Ze současné medicíny

Současné možnosti genetiky v kardiologii

Ilga Grochová

Od počátku dějin lidstva lidé toužili poznat principy dědičnosti – vlastnosti dědící se z generace na generaci. Chtěli pochopit, proč některé děti jsou podobnější jednomu z rodičů, ale jiné zase mají stejnoměrné znaky od obou nebo proč najednou potomek má vlastnost, kterou neměli jeho rodiče, ale má vzdálený bratranec nebo měla jeho prababička. Měli vypozorováno, že v některých rodinách lidé umírají na nádorová onemocnění, v jiných „na srdce" nebo v dalších se dožívají vysokého věku a zemřou stářím bez zjevné příčiny. V dnešní době všechny tyto souvislosti dědičnosti zkoumá genetika.

Genetika je věda zabývající se dědičností a proměnlivostí, je jednou z nejvýznamnějších teoretických věd z hlediska popisu jakéhokoliv procesu živých organismů. V posledních desetiletích je nedílnou součástí všech medicínských oborů, včetně kardiologie. Genetickou informací začíná vývoj každého živého organismu i vývoj nejrůznějších chorob.

Informace o veškerém našem vývoji a dědičnosti je uložena v genech.

Gen je základní jednotka dědičnosti. Je to konkrétní úsek DNA molekuly nesoucí informaci pro syntézu bílkoviny. V každém organismu jsou 2 různé formy konkrétního genu, které se nacházejí na stejných lokusech párových chromozomů – jedna varianta stejného genu je zděděná po matce, druhá po otci. A my tyto genetické informace předáváme zase dále svým dětem. Předáváme jenom část své genetické výbavy, protože druhou půlku potomek dostává od druhého rodiče. Je věcí náhody, kterou část svých genů předáme, proto všechny naše děti nejsou identické, ale mají kombinaci vlastností po všech našich předcích. Pokud některý z genů je „poškozen" – má mutaci, nefunguje správně, a tak vznikají určité nemoci a odchylky ve vývoji . Tyto změny na genech mohou být předány na další generaci, ale také nemusí. Je opět věcí náhody, jestli dítě onemocní stejnou nemocí jako jeho rodič.

Změny genetického materiálu mohou být na různých úrovních – buď jde o chybu na chromozomech anebo jednotlivých genech.

Změny na úrovni chromozomů nazýváme aberacemi. Mohou být numerické, dané chybným počtem chromozomů, například Downova choroba – nadbytečný 21. chromozom, nebo strukturální – jde o změny uvnitř chromozomů. Chromozomální aberace jsou vrozené a získané. S vrozenou chromozomální aberací se dítě narodí a ve většině případů vzniká de novo u konkrétního jedince. Pouze ve velmi malém procentu případu mohou mít vrozené chromozomální aberace

familiární výskyt. Proto je mylné se domnívat, že pokud se v rodině dosud nikdy nenarodilo dítě s Downovým syndromem nebo jinou vrozenou chromozomální vadou, že se to nemůže stát. Vrozené chromozomální chyby v naprosté většině případů vznikají náhodně, avšak tato náhoda je častější s narůstajícím věkem matky.

Změnu na úrovni sekvencí DNA nazýváme mutacemi. Mutace mohou být somatické – nastávají v průběhu našeho života v somatických buňkách a nejsou dědičné – nepřenášejí se na další generace. Somatické mutace jsou zodpovědné za vznik některých nádorových onemocnění. Nastane-li mutace v pohlavních (germinálních) buňkách, může být příčinou vzniku dědičného onemocnění u potomka, to se pak dědí dál na další generace jako nově se objevivší dědičná choroba. Mutace však mohla vzniknout i v germinálních buňkách našeho vzdáleného předka – takové „staré“ mutace se dědí z generace na generaci a jsou zodpovědné za dědičná onemocnění v rodech. Je řada nemocí, u kterých mutace vznikají nově v germinálních buňkách. Některé dědičné nemoci často vznikají nově u starších otců. Například Marfanův syndrom (dědičně přenosné onemocnění pojivové tkáně) vzniká asi ve 20% nově, ale u otců starších 40 let vzniká mutace na genu až 10× častěji než u mužů mladších.

