEL, Eleónore DIVRY, Edith BIGOT-CORBEL, Philippe MOULIN, Bertrand CARIOU a Mathilde Di FILIPPO, 2021. Phenotypic differences between polygenic and monogenic hypobetalipoproteinemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* [online]. **41**(1), E63–E71. ISSN 15244636. Dostupné z: doi:10.1161/ATVBAHA.120.315491
- SAMANI, Nilesh J., Jeanette ERDMANN, Alistair S. HALL, Christian HENGSTENBERG, Massimo MANGINO, Bjoern MAYER, Richard J. DIXON, Thomas MEITINGER, Peter BRAUND, H.-Erich WICHMANN, Jennifer H. BARRETT, Inke R. KÖNIG, Suzanne E. STEVENS, Silke SZYMCZAK, David-Alexandre TREGOUET, Mark M. ILES, Friedrich PAHLKE, Helen POLLARD, Wolfgang LIEB, Francois CAMBIEN, Marcus FISCHER, Willem OUWEHAND, Stefan BLANKENBERG, Anthony J. BALMFORTH, Andrea BAESSLER, Stephen G. BALL, Tim M. STROM, Ingrid BRÆNNE, Christian GIEGER, Panos DELOUKAS, Martin D. TOBIN, Andreas ZIEGLER, John R. THOMPSON a Heribert SCHUNKERT, 2007. Genomewide Association Analysis of Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine* [online]. **357**(5), 443–453. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/nejmoa072366
- SANGER, F., S. NICKLEN a A. R. COULSON, 1977. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [online]. **74**(12), 5463–5467. ISSN 1873233X. Dostupné z: doi:10.1097/00006250-199004001-00013
- SANTOS, Raul D, Mafalda BOURBON, Rodrigo ALONSO, Ada CUEVAS, Norma Alexandra VASQUES-CARDENAS, Alexandre C PEREIRA, Alonso MERCHAN, Ana Catarina ALVES, Ana Margarida MEDEIROS, Cinthia E JANNES, Jose E KRIEGER, Laura SCHREIER, Leopoldo PEREZ DE ISLA, Maria Teresa MAGAÑA-TORRES, Mario STOLL, Nelva MATA, Nicolas DELL OCA, Pablo CORRAL, Sylvia ASENJO, Virginia G BAÑARES, Ximena REYES a Pedro MATA, 2017. Clinical and molecular aspects of familial hypercholesterolemia in Ibero-American countries. *Journal of clinical lipidology* [online]. **11**(1), 160–166. ISSN 1933-2874 (Print). Dostupné z: doi:10.1016/j.jacl.2016.11.004
- ŠATNÝ, Martin, Tereza ALTSCHMIEDOVÁ, Veronika TODOROVÁ, Ondřej KYSELÁK, Vladimír SOŠKA a Michal VRABLÍK, 2022. Familiární dysbetalipoproteinemie : známá neznámá. *AtheroReview*. **7**(1), 29–33.
- SCANU, Angelo M. a Gunther M. FLESS, 1990. Lipoprotein (a). Heterogeneity and biological relevance. *Journal of Clinical Investigation* [online]. **85**(6), 1709–1715. ISSN 00219738. Dostupné z: doi:10.1172/JCI114625

