

Vážené kolegyně a kolegové,

v tomto čísle časopisu se poprvé objevuje nová rubrika, kterou jsme se rozhodli po diskusích ve výboru České kardiologické společnosti a na redakční radě našeho časopisu založit. Má název „Postgraduální vzdělávání“ a chceme v ní publikovat přehledné články ze všech oblastí kardiologie. Syllabus těchto článků byl připraven podle vzdělávacího programu Evropské kardiologické společnosti, upravován bude jednak podle aktuálních potřeb a publikací nových poznatků, jednak podle možností těch, kteří pro Vás články budou připravovat. Cílem je publikovat co nejnovější přehledy užších problematik našeho oboru, které umožní kontinuální vzdělávání všech lékařů, především však těch, kteří se budou připravovat k atestaci z kardiologie. Budeme se tedy snažit, aby v cyklu čtyř roků vznikly texty, které budou obsahovat témata jak z oblastí obecné kardiologie, tak z vysoce specializovaných podoborů. V některém z příštích čísel našeho časopisu bude otištěn plánovaný syllabus; budeme rádi, když přispějete k jeho kvalitě Vašimi názory a nápady. Bylo by vhodné, aby se zkušení kardiologové aktivně přihlásili k tomu, že některé texty z oblastí jim blízkých připraví. Jak již bylo v minulosti uvedeno, bude publikování těchto edukačních textů ČKS honorováno. K tomuto kroku jsme byli donuceni především konkurencí jiných časopisů.

Věřím, že nová rubrika „Postgraduální vzdělávání“ bude kvalitní a bude-li taková, pak může být i oblíbená.

*prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc.,
předseda České kardiologické společnosti*

Genetika v kardiologii

Část I. Historie a evoluce moderní genetiky

Ilga Grochová, Ladislav Groch*

Genprogress s. r. o. Brno, Centrum prenatální diagnostiky s. r. o.,
*I. interní-kardioangiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno, Česká republika

Grochová I, Groch L* (Genprogress s. r. o. Brno, Centrum prenatální diagnostiky s. r. o., *I. interní-kardioangiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno, Česká republika). **Genetika v kardiologii. Část I. Historie a evoluce moderní genetiky.** *Cor Vasa* 2007;49(5):196–201.

Moderní lékařská genetika se jako obor formovala ve 40.–50. letech minulého století. Článek souhrnně pojednává o zlomových genetických objevech: objevu DNA, jako nositelky genetické informace, odhalení struktury DNA, kódování syntézy bílkovin, kompletní identifikace genů v lidském genomu, projektu HapMap, programu ENCODE, projektu GEI, projektu GAIN. Ve druhé polovině článku autoři vysvětlují současnou roli lékařské genetiky v diagnostice, terapii a stanovení prognózy kardiologických onemocnění. Jsou uvedena témata příštích článků pojednávajících o lékařské genetice.

Klíčová slova: Lékařská genetika – Genom – HGP – HapMap – DNA

Grochová I, Groch L* (Genprogress Ltd., Brno, Prenatal Diagnosis Center Ltd., *Department of Internal Medicine-Cardiac Angiology I, St Ann Teaching Hospital, Brno, Czech Republic). **Genetics in cardiology. Part I. The history and evolution of modern genetics.** *Cor Vasa* 2007;49(5):196–201.

As a specialty, current medical genetics began to evolve in the 1940s to 1950s. The paper provides an overview of the milestones in genetics: discovery of DNA as the carrier of genetic information, uncovering of the DNA structure, protein synthesis encoding, complete identification of genes in the human genome, the HapMap project, ENCODE program, GEI project, and GAIN project. In the second part of the paper, the authors explain the role played currently by genetics in the diagnosis, treatment and prognosis of cardiac disease. The topics of future articles addressing medical genetics are given.

