

## ESC 2017, Kardio 35 Témata: Basic science, genetika

Genetikou se zabývala řada příspěvků, zejména identifikací mutací a navázáním na konkrétní fenotypy, spolu s modelováním onemocnění *in vitro*.

V pondělní odpolední sekci Genetics and gene therapy in cardiovascular diseases prezentoval dr. Ben Jehuda vytvoření kardiomyocytů nesoucích *PRKAG2* mutaci. Fenotyp odpovídající mutaci byl ověřen *in vitro* s pomocí whole cell patchclamp, sledováním pozdních depolarizací, šířením signálu na mikro elektrodovém poli a také zobrazením glykogenových akumulací elektronovou mikroskopií.

S pomocí Crispr/Cas9 systému byla buněčná linie zbavena patogenní mutace. Gen *PRKAG2* byl upraven do běžné formy, fenotyp buněčné linie dále vykazoval normální průběh depolarizace, šíření signálu a upravené buňky neobsahovaly glykogenové shluky. Klinická aplikace ve smyslu úpravy mutace přímo v člověku zatím není reálná, naproti tomu je ideální pro objasnění fenotypu mutace nejasného významu a pro testování specifické léčby.

Další práce prezentovala řešení nepravidelnosti až absence akčních potenciálů u modelu sick sinus syndrome s pomocí ektopické exprese genu *Tbx18*. V animálním modelu bylo možné virovým vnesením genu lokálně zvýšit počet HCN2 iontových kanálů (If). Výsledkem bylo zvýšení frekvence akčních potenciálů, zlepšení odpovědi na isoprenaline a zvýšení stability a pravidelnosti potenciálů. Gen *Tbx18* je tedy jedním z cílů pro vývoj biologické kardiostimulace.

Sekci shrnula dr. McNally, kdy popsala nové možnosti genové editace s pomocí Crispr/Cas, či adenoviry zprostředkávající regulaci exprese jednotlivých genů. Není však možné zajistit jejich 100% cílenost a vyloučit vedlejší efekty na neplánovaných místech genomu. V klinické praxi americká FDA recentně povolila terapii Duchennovy svalové dystrofie, tzv. Exon skipping, umožňující částečné navrácení exprese dystrofinu preparátem Eteplirsen. V Phase III klinického zkoušení jsou další oligonukleotidy pro skipping exonu 45 a 53 ve studii Essence. V těchto studiích však není zatím popsán efekt na stav myokardu, jsou zaměřeny zejména na zachování motorických schopností.

Crispr/Cas systémy pro genovou editaci byly podrobně rozebrány v úterní snídaňové sekci. Efektivní *in vitro* studie mají přínos zejména pro pochopení mechanismů a modelování nemocí. Pro klinické využití technologie jsou limitující četné „off-target“ editace a nemožnost efektivně ovlivnit všechny buňky ve tkáni či orgánu.

Arytmie související s iontovými kanály byla předmětem úterní interaktivní sekce. Byly zde prezentovány jednotlivé případy arytmií, identifikace mutací a současné terapie. Nově mohou ablační strategie hrát důležitou roli u nemocí jako CPVT, či Brugada syndrom, kde byl jejich efekt doposud sporný. Naopak implantace ICD může být u těchto nemocí fatální, zejména pokud ICD terapie a následná adrenergní reakce zvyšují pravděpodobnost arytmiie a další terapie ICD. Závěrem profesor Brugada zdůraznil, že léčba musí být striktně určena fenotypem, tedy symptomatologií, nálezem na EKG, nebo třeba i provokačním testem. Léčbu nelze řídit pouze genotypem, jelikož ne vždy mu odpovídá fenotyp a mutace nemají 100% penetranci.

S nadsázkou byl koncept Biopacemakeru zařazen do sekce leadless stimulačních technologií, profesor Gepstein shrnul vývoj konceptu od diferenciací lidských embryonálních kmenových buněk, přes jejich aplikaci u animálních modelů až k nedávným optostimulačním experimentům. Recentně publikováno vytváření SA Node like pacemakerových buněk, které se dále integrují v srdeční tkáni a tkáň stimuluje (Sprotze et al. Nature Biotech 2017). V animálním modelu však lidské buňky podléhají rychlejšímu rytmu zejména u hlodavců, u prasečího modelu pak neodpovídá lidskému převodní systém. Histologicky je však několika týdenní přežívání buněk prokázáno a po farmakologickém zásahu je akční potenciál lidských buněk zřetelný.

Vyvíjena je dále technologie rodopsinového Na kanálu, která umožňuje stimulaci spouštěnou světlem. (Nussinovitch et al Nature Biotech 2015). Kromě základní stimulace je při vytvoření více myokardiálních oblastí s vneseným rodopsinovým kanálem možná i biventrikulární „resynchronizace“ současnými pulsy, či světelná defibrilace.

Z pohledu genetiky a stem cell technologií lze shrnout, že se zejména do analýzy genotypu a fenotypu zavedla řada vysoce efektivních technologií, jsou realizovány studie s genovým editováním a byly FDA schváleny další gene therapy léky do klinické praxe. Nejsou určeny rutinnímu využití a jejich ekonomická náročnost je enormní.