



# Polymorfismy genů krevních destiček, aterotrombóza a žilní tromboembolismus



doc. MUDr. Tomáš Kvasnička, CSc

**Trombotické Centrum**

ÚLBDL, VFN a 1. LF UK

České kardiologické dny, Praha, 25.11.2015

# Aterotrombóza

- je specifická pro „moderního“ člověka
- je to nejčastější smrtící choroba: více než polovina naší populace umírá na aterotrombotické komplikace (v ČR cca 200 osob denně)
- je to choroba výrazně zhoršující prognózu

# Formy trombogeneze

- arteriální systém: prim hrají krevní destičky
- žilní systém: aktivace hemokoagulace a tvorba fibrinu

Žilní tromboembolismus (VTE) a aterosklerotický proces mají mnohé společné determinanty - metaanalýza výsledků provedených klinických studií

(Circulation 2008; 117: 93-102, Lancet 2007; 370:1773-1779 ).

# Asociace VTE a atherotrombózy

u osob po prodělané VTE narůstá riziko následného kardiovaskulárního onemocnění (KVO):

O.R. 1,2 pro vznik infarktu myokardu (< 40 let až O.R. 3,9), O.R. 1,3 pro iktus

O.R. 2,3 pro vznik plátů v karotidách (*Circulation 2008; Blood 2009*)

Rizik. f. spojené s KVO mají zase vztah k vzniku VTE (*Eur J Internal Med 2008; J Thromb Haemost 2006*)

Zvýšené plasmatické hladiny fibrinogenu, FVII a FVIII → zvýšené riziko KVO. (*Meade T. et al.: Lancet, 1996*)

FVLeiden, FII – zvyšují riziko atero (*J Vasc Interv Radiol. 2009*)

TF: iniciátor koagulační kaskády je zvýšen u různých stádií aterosklerotický lézí (*Atherosclerosis, 2009*)

V patobiologii žilní trombogeneze mohou uplatňovat i polymorfismy destiček, spojované nejen s jejich vyšší aktivitou (*Circulation 2003*); ale i s výskytem infarktu myokardu (*Hum Mutat 2008*)

## Hemostatický syst. - modulátor aterosklerózy

- Vzájemné ovlivňování koagulačního a „zánětlivého“ systému a jejich propojenost je patrná během procesu aterosklerózy
- Krevní destičky a koagulační systém jsou důležitými faktory jak aterogeneze tak i aterotrombózy
- Hemostatický systém je významným faktorem v cévním systému a může ovlivnit molekulární a buněčné složení cévní stěny a pravděpodobně i aterosklerotického plátu

# Složky koagulačního systému

Proaterotrombotické	Antiaterotrombotické
Fibrinogen, Fibrin	Inhibitor cesty tkáňového faktoru (TFPI)
Faktor XI	Protein C
Faktor XII	Protein S
PAI-1 /inhibitor plasminového aktivátoru)	Trombomodulin
	Annexin V

## **Aktivace trombocytů x aterotrombóza**

Zcela zásadní úlohu v aterotrombotické kaskádě má proces aktivace trombocytů.

Je více než 70 agonistů schopných aktivovat trombocyty.

Výsledkem je změna povrchových receptorů IIb/IIIa do aktivní formy → ↑ schopnost spojovat pomocí fibrinogenu destičky mezi sebou → trombus.