- SCHONFELD, G., X. LIN a P. YUE, 2005. Familial hypobetalipoproteinemia: Genetics and metabolism. *Cellular and Molecular Life Sciences* [online]. **62**(12), 1372–1378. ISSN 1420682X. Dostupné z: doi:10.1007/s00018-005-4473-0
- SCHOUTEN, Jan P, Cathal J MCELGUNN, Raymond WAAIJER, Danny ZWIJNENBURG, Filip DIEPVENS a Gerard PALS, 2002. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic acids research* [online]. **30**(12), e57. ISSN 1362-4962 (Electronic). Dostupné z: doi:10.1093/nar/gnf056
- SCHWARTZ, Gregory G, Christie M BALLANTYNE, Philip J BARTER, David KALLEND, Lawrence A LEITER, Eran LEITERSDORF, John J V MCMURRAY, Stephen J NICHOLLS, Anders G OLSSON, Prediman K SHAH, Jean-Claude TARDIF a John KITTELSON, 2018. Association of Lipoprotein(a) With Risk of Recurrent Ischemic Events Following Acute Coronary Syndrome: Analysis of the dal-Outcomes Randomized Clinical Trial. *JAMA cardiology* [online]. **3**(2), 164–168. ISSN 2380-6591 (Electronic). Dostupné z: doi:10.1001/jamacardio.2017.3833
- SEARCH COLLABORATIVE GROUP, E LINK, S PARISH, J ARMITAGE, L BOWMAN, S HEATH, F MATSUDA, I GUT, M LATHROP a R COLLINS, 2008. SLCO1B1 Variants and Statin-Induced Myopathy — A Genomewide Study. *The New England Journal of Medicine*. **359**(8), 789–799.
- SHARIFI, Mahtab, Marta FUTEMA, Devaki NAIR a Steve E. HUMPHRIES, 2019. Polygenic Hypercholesterolemia and Cardiovascular Disease Risk. *Current Cardiology Reports* [online]. **21**(6), 43. ISSN 15343170. Dostupné z: doi:10.1007/s11886-019-1130-z
- SIRTORI, Cesare R., 2014. The pharmacology of statins. *Pharmacological Research* [online]. **88**, 3–11. ISSN 10961186. Dostupné z: doi:10.1016/j.phrs.2014.03.002
- SOUTAR, Anne K a Rossi P NAOUMOVA, 2007. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nature clinical practice. Cardiovascular medicine* [online]. **4**(4), 214–225. ISSN 1743-4300 (Electronic). Dostupné z: doi:10.1038/ncpcardio0836
- STENSON, Peter D, Matthew MORT, Edward V BALL, Molly CHAPMAN, Katy EVANS, Luisa AZEVEDO, Matthew HAYDEN, Sally HEYWOOD, David S MILLAR, Andrew D PHILLIPS a David N COOPER, 2020. The Human Gene Mutation Database - (HGMD®): optimizing its use in a clinical diagnostic or research setting. *Human Genetics* [online]. **139**(10), 1197–1207. ISSN 1432-1203. Dostupné z: doi:10.1007/s00439-020-02199-3
- STORMO, Camilla, Martin P BOGSRUD, Monica HERMANN, Anders ÅSBERG, Armin P PIEHLER, Kjetil RETTERSTØL a Marianne K KRINGEN, 2013. UGT1A1*28 is associated with decreased systemic exposure of atorvastatin lactone. *Molecular diagnosis & therapy* [online]. **17**(4), 233–237. ISSN 1179-2000 (Electronic). Dostupné z: doi:10.1007/s40291-013-0031-x
- STROES, Erik S., Paul D. THOMPSON, Alberto CORSINI, Georgirene D. VLADUTIU, Frederick J. RAAL, Kausik K. RAY, Michael RODEN, Evan STEIN, Lale TOKGÖZÖLLÜ, Børge G. NORDESTGAARD, Eric BRUCKERT, Guy DE BACKER, Ronald M. KRAUSS, Ulrich LAUFS, Raul D. SANTOS, Robert A. HEGELE, G. Kees HOVINGH, Lawrence A. LEITER, Francois MACH, Winfried MÄRZ, Connie B. NEWMAN, Olov WIKLUND, Terry A. JACOBSON, Alberico L. CATAPANO, M. John CHAPMAN a Henry N. GINSBERG, 2015. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy - European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *European Heart Journal* [online]. **36**(17), 1012–1022. ISSN 15229645. Dostupné z: doi:10.1093/eurheartj/ehv043
- STUPPIA, Liborio, Ivana ANTONUCCI, Giandomenico PALKA a Valentina GATTA, 2012. Use of the MLPA assay in the molecular diagnosis of gene copy number alterations in human genetic diseases. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **13**(3), 3245–3276. ISSN 14220067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms13033245

