

**Univerzita Karlova**  
**1. lékařská fakulta**  
Autoreferát dizertační práce



**UNIVERZITA KARLOVA**  
**1. lékařská fakulta**

Genetické faktory familiární hyperlipidemie a prevence kardiovaskulárních  
onemocnění

**Ing. Veronika Todorovová**

Praha, 2023

**Doktorské studijní programy v biomedicině**  
*Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky*

Obor: Preventivní medicína a epidemiologie

Předseda oborové rady: doc. MUDr. Jan Polák, Ph.D.

Školící pracoviště: III. interní klinika 1. LF a VFN v Praze

Školitel: prof. MUDr. Richard Češka, CSc.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

# Obsah

Abstrakt .....	4
Abstract .....	5
1. Přehled problematiky .....	6
2. Cíle a hypotézy .....	6
2.1. Hypotézy .....	7
3. Materiál a metodika .....	7
3.1. FH kohorta .....	7
3.1.1. Genetické analýzy .....	8
3.2. Kohorta s E2E2 genotypem .....	9
3.2.1. Genotypizace <i>APOE</i> a variant spojených s vysokými hladinami TG .....	9
3.2.2. Statistická analýza .....	10
4. Výsledky .....	10
4.1. FH pacienti a jejich genetika a biochemické parametry .....	11
4.2. Klinická charakteristika FH pacientů .....	12
4.3. Projekt ScreenPro FH .....	12
4.4. PCSK9 inhibitory v léčbě FH (receptorově podmíněné i FDB) a dalších dyslipidemií .....	13
4.5. Genetické skóre u pacientů s E2E2 genotypem jako prediktor familiární dysbetalipoproteinemie .....	14
5. Diskuze .....	14
6. Závěr .....	18
7. Seznam publikací doktoranda .....	20
7.1. publikace <i>in extenso</i> , které jsou podkladem disertace .....	20
7.2. publikace <i>in extenso</i> se vztahem k tématu disertace .....	20
7.3. publikace <i>in extenso</i> bez vztahu k tématu disertace .....	21
8. Přehled literatury .....	21

## 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.

## 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.

## 1. Přehled problematiky

Aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění (ASKVO) je i v současnosti celosvětově nejvýznamnější příčinou mortality a morbidit (Pitso et al. 2021). Podkladem tohoto onemocnění je ateroskleróza, která vzniká především důsledkem zvýšené hladiny lipoproteinu o nízké hustotě (LDL-C, „low density lipoprotein cholesterol“) v krvi. 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.

Familiární hypercholesterolemie (FH) je autosomálně dominantní onemocnění vyznačující se zvýšenými hladinami 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). 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).

Dalším onemocněním asociovaným se zvýšeným rizikem ASKVO je familiární dysbetalipoproteinemie (FD), nebo-li hyperlipoproteinemie typu III. FD je geneticky podmíněné onemocnění charakteristické zvýšenými hladinami triglyceridů a celkového cholesterolu a je druhou nejčastěji se vyskytující monogenní dyslipidemií (Heidemann et al. 2022; Javvaji et al. 2022).

## 2. Cíle a hypotézy

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 ( $44,8 \pm 16,7$  let) sledovaných na našem pracovišti. 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 (TC, HDL-C, TG, LDL-C, ApoB, Lp(a)) a genetické vyšetření. U pacientů, které nebylo možné vyšetřit v roce 2020, bylo pracováno s posledními dostupnými výsledky. 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.

Zvláštní podskupinu tvořilo 207 FH jedinců indikovaných pro terapii PCSK9i. V sekundární prevenci ASKVO bylo 31 % z nich. Podskupina byla sledována od poloviny roku 2018 do poloviny roku 2020 a hladiny lipidových parametrů, glykémie a glykovaného hemoglobinu byly analyzovány před zahájením terapie a po 12 týdnech, 24 týdnech, 1 roce a 2 letech.

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.

### 3.1.1. Genetické analýzy

#### 3.1.1.1. Analýza familiárního defektu ApoB-100 a stanovení polymorfizmu ApoE

Varianty p.R3527Q a p.R3558C v genu *APOB* a alely *E2*, *E3* a *E4* v genu *APOE* byly detekovány metodou PCR-RFLP. Pro restrikční analýzu *APOB* byly využity enzymy *MspI* a *MluI* a pro restrikční analýzu *APOE* enzym *CfoI*.

#### 3.1.1.2. 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  $\alpha=0,05$ .

### **3.2. 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.

#### **3.2.1. Genotypizace *APOE* a variant spojených s vysokými hladinami TG**

Byl analyzován *APOE* genotyp metodou qPCR pomocí TaqMan<sup>®</sup> assay rs429358 a rs7412. Varianty spojené s vysokými hladinami TG byly analyzovány qPCR pomocí TaqMan<sup>®</sup> assay (Tabulka 1) nebo PCR-RFLP (Tabulka 2).

