

Jejich přehled je uveden B. Zöllnerem et al. (34). Vedle GWAS prezentují i výsledky některých dalších genetických metod použitých k důkazu dědičnosti ŽTE, jako jsou transkriptomové asociační studie (TWAS) nebo sekvenování celého exomu (whole-exome sequencing, WES) aj. Zmiňují zde i význam použití nových metod jako sekvenace nové generace (NGS) nebo techniky HighThroughput Nucleotide Sequencing (HTS), kterou nyní použili i olomoučtí výzkumníci Vrtel, Slavík et al. (35). Ty by totiž měly v blízké budoucnosti nabízet přesné genomické informace získané rychle a levně. Stávající GWAS totiž i přes zařazení milionů dalších SNP a zvyšování souboru vyšetřovaných osob zachycují mimo nálezu polymorfismů *F2, F5, F11, FGG* a v ABO („non O“) již jen většinou varianty s omezenou prediktivní silou.

Polygenní skóre rizika ŽTE

Prokázat prediktivní význam i těch „méně významných“ variant se však nakonec může podařit při statistickém výpočtu tzv. polygenního rizikového skóre (PRS). Prvé sdělení o komplexním využití zjištěných polymorfismů z GWAS k předpovědi rizika vzniku ŽTE publikovali de Haan HG et al. (35). Provedli poměrně jednoduchý výpočet, kdy k vytvoření rizikového skóre použili data z GWAS MARTHA, FARIVE a LETS. Dokázali, že čím více bylo nalezeno „rizikových“ SNP spojených s ŽTE, tím vyšší bylo skóre rizika vzniku žilní trombózy. Došli až k nálezu více než 20násobného rozdílu mezi jedinci, u kterých nebyla zjištěna ani jedna riziková alela, a těmi, u kterých bylo zjištěno všech 31 rizikových alel. Rozhodování o výši rizika zde pak ještě zkombinovali doplněním o tzv. negenetické rizikové skóre, které vytvořili na základě zjištění známých rizikových faktorů (chirurgický zákrok, hormonální kontracepce, těhotenství, hospitalizace a cestování). Tím odhad pravděpodobnosti vzniku ŽTE ještě navýšili. K podobným výsledkům však místo vyšetření všech uvedených 31 SNP nakonec docházejí i při použití 5 nejdůležitějších z nich, to je polymorfismů *F2, F5, F11, FGG* a ABO. Stanovení těchto 5 nejdůležitějších polymorfismů se pak ještě osvědčilo při stanovení skóre rizika rekurence ŽTE (36). V případě nálezu 5 mutací bylo zjištěno, že po prodělané HŽT může během dalších 6 let dojít k opakování ŽTE u až 20,3 % vyšetřených osob.

V současné době se však ke kombinovanému výpočtu PRS používají již mnohem složitější statistické metody, zejména Coxův

regresní model proporcionálních rizik. Ten k výpočtu PRS použili i Kolin et al. (37), kdy hodnotili výši rizika ŽTE z nálezu 36 rizikových SNP. Mezi ně zařadili i „méně významné“ varianty získané po provedení GWAS, ve které použili genetická data a údaje o výskytu klinických rizikových faktorů (vyšší věk, pohlaví, tělesná hmotnost, rakovina, kouření a zlomeniny končetin), která převzali z database UK Biobank (ta zahrnuje 502 536 účastníků). Účastníci studie měli signifikantně zvýšené riziko ŽTE, pokud byli vystaveni jak vysokému klinickému riziku ŽTE (vypočtený poměr proporciální úrovně ohrožení, subhazard ratio (SHR) byl 4,37), tak i vysokému genetickému riziku ŽTE (SHR 3,02). Kombinovaný model, skládající se jak z klinických, tak i genetických složek pak pravděpodobnost určení rizika ŽTE ještě zvýšil. Autoři studie z toho vyvozují, že PRS mohou v populaci identifikovat ještě další jedince s rizikem vzniku ŽTE na které by se nepřišlo, pokud by k odhadu rizika byly použity pouze výsledky stanovení mutací s nálezu vyššího OR a mohou být použita k individualizované prevenci.

Závěr

Lákavé příležitosti stanovit PRS po genetickém vyšetření více mutací najednou se však dnes bohužel ujímají i některé komerčně zaměřené genetické laboratoře a za úplatu slibují jeho výpočet pro určení rizika dispozice k různým závažným chorobám, včetně ŽTE. Domníváme se však, že mnohačetné stanovení i „méně rizikových“ SNP a poté výpočet PRS k volbě individualizované prevence ŽTE je zatím třeba posuzovat mnohem strážlivěji. Byly totiž již popsány rozdílné závěry z PRS stanovených po vyšetření osob s několika závažnými chorobami (s rakovinou prsu, hypertenzí nebo s demencí), a to i přes použití kontrolovaných dat z uváděné UK Biobanky (38). Důvodem k opatrné skepsi je také kritizovaná nejednotnost matematických modelů používaných k výpočtu PRS a nedostatek jejich standardizace a kontroly (39). Do jejich dořešení by tedy mělo být vyšetřování velkého množství SNP najednou a stanovení PRS stále jen předmětem vědeckého výzkumu.

Vypracováno za podpory vědeckých projektů Ministerstva zdravotnictví ČR No.: NT 11176-5 a RVO VFN 64 165 a zkráceně předneseno jako Čepeláková přednáška dne 18. 11. 2021 na 8. národním kongresu ČSTH, Praha.

LITERATURA

- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007;98(4):756-64.
- Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):3-14.
- ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. *J Thromb Haemost* 2014;12(10):1580-90.
- Bell EJ, Lutsey PL, Basu S et al. Lifetime risk of venous thromboembolism in two cohort studies. *Am J Med*. 2016;129 339: e19-e26
- Arnesen, CAL, Veres K, Horváth-Puhó E et al. Estimated lifetime risk of venous thromboembolism in men and women in a Danish nationwide cohort: impact of competing risk of death. *Eur J Epidemiol*. 2022;37:195-203.
- Heit JA, Ashrani A, Crusan DJ et al. Reasons for the persistent incidence of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2017;117(2):390-400.
- Lo Re V 3rd, Dutcher SK, Connolly JG et al. Association of COVID-19 vs influenza with risk of arterial and venous thrombotic events among hospitalized patients. *JAMA* 2022; 328(7):637-651.
- Malas MB, Naazie IN, Elsayed N et al. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2020;29:100639.
- Hirnerová J, Karetová D, Malý R et al. Akutní žilní trombóza: současný stav prevence, diagnostiky a léčby (aktualizovaná verze 2020). Doporučený postup České angiologické společnosti. Available from: <http://www.angiology.cz>.
- Rokyta R, Hutýra M, Jansa P. Doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro diagnostiku a léčbu akutní plicní embolie, verze 2019. Stručný přehled vypracovaný Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa*. 2020;62:154-182.
- Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022; DOI:10.1093/eurheartj/ehac237.
- Klok FA, Ageno W, Ay C et al. Optimal follow-up after acute pulmonary embolism: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, in collaboration with the European Society of Cardiology Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology, endorsed by the European Respiratory Society. *Eur Heart J*. 2022;43(3):183-189.