

Molekulární genetika infarktu myokardu

M. Aschermann¹, K. Sedláček¹, O. Aschermann², A. Linhart¹

¹ II. interní klinika 1. lékařské fakulty a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

² Kardiologické oddělení Nemocnice na Homolce, Praha, přednosta prof. MUDr. Petr Niederle, DrSc.

Souhrn: Koronární ateroskleróza je velice rozšířená a na jejím vzniku se z 80 % podílejí klasické rizikové faktory, lipidy, krevní tlak, kouření, dieta a životospráva obecně. Významný je také podíl dědičnosti, poznatkům z oblasti genomu je v posledních letech věnována stále větší pozornost. V současné době již byla popsána řada vztahů mezi polymorfizmy nacházenými v jistých místech genů a pravděpodobností vzniku akutního infarktu myokardu v mladším věku. Průřezové studie se věnují vyhledávání nevýhodných genotypů a alel, které by mohly ovlivňovat časný rozvoj aterosklerózy a časný vznik infarktu myokardu. V článku je uveden přehled některých dosavadních poznatků z oblasti genetiky u nemocných s akutním infarktem myokardu.

Klíčová slova: genotyp – molekulární genetika – ateroskleróza – akutní infarkt myokardu

Molecular genetics of myocardial infarction

Summary: The incidence of atherosclerosis is very high and the typical risk factors such as lipids, blood pressure, smoking, dietary habits and lifestyle in general have an 80 % share in its development. Heredity also has a significant share and genome-related information has been given growing attention in recent years. A number of links between polymorphisms found at certain gene positions and the probability of acute myocardial infarction at a young age have been currently described. Cross-sectional studies have been focused on the identification of particular genotypes and alleles which can be responsible for early development of atherosclerosis and acute myocardial infarction. The article summarises some of the knowledge acquired so far in the field of genetic makeup of patients with acute myocardial infarction.

Key words: genotype – molecular genetics – atherosclerosis – acute myocardial infarction

Úvod

V kardiiovaskulární medicíně došlo v posledních 10–15 letech k velkému rozvoji znalostí patogeneze, patofyziologie, diagnostiky a terapie, především díky poznatkům genetiky a molekulární biologie. Genetika umožnila poznání patogeneze především monogenních kardiiovaskulárních onemocnění, příkladem jsou kardiomyopatie nebo syndrom dlouhého QT. Začíná také hrát důležitou roli v diagnostice dalších onemocnění a očekáváme, že v blízké budoucnosti se uplatní také v jejich léčbě. V oblasti komplexních onemocnění, jako je hypertenze a ateroskleróza, je pokrok pomalejší, ale výzkum posledních několika let slibuje i u těchto stavů poznání jejich molekulární podstaty a nových možností léčby. Uplatnění genové léčby v klinické medicíně jsou na samém počátku,

a proto jsou dosud spojeny s mnohými úskalími a riziky. Je však pravděpodobné, že v horizontu několika let budou patřit do terapeutického spektra např. u ischemické kardiomyopatie, chorob periferních tepen nebo cerebrovaskulárních onemocnění. Již dnes patří do standardní péče o kardiologické pacienty užívání rekombinantního tkáňového aktivátoru plazminogenu nebo monoklonálních protilátek proti IIb/IIIa destičkovému receptoru, přestože je jejich široké použití v našich zemích doposud limitováno vysokou cenou.

Jestliže až donedávna byla genetika pro klinickou medicínu vzdálenou disciplínou, zabývající se především genetickým poradenstvím u vzácných vrozených poruch a monogenních onemocnění, začátek 21. století zastihuje tento obor v rychlém rozvoji. Bě-

hem několika let se díky poznatkům genetiky a molekulární biologie můžeme stát svědky velkých posunů v diagnostice a léčbě onemocnění, která patří ke každodenní praxi [1]. Všechny dosavadní práce, které se věnují problematice dědičnosti u koronární aterosklerózy a infarktu myokardu, jsou průřezové studie, zaměřené na detekci nevýhodných alel a genotypů [2]. V tomto přehledovém článku se v první části věnujeme některým obecným poznatkům z oblasti genetiky, druhá část je věnována některým z mnoha specifických poznatků genetiky u akutního infarktu myokardu (AIM).