Tabulka 1 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 2 Vybrané SNP spojené vysokými hladinami TG analyzované PCR-RFLP

Gen	SNP	Enzym	t <sub>PCR</sub> (°C)	t <sub>restrikce</sub> (°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  $\mu$ l MgCl<sub>2</sub>

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

### 3.2.2. 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

V této kapitole uvádím jen stručný souhrn jednotlivých prací, kompletní výsledky jsou uvedeny v plném rozsahu v příloze dizertační práce.

#### **4.1. FH pacienti a jejich genetika a biochemické parametry**

V práci o FH jsme dlouhodobě sledovali skupinu 1236 FH pacientů z Centra preventivní kardiologie. Cílem bylo 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.

Skupina 1236 FH pacientů 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.

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 %).

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.

## **4.2. Klinická charakteristika FH pacientů**

V této práci jsme navázali na předchozí práci se skupinou 1236 FH pacientů a zaměřili jsme se na klinické otázky. Cílem bylo 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.

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.

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)).

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.

## **4.3. Projekt ScreenPro FH**

V mezinárodním projektu jsme sledovali pacienty s FH v oblastech střední, východní a jižní Evropy (CESE). Cílem bylo zlepšit povědomí o FH, identifikaci, diagnostiku FH pacientů a terapeutické možnosti v oblastech CESE, které prospěšně ovlivní jejich lipidové profily a sníží riziko rozvoje KVO.

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.

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.

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.

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

V této studii jsme se zaměřili na jednu z novějších farmakoterapií, a to biologickou léčbu FH protilátkami proti PCSK9. Cílem bylo sledovat 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.

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.

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 %).

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.

#### ***4.5. Genetické skóre u pacientů s E2E2 genotypem jako prediktor familiární dysbetalipoproteinemie***

V této práci jsme se zaměřili na polygenního skóre u pacientů s E2E2 genotypem a FD. Cílem tedy bylo analyzovat vliv vybraných 18 SNP na rozvoj FD a specifikovat nevážené GRS jako přidavný genetický diskriminant rozvoje FD u pacientů s APOE2E2 genotypem.

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 rizikovosti v České republice dle publikace Hubacek et al. 2019 a jsou spojeny s vyššími hladinami TG. Data byla statisticky zpracována.

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 rozdíly 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  $\geq 8$  má téměř 5x více zvýšené riziko rozvoje FD (OR (95% CI) 4,97 (2,24 – 11,06,  $p < 0,001$ )).

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.

## **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 přitěžujících faktorů, a segregace varianty v rodině. Při nálezů odchyly 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 velšští 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 portugalští 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 zbyhlý 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 panely 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 nálezu 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 specifikací 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 publikací doktoranda

### 7.1. publikace *in extenso*, které jsou podkladem disertace

#### a) s impact factorem (uvést hodnotu IF)

**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

IF<sub>2021</sub> = 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 50years. Part II. Clinical Characteristics. *Frontiers in Genetics* [online]. **13**, 849267. Dostupné z: doi:10.3389/fgene.2022.849267

IF<sub>2021</sub> = 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

IF<sub>2019</sub> = 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

IF<sub>2021</sub> = 5,967

### 7.2. publikace *in extenso* se vztahem k tématu disertace

#### a) s impact factorem (uvést hodnotu IF)

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

IF<sub>2021</sub> = 6,208

#### b) bez IF

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 TODOROVÁ**, Ondřej KYSELÁK, Vladimír SOŠKA a Michal VRABLÍK. Charakteristika české kohorty pacientů s familiární dysbetalipoproteinémií 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>

### 7.3. publikace *in extenso* bez vztahu k tématu disertace

a) s IF (uvést hodnotu IF)

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

IF<sub>2021</sub> = 4,757

## 8. Přehled literatury

ANON., 2023. *VZP* [online] [vid. 2023-03-08]. Dostupné z: [https://media.vzpstatic.cz/media/Default/dokumenty/ciselniky/vykony\\_01397.pdf](https://media.vzpstatic.cz/media/Default/dokumenty/ciselniky/vykony_01397.pdf)

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

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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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/>
- 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
- 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
- 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
- PITSO, Lebohlang, 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
- 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
- RASHU, Elias Badal, Anders Ellekær JUNKER, Karen Vagner DANIELSEN, Emilie DAHL, Ole HAMBERG, Line BORGWARDT, Vibeke Brix CHRISTENSEN, Nicolai J. Wewer ABRECHTSSEN 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
- 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.
- 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
- 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
- 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