# Destičkové polymorfismy x aterotrombogeneze

- V České republice byla zjištěna 10 – 40 % frekvence testovaných polymorfismů destiček, které jsou asociovány s aterotrombogenezí, v populaci zdravých osob (Kvasnička et al., Cor et Vasa, 2009)
- Studie MEGA: Mutace GP-VI 13254 T > C souvisí s vyšším výskytem KVO i TEN (Bezemer et al.: JAMA, 2008)

**Dnes tedy není pochyb o významné úloze krevních destiček v patogenezi arteriálních trombů.**

**Nelze ale vyloučit, že v patobiologii obou trombotických procesů, tedy i v případě VTE, mohou hrát roli i polymorfismy krevních destiček, které byly dosud spojovány jen s arteriální trombogenezí.**



## **Asociace polymorfismů genů krevních destiček spojených s aterotrombózou u pacientů s žilním tromboembolismem (IGA MZ ČR NT 11176-5/2010)**

- U pacientů s VTE dispensarizovaných v Trombotickém centru ÚLBLD VFN v Praze 2 (dále TC) byl sledován výskyt polymorfismů krevních destiček, které se dávají do souvislosti se zvýšeným rizikem vzniku kardiovaskulárních onemocnění (KVO) aterosklerotického původu.
- Byly vyšetřovány polymorfismy destičkových receptorů P2Y<sub>12</sub> (rs2046934, rs6785930), GPIa (rs1126643), GP IIIa (rs5918), GP VI (rs1613662) a PAR-1 (rs168753), rozdíly v genech kódující cyklooxygenázu 1 (COX-1; rs10306114) a destičkový endotheliální agregační receptor 1 (PEAR1 (rs41299597, rs11264579, rs2768759).
- Vyšetření byla prováděna pomocí robotické izolace DNA a s následnou amplifikací PCR a analýzou křivky tání konkrétních fluorescenčních hybridizačních sond.

## **Asociace polymorfismů genů krevních destiček spojených s aterotrombózou u pacientů s žilním tromboembolismem**

- Pro zajištění nejméně 80% síly asociační studie bylo během 5 let výzkumu (2010 – 2014) nutné získat údaje od více než 2500 osob s VTE (20 - 65 let)
- K vyjádření vztahu mezi genotypem a onemocněním byla využita tzv. „case-control“ (asociační studie)
- Významnost rozdílů byla hodnocena pomocí chi-square testu, Fischer exact testu, síly testu a dalších statistických testů
- Odds ratio (O.R.) s 95% konfidenčním intervalem bylo využito ke stanovení relativního rizika ve vztahu k onemocnění

## **Asociace polymorfismů genů krevních destiček spojených s aterotrombózou u pacientů s žilním tromboembolismem**

- U pacientů byly dále hledány ještě další asociace mezi výskytem testovaných polymorfismů a lokalizací VTE (distální, proximální žilní trombóza a plicní embolie), s rekurencí VTE a také zda VTE byla spontánní nebo vyprovokovaná zevním faktorem
- Asociační studie byla rozšířena i na vztahy zjištěných polymorfismů k výskytu některých základních rizikových faktorů KVO a ve skupině nemocných s VTE byla vztažena k rodinné anamnéze případného výskytu IM a iCMP probandů

**Hypotéza:** Vzhledem k výše uvedeným vztahům mezi VTE a KVO aterosklerotického původu je pravd. větší výskyt některých testovaných destičkových polymorfismů i u pacientů s prodělanou VTE.

## **Asociace polymorfismů genů krevních destiček spojených s aterotrombózou u pacientů s žilním tromboembolismem**

- Klinická část studie: specializované ambulantní části TC ÚLBD VFN
- Laboratorní část studie: Laboratoře TC a CHL ÚLBD VFN
- Bylo provedeno genetické testování u celkem 2500 pacientů registrovaných v Trombotickém centru VFN v Praze s verifikovanou VTE (DUZ, scan, ACT)
- Ke statistickému hodnocení: skupina 2369 pacientů (dále selektováni dle pozitivní rodinné anamnézy IM nebo iCMP (1. linie příbuzenstva)
- Kontrolní skupina: n = 1460 anonymní zdraví dárce krve (věková adjustace), bez osobní anamnézy VTE