Podle toho, jaký význam má mutace v etiologii choroby, rozlišujeme monogenně a polygenně dědičná onemocnění. U monogenně dědičných onemocnění je mutace v jednom konkrétním genu příčinou nemoci, což znamená, že nemoc je kontrolovaná jen jedním genem. U polygenně dědičných se na vzniku nemoci podílí mutace několika genů v souhře s enviromentálními vlivy. Většina onemocnění postihujících lidstvo – kardiovaskulární onemocnění, astma, diabetes, hypertenze jsou dědičná polygenně.

Asi 1 % naší populace má vrozenou chromozomální aberaci, 10 % má monogenně dědičná onemocnění a 80 % populace v průběhu života onemocní některou z multifaktoriálně dědičných nemocí.

O genetice v kardiologii můžeme mluvit na několika úrovních: jsou to vrozené srdeční vady, dále monogenně dědičná onemocnění spojená s poruchou vývoje a funkce srdce a to, co nás zajímá nejvíce, multifaktoriálně podmíněná onemocnění.

Genetika vrozených srdečních vad

Vrozené srdeční vady jsou nejčastější vrozenou vývojovou anomálií, jejich prevalence činí 6–7 / 1 000 živě narozených dětí. Obecně 3–5 % dětí se rodí s nějakou vrozenou vývojovou vadou a přibližně jedna pětina z těchto vad jsou vady srdce. Je to nejčastější neinfekční příčina úmrtí v novorozeneckém věku. Díky dobře zorganizované prenatální péči v naší republice je před narozením detekována asi jedna třetina srdečních vad a asi 80 % všech kritických vad, které ohrožují dítě na životě hned po narození.

Vrozené srdeční vady mohou být izolované – je to jediná vada, s kterou se dítě narodí, ale přibližně v 40 % tyto vady jsou součástí dalšího komplexního postižení – buď mendelovsky dědičných syndromů, nebo vrozených chromozomálních aberací.

Izolované srdeční vady jsou obvykle multifaktoriálně podmíněné – vznikají souhrou určité genetické dispozice a nepříznivých vlivů v době organogeneze. Empirické riziko opakování izolované srdeční vady u pokrevního příbuzného prvního stupně (dítě, sourozenec) závisí na typu vady, ale obecně je nízké: 2 až 4 %.

V etiologii vrozených srdečních vad je známá celá řada zevních příčin. V některých případech je možné prokázat kauzální vliv virové infekce v 1. trimestru gravidity – zejména při zarděnkách. Užívání některých medikamentů v prvním trimestru má souvislost se vznikem srdeční vady – hydantoináty, lithium, vitamin A, thalidomin. Dále hrají roli chronická onemocnění matky – diabetes mellitus, phenylketonurie, systémový lupus erythematosus nebo abusus alkoholu a drog (zejména kokainu). Avšak ve většině případů etiologie postižení zůstává neobjasněna.

Hovoříme-li o genetickém podkladu izolovaných vrozených srdečních vad, je zapotřebí přiznat, že poznatků v tomto směru je ještě relativně málo. Nicméně v poslední době jsou již identifikovány některé genové mutace spojené s malformacemi srdce. Například GATA4 gen lokalizovaný na chromozomu č. 8.

Jedním z klíčových genů v diferenciaci progenitorových mezodermálních buněk je gen pro transkripční faktor NKX2-5, lokalizovaný na chromozomu č. 5. Je známých 28 germinálních mutací asociovaných s kongenitálními srdečními vadami – vysoká asociace je jak s defekty komorového septa, tak se vznikem atrioventrikulárního kanálu. Tyto a mnoho dalších poznatků v oblasti molekulární genetiky v budoucnu pomohou přesně stanovit riziko a prognózu pro potomky rodin s výskytem kongenitální malformace srdce.

Vrozené chromozomální aberace spojené s výskytem srdečních vad

Výskyt vrozených chromozomálních aberací (VCA) v naší populaci je 0,6 % a asi 20–40 % všech oplodněných zygot je aneuploidních (mají chybný počet chromozomů), většina embryí a plodů s chromozomální aberací (až 99 %) zanikne do konce 1. trimestru. VCA je příčinou 85% případů samovolných potratů do konce 3. měsíce gravidity.