- SUN, Xi Ming, Emily R. EDEN, Isabella TOSI, Clare K. NEUWIRTH, David WILE, Rossi P. NAOUMOVA a Anne K. SOUTAR, 2005. Evidence for effect of mutant PCSK9 on apolipoprotein B secretion as the cause of unusually severe dominant hypercholesterolaemia. *Human Molecular Genetics* [online]. **14**(9), 1161–1169. ISSN 09646906. Dostupné z: doi:10.1093/hmg/ddi128
- TADA, Hayato, Atsushi NOHARA, Akihiro INAZU, Nagahiko SAKUMA, Hiroshi MABUCHI a Masa-Aki KAWASHIRI, 2018. Sitosterolemia, Hypercholesterolemia, and Coronary Artery Disease. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* [online]. **25**(9), 783–789. ISSN 1880-3873 (Electronic). Dostupné z: doi:10.5551/jat.RV17024
- TADIBOYINA, Venu T., Dora M. LIU, Brooke A. MISKIE, Jian WANG a Robert A. HEGELE, 2005. Treatment of dyslipidemia with lovastatin and ezetimibe in an adolescent with cholesterol ester storage disease. *Lipids in Health and Disease* [online]. **4**, 26. ISSN 1476511X. Dostupné z: doi:10.1186/1476-511X-4-26
- TALMUD, Philippa J., Sonia SHAH, Ros WHITTALL, Marta FUTEMA, Philip HOWARD, Jackie A. COOPER, Seamus C. HARRISON, Kawah LI, Fotios DRENOS, Frederik KARPE, H. Andrew W. NEIL, Olivier S. DESCAMPS, Claudia LANGENBERG, Nicholas LENCH, Mika KIVIMAKI, John WHITTAKER, Aroon D. HINGORANI, Meena KUMARI a Steve E. HUMPHRIES, 2013. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: A case-control study. *The Lancet* [online]. **381**(9874), 1293–1301. ISSN 1474547X. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(12)62127-8
- TESLOVICH, Tanya M, Kiran MUSUNURU, Albert V SMITH, Andrew C EDMONDSON, Ioannis M STYLIANOU, Masahiro KOSEKI, James P PIRRUCCELLO, Samuli RIPATTI, Daniel I CHASMAN, Cristen J WILLER, Christopher T JOHANSEN, Sigrid W FOUCHIER, Aaron ISAACS, Gina M PELOSO, Maja BARBALIC, Sally