## Asociace polymorfismů genů krevních destiček spojených s aterotrombózou u pacientů s žilním tromboembolismem

- **Metody**
- Všechna vyšetření byla schválena Etickou komisí 1. LF UK VFN v Praze
- Všichni vyšetřovaní jedinci byli evropského původu a pocházeli převážně z regionu Prahy a Středočeského kraje
- Seznam zkoumaných polymorfismů (SNP):
  - GPVI (rs1613662)
  - P2Y12 (rs2046934, rs6785930)
  - GPIIIa (rs5918), GPIa (rs1126643)
  - COX-1 (rs10306114)
  - PAR-1 (rs168753)
  - PEAR- 1 (rs41299597, rs11264579, rs2768759)

## Asociace polymorfismů genů krevních destiček spojených s aterotrombózou u pacientů s žilním tromboembolismem

- **Genetické testy.** Genomová DNA (deoxyribonukleová kyselina) byla extrahována z leukocytů periferní krve a izolována pomocí MagNA Pure LC Nucleic Acid Extraction system™ se soupravou MagNA Pure DNA Isolation Kit I™ (vše Roche Diagnostics, Mannheim, Německo) podle návodu výrobce. Sledované mutace byly stanoveny pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) následované analýzou křivky tání se specifickými fluorescenčně značenými hybridizačními sondami v procesu FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer). Vyšetření bylo provedeno na přístroji LightCycler® 480 System s použitím kitů LC® 480 Genotyping Master (vše Roche Diagnostics, Mannheim, Německo). Sekvenčně specifické primery a fluorescenčně značené sondy byly navrženy ve spolupráci s firmou TIB MOLBIOL (Berlín, Německo). Primery byly použity v 0,4 μM koncentraci a fluorescenční sondy v 0,1 μM, resp. 0,3 μM koncentraci. Reakce proběhla v prostředí Mg<sup>2+</sup> kationtů.
- **Statistické metody.** Chí kvadrát test byl použit pro určení odchylky od Hardy-Weinbergovy rovnováhy ( $p > 0,05$ ) a rozdíly v genotypech a alelách mezi pacienty s VTE a kontrolní skupinou. Fisherův exaktní test byl použit v případech nízkého zastoupení homozygotních mutací. Logistický regresní model byl použit k odhadu míry pravděpodobnosti (OR). Interval 95% spolehlivosti byl kalkulován metodou dle Walda. Jako statisticky významné byly považovány p-hodnoty  $< 0,05$ . K výpočtu byl použit statistický program SAS, verze 9.2 (SAS Institute, NC, USA), s nástrojem pro populační genetiku.