Genetická výbava jako podstata variability zdraví a nemoci

Fenotyp představuje pozorovaný znak, **genotyp** je genetická informace, která tento znak kóduje. Alternativní formy

genotypů v jednom lokusu nazýváme alely. V populaci existují běžné alely („wild type“) a alternativní alely („rare type“). Vzhledem k diploiditě genomu má každý jedinec 2 kopie jednoho chromozomu. Pokud má na obou chromozomech dvě stejné alely, je homozygotní, v případě jejich rozdílnosti je heterozygotní. Haplotypem rozumíme skupinu alel na chromozomu v určitém genomovém lokusu.

Přenos genetické informace do fenotypu jedince je složitý proces a uplatňuje se při něm celá škála interakcí od deterministického ovlivnění (přítomnost mutace = onemocnění) až po modulaci zdravého fenotypu (výška, IQ, barva pleti) či náchylnosti ke komplexním, tedy mnohotnými genetickými a environmentálními vlivy podmíněným onemocněním, jako je hypertenze, ateroskleróza, diabetes mellitus nebo deprese.

Lidský genom je jednodušší než bylo původně předpokládáno, obsahuje je přibližně 26 000 genů, které kódují přibližně 100 000 proteinů.

Variabilita genetické informace, bodové mutace

Mutace je změna primární nukleotidové sekvence deoxynukleové kyseliny (DNK). Může mít funkční důsledky, ale naprostá většina mutací v genomu zřejmě nemá jakýkoli genetický význam. Na druhé straně je možné mnohé z nich použít jako markery v genetickém mapování.

Změna jednoho nukleotidu v řetězci DNK může být následujícího typu: *substituce* (náhrada jedné báze jinou), *inzerce* (vložení jedné báze) a *delece* (ztráta jedné báze). Tento typ jednoduchých mutací může vést k různým důsledkům. Vzhledem k degenerovanému genetickému kódu nemusí změna nukleotidu vést k záměně aminokyseliny (synonymní substituce), nebo naopak k záměně aminokyseliny dojde (nesynonymní substituce neboli missense mutace). Delece a inzerce vedou k posunu translačního čtecího rámce („frameshift“ neboli nonsen-

sové mutace) a ve většině případů vedou k předčasné terminaci translace a k nefunkčnímu proteinu. Naprostá většina monogenních onemocnění je způsobena missense nebo nonsense mutacemi v kódující sekvenci genů. Kromě této situace mohou vést bodové mutace v regulační sekvenci DNK k ovlivnění exprese genu nebo mohou způsobit alteraci zpracování (splicingu) ribonukleové kyseliny (RNK).

Malé delece a inzerce

Malé delece a inzerce jsou častou skupinou mutací, kdy dojde k inzerci nebo deleci až 20 párů bází. V případě, že jsou umístěny v kódující oblasti genu, vedou v naprosté většině případů k posunu čtecího rámce, a tedy ke změně sekvence aminokyselin v proteinu s předčasnou terminací translace.

Submikroskopické genomové přestavby (mikrodelece a mikrosustituce)

Mnozí pacienti s komplexními somatickými a intelektuálními abnormalitami mají delece, inzerce nebo translokace, které jsou pomocí tradičních cytogenetických metod nedetekovatelné. Maximální rozlišovací schopnost konvenčních cytogenetických metod je řádově 5 Mb (5 megabází, tedy 5×10^6 bp). V nedávné době se pomocí metod, které mají vyšší rozlišovací schopnost, podařilo prokázat tyto genomové přestavby u pacientů s Williamsovým syndromem, při němž mají postižení jedinci problémy s učením a další kardiální (supravalvulární aortální stenóza) a biochemické defekty (např. infantilní hyperkalcémie).