L RICKETTS, Joshua C BIS, Yurii S AULCHENKO, Gudmar THORLEIFSSON, Mary F FEITOSA, John CHAMBERS, Marju ORHO-MELANDER, Olle MELANDER, Toby JOHNSON, Xiaohui LI, Xiuqing GUO, Mingyao LI, Yoon SHIN CHO, Min JIN GO, Young JIN KIM, Jong-Young LEE, Taesung PARK, Kyunga KIM, Xueling SIM, Rick TWEE-HEE ONG, Damien C CROTEAU-CHONKA, Leslie A LANGE, Joshua D SMITH, Kijoung SONG, Jing HUA ZHAO, Xin YUAN, Jian'an LUAN, Claudia LAMINA, Andreas ZIEGLER, Weihua ZHANG, Robert Y L ZEE, Alan F WRIGHT, Jacqueline C M WITTEMAN, James F WILSON, Gonneke WILLEMSSEN, H-Erich WICHMANN, John B WHITFIELD, Dawn M WATERWORTH, Nicholas J WAREHAM, Gérard WAEBER, Peter VOLLENWEIDER, Benjamin F VOIGHT, Veronique VITART, Andre G UITTERLINDEN, Manuela UDA, Jaakko TUOMILEHTO, John R THOMPSON, Toshiko TANAKA, Ida SURAKKA, Heather M STRINGHAM, Tim D SPECTOR, Nicole SORANZO, Johannes H SMIT, Juha SINISALO, Kaisa SILANDER, Eric J G SIJBRANDS, Angelo SCUTERI, James SCOTT, David SCHLESSINGER, Serena SANNA, Veikko SALOMAA, Juha SAHARINEN, Chiara SABATTI, Aimo RUOKONEN, Igor RUDAN, Lynda M ROSE, Robert ROBERTS, Mark RIEDER, Bruce M PSATY, Peter P PRAMSTALLER, Irene PICHLER, Markus PEROLA, Brenda W J H PENNINX, Nancy L PEDERSEN, Cristian PATTARO, Alex N PARKER, Guillaume PARE, Ben A OOSTRA, Christopher J O'DONNELL, Markku S NIEMINEN, Deborah A NICKERSON, Grant W MONTGOMERY, Thomas MEITINGER, Ruth MCPHERSON, Mark I MCCARTHY, Wendy MCARDLE, David MASSON, Nicholas G MARTIN, Fabio MARRONI, Massimo MANGINO, Patrik K E MAGNUSSON, Gavin LUCAS, Robert LUBEN, Ruth J F LOOS, Marja-Liisa LOKKI, Guillaume LETTRE, Claudia LANGENBERG, Lenore J LAUNER, Edward G LAKATTA, Reijo LAAKSONEN, Kirsten O KYVIK, Florian KRONENBERG, Inke R KÖNIG, Kay-Tee KHAW, Jaakko KAPRIO, Lee M KAPLAN, Asa JOHANSSON, Marjo-Riitta JARVELIN,