Key words: Medical genetics – Genome – HGP – HapMap – DNA

Adresa: MUDr. Ladislav Groch, I. interní-kardioangiologická klinika, FN u sv. Anny, Pekařská 53, 656 21 Brno, Česká republika, e-mail: groch@fnusa.cz

Jakou roli hrají genetické faktory při vzniku kardiovaskulárních onemocnění, a jak aplikovat poznatky molekulární biologie v klinické praxi?

Na tyto otázky se pokusíme odpovědět v sérii čtyř článků, publikovaných v příštích čtyřech číslech *Cor et Vasa*.

Na problematiku genetiky v kardiologii je možné pohlížet z různých aspektů. Rozdělili jsme ji tematicky do čtyř bloků s následujícím obsahem:

- I. Historie a evoluce moderní genetiky
- II. Základní pojmy v genetice, vyšetřovací metody, typy dědičnosti, vrozené srdeční vady, chromosomální aberace
- III. Monogenně dědičná kardiovaskulární onemocnění
- IV. Polygenně podmíněné kardiovaskulární nemoci, možnosti genové terapie v kardiologii

V každém z těchto bloků se budeme snažit zdůraznit informace užitečné pro práci praktického kardiologa.

I. HISTORIE A EVOLUCE MODERNÍ GENETIKY

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.

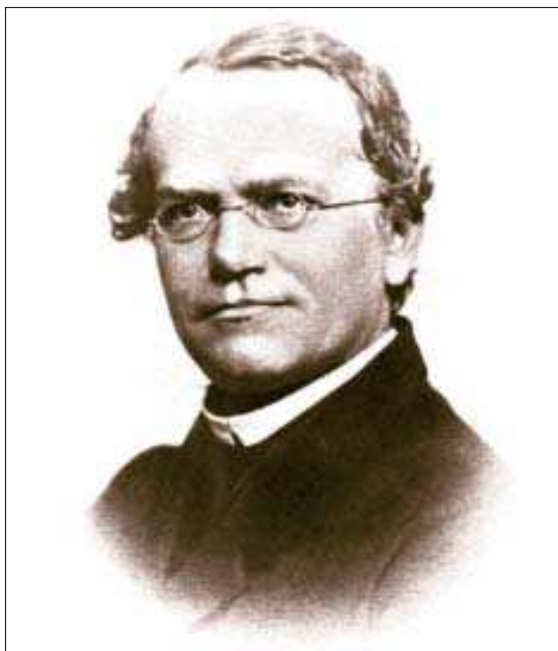
Asi 1 % naší populace má vrozenou chromosomální aberaci, 10 % má monogenně dědičná onemocnění a 80 % populace v průběhu života onemocní některou z multifaktoriálně dědičných nemocí.

Stále více přibývá úzce specializovaných lékařů s vynikajícími znalostmi moderní biologie, bez problémů využívajících těchto poznatků ve své každodenní praxi, k diagnostickým cílům, k odhadnutí prognózy a odezvy na léčbu. Na druhé straně velká část dnešních lékařů absolvovala lékařskou fakultu v době, kdy genetika nebyla zařazena jako předmět, ale byla jednou z kapitol obecné biologie. Obecně bylo například pouze známo, že Downův syndrom je „genetická“

vada. Více se genetickými chorobami zabývali pediatri, protože dětští lékaři byli ti, kteří se setkávali s vrozenými chromosomálními aberacemi a vrozenými vadami u novorozenců. Ostatní lékařské obory slovo genetika či dědičnost téměř vůbec nepoužívaly. To je důvodem, proč bychom chtěli nejdříve širokou kardiologickou veřejnost seznámit se základními historickými mezníky genetiky a se základními pojmy, se kterými tento obor pracuje.