Chromozomové aberace

Strukturální chromozomové změny velkého rozsahu mají obecně závažné následky a naprostá většina z nich je letální v časně fázi vývoje jedince. Může dojít ke ztrátě (*deleci*) nebo zdvojení (*duplikaci*) části chromozomu. Inverze je mutace, kdy část chromozomu je „vystřižena“ a vložena zpět v obráceném smyslu. *Translokací* rozumíme vý-

měnu genetického materiálu mezi dvěma rozdílnými chromozomy. Může se jednat o translokaci balancovanou, při níž výměna nezpůsobí závažnou ztrátu funkčního genetického materiálu, nebo nebalancovanou, při níž dojde současně s přesunem i ke ztrátě části chromozomu vesměs se závažnými následky. Specifickým případem je *aneuploidie*, tedy numerická chromozomová aberace, při níž chybí, nebo přebývá celý chromozom, případně několik chromozomů. *Polyploidie*, tedy přítomnost více než 2 sad chromozomů, je u lidských buněk závažnou patologií a může se vyskytnout například u maligních buněčných linií při pokračující replikaci DNK a selhání mechanismů dělení buněk.

DNK polymorfizmy

Pojmem DNK polymorfismus rozumíme existenci variant v sekvenci DNK, které nazýváme alely. Ještě dříve, než bylo možno efektivně stanovovat DNK polymorfizmy, byly používány polymorfizmy chromozomové, biochemické, sérologické a fenotypové. Genetický lokus je definován jako polymorfní, pokud je frekvence vzácné varianty (alely) v populaci vyšší než 1 %. Polymorfismus může být neutrální, pokud nepředstavuje pro nositele žádnou výhodu nebo nevýhodu. Příkladem pozitivního selekčního tlaku je vyšší rezistence proti malárii u heterozygotů mutace pro srpkovitou anémii. Negativní selekční tlak je často způsoben nižší reprodukční schopností z důvodu somatického či psychosociálního.

Jednoduché polymorfizmy, haplotypy, mikrosatelity

Zvláštní kategorií bodových mutací jsou jednonukleotidové polymorfizmy, (SNPs – single nucleotide polymorphisms). Jsou definovány jako substituce jedné báze s frekvencí nad 1 % v populaci. Pro jednoduchou představu je možné charakterizovat SNP jako pár bází, ve kterých je kódující sekvence jednoho ze 4 nukleotidů (adenin, guanin, cytosin a thymin)

nahrazena jiným nukleotidem. Je pozoruhodné, že individuální rozdílnost z celého počtu 3,1 milionů párů bází (bp) mezi dvěma jedinci je určována pouze 0,1 % z tohoto počtu, tedy přibližně 3 miliony párů bází. V těchto 3 milionech párů bází se nachází celkový počet asi 10 milionů SNP, při srovnání genomů 2 jedinců se tedy SNP vyskytují průměrně každých 500 až 1 000 párů bází. Jsou považovány za příčinu značné části interindividuální variability a také za podstatu rizika komplexních onemocnění, jako je diabetes mellitus, hypertenze, ateroskleróza nebo astma [3].

Tzv. haplotyp pak představuje soubor SNP, který je ovšem rozložen do několika tisíců bází. Jako mikrosatelity jsou pak označovány delší opakované sekvence nukleotidů, ve kterých je zakódováno onemocnění způsobené geny. Detekce uvedených odchylek je možná pomocí jednoduchých metod, jako je polymorfismus délky restričních fragmentů (RFLP). V současné době jsou však k dispozici platformy umožňující stanovení desítek či dokonce stovek tisíc SNP-ů denně. Přes svoji malou informativitu, která je dána jejich dialektickým charakterem, kdy je přítomna buď častá, nebo vzácná alela, se staly široce používanými markery v genetických studiích.

Monogenní onemocnění

Monogenní onemocnění jsou stavy podmíněné mutací jednoho genu, a tedy změnou funkce jednoho proteinu. Tento typ dědičnosti je také označován jako mendelovský podle Johanna Gregora Mendela a jím popsaných principů dominantní a recesivní dědičnosti v roce 1865. Většinou jsou monogenní onemocnění dědičná autozomálně dominantně (kolem 60 %), méně jsou autozomálně recesivně nebo gonozomálně (X-chromozomálně) vázané (30 %, resp. 5 %).

Komplexní genetická onemocnění

Jestliže je v současné době známa genetická podstata více než 1 000 mo-

nogenních onemocnění [4], v oblasti komplexních onemocnění je postup výzkumu daleko pomalejší. V současné době lze mluvit o maximálně 10–20 jednoznačně objasněných genových variant spojených se zvýšeným rizikem manifestace těchto onemocnění.