- A Cecile J W JANSSENS, Erik INGELSSON, Wilmar IGL, G KEES HOVINGH, Jouke-Jan HOTTENGA, Albert HOFMAN, Andrew A HICKS, Christian HENGSTENBERG, Iris M HEID, Caroline HAYWARD, Aki S HAVULINNA, Nicholas D HASTIE, Tamara B HARRIS, Talin HARITUNIANS, Alistair S HALL, Ulf GYLLENSTEN, Candace GUIDUCCI, Leif C GROOP, Elena GONZALEZ, Christian GIEGER, Nelson B FREIMER, Luigi FERRUCCI, Jeanette ERDMANN, Paul ELLIOTT, Kenechi G EJEBE, Angela DÖRING, Anna F DOMINICZAK, Serkalem DEMISSIE, Panagiotis DELOUKAS, Eco J C DE GEUS, Ulf DE FAIRE, Gabriel CRAWFORD, Francis S COLLINS, Yii-der I CHEN, Mark J CAULFIELD, Harry CAMPBELL, Noel P BURTT, Lori L BONNYCASTLE, Dorret I BOOMSMA, S Matthijs BOEKHOLDT, Richard N BERGMAN, Inês BARROSO, Stefania BANDINELLI, Christie M BALLANTYNE, Themistocles L ASSIMES, Thomas QUERTERMOUS, David ALTSHULER, Mark SEIELSTAD, Tien Y WONG, E-Shyong TAI, Alan B FERANIL, Christopher W KUZAWA, Linda S ADAIR, Herman A Jr TAYLOR, Ingrid B BORECKI, Stacey B GABRIEL, James G WILSON, Hilma HOLM, Unnur THORSTEINSDOTTIR, Vilmundur GUDNASON, Ronald M KRAUSS, Karen L MOHLKE, Jose M ORDOVAS, Patricia B MUNROE, Jaspal S KOONER, Alan R TALL, Robert A HEGELE, John J P KASTELEIN, Eric E SCHADT, Jerome I ROTTER, Eric BOERWINKLE, David P STRACHAN, Vincent MOOSER, Kari STEFANSSON, Muredach P REILLY, Nilesh J SAMANI, Heribert SCHUNKERT, L Adrienne CUPPLES, Manjinder S SANDHU, Paul M RIDKER, Daniel J RADER, Cornelia M VAN DUIJN, Leena PELTONEN, Gonçalo R ABECASIS, Michael BOEHNKE a Sekar KATHIRESAN, 2010. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature* [online]. **466**(7307), 707–713. ISSN 1476-4687 (Electronic). Dostupné z: doi:10.1038/nature09270
- TODOROVOVA, Veronika, Tereza ALTSCHMIEDOVA, Michal VRABLIK a Richard CESKA, 2022. Familial Hypercholesterolemia: Real-World Data of 1236 Patients Attending a Czech Lipid Clinic. A Retrospective Analysis of Experience in More than 50 years. Part I: Genetics and Biochemical Parameters. *Frontiers in Genetics* [online]. **13**, 849008. Dostupné z: doi:10.3389/fgene.2022.849008
- TORKAMANI, Ali, Nathan E. WINEINGER a Eric J. TOPOL, 2018. The personal and clinical utility of polygenic risk scores. *Nature Reviews Genetics* [online]. **19**(9), 581–590. ISSN 14710064. Dostupné z: doi:10.1038/s41576-018-0018-x
- TRINDER, Mark, Xuan LI, Maria Liza DECASTRO, Luba CERMAKOVA, Singh SADANANDA, Linda M. JACKSON, Hawmid AZIZI, G. B. John MANCINI, Gordon A. FRANCIS, Jiri FROHLICH a Liam R. BRUNHAM, 2019. Risk of Premature Atherosclerotic Disease in Patients With Monogenic Versus Polygenic Familial Hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology* [online]. **74**(4), 512–522. ISSN 15583597. Dostupné z: doi:10.1016/j.jacc.2019.05.043
- TRINDER, Mark, Martine PAQUETTE, Lubomira CERMAKOVA, Matthew R. BAN, Robert A. HEGELE, Alexis BAASS a Liam R. BRUNHAM, 2020. Polygenic Contribution to Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Hypercholesterolemia. *Circulation. Genomic and precision medicine* [online]. **13**, 515–523. Dostupné z: doi:10.1161/CIRCGEN.120.002919
- TSIMIKAS, Sotirios, 2017. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *Journal of the American College of Cardiology* [online]. **69**(6), 692–711. ISSN 15583597. Dostupné z: doi:10.1016/j.jacc.2016.11.042
- VEGA, Gloria L. a Scott M. GRUNDY, 1986. In vivo evidence for reduced binding of low density lipoproteins to receptors as a cause of primary moderate hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Investigation* [online]. **78**(5), 1410–1414. ISSN 00219738. Dostupné z: doi:10.1172/JCI112729