<b>P2Y12: haplotyp H1/H2, rs2046934</b>	
<b>Primery</b>	5'-ATTTATCTAAATATCTTTTACACgAA-3' 5'-AAATAAAATATAggTTATTACCACA-3'
<b>Sondy</b>	5'-AAAAGATTACAAACgTCATTTCAA-FL-3' 5'-LCRed640-TTCCCAAgATgTAgATgCCATATAgCA-PH-3'
<b>P2Y12: 32C&gt;T, rs6785930</b>	
<b>Primery</b>	5'-AgCAATAATAACTACCTTAaggCT-3' 5'-gAAgATCAgAAATgACTgTgTTC-3'
<b>Sondy</b>	5'-CgCAGAggTgAgATTgTCg-FL-3' 5'-LCRed640-CggCTTgCATTTCTTgTTggTTACCTAgAg-PH-3'
<b>GP6: Ser219Pro, rs1613662</b>	
<b>Primery</b>	5'-CAAATCTgTgAAAgAACCAACT-3' 5'-gATTTCCCAggAACCTCTgT-3'
<b>Sondy</b>	5'-gCACCAGAAAgACCCTgCAGAACCT-FL-3' 5'-LCRed640-CCTgCTACCgAggAAggTgg-PH-3'
<b>GPIa: 807C&gt;T, rs1126643</b>	
<b>Primery</b>	5'-AATgATTgTAgCAACATCCC-3' 5'-TTTAACTTTCCCAgCTgCC-3'
<b>Sondy</b>	5'-CTTgCATATTgAATTgCTCCgAAT-FL-3' 5'-LCRed640-TgTTTgTgAggTCCCCACCATATTgg-PH-3'
<b>GPIIIa: HPA-1, Leu59Pro, rs13146272</b>	
<b>Primery</b>	5'-TgCTCCAATgTACggggTAAAC-3' 5'-CTggggCACAgTTATCCTTCAG-3'
<b>Sondy</b>	5'-gACTTCTCTTTgggCTCCTgTCTTACAgg-FL-3' 5'-LCRed640-CCTgCCTCCgggCTCAC -PH-3'
<b>PAR-1: IVS +141G&gt;A, rs168753</b>	
<b>Primery</b>	5'-ggTTCCTgAgAAgAAATgAC-3' 5'-CgTTCACTTTTTACATTTAAgA-LCRed640-TT-3'
<b>Sondy</b>	5'-gATTCTgAAAAATAAAATTAaaaaa-FL-3'
<b>COX-1: -842A&gt;G, rs10306114</b>	
<b>Primery</b>	5'-CCTTCCgATAACTgAgAACCT-3' 5'-TTTCTAgCCCTCAgTATTCTCAT-3'
<b>Sondy</b>	5'-CAATgAgggAATgCACACAAATCTCCTgg-FL-3' 5'-LCRed640-gCAGTgCCCgCATgTAg-PH-3'
<b>PEAR1: S802C, rs41299597</b>	
<b>Primery</b>	5'-gCACTgTTCATTggCTATCg-3' 5'-TATgAgCCAgCCACTCATCTg-3'
<b>Sondy</b>	5'-gACATACTCgCAGCCgTCC-FL-3' 5'-LCRed640-CgCCCgCTgCTgTAAgCCA-PH-3'
<b>PEAR1: rs11264579</b>	
<b>Primery</b>	5'-CCAgAAggAATgAgTgggATC-3' 5'-CCTACACCTCACTCCTgAACTg-3'
<b>Sondy</b>	5'-TggAgTTCCCATCTTTCAAgg-FL-3' 5'-LCRed640-CTAgTTCAGgTgCCACCCCTTCCC-PH-3'
<b>PEAR1: rs2768759</b>	
<b>Primery</b>	5'-TAACTgAgTggTCTgAggCTCT-3' 5'-ATgAgACAgCCATgTgATTAgC-3'
<b>Sondy</b>	5'-CATTATTgCAggAACTgAACgTgA-FL-3'

**Tabulka 1: Základní charakteristiky pacientů s VTE a kontrol**

	<b>Pacienti s ŽTE</b>	<b>Kontrolní skupina</b>
<b>Evropský původ</b> – počet jedinců (%)	2369 (100)	1460 (100)
<b>Muži</b> – počet jedinců (%)	781 (33.0)	910 (62.3)
<b>Ženy</b> – počet jedinců (%)	1588 (67.0)	550 (37.7)

**Věk, roky**

Průměr (SD)	37.4 (12.5)	36.4 (10.2)
Medián	36.0	34.0
Mezikvartilové rozpětí	27.0 - 47.0	27.0 - 44.0

**Váha, kg**

Průměr (SD)	80.6 (18.0)	79.4 (14.6)
Medián	79.0	80.5
Mezikvartilové rozpětí	66.0 - 92.0	70.0 - 89.0

**Výška, cm**

Průměr (SD)	172.2 (9.2)	176.3 (9.0)
Medián	172.0	176.0
Mezikvartilové rozpětí	165.0 - 178.0	170.0 - 183.0

**Index tělesné hmotnosti (BMI), kg/m<sup>2</sup>**

Průměr (SD)	27.0 (5.2)	25.5 (3.7)
Medián	26.4	25.1
Mezikvartilové rozpětí	23.3 - 30.1	22.7 - 27.7