Rozvoj častých chorob, jako je ateroskleróza, hypertenze, diabetes mellitus, astma, psychiatrická a onkologická onemocnění, je podmíněn složitou interakcí mnohých genů a faktory prostředí. Mluvíme o polygenních, nebo lépe komplexních onemocněních. Geny mohou vést k onemocnění na sobě nezávislou expresí, mohou se uplatňovat jako modifikátory onemocnění nebo mohou ovlivňovat expresi jiných genů vzájemnou interakcí, tedy tzv. epistatickými mechanismy.

Na rozdíl od monogenních onemocnění, u nichž mutace způsobující onemocnění jsou nové, vzácné, často tzv. privátní pro postiženou rodinu, a způsobují v naprosté většině případů změnu kódující sekvence genů, jedná se u komplexních nemocí o synergistické působení mnoha evolučně starých variant, které jsou v populaci relativně časté s frekvencí vzácné alely nad 1 %. Také u těchto stavů se mohou uplatnit v dědičnosti mutace v kódující sekvenci, často se však vyskytují mutace v intronech, v regulačních sekvencích genů, např. promotorech, a v neposlední řadě zde zřejmě hrají roli i specifické haplotypy SNP nesoucí vyšší riziko onemocnění.

Genetika u arteriální hypertenze

Arteriální hypertenze je komplexní onemocnění postihující ve vyšším věku značnou část populace. Malou část tohoto onemocnění v populaci představují monogenně děděné syndromy, u kterých je možné provádět genetické poradenství a z nichž některé mohou představovat větší procentuální podíl časně vzniklých hypertenzí, než bylo dosud možné bez metod molekulární biologie zjistit. Dědičnost esenciální hypertenze se v různých studiích pohybuje mezi 30–60 %, a představu-

je tak relativně velmi příznivý model pro studium genetického pozadí. Relativní riziko sourozence nemocného pro vznik onemocnění oproti běžné populaci je 3,5krát vyšší. Výzkum genetického pozadí hypertenze vděčí za svůj rozvoj spolupráci vědců používajících modelové organizmy a výzkumníků pracujících s různými populacemi hypertenzních pacientů.

V období minulých 10–15 let bylo popsáno obrovské množství asociací polymorfismů v různých genech s arteriální hypertenzí. Většinu z těchto předkládaných asociací však je obtížné, nebo dokonce nemožné potvrdit dostatečně validními replikačními studiemi. Nejčastěji studované geny jsou angiotenzinogen a angiotenzin-konvertující enzym (ACE I/D, tedy inzerční/deleční polymorfismus). Relativní rizika spojená s variantami v těchto genech se pohybují v různých studiích mezi 1–2. Dále existují mnohé chromozomové lokusy, popsané v celogenomových studiích, ve kterých je možno v příštích letech očekávat nalezení dalších genů podílejících se na patogenezi esenciální hypertenze.

Koronární ateroskleróza a infarkt myokardu

Ateroskleróza a její komplikace jsou stejně jako hypertenze komplexní onemocnění s pozdní manifestací, jsou výsledkem celoživotní interakce mezi faktory genetickými a vlivy zevního prostředí. Při odhadu individuálního rizika jsou v klinické medicíně současné doby používány různé skórovací systémy, založené na tradičních klinických a biochemických rizikových faktorech – příkladem jsou Framinghamské skóre [5] a evropský systém SCORE [6]. Informace z genotypu, které jsou v současné době v centru pozornosti, zahrnují běžné genové variace – jednoduché polymorfizmy, inzerční a deleční mutace DNK sekvence, opakování sekvencí nukleotidů a haplotypy. Akutní infarkt myokardu (AIM) je obávanou komplikací koronární ateroskle-

rózy, která je výsledkem kombinovaného působení mnoha faktorů zevního prostředí a faktorů genetických. Klasické rizikové faktory aterosklerózy jsou nalézány také u nemocných s AIM, neplatí však, že všichni nemocní s postižením koronárních tepen AIM prodělají. Známé počty z USA uvádějí, že aterosklerózou obecně trpí přibližně 50 milionů dospělých Američanů, pouze 1 milion ročně z nich však prodělá AIM. To svědčí pro to, že k progresi aterosklerotického plátu od jeho stabilní do nestabilní formy (charakterizované rupturou plátu a nasedající trombózou) přispívají ještě další faktory. Jistě k nim patří faktory genetické – ve všech studiích, zabývajících se dědičností koronární aterosklerózy nebo IM, byl vztah dědičnosti významně větší právě u AIM. Vysvětlováno to dosud bylo především menším počtem osob, u kterých existuje vyšší náklonnost k rozvoji závažných změn ve stěně tepny, které jsou pak častěji následovány erozemi, rupturami povrchu plátů a akutními koronárními syndromy.