Nejčastější vrozená chromozomální aberace u živě narozených dětí je trisomie chromozomu č. 21 – Downův syndrom. Mezi hlavními klinickými projevy tohoto syndromu patří mentální retardace – IQ 25–50, specifický vzhled – kulatý obličej, mongoloidní oční štěrbiny, hypertelorismus, široký kořen nosu, kožní řasa na zátylku, malá ústa, velký jazyk, malá zavalitá postava, svalová

hypotonie a zvýšená laxicita kloubů, typické dermatoglyfy – „opičí rýha“ na dlaních, sklon k leukemiím a v 30–40 % případech vrozená srdeční vada.

Chyba v naprosté většině případů nastane v oocytech – jde o maternální původ.

V současné době je v naší republice a v ostatních vyspělých státech vypracován systém prenatálního screeningu Downova syndromu i ostatních chromozomálních aberací. Zakládá se na sledování určitých biochemických markerů v séru těhotné a na sledování určitých ultrazvukových markerů u plodu. K nejdůležitějším UZ markerům patří NT (nuchální translucence), NB (přítomnost nosní kůstky – nasal bone) a detekce srdeční vady. Šířka projasnění nuchální řasy nad 2 mm, nepřítomnost nosní kůstky a srdeční vada – atrioventrikulární kanál v 11.–13. týdnu gravidity znamená téměř jistou diagnózu trisomie 21. chromozomu, která pak je potvrzena cílenou invazivní diagnostikou – nejčastěji odběrem plodové vody a cytogenetickým vyšetřením nebo DNA analýzou. V poslední době se vyvíjí neinvazivní metody diagnostiky Downovy choroby a několika dalších chromozomálních vad. Tyto metody využívají skutečnosti, že v krvi těhotné koluje významné množství fragmentů DNA plodu, které lze detekovat a na základě informací o lidském genomu lze určit počet kopií daného úseku DNA. Je v dohlednu doba, kdy těhotné ženy již nebudou muset podstupovat tolik obávaný odběr plodové vody, ale bude stačit odběr krve u těhotné, aby se vyloučila vrozená chromozomální vada u plodu.

V naší republice díky dobře organizované prenatální péči je zachyceno 70 % plodů s Downovým syndromem.

Jedna z nejčastějších strukturálních aberací je DiGeorgeův syndrom – chybění velmi malého úseku 22. chromozomu. V 75 % případů jsou přítomny vrozené srdeční vady. K dalším příznakům DiGeorgeova syndromu patří zvláštní změny obličeje, nevyvinutý brzlík, event. příštítná tělíska, imunodefekty. Často se stává, že se dítě s tímto syndromem narodí zdravým rodičům, ale přitom jeden z nich je asymptomatický nositel parciální delece (částečného chybění) 22. chromozomu. Znamená to, že ne vždy přítomnost této chromozomální aberace bude mít plně rozvinutou kliniku. U tohoto syndromu je možná cílená molekulárně genetická diagnostika.

Jako další skupina geneticky podmíněných onemocnění spojených s poruchou funkce a vývoje srdce jsou monogenně dědičná onemocnění.V dnešní době známe více než 50 kardiologických onemocnění, za která jsou zodpovědné mutace v jednom genu, a metody molekulární diagnostiky už nejsou jenom součástí „akademické kardiologie“. Molekulární diagnostika stále více infiltruje do běžné praxe klinických kardiologů.

Do této skupiny patří celá řada onemocnění spojených s tolik obáváným náhlým úmrtím v mladém věku. Většina těchto nemocí jsou dědičné tzv. dominantně, což znamená, že jejich děti a ostatní pokrevní příbuzní mají 50% riziko stejného onemocnění.