Genetika je poměrně mladý obor, asi polovina důležitých objevů se odehrála až v průběhu našeho aktivního života. Už jako lékaři jsme registrovali zprávy o různých genetických vyšetřovacích metodách, jako je PCR (Polymerase Chain Reaction), o projektu HGP (Human Genome Project), o rozluštění lidského genomu nebo o geneticky upravených rostlinách a klonování. Mnozí z nás pouze tušili, že právě v jeho oboru je většina onemocnění podmíněna geneticky. O důležitých genetických objevech za posledních sto let by se mohla napsat celá kniha, ale připomeneme jenom ty, které nejvíce zasáhly do vývoje genetiky jako oboru.

Od počátku dějin lidstva lidé toužili poznat principy dědičnosti, vlastnosti předávané z generace na generaci. Chtěli pochopit, proč některé děti jsou podobnější jednomu z rodičů, ale jiní zase mají stejnoměrné znaky od obou, nebo proč potomek má vlastnost, kterou neměli jeho rodiče, ale má vzdálený bratranec, nebo měla jeho prababička. Obrat v chápání těchto zákonů dědičnosti měly přinést v roce 1865 publikace augustiánského mnicha J. G. Mendela, který křížením hrachu a sledováním 7 dědičných znaků zjistil, že se nedědí přímo znaky, ale „vlohy“ pro ně. Johan Gregor Mendel (1822–1884) je považován za zakladatele genetiky a Mendelovy zákony dědičnosti dodnes mají význam ve sledování monogenně dědičných chorob (obrázek 1).



Obr. 1 Johan Gregor Mendel, 1822–1884

Přibližně ve stejnou dobu, kdy Mendel a Darwin publikují práce o teoriích dědičnosti, švýcarský chemik Friedrich Miesher v roce 1869 objevil ve spermiích lososa, chirurgických obvazech a v extraktu lymfatických tkání molekulu, ve které identifikoval dusík, fosfor, uhlík a také vodík a kyslík. Nebyl to ale protein, látka byla rozpustná v alkalickém prostředí a nerozpouštěla se ve vodě. Těto molekule dal jméno *nuclein*. Ani Darwin ani Mendel tenkrát netušili, že Miesherův objev je klíčem všeho, co se týče dědičnosti. Jím objevená molekula později dostane jméno *deoxyribonukleová kyselina* – DNA.

Slovo genetika pochází z řeckého slova γεννώ – *genno* – plodím, rodím. Poprvé tento termín použil britský vědec William Bateson na 3. mezinárodní konferenci o rostlinné hybridizaci v roce 1906, tj. 40 let po Mendelových objevech. V roce 1909 dánský botanik Wilhelm Johansen použil termín *gen* jako jednotku mendelovské dědičnosti.

V roce 1911 Thomas Hunt Morgan ukázal, že geny jsou spojeny s chromosomy a jsou jednotkou dědičnosti. V roce 1933 jako první genetik dostal Nobelovu cenu (dodnes genetikové dostali 12 Nobelových cen).

Klíčovým okamžikem byl samozřejmě objev. Jako nositelka genetické informace byla identifikována již v roce 1944 týmem Američana Oswalda T. Averyho. Další poznatky ohledně komplementarity bází přinesl Erwin Chargaff. Na jejich práci navazují James D. Watson a Francis H. Crick (obrázky 2, 3, 4), kteří onoho památného roku 1953 předložili strukturální mo-



Obr. 2 James D. Watson a Francis H. Crick v Cambridge, 50. léta XX. století



Obr. 3 James D. Watson a Francis H. Crick v roce 2003 při oslavách 50. výročí objevu struktury DNA