Infarkt myokardu a jednoduché polymorfizmy

Zatím nejvíce studovaný polymorfismus v kardiovaskulární medicíně je v oblasti genu pro apolipoprotein E (apoE) [7]. V tomto genu jsou známy 3 varianty, způsobené záměnou 3 aminokyselin: apoE2, apoE3 a apoE4. Metaanalýza 48 studií, zahrnující více než 15 000 nemocných s koronární aterosklerózou a 32 000 kontrolních osob, prokázala 1,4krát vyšší riziko koronárního postižení u nositelů varianty apoE4 ve srovnání s apoE3. Tento typ polymorfismu se vyskytuje až u 20 % populace, je také spojen s vyšším rizikem Alzheimerovy choroby [8]. Přestože nese vyšší riziko koronární aterosklerózy, nositelé mají vyšší LDL-cholesterol a mají výbornou odpověď na léčbu statiny, vztah k AIM prokázán nebyl [9]. Práce věnované apoE sledovaly změny pouze jedné alely na jednom genu. Další genetické

asociační studie, které se věnovaly koronární ateroskleróze a AIM, měly podobné zaměření. Vedly k identifikaci několika kandidátních genů, jejichž postižení může vést ke vzniku stenózy věnčitých tepen – což je gen pro transferový protein pro estery cholesterolu [10] nebo přímo s predispozicí pro AIM, což jsou geny pro PAI-1, connexin 37 a stromelyzin 1 [11]. Výsledky uvedených prací však byly dále zpochybněny, protože se nepodařilo je potvrdit v dalších studiích, jejich hlavní limitací byl relativně malý počet vyšetřených nemocných a studium pouze jednoho genu. Vyloučením zbývajících částí genomu tak byla pomíjena multifaktoriální patofyziologie těchto onemocnění, stejně nebyly brány v úvahu faktory zevního prostředí. Rozvoj genomických technik umožnil podstatně rychlejší vyšetření obrovských počtů genotypů – nové mikročipy jsou schopny testovat až 1 milion genetických variací daného individua. Využití nových technologií umožnilo realizaci dalších studií, které již byly zaměřeny na polymorfismus ve více genech.

Ve studii GeneQuest bylo analyzováno 72 jednoduchých polymorfismů v 62 genech u 352 nemocných s familiárním výskytem AIM v mladším věku a u 418 zdravých dobrovolníků. V této studii byl nalezen možný vztah mezi časným vznikem AIM a genů pro trombospondin (TSP) [12]. Z více než 100 kandidátních genů byly nalezeny 3 různé SNP ve 3 genech kódujících TSP. Stojí za zmínku, že SNP pro TSP-4 je polymorfismus přítomný u více než 30 % populace a je provázen 2krát vyšším rizikem AIM než varianty ostatní. Japonští autoři vyšetřili u 2 819 nemocných s AIM a 2 242 kontrol celkem 112 polymorfismů v 71 genech [10]. Nalezli možný vztah jednoduchého polymorfismu ve 2 genech: jednak v genu pro connexin 37, jednak v genu pro inhibitor aktivátoru plazminogenu-1 (PAI-1). V roce 2004 pak publikovali Tobin et al výsledky genetické studie, která byla provedena

u 549 nemocných s AIM a u 505 kontrolních osob [13]. Sledovali výskyt jednoduchého polymorfismu v 35 genech a našli možný pozitivní vztah mezi SNP v genu pro α -adducin a v genu pro CTEP a vznikem AIM.