Nejčastější onemocnění jsou kardiomyopatie (porucha struktury a funkce srdečního svalu). Frekvence výskytu tzv. hypertrofické kardiomyopatie je 1:500. To znamená, že v naší republice je přibližně 20 000 lidí s tímto onemocněním a řada z nich o tomto onemocnění neví, protože často se stává, že prvním příznakem onemocnění je náhlé úmrtí. Jde o nejčastější monogenně dědičné kardiologické onemocnění a je nejčastější příčinou náhlé kardiální smrti u děti a adolescentů. Geneticky je to velice heterogenní skupina onemocnění, za posledních 10 let bylo identifikováno 19 genů, mutace v těchto genech vede také k značné rozmanitosti klinických projevů. Navíc mnoho rodin má unikátní mutace, a to ještě více ztěžuje molekulární diagnostiku tohoto onemocnění. V naší republice je možné provést genetické testování 3 genů, které jsou nejčastěji zodpovědny za toto onemocnění.

Další onemocnění této skupiny je syndrom dlouhého QT (LQT). Je to skupina onemocnění vyznačující se poruchou srdečního rytmu. Nejzávažnější komlikací je náhlé úmrtí. Je známá celá řada genů zodpovědných za tento syndrom, 4 nejčastější geny spojené s LQT jsme schopni vyšetřovat i v naší republice.

V poslední době získal určitou publicitu Marfanův syndrom. Je to onemocnění, kterým trpěl například Niccolo Paganini, Sergej Rachmaninov, Robert Johnson a diskutuje se, že také Abraham Lincoln – u něj diagnóza nemohla být potvrzena DNA analýzou, protože příbuzní nesouhlasili s testováním. Majitelka stříbrné olympijské medaile v ženském volejbalu Flo Hyman zemřela náhle během zápasu na disekci aorty (prasklá aorta), měla diagnózu Marfanův syndrom. Autor rokového muzikálu Rent Jonathan Larson den před zahájením muzikálu na Broadwayi zemřel na stejnou příčinu.

Marfanův syndrom je dědičné onemocnění spojené s poruchou pojiva. Příčinou je genetická mutace, která je buď zděděná po rodičích (v 75 % případech), nebo nově vzniklá u konkrétního jedince. Dědičnost Marfanova syndromu je autosomálně dominantní, tj. pro potomky nemocného je 50% riziko, že můžou mít stejné onemocnění.

Nejčastější molekulárně genetická příčina Marfanova syndromu je mutace v FBN1 genů kódující glykoprotein fibrilin1 (umístěný na chromozomu číslo 15). V současné době je známých více než 600 mutací FBN1 genu zodpovědných za toto onemocnění. Klinická diagnostika Marfanova syndromu může být složitá, protože kombinace příznaků a jejich závažnosti je rozmanitá. Syndrom nabízí velké množství klinických variabilit nejen mezi jednotlivými nemocnými, ale dokonce i v rámci jedné rodiny, která nese shodnou mutaci. Syndrom nejvíce postihuje tkáně, v nichž pojivo hraje významnou roli – aortu, skelet, oči a durální vak. Nejzávažnější příznaky Marfanova syndromu jsou spojeny s postižením srdce a aorty. Zákeřnost onemocnění tkví v tom, že nemocný si nemusí být svého postižení vědom. Existuje více než 30 klinických projevů, které jsou různě spojeny se syndromem. Co však nemocného přímo ohrožuje na životě, a to zejména v mladém věku kolem 20 let nebo v průběhu těhotenství,

je postižení krevních cév, zejména aorty. Toto závažné postižení se projevuje dilatací aorty a závažné je zejména proto, že progreduje a může dojít k ruptuře dilatované aorty s následkem šokového stavu a smrti. Pro Marfanův syndrom doposud neexistuje žádná kauzální léčba. Zlepšení zdravotního stavu pro pacienta s MS je velice omezené a vyléčení není možné.