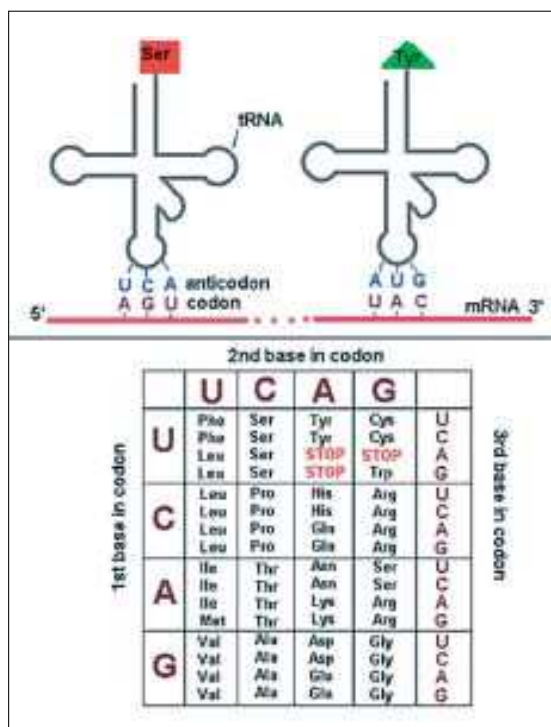
Obr. 4 Publikace objevu struktury DNA v časopise Nature v roce 1953

del dvojšroubovice DNA. Roku 1962 se Watson, Crick a Wilkins dočkali Nobelovy ceny.

Teprve v roce 1955 Joe Hin Tjio určil správný počet chromosomů v jádrech lidských buněk – 46. Předchozích 30 let se všichni domnívali, že lidský karyotyp má 48 chromosomů. Ve stejném roce Arthur Kornberg izoloval DNA polymerázu jako enzym, který je později používán pro všechny druhy rekombinantních technik DNA a pro sekvenování.



Obr. 5 Marshall Nirenberg, objevitel genetického kódu



Obr. 6 Genetický kód – kódování 20 aminokyselin 4 bázemi

Další objev v rámci cytogenetiky přišel v roce 1959 odhalením Jerome Lejeune, že syndrom, kterému říkáme morbus Down (popsal J. L. H. Down v roce 1866) je zapříčiněn trisomií chromosomu č. 21.

Rok 1966 je dalším klíčovým okamžikem – Marshall Nierenberg (obrázek 5), Har Khovane a Severo Ochoa rozluštili, jak jednotlivé sekvence čtyř bází určují sled 20 aminokyselin v syntéze bílkovin (obrázek 6).

V roce 1983 byla objevena PCR (Polymerase Chain Reaction) – technika umožňující amplifikaci (zmnožení) DNA. Metoda, která dramaticky změnila genetický výzkum – podstatou je získání miliardy kopií specifického úseku DNA (Nobelova cena v roce 1986).

V roce 1983 bylo také provedeno první genové zmapování nemoci – použitím DNA polymorfismu bylo zjištěno, že lokus pro autosomálně dominantně dědičné onemocnění Huntingtonovou choreu se nachází na 4. chromosomu, gen byl izolován v roce 1993, dostal název huntingtin, lokus 4p16.3.

V roce 1987 byla sestavena mapa lidského genomu první generace – zakládala se na 400 RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism).

V roce 1990 byl odstartován projekt HGP – Human Genome Project, cílem kterého bylo sestavení genetické a fyzikální mapy lidského genomu a eventuálně determinace sekvencí všech 3,2 miliardy písmen. Projekt byl plánován na 15 let. V roce 1995 byla zkompletizována fyzikální mapa lidského genomu a 25. dubna 2003 v den 50. výročí objevení dvojšroubovice DNA bylo prohlášeno ukončení programu – kompletní sekvenování lidského genomu. Lidský genom se skládá z 3,2 miliardy párů bází, jeho kopírování zabere asi 8 hodin, ale pokud by se tyto báze četly nahlas a s rychlostí 10 bází za vteřinu, trvalo by