- VRABLIK, Michal, Dana DLOUHA, Veronika TODOROVOVA, Denes STEFLER a Jaroslav A. HUBACEK, 2021. Genetics of cardiovascular disease: How far are we from personalized cvd risk prediction and management? *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **22**(8), 1–20. ISSN 14220067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms22084182
- VRABLIK, Michal, Lukas TICHÝ, Tomas FREIBERGER, Vladimir BLAHA, Martin SATNY a Jaroslav A. HUBACEK, 2020. Genetics of Familial Hypercholesterolemia: New Insights. *Frontiers in Genetics* [online]. **11**, 574474. ISSN 16648021. Dostupné z: doi:10.3389/fgene.2020.574474
- WATTS, Gerald F, Dick C CHAN, Jing PANG, Louis MA, Qidi YING, Shashi AGGARWAL, Santica M MARCOVINA a P Hugh R BARRETT, 2020. PCSK9 Inhibition with alirocumab increases the catabolism of lipoprotein(a) particles in statin-treated patients with elevated lipoprotein(a). *Metabolism* [online]. **107**, 154221. ISSN 1532-8600 (Electronic). Dostupné z: doi:10.1016/j.metabol.2020.154221
- WELTY, Francine K, 2020. Hypobetalipoproteinemia and abetalipoproteinemia: liver disease and cardiovascular disease. *Current opinion in lipidology* [online]. **31**(2), 49–55. ISSN 1473-6535 (Electronic). Dostupné z: doi:10.1097/MOL.0000000000000663
- WHITFIELD, Amanda J., P. Hugh R. BARRETT, Frank M. VAN BOCKXMEER a John R. BURNETT, 2004. Lipid disorders and mutations in the APOB gene. *Clinical Chemistry* [online]. **50**(10), 1725–1732. ISSN 00099147. Dostupné z: doi:10.1373/clinchem.2004.038026
- WILKE, Russell A, Jason H MOORE a James K BURMESTER, 2005. Relative impact of CYP3A genotype and concomitant medication on the severity of atorvastatin-induced muscle damage. *Pharmacogenetics and genomics* [online]. **15**(6), 415–421. ISSN 1744-6872 (Print). Dostupné z: doi:10.1097/01213011-200506000-00007
- WILLIAMS, Roger R, Steven C HUNT, M Catherine SCHUMACHER, Robert A HEGELE, Mark F LEPPERT, Erwin H LUDWIG a Paul N HOPKINS, 1993. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *The American journal of cardiology* [online]. **72**(2), 171–176. ISSN 0002-9149 (Print). Dostupné z: doi:10.1016/0002-9149(93)90155-6
- WILLRICH, Maria Alice V, Erin J KALETA, Sandra C BRYANT, Grant M SPEARS, Laura J TRAIN, Sandra E PETERSON, Vanda A LENNON, Stephen L KOPECKY a Linnea M BAUDHUIN, 2018. Genetic variation in statin intolerance and a possible protective role for UGT1A1. *Pharmacogenomics* [online]. **19**(2), 83–94. ISSN 1744-8042 (Electronic). Dostupné z: doi:10.2217/pgs-2017-0146
- YAMAMOTO, A, M HARADA-SHIBA, A KAWAGUCHI, K OI, H KUBO, S SAKAI, Y MIKAMI, T IMAI, T ITO, H KATO, M ENDO, I SATO, Y SUZUKI a H HORI, 2000. The effect of atorvastatin on serum lipids and lipoproteins in patients with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing LDL-apheresis therapy. *Atherosclerosis* [online]. **153**(1), 89–98. ISSN 0021-9150 (Print). Dostupné z: doi:10.1016/s0021-9150(00)00373-7
- YANG, Ren Qiang, Javad JABBARI, Xiao Shu CHENG, Reza JABBARI, Jonas B. NIELSEN, Bjarke RISGAARD, Xu CHEN, Ahmad SAJADIEH, Stig HAUNSØ, Jesper H. SVENDSEN, Morten S. OLESEN a Jacob Tfelt-Hansen, 2014. New population-based exome data question the pathogenicity of some genetic variants previously associated with Marfan syndrome. *BMC Genetics* [online]. **15**. ISSN 14712156. Dostupné z: doi:10.1186/1471-2156-15-74
- YOKOYAMA, S a E MCCOY, 1992. Long-term treatment of a homozygous cholesteryl ester storage disease with combined cholestyramine and lovastatin. *Journal of inherited metabolic disease* [online]. **15**(2), 291–292. ISSN 0141-8955 (Print). Dostupné z: doi:10.1007/BF01799650
- ZAID, Ahmed, Anna ROUBTSOVA, Rachid ESSALMANI, Jadwiga MARCINKIEWICZ,