**Systolický krevní tlak, mmHg**

Průměr (SD)	125.6 (19.9)	119.1 (10.9)
Medián	123.0	120.0
Mezikvartilové rozpětí	112.0- 138.0	110.0- 130.0

**Diastolický krevní tlak, mmHg**

Průměr (SD)	78.1 (11.8)	75.6 (8.5)
Medián	78.0	75.0
Mezikvartilové rozpětí	70.0 - 85.0	70.0 - 80.0



**Tabulka 3: Frekvence rizikových alel u pacientů s VTE a kontrol**

Chromozom	Gen	SNP	dbSNP ID	Riziková alela	Frekvence rizikové alely		Odds ratio (95% CI)	Fisher exact test p-hodnota
					Pacienti s ŽTE (n=2369)	Kontrolní skupina (n=1460)		
3q24 -q25	P2Y12: <b>P2RY12</b>	haplotype H1/H2	rs2046934	<b>C</b>	0.157	0.157	1.0010 (0.8818 -1.1364)	<b>1.0000</b>
3q24 -q25	P2Y12: <b>P2RY12</b>	32C>T	rs6785930	<b>T</b>	0.321	0.315	1.0283 (0.9311 -1.1356)	<b>0.5953</b>
19q13.4	GPVI: <b>GP6</b>	Ser219Pro 13254T>C	rs1613662	<b>T</b>	0.880	0.874	1.0574 (0.9192 -1.2163)	<b>0.4509</b>
5q11.2	GPIa: <b>ITGA2</b>	807C>T	rs1126643	<b>T</b>	0.414	0.406	1.0335 (0.9408 -1.1353)	<b>0.5024</b>
17q21.32	GPIIIa: <b>ITGB3</b>	HPA -1 Leu59Pro	rs5918	<b>C</b>	0.140	0.146	0.9542 (0.8366 -1.0883)	<b>0.5007</b>
5q13	PAR -1: <b>F2R</b>	IVS +141G>A	rs168753	<b>A</b>	0.838	0.835	1.0259 (0.9056 -1.1622)	<b>0.7020</b>
9q32 -q33.3	COX -1: <b>PTGS1</b>	-842A>G	rs10306114	<b>G</b>	0.060	0.063	0.9427 (0.7786 -1.1413)	<b>0.5562</b>
1q23.1	PEAR1: <b>PEAR1</b>	Ser802Cys	rs41299597	<b>C</b>	0.038	0.038	0.9971 (0.7841 -1.2680)	<b>1.0000</b>
1q23.1	PEAR1: <b>PEAR1</b>	-	rs11264579	<b>C</b>	0.216	0.209	1.0477 (0.9356 -1.1733)	<b>0.4371</b>
1q23.1	PEAR1: <b>PEAR1</b>	-	rs2768759	<b>C</b>	0.723	0.734	0.9435 (0.8504 -1.0468)	<b>0.2788</b>