Vyvstává otázka, jak nám může pomoci v prevenci kupříkladu náhlé kardiální smrti informace, že pacient je nositelem mutace v KCNQ1 genu. Jednak je tímto potvrzena diagnóza maligní arytmie na úrovní genové, jednak má tato informace zásadní význam pro příbuzné nemocného. Potvrzením nebo vyloučením stejné mutace u pokrevního příbuzného je možné určit, zda bude ohrožen stejným problémem nebo nikoliv a zvolit buď cílenou prevenci, nebo se vyhnout zbytečným preventivním opatřením, či dokonce iatrogennímu poškození. Dále je možné při plánování potomků provést prenatální diagnostiku závažných, život ohrožujících nemocí a v posledních letech i v naší republice je možná preimplantační genetická diagnostika – genetické testování embryí po fertilizaci in vitro. V rámci cyklu in vitro fertilizace se 3. den embryonálního vývoje odebírají 1–2 buňky, provádí vyšetření na sledovanou patologii a je možné vybrat k transferu do dělohy „zdravé“ ebmbryo. Takto se vyhneme umělému přerušení gravidity u později diagnostikovaného postižení plodu anebo narození dítěte se závažnou chorobou nebo anomálií.

Dosud jsme popisovali skupiny kardiologických onemocnění s přesně definovanou etiologií – buď změnami na chromozomech, nebo na jednotlivých genech. U velké částí těchto chorob a vývojových vad je možné přesně určit genetický podklad, tj. zjistit genovou mutaci nebo chromozomální aberaci. Existuje několik tisíc nemocí, které můžeme diagnostikovat pomocí genetických vyšetření. Jedná se ale většinou o nemoci vzácné, které se projeví u jednoho jedince na desetitisíce zdravých. Oproti tomu u polygenně dědičných onemocnění, jako je ateroskleróza, ischemická choroba srdeční (ICHS), infarkt myokardu nebo hypertenze, takové možnosti většinou nemáme. V etiopatogeneze ICHS je možno genetické faktory rozdělit do dvou skupin: geny kauzální a geny s malým účinkem. První skupina genů – kauzální – je příčinou vzniku onemocnění jenom ve velmi malém procentu případů, kde jedna konkrétní mutace je zodpovědná za vývoj choroby. U druhé, mnohem častější skupiny se na vývoji onemocnění podílí celá řada genů a na tvorbu fenotypu každý z nich přispívá jenom malou částí. Vývoj onemocnění koronárních tepen je daný interakcí několika skupin genů zodpovědných za lipoproteinový metabolismus, hemokoagulaci, zánětlivé faktory a celou řadu dalších biochemických pochodů v našem organismu. Jakákoliv změna v těchto genech může vést k alteraci syntézy důležitých proteinů, na druhé straně jedna mutace nebo jeden polymorfismus onemocnění nevyvolá. Ve hře jsou další faktory jako hypertenze, diabetes, obezita, které samy o sobě jsou opět podmíněny polygenně. Další roli hraje interakce genových změn s enviromentálními faktory, mezi které ve vzniku ICHS

patří zejména kouření, deficit pohybové aktivity, nesprávné stravování, permanentní stres. Objasnění této interakce je velmi důležité. Jsou známy případy, kdy kuřák několika desítek cigaret denně infarkt myokardu nedostane a zemře ve vysokém věku na nekardiologické onemocnění. Na druhé straně jsou zapřísáhlí nekuřáci, kteří se celý život snaží žít „zdravě", a potká je infarkt v relativně mladém věku. U této druhé skupiny v rodinné anamnéze téměř vždy zjišťujeme, že v příbuzenstvu několik členů rodiny zemřelo na onemocnění koronárních tepen. Je jasné, že ve vzniku těchto často se vyskytujících nemocí existují určité genetické faktory, nejčastěji to je již zmíněný výskyt mnoha genů s „malým" účinkem. Avšak i u infarktu myokardu a ICHS jsou případy s tak zvaným autozomálně dominantním typem dědičnosti. Jsou rodiny, kde onemocnění koronárních artérií se vyskytuje v několika generacích, a to zejména u mužů do věku 50 let.