Za významnou je pak považována práce Ozakiho et al, kteří posunuli poznatky o vztahu mezi SNP a riziky vzniku AIM zásadním způsobem [14]. Analyzovali více než 65 000 SNP v 13 738 genech (!) a našli vysoce významný vztah mezi přítomností dvou SNP v genu pro lymfotoksin- α a rizikem vzniku AIM (odds ratio 1,8, $p = 0,00000033$). Prokázané SNP měly také velmi těsný vztah k několika ukazatelům zánětlivého procesu: zvýšení exprese adhezních molekul (VCAM) a E-selektinu. V návaznosti pak stejní autoři prokázali, jak mohou studie genotypu prohloubit naše poznatky o genomice AIM: našli další SNP v genu pro galectin-2, což je protein z tzv. rodiny lektinů, který představuje klíčový ligand pro výše uvedený lymfotoksin- α [15]. Galectin-2 svojí vazbou na lymfotoksin- α reguluje jeho sekreci, oba proteiny jsou exprimovány makrofágy a buňkami hladkého svalstva aterosklerotických plátů. V citované práci pak autoři prokázali vysoce významný vztah mezi SNP v genu pro galectin-2 a rizikem vzniku AIM ($p = 0,00000026$).

Infarkt myokardu a mikrosatelity

Onemocnění s komplexní patofyziologií, jako je například infarkt myokardu, vyžadují při hledání jejich genetického základu obsáhlejší vyšetřování genomu. Je používána technika tzv. mikrosatelitů, umožňující „kontroly“ celého genomu v úsecích obsahujících přibližně 1 milion párů bází. Cílem této způsobu „prohlížení“ genomu je nalezení míst (lokusů), ve kterých dochází k překrývání alel, které kódují určitý znak ve fenotypu, společný pro více členů ve vyšetřované populaci. Za významné jsou považovány lokusy, které mají určité vlast-

nosti: jsou nalézány ve velkých souborech rodin (více než 300 rodin) a postižených členů rodin s jistou odchylkou ve fenotypu je více než 1 000. Uvedená technika byla již použita u řady komplexních onemocnění, např. asthma bronchiale, schizofrenie, Alzheimerovy choroby, Crohnovy choroby, ale také u obezity, diabetes mellitus a familiálních hyperlipidemií. Je pozoruhodné, že v oblasti jednoduchých dědičných chorob mendelovského typu bylo již popsáno více než 1 600 onemocnění, u nemocí s komplexními znaky je genomický základ dosud znám pouze u 15 chorob [16].

Technika mikrosatelitů byla použita také u koronární aterosklerózy a IM. V celkem 7 studiích bylo vyšetřeno více než 2 000 rodin, souhrn je uveden v práci Topola [17]. Z tohoto souhrnu vyplývá, že v každé studii byla v genotypu nalezena rozdílná postižená místa (loci), což je vysvětlována především rozdíly ve složení jednotlivých souborů a rozdílnými programy analýzy genotypů. Vztah genotypu byl ve fenotypu prokazován spíše k ateroskleróze koronárních tepen, nikoliv přímo k AIM. Wang et al. našli vysoce významné místo na prvním chromozomu (locus 1p34–36) ve studii, která zahrnovala 428 rodin s celkem 1 613 nemocnými, kteří prodělali IM v průměrném věku 44 let. Oblast se vztahem k IM má přes 300 genů, je tedy stále velmi široká pro to, aby bylo možné přesně určit, jaké riziko vzniku IM představuje právě postižení tohoto místa polymorfismem nebo mutací [18]. Autoři této práce uvádějí, že pro obecnou populaci je při postižení tohoto místa v chromozomu 1 riziko vzniku AIM v poměru 1 : 100 milionům. Stejní autoři se v dalším hledání nevýhodných genů a mutací pro vznik AIM věnovali transkripčnímu faktoru pro myocyty, který se nachází ve stěně cévní – tzv. myocyte-enhancing factor 2A (MEF2A) [19]. Podařilo se jim prokázat mutaci v genu pro ME-

F2A, která se u více než 400 nemocných s IM vyskytovala v 19 %, zatímco u kontrolní skupiny nebyla nalezena ani v jediném případě [20]. Bodová mutace se nacházela v chromozomu 15 a její přítomnost vedla k záměně aminokyselin v exonu 7. V komentáři k těmto výsledkům je uváděno, že k jednoznačnému průkazu vztahu variant MEF2A k IM a ke koronární ateroskleróze je potřeba ještě dalšího výzkumu.