čtení 9,5 roku. Těmito 3,2 miliardami bází je však kódováno pouze 20–25 000 genů, význam zbývajících bází není dosud zcela objasněn. Podle výsledků HGP se lidé navzájem shodují zhruba v 99,9 % genetické informace a v 99,5 % ji mají shodnou s neandrtálským člověkem. Ne všechna DNA je tvořena geny; tj. kódujícími úseky. Většina DNA se skládá z dlouhých opakujících se sekvencí – „balastu“, u kterého v současné době není známá funkce. Předpokládá se, že pouze 1,5 % lidské DNA skutečně kóduje syntézu proteinů. Rozluštění lidského genomu znamená v podstatě pouze určení sledu písmen – bází. To je však pouze velmi hrubá informace o lidském genomu. Ještě hodně času a hodně práce bude zapotřebí, aby se objasnilo fungování genomu, jak jednotlivé báze tvoří geny, jak geny tvoří genom, jaký je vztah mezi jednotlivými geny a jak je funkce různých částí genomu koordinována.

V roce 2002 byl odstartován projekt Hap Map Project. Cílem je identifikace genů asociovaných s tak častými chorobami, jako je astma, diabetes, malignity a kardiovaskulární onemocnění. Pokud se Human Genome Project zaměřil na DNA sekvence jednotlivců, tak Hap Map Project je zaměřen na variace v genomu v lidských populacích. Projektu se zúčastnilo 200 vědců z Kanady, Číny, Japonska, Nigérie a Spojených států amerických. Zkoumali se jedinci z populací zmíněných států. Projekt byl rozdělen do dvou fází, první byla uzavřena v říjnu 2005, druhá v říjnu 2006. Po ukončení druhé fáze bylo detekováno více než 17 milionů SNP (Single Nucleotide Polymorphism), ze kterých je více než 40 % polymorfních. Oproti tomu na začátku projektu bylo známo méně než 3 milionů SNP, ze kterých bylo méně než 10 % identifikováno jako polymorfní.

Je sestaven katalog HapMap – jakýsi seznam častých genetických variant, vyskytující se u lidí. Katalog HapMap popisuje, jaké jsou tyto varianty, kde se vyskytují v našem genomu a jak jsou distribuovány v populacích různých světadílů. Mezinárodní projekt HapMap nepřirazuje specifické genetické varianty k určitému onemocnění, spíše upozorňuje na vazby různých variant s rizikem nejčastějších onemocnění a s předpokládanou reakcí na léčbu.

V roce 2003 byl zahájen další výzkumný program: ENCODE (ENCyclopedia Of DNA Elements). Myšlenkou tohoto programu je identifikace a lokalizace všech genů v genomu – protein kódujících a ne-protein kódujících. Geny, které nekódují proteiny, hrají roli v genové regulaci a expresi. ENCODE nám pomůže lépe pochopit souvislosti genomových variací se zdravím lidí.

V roce 2006 byl zahájen projekt GEI – Genes and Environment Initiative. Projekt má za cíl sledovat genetické varianty mezi lidmi ze specifickými onemocněními a snažit se najít nové způsoby monitorování interakce vlivů zevního prostředí a genetických variant ve vývoji onemocnění.

Další iniciativa byla zahájena v loňském roce. Jde o Genetic Association Informatic Network (GAIN), cílem je získat prospěch z genetického výzkumu v diagnostice a terapii pěti nejčastějších onemocnění: kardiovaskulárních chorob, diabetu, astmatu, hypertenze a onkologických onemocnění.

V srpnu 2006 byly publikovány další poznatky o lidském genomu – dvě nezávislé skupiny se zamě-

řily na proměnlivost v počtu kopií genu (CNV – copy number variations). Každý gen v lidské buňce je zastoupen dvěma alelami – od každého z rodičů má jednu alelu. Může se stát, že se jednotlivé alely vyskytují v různém počtu kopií, určitá alela se může buď namnožit genovou duplikací, nebo naopak může zmizet. Projekt se zakládal na sekvenování celých genomů pomocí čipů DNA. Celkem bylo analyzováno 270 genomů vzorku populace Evropy, Asie a Afriky. Tímto postupem se mohly zachytit odlišnosti v DNA, když se porovnávané sekvence lišily minimálně o 1 000 nukleotidů. U každého sledovaného člověka bylo odhaleno v průměru 70 míst CNV. U všech zkoumaných osob bylo prokázáno celkem 1 447 různých míst CNV. Už dříve bylo známo, že změny CNV mohou vést k různým postižením a nemocem, ale variabilní místa má každý z nás. Ve skutečnosti se geneticky daných poruch týkalo přibližně jen 16 % objevených změn CNV. Šlo například o syndromy DiGeorgeho, Angelmanův, Williamsův-Beurenův a Pradera-Williho.