**Tabulka 4: Frekvence genotypů u pacientů s VTE a kontrol**

Gen	SNP	dbSNP ID	Riziková alela	Genotyp	Genotypová frekvence (%)		Logistická regrese	
					Pacienti s ŽTE (n=2369)	Kontrolní skupina (n=1460)	Odds ratio (95%CI)	p-hodnota
P2Y12: <b>P2RY12</b>	haplotype H1/H2	rs2046934	<b>C</b>	TT	71.57	71.26	Ref.	<b>0.7776</b>
				TC	25.42	26.06	0.971 (0.836 -1.128)	
				CC	3.01	2.67	1.120 (0.752 -1.668)	
P2Y12: <b>P2RY12</b>	32C>T	rs6785930	<b>T</b>	CC	46.66	46.68	Ref.	<b>0.4656</b>
				CT	42.49	43.66	0.973 (0.848 -1.117)	
				TT	10.86	9.66	1.124 (0.896 -1.410)	
GPVI: <b>GP6</b>	Ser219Pro 13254T>C	rs1613662	<b>T</b>	TT	77.46	76.49	1.174 (0.699 -1.973)	<b>0.7212</b>
				TC	21.06	21.80	1.121 (0.658 -1.908)	
				CC	1.48	1.71	Ref.	
GPIa: <b>ITGA2</b>	807C>T	rs1126643	<b>T</b>	CC	34.55	36.03	Ref.	<b>0.6306</b>
				CT	48.11	46.74	1.074 (0.928 -1.241)	
				TT	17.34	17.23	1.050 (0.867 -1.272)	
GPIIa: <b>ITGB3</b>	HPA -1 Leu59Pro	rs5918	<b>C</b>	TT	74.17	72.67	Ref.	<b>0.3577</b>
				TC	23.64	25.48	0.909 (0.781 -1.058)	
				CC	2.20	1.85	1.163 (0.726 -1.863)	
PAR -1: <b>F2R</b>	IVS +141G>A	rs168753	<b>A</b>	AA	70.31	69.25	0.873 (0.568 -1.341)	<b>0.5173</b>
				AT	27.06	28.49	0.816 (0.526 -1.268)	
				TT	2.63	2.26	Ref.	
COX -1: <b>PTGS1</b>	-842A>G	rs10306114	<b>G</b>	AA	88.43	87.88	Ref.	<b>0.7871</b>
				AG	11.14	11.58	0.957 (0.779 -1.175)	
				GG	0.42	0.55	0.766 (0.301 -1.945)	
PEAR1: <b>PEAR1</b>	Ser802Cys	rs41299597	<b>C</b>	GG	92.65	92.47	Ref.	<b>0.5503</b>
				GC	7.06	7.40	0.952 (0.741 -1.224)	
				CC	0.30	0.14	2.151 (0.447 -10.356)	
PEAR1: <b>PEAR1</b>	-	rs11264579	<b>C</b>	TT	61.2	63.52	Ref.	<b>0.1054</b>
				TC	34.40	31.31	1.140 (0.990 -1.313)	
				CC	4.40	5.16	0.884 (0.649 -1.203)	
PEAR1: <b>PEAR1</b>	-	rs2768759	<b>C</b>	CC	52.49	54.04	0.879 (0.681 -1.134)	<b>0.5414</b>
				AC	39.56	38.77	0.924 (0.712 -1.199)	
				AA	7.95	7.19	Ref.	

**Tabulka 5: Pacienti s VTE a rodinnou anamnézou IM nebo iCMP ve srovnání s kontrolou**

Gen dbSNP ID	Genotypová frekvence (%)						Fisher exact test p-hodnota
	Pacienti s ŽTE a rodinnou anamnézou IM a /nebo iCMP (n=732)			Kontrolní skupina (n=1460)			
P2Y12: <b>P2RY12</b> rs2046934	TT 70.22	TC 26.23	CC 3.55	TT 71.26	TC 26.06	CC 2.67	<b>0.5019</b>
P2Y12: <b>P2RY12</b> rs6785930	CC 47.51	CT 42.27	TT 10.22	CC 46.68	CT 43.66	TT 9.66	<b>0.7945</b>
GPVI: <b>GP6</b> rs1613662	AA 77.73	AG 20.63	GG 1.64	AA 76.49	AG 21.80	GG 1.71	<b>0.8163</b>
GPIa: <b>ITGA2</b> rs1126643	CC 31.09	CT 51.99	TT 16.92	CC 36.03	CT 46.74	TT 17.23	<b>0.0442</b>
GPIIIa: <b>ITGB3</b> rs5918	TT 75.96	TC 21.58	CC 2.46	TT 72.67	TC 25.48	CC 1.85	<b>0.0957</b>
PAR -1: <b>F2R</b> rs168753	AA 70.45	AT 27.09	TT 2.46	AA 69.25	AT 28.49	TT 2.26	<b>0.7520</b>
COX -1: <b>PTGS1</b> rs10306114	AA 90.03	AG 9.56	GG 0.41	AA 87.88	AG 11.58	GG 0.55	<b>0.3560</b>
PEAR1: <b>PEAR1</b> rs41299597	GG 93.15	GC 6.44	CC 0.41	GG 92.47	GC 7.40	CC 0.14	<b>0.3226</b>
PEAR1: <b>PEAR1</b> rs11264579	TT 59.37	TC 36.53	CC 4.10	TT 63.52	TC 31.31	CC 5.16	<b>0.0402</b>
PEAR1: <b>PEAR1</b> rs2768759	CC 53.97	CA 37.67	AA 8.36	CC 54.04	CA 38.77	AA 7.19	<b>0.5924</b>