Na celém světě probíhá několik tisíc studií propojujících genetické objevy s léčbou kardiologických onemocnění. Jenom u infarktu myokardu a koronární choroby srdce téměř 5 000 studií analyzuje kandidátní geny těchto onemocnění. Výsledky těchto studií jsou často kontroverzní. Stává se, že výsledek jednoho týmu se zásadně liší od nálezů jiné skupiny. Hlavní příčinou těchto neshod jsou malé soubory pacientů a zdravých kontrol, špatný výběr kontrolní skupiny a nepřesně stanovená kritéria pro sledované nemocné anebo malý počet vyšetřovaných markerů. Další faktor, který vede k neshodným názorům a ztěžuje identifikaci genetických variant je velké množství předpokládaných kandidátních genů a „nevýhodných" polymorfismů. Navzdory tisícům studií s kontroverzními výsledky je už publikováno mnoho kandidátních genů pro kardiovaskulární onemocnění. Identifikováno je nejméně 192 polymorfismů v 102 genech, které je možné relevantně asociovat s rizikem výskytu infarktu myokardu a koronární choroby srdeční. Ateroskleróza a onemocnění věnčitých tepen je komplexní onemocnění. Mnoho genů a mnoho enviromentálních faktorů se zúčastňuje v etiopatogeneze těchto nemocí. Předpokládá se, že zúčastněných genů je 500–800. Ve volbě analyzovaných genů se vychází z patogenetických mechanismů onemocnění koronárních artérií. Řada studií se zabývá zkoumáním renin-angiotenzinového systému, lipidového metabolismu, zánětlivých faktorů a hemokoagulace. Je sestaven HapMap katalog – jakýsi seznam častých genetických variant vyskytujících se u lidí. HapMap katalog popisuje, jaké jsou tyto varianty, kde se vyskytují v našem genomu a jak jsou distribuovány v populacích různých světadílů. Mezinárodní HapMap projekt nepřiřazuje specifické genetické varianty k určitému onemocnění, spíše upozorňuje na vazby různých variant s rizikem nejčastějších onemocnění a s předpokládanou reakcí na léčbu. Současný pokrok molekulární a celulární biologie umožňuje vyvinout stále efektivnější kardiovaskulární léky, avšak stále ještě u řady onemocnění jako u aterosklerózy periferních artérií, ischemické choroby srdce nebo restenózy po angioplastice či u okluze vaskulárních graftů neexistuje kauzální terapie.

Nové možnosti i přes její značnou limitaci nastiňuje genová terapie. Pod pojem genová terapie můžeme zahrnout všechny postupy, které využívají přenosu genetického materiálu do buněk pacienta k léčebným účelům. I když se původně uvažovalo především o jejím využití při léčbě vrozených chorob, většina probíhajících klinických studií se zaměřuje na choroby získané. Mezi nimi dominují zhoubné nádory, ale intenzivně se její postupy zavádějí i u jiných chorob a také při léčbě kardiovaskulárních nemocí. Jejím cílem v kardiologii je obnovení funkce nebo tkání včetně cév. V kardiologii se genová terapie zaměřuje na tři hlavní oblasti: na novotvorbu cév, na obnovení funkce u srdečního selhání a na snahu zabránit reokluzi po provedené perkutánní transluminální intervenci. Gen, který se přenáší, se nazývá transgen. Transfer DNA do somatických buněk se provádí pomocí zvláštních přenašečů, nazývaných vektory.

K přenosu se používají buď fyzikální a chemické metody, nebo se přenos uskutečňuje pomocí virových vektorů. Mezi fyzikální metody patří vpravení nahé DNA – plazmidů obsahujících transgen. U chemických metod se používá vazba různých molekul na DNA, které usnadňují transdukci. Jedna z takových metod je lipofekce, kdy jsou přenašečem částice lipidů (liposomy), které splývají s buněčnou membránou, vnikají do buňky a po degradaci v lysosomech se DNA uvolňuje, přesunuje do jádra, kde se může integrovat s buněčným genomem. Užívají se ale i další látky umožňující vazbou na specifické receptory vstup přenášené DNA. Nevýhodou fyzikálních a chemických metod je nízká účinnost transdukce a menší pravděpodobnost, že dojde k integraci do buněčného genomu. Výhodou je, že chybí limitace velikosti přenášené DNA.