Některé změny CNV se objevují v určitých typech nádorových buněk, například duplikace *n-myc* a *k-ras*, počet kopií těchto dvou onkogenů ovlivňuje reakci na léčbu a délku přežívání u karcinomu pankreatu. CNV také ovlivňují geny související se schopností organismu detoxikovat drogy (geny pro glutathion-S-transferázu, cytochrom P450 a karboxylesterázu). Některé CNV ovlivňují reakci na léčbu nebo na imunologickou odezvu (leukocyte imunoglobulin-like receptor) a také na individuální vnímavost nakažením infekce HIV v různých populacích. V poslední době jsou publikovány práce o CNV, jako doplňující mutaci u pacientů s familiární hypercholesterolemií. Poznatky těchto studií o počtu kopií genu se stanou dobrým základem pro individualizované sekvenování lidského genomu. Pravděpodobně nebude trvat dlouho a budeme schopni získat sekvence našich konkrétních genomů pro potřeby diagnostiky genetických poruch, pro léčbu nejruznějších onemocnění nebo pro jejich prevenci.

Uvedené zlomové objevy a projekty představují nejdůležitější události ve vývoji genetického oboru za posledních 150 let. Za začátek moderní genetiky bychom mohli považovat čtyřicátá a padesátá léta minulého století, kdy byla definována nositelka genetické informace – dvojšroubovice DNA. Od té doby nastal expanzivní vývoj v genetickém výzkumu. Téměř každý den jsou popisovány nové objevy, které krok za krokem prohlubují naše znalosti o patogenezi různých chorob.

Co z uvedeného může použít klinický kardiolog? Je prakticky nemožné, aby každý z nás obsáhl všechny nejnovější poznatky vědy v medicíně. Už tak je obtížné sledovat nové trendy léčení a prevence kardiovaskulárních onemocnění, natož postřehnout, co se odehrává ve výzkumu v tak relativně teoretickém oboru, jako je lékařská genetika.

Je důležité se zorientovat, co konkrétně můžeme aplikovat ve svém oboru a jaké informace je možné brát pouze jako doplnění všeobecného medicínského vzdělání. Velká část z výše popsaných objevů jsou objevy popisné a teoretické a uběhne ještě několik let, než budeme moci podle analýzy genetické výbavy konkrétního člověka určit jeho léčbu a odhadnout průběh onemocnění. 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. Na to, jak obsáhlé jsou objevy v genetice a jak podrobně už známe genetické procesy ve vzniku multifaktoriálně podmíněných onemocnění, jen relativně málo poznatků lze v současné době aplikovat v každodenní klinické praxi.

Nepochybně nejvíce je genetika aplikována v pediatrické praxi, a to zejména v diagnostice vrozených chromosomálních aberací a geneticky podmíněných syndromů spojených ve velké části s výskytem vrozených srdečních vad. Nebo, a to i v dospělých kardiologii, v diagnostice monogenně dědičných onemocnění, jako jsou kardiomyopatie, arytmogenní dysplazie pravé komory, dlouhý syndrom QT, Marfanův syndrom a řada dalších, o kterých se budeme zmiňovat později. Vystává otázka, jak nám může pomoci v prevenci například náhlé kardiální smrti informace, že pacient je nositelem mutace V KCNQ1 genu. Jednak je tím potvrzena diagnóza maligní arytmie na úrovni 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. Zajišťování všech těchto vyšetření u pacientů a u jejich příbuzných je úkolem klinického genetika, úkolem kardiologa je stanovit, kterého pacienta poslat ke klinickému genetikovi. Relativně často se může stát, že genetik nebude mít k dispozici možnost vyšetřit dané onemocnění na úrovni molekulární diagnostiky. Přesto má genetická konzultace zásadní význam: každé genetické vyšetření začíná podrobnou genealogickou analýzou, cílenými dotazy o všech příbuzných ve čtyřech generacích. Pacientům jsou kladeny dotazy, na které klinický kardiolog nemá čas a není zvyklý se ptát. Tímto postupem se dá odhalit, zda nemoc je dědičná nebo získaná, pokud je geneticky podmíněná, zda je podděděná po rodičích nebo vznikla „de novo“. U genetických onemocnění lze určit typ dědičnosti a dosti často i blíže specifikovat diagnózu.