Závěr

Z uvedených faktů vyplývá, že poznatky mezi změnami v genotypu, koronární aterosklerózou a infarktem myokardu nejsou dosud zdaleka objasněné. Zatím neumíme včas rozpoznat osoby, které jsou nositeli nevýhodných genových alel a genotypů, které vedou k tomu, že u nich vzniká AIM v mladém věku. Zůstáváme proto na úrovni obecné a účinné prevence týkající se životosprávy a ovlivnění klasických rizikových faktorů. Rychlost, se kterou se daří odhalovat stále více informací z oblasti našeho genového vybavení, je však stále větší a probíhající výzkum dává příslib toho, že v budoucnosti budeme schopni odhalovat geneticky postižené osoby tak časně, že bude umožněn i případný zásah do nevýhodného místa v jejich genotypu.

Práce byla podpořena grantovým projektem IGA MZ ČR NR/9093-4/2006.

Literatura

1. Risch N, Merikangas K. The future of genetic studies of complex human diseases. *Science* 1996; 273: 1516–1517.
2. Piňha J, Hubáček A, Poledne R et al. Genetic determination of the prognosis in survivors of acute coronary syndromes. Study design and rationale for multicenter study. *Cor Vasa* 2007; 49: v tisku.
3. Collins FS, Guyer MS, Charkravarti A. Variations on a theme: cataloging human DNA sequence variation. *Science* 1997; 278: 1580–1581.
4. Databáze lidských monogenních onemocnění OMIM (Online Mendelian In-

heritance in Man): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>

5. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837–1847.
6. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP et al. On behalf of the SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987–1003.
7. Song Y, Stampfer MJ, Liu S. Meta-analysis: apolipoprotein E genotypes and risk of coronary heart disease. *Ann Int Med* 2004; 141: 137–147.
8. Casserly IP, Topol EJ. Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol and unfolded proteins. *Lancet* 2004; 263: 1139–1146.
9. Gerdes LU, Gerdes C, Kervinen K et al. The apolipoprotein e4 allele determines prognosis and the effect on prognosis of simvastatin in survivors of myocardial infarction. A substudy of the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Circulation* 2000; 101: 1366–1371.
10. Kuivenhoven JA, Jukema JW, Zwinderman AH et al. The role of common variant of the cholesteryl ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis. The regression growth evaluation statin study group. *N Engl J Med* 1998; 338: 86–93.
11. Yamada Y, Izawa H, Ichihara S et al. Prediction of risk of myocardial infarction from polymorphisms in candidate genes. *N Engl J Med* 2002; 347: 1916–1923.
12. Topol EJ, McCarthy J, Gabriel S et al (for the GeneQuest investigators and collaborators). Single nucleotide polymorphisms in multiple novel thrombospondine genes may be associated with familial premature myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104: 2641–2644.
13. Tobin MD, Braund PS, Burton PR et al. Genotypes and haplotypes predisposing to myocardial infarction: a multilocus case-control study. *Eur Heart J* 2004; 25: 459–467.
14. Ozaki K, Ohnishi Y, Iida A et al. Functional SNPs in the lymphotoxin- α gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction. *Nat Genet* 2002; 32: 650–654.

15. Ozaki K, Inoue K, Sato H et al. Functional variation in LGALS2 confers risk of myocardial infarction and regulates lymphotoxin- α secretion in vitro. *Nature* 2004; 429: 72–75.
16. Glazier AM, Naderu JH, Altman TJ. Finding genes that underlie complex traits. *Science* 2003; 298: 2345–2349.
17. Topol EJ. The genomic basis of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1456–1465.
18. Wang Q, Rao S, Shen GQ et al. Premature myocardial infarction novel susceptibility locus on chromosome 1p34–36 identified by genome-wide linkage analysis. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 262–271.
19. Wang L, Fan C, Topol SE et al. Mutation of MEF2A in an inherited disorder with features of coronary artery disease. *Science* 2003; 302: 1578–1581.
20. Wang L, Kavaslar N, Ustaszewska A et al. Lack of MEF2A mutation s in coronary artery disease. *J Clin Invest* 2005; 115: 1016–1020.

*prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc.,
FESC
www.vfn.cz
e-mail: mascher@vfn.cz*

Doručeno do redakce: 4. 4. 2007

www.urologickelisty.cz