- Ann CHAMBERLAND, Josée HAMELIN, Michel TREMBLAY, H el ene JACQUES, Weijun JIN, Jean DAVIGNON, Nabil G. SEIDAH a Annik PRAT, 2008. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): Hepatocyte-specific low-density lipoprotein receptor degradation and critical role in mouse liver regeneration. *Hepatology* [online]. **48**(2), 646–654. ISSN 02709139. Dostupn e z: doi:10.1002/hep.22354
- ZHAN, Shipeng, Min TANG, Fang LIU, Peiyuan XIA, Maoqin SHU a Xiaojiao WU, 2018. Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. **11**(11), CD012502. ISSN 1469493X. Dostupn e z: doi:10.1002/14651858.CD012502.pub2
- ZOU, Yu-Bao, Ru-Tai HUI a Lei SONG, 2019. The era of clinical application of gene diagnosis in cardiovascular diseases is coming. *Chronic Diseases and Translational Medicine* [online]. **5**(4), 214–220. ISSN 2589-0514. Dostupn e z: doi:10.1016/j.cdtm.2019.12.005

8. Seznam publikací doktoranda

8.1. Publikace, které jsou podkladem disertace

TODOROVOVA, Veronika, Tereza ALTSCHMIEDOVA, Michal VRABLIK a Richard CESKA, 2022. Familial Hypercholesterolemia: Real-World Data of 1236 Patients Attending a Czech Lipid Clinic. A Retrospective Analysis of Experience in More than 50 years. Part I: Genetics and Biochemical Parameters. *Frontiers in Genetics* [online]. **13**, 849008. Dostupné z: doi:10.3389/fgene.2022.849008
IF₂₀₂₁ = 4,772

ALTSCHMIEDOVA, Tereza, **Veronika TODOROVOVA**, Michal VRABLIK a Richard CESKA, 2022. Familial Hypercholesterolemia: Real-World Data of 1236 Patients Attending a Czech Lipid Clinic. A Retrospective Analysis of Experience in More than 50 years. Part II. Clinical Characteristics. *Frontiers in Genetics* [online]. **13**, 849267. Dostupné z: doi:10.3389/fgene.2022.849267
IF₂₀₂₁ = 4,772

CESKA, Richard, Gustavs LATKOVSKIS, Marat V. EZHOV, Tomas FREIBERGER, Katarina LALIC, Olena MITCHENKO, Gyorgy PARAGH, Zanita PETRULIONIENE, Belma POJSKIC, Katarina RASLOVA, Aleksandr B. SHEK, Branislav VOHNOUT, Tereza ALTSCHMIEDOVA a **Veronika TODOROVOVA**, 2019. The Impact of the International Cooperation On Familial Hypercholesterolemia Screening and Treatment: Results from the ScreenPro FH Project. *Current Atherosclerosis Reports* [online]. **21**(9), 36. ISSN 15346242. Dostupné z: doi:10.1007/s11883-019-0797-3
IF₂₀₁₉ = 4,608

ALTSCHMIEDOVÁ, Tereza, **Veronika TODOROVOVÁ**, Michaela ŠNEJDRLOVÁ, Martin ŠATNÝ a Richard ČEŠKA, 2022. PCSK9 Inhibitors in Real - world Practice : Analysis of Data from 314 Patients and 2 Years of Experience in a Center of Preventive Cardiology. *Current Atherosclerosis Reports* [online]. **24**, 357–363. ISSN 1534-6242. Dostupné z: doi:10.1007/s11883-022-01008-8
IF₂₀₂₁ = 5,967

7.6 Publikace se vztahem k tématu disertace

VRABLIK, Michal, Dana DLOUHA, **Veronika TODOROVOVA**, Denes STEFLER a Jaroslav A. HUBACEK, 2021. Genetics of cardiovascular disease: How far are we from personalized cvd risk prediction and management? *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **22**(8), 1–20. ISSN 14220067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms22084182
IF₂₀₂₁ = 6,208

ŠATNÝ, Martin, Tereza ALTSCHMIEDOVÁ, **Veronika TODOROVOVÁ**, Ondřej KYSELÁK, Vladimír SOŠKA a Michal VRABLÍK, 2022. Familiární dysbetalipoproteinemie : známá neznámá. *AtheroReview*. **7**(1), 29–33. Dostupné také z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/athero-review/2022-1-9/familiarni-dysbetalipoproteinemie-znama-neznama-130212>