Nejužívanější metodou transdukce je v současnosti užití defektních virových vektorů. Využívá se schopnost virů pronikat do buněk; jejich účinnost v přenesení genetického materiálu do buňky je tedy vysoká. Proces spojení transgenu s virovým genetickým materiálem se nazývá rekombinace. Rekombinovaný genom je vložen do virového obalu. Virové vektory jsou připravovány ve speciálních buněčných liniích, aby nebyly schopny samostatné replikace. Nevýhodou virových vektorů je jejich nízká schopnost pojmout větší molekuly DNA, dále imunogennost některých virových faktorů, zkracující dobu exprese a snižující účinnost tohoto způsobu transferu. S naprostou jistotou nelze vyloučit ani možná biologická rizika, která by s sebou vpravení virů mohla přinést.

První pokus využití genové terapie kardiovaskulárních onemocnění popsal Isner už v roce 1994, v léčbě onemocnění periferních artérií použil VEGF (vascular endotheline growth factor). Později bylo testováno použití různých potencionálních angiogenních růstových faktorů v léčbě ischemické choroby srdce a periferních cév – zejména rekombinantní růstový faktor pro fibroblasty (recombinant fibroblast growth factor, rFGF) a jaterní růstový faktor (HGF). V řadě randomizovaných studií je popisováno zlepšení klinických symptomů po genové terapii. Výsledky první randomizované, zaslepené, placebem kontrolované studie AGENT (Angiogenic GENe Therapy trial) byly prezentovány v r. 2001.

Kromě studií zabývajících se genovou terapií u angioneogeneze existuje řada dalších bádání zaměřených na konverzi myocytů komorového myokardu do buněk převodního systému srdce pomocí genu kódujícího kaliový kanál nebo pomocí přenosu genu pro NO-syntetázu, kde už byly prokázány slibné účinky v prevenci restenózy. Od podávání rekombinantního inhibitoru tkáňového faktoru se očekává snížení intimální hyperplazie po PTCA.

První úspěšný pokus o genovou terapii srdečního selhání přinesla studie, při níž byl pacientům postiženým těžkým systolickým selháním podáván gen zajišťující upregulaci enzymu, který řídí kontrakce a relaxaci myokardu. Bylo zaznamenáno snížení symptomů, funkčního statutu a komorových objemů.

Ačkoliv u některých pacientů byla již genová terapie úspěšně použita, stále se jedná spíše o experimentální terapii, která s sebou může nést řadu vedlejších efektů.

Literatura u autorky.

Redakci Universitas došlo

pokračování ze str. 27

Alena Křížová a kol. **Ikonografické prameny ke studiu tradiční kultury.** Masarykova univerzita Brno, 2011

Masaryk University. Room for Opportunities. Masarykova univerzita Brno, 2011

School and Health. **Health education: Czech-Slovak experiences.** Masarykova univerzita Brno, 2011

Tamara Vaňková, Jiří Procházka, Denisa Denglerová. **Adaptivní test COMPACT.** Masarykova univerzita Brno 2012

Bibliografie Rudolfa Šrámka za léta 1956–2008. Jana Marie Tušková-Ivana Kolářová. Masarykova univerzita Brno, 2008

Marie Blahutková a kol. **Zvedni se a běž.** Masarykova univerzita Brno, 2008

Marie Blahutková a kol. **Psychomotorická terapie.** Masarykova univerzita Brno, 2008

Ladislav Blažek, Milan Figurka a kol. **Analýza regionálních a mikroekonomických aspektů konkurenceschopnosti.** Masarykova univerzita Brno, 2008

Fifteen-Year-Olds in Brno. A Slice of Longitudinal Self-Reports. Stanislav Ježek, Lenka Lacinová (Eds.). Masaryk University Brno, 2008

Marta Goňcová a kol. **Evropa 21. století: rozmanitost a soudržnost?** Masarykova univerzita Brno, 2008

Dalibor Havel. **Listinné písmo v českých zemích na přelomu 13. a 14. století.** Masarykova univerzita Brno, 2008

Zdeňka Kubíková, Barbora Zuchová a kol. **Metodický materiál k výuce první pomoci na gymnáziích v Jihomoravském kraji.** Masarykova univerzita Brno, 2008

Methoden der Sprachlehr- und Sprachlernforschung. Band 1. Beispiele aus dem Bereich des Deutschen als Fremdsprache in Tschechien. Věra Janíková, Brigitte Sorbet (Hrsg.). Masarykova univerzita Brno, 2008

pokračování na str. 75