## **Asociace polymorfismů genů krevních destiček spojených s aterotrombózou u pacientů s žilním tromboembolismem**

### **Výsledky studie**

- Naše výsledky neprokázaly žádný významný rozdíl mezi skupinami, pokud jde o frekvence polymorfismů v genech destiček, které jsou spojovány s jejich funkcí nebo zvýšeným rizikem KVO.
- Navíc, žádné statistické analýzy neprokázaly jakékoliv spojení, buď s alelami, nebo s genotypovými frekvencemi.
- Nebyl zjištěn mezipohlavní rozdíl mezi těmito frekvencemi.
- Pouze v podskupině pacientů s VTE a s rodinnou anamnézou iCMP a/nebo IM (n 732) byly mírně statisticky zvýšené frekvence polymorfních genotypů GPIa (rs1126643) ( $p = 0,0442$ ) a PEAR-1 (rs 1264579) ( $p = 0,0402$ ). Nicméně, frekvence alel nevykazovaly žádné rozdíly. Vypočtené O.R. bylo 1.001, respektive 0,993.

**Asociace polymorfismů genů krevních destiček spojených s aterotrombózou u pacientů s žilním tromboembolismem**

## **Závěr:**

- Výsledky realizovaného projektu ukazují, že sledované polymorfismy krevních destiček, spojované s aterosklerotickými kardiovaskulárními onemocněními (KVO), nehrají žádnou roli jako nezávislé dědičné rizikové faktory v patogenezi žilního tromboembolismu (VTE).

## **Asociace polymorfismů genů krevních destiček spojených s aterotrombózou u pacientů s žilním tromboembolismem**

- Práce navazovala na pilotní studii se souborem (n 1460) „zdravých“ dárců krve, u kterých jsme komplexně sledovali vztahy parametrů zvyšujících riziko VTE a dále zjišťovali frekvenci výskytu vybraných polymorfismů krevních destiček, které jsou spojovány s vyšším rizikem KVO
- Projekt vycházel z mnohaleté tradice a zkušeností pracoviště a navazoval na minulé výzkumné granty
- V oblasti genetiky projekt zvětšil stávající soubor diagnostikovaných pacientů s VTE a doplnil stanovení o další významné geny
- Využití genetických metod v porovnávání jednotlivých studovaných skupin osob umožňuje mnohostranný pohled na studovanou problematiku

<b>Zaměstnanecký poměr</b>	bez konfliktu zájmů
<b>Vlastník / akcionář</b>	bez konfliktu zájmů
<b>Konzultant</b>	Bayer HealthCare, Aspen Pharma
<b>Přednášková činnost</b>	bez konfliktu zájmů
<b>Člen poradních sborů (Advisory boards)</b>	Bayer HealthCare, Boehringer Ingelheim, Pfizer
<b>Podpora výzkumu / granty</b>	IGA MZ ČR NT 11176-5 RVO VFN 64165
<b>Jiné honoráře (klin. studie či registry...)</b>	bez konfliktu zájmů

**Děkuji za  
pozornost**

Doc. MUDr. Tomáš Kvasnička, CSc  
Vedoucí pracoviště:  
Trombotické centrum  
ÚLBLD, VFN a 1. LF UK Praha  
Karlovo nám. 32, Praha 2, 121 11