ŠATNÝ, Martin, Tereza ALTSCHMIEDOVÁ, **Veronika TODOROVOVÁ**, Ondřej KYSELÁK, Vladimír SOŠKA a Michal VRABLÍK. Charakteristika české kohorty pacientů s

familiární dysbetalipoproteinemií a zhodnocení využitelnosti diagnostických algoritmů v klinické praxi. *Athero Review*. 2022, 7(2), 93-101. ISSN 2464-6563. Dostupné také z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/athero-review/2022-2-22/charakteristika-ceske-kohorty-pacientu-s-familiarni-dysbetalipoproteinemii-a-zhodnoceni-vyuzitelnosti-diagnostickyh-algoritmu-v-klinicke-praxi-131279>

7.7 Publikace bez vztahu k tématu disertace

KLÍMOVÁ, Judita, Miloš MRÁZ, Helena KRATOCHVÍLOVÁ, Zdeňka LACINOVÁ, Květoslav NOVÁK, David MICHALSKÝ, Jan KVASNIČKA, Robert HOLAJ, Denisa HALUZÍKOVÁ, Radka Petráková DOLEŽALOVÁ, Matěj ZÍTEK, Zuzana KRÁTKÁ, **Veronika TODOROVÁ**, Jiří Jr WIDIMSKÝ, Martin HALUZÍK, Tomáš ZELINKA a Ondřej PETRÁK, 2022. Gene Profile of Adipose Tissue of Patients with Pheochromocytoma/Paraganglioma. *Biomedicines* [online]. **10**(3). ISSN 2227-9059 (Print). Dostupné z: doi:10.3390/biomedicines10030586
IF₂₀₂₁ = 4,757

Přílohy

Příloha 1 **TODOROVOVA, Veronika**, Tereza ALTSCHMIEDOVA, Michal VRABLIK a Richard CESKA, 2022. Familial Hypercholesterolemia: Real-World Data of 1236 Patients Attending a Czech Lipid Clinic. A Retrospective Analysis of Experience in More than 50 years. Part I: Genetics and Biochemical Parameters. *Frontiers in Genetics* [online]. **13**, 849008. Dostupné z: doi:10.3389/fgene.2022.849008
IF₂₀₂₁ = 4,772

Příloha 2 ALTSCHMIEDOVA, Tereza, **Veronika TODOROVOVA**, Michal VRABLIK a Richard CESKA, 2022. Familial Hypercholesterolemia: Real-World Data of 1236 Patients Attending a Czech Lipid Clinic. A Retrospective Analysis of Experience in More than 50years. Part II. Clinical Characteristics. *Frontiers in Genetics* [online]. **13**, 849267. Dostupné z: doi:10.3389/fgene.2022.849267
IF₂₀₂₁ = 4,772

Příloha 3 CESKA, Richard, Gustavs LATKOVSKIS, Marat V. EZHOV, Tomas FREIBERGER, Katarina LALIC, Olena MITCHENKO, Gyorgy PARAGH, Zaneta PETRULIONIENE, Belma POJSKIC, Katarina RASLOVA, Aleksandr B. SHEK, Branislav VOHNOUT, Tereza ALTSCHMIEDOVA a **Veronika TODOROVOVA**, 2019. The Impact of the International Cooperation On Familial Hypercholesterolemia Screening and Treatment: Results from the ScreenPro FH Project. *Current Atherosclerosis Reports* [online]. **21**(9), 36. ISSN 15346242. Dostupné z: doi:10.1007/s11883-019-0797-3
IF₂₀₁₉ = 4,608

Příloha 4 ALTSCHMIEDOVÁ, Tereza, **Veronika TODOROVOVÁ**, Michaela ŠNEJDRLOVÁ, Martin ŠATNÝ a Richard ČEŠKA, 2022. PCSK9 Inhibitors in Real - world Practice : Analysis of Data from 314 Patients and 2 Years of Experience in a Center of Preventive Cardiology. *Current Atherosclerosis Reports* [online]. **24**, 357–363. ISSN 1534-6242. Dostupné z: doi:10.1007/s11883-022-01008-8
IF₂₀₂₁ = 5,967