Jeden příklad: pacient s plicní hypertenzí má myopii, „problémy s páteří“, anomální lopatku a je o něco menšího vzrůstu. Na kardiologii je léčen pro dušnost, palpitace, hypercholesterolemii a hypertriglyceridemii. Vzhledem k tomu, že má kongenitální vadu plicních arterií, je odeslán na genetiku. Klinický genetik si všimne krátkých prstů, zejména distálních falang, některých změn v obličeji – hluboce posazených očních bulv, dlouhého bambulovitěho nosu, tedy příznaků, které ostatním lékařům nepřípadají zvláštní, ale pro genetika to jsou drobná „stigmata“. Při cíleně kladených dotazech zjišťuje, že matka pacienta zemřela na nádorové onemocnění, přesně neví jaké, taky měla „křivou postavu“ a problémy se srdíčkem, otec matky postavou zapadal do rodiny, měl něco jako hrb, špatně viděl, říkali, že už jako mladý nezládal

fyzické práce a zemřel na renální selhání. Po kompletizaci fenotypických projevů u pacienta a informací o genealogii byla vyslovena diagnóza: Alagille syndrom – dědičný autosomálně dominantně. Hlavní projevy – vrozená srdeční vada, periferní stenóza pulmonálních arterií, koarktace aorty, defekt komorového septa nebo defekt síňového septa, deformita obratlů, změny skeletu, lopatky, žeber, kratší distální falangy, renální dysplazie, hepatocelulární papilární karcinom thyreoidey, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie. Na základě vyslovené diagnózy byla provedena další vyšetření a diagnostikována malignita, která by sice byla diagnostikována i bez upozornění, že součástí Alagillova syndromu může být i hepatocelulární karcinom, ale pravděpodobně mnohem později. Tímto příkladem chceme ilustrovat, že je důležité při vrozených srdečních vadách pomýšlet i na další případné anomálie.

Nepředpokládáme, že klinický kardiolog se bude snažit o syndromologické zařazení pacientů, ale je důležité odeslat pacienta na správné pracoviště – ke klinickému genetikovi, který má k dispozici rozsáhlé databáze klinických syndromů, vrozených vad a dědičných onemocnění, má k dispozici katalogy dostupných molekulárně genetických vyšetření a může cíleně indikovat genovou analýzu určitého onemocnění. Molekulárně genetická diagnostika v dnešní době ještě není screeningová metoda, která vyšetří celý genom a „možná něco se najde“. Diagnostika DNA je možná pouze na základě přesně stanovené klinické diagnózy nebo alespoň diferenciálně diagnosticky vyselektovaných několika diagnóz. V dnešní době známe více než 50 kardiologických onemocnění, za které 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.

O nejčastějších používaných metodách analýzy DNA, o genetické terminologii, o vrozených srdečních vadách a genech zodpovědných za jejich vznik budeme podrobněji pojednávat v další části našeho cyklu.

LITERATURA

1. Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid. J. D. Watson and F. H. C. Crick. Published in Nature, number 4356 April 25, 1953. Nature 1974;248:765.
2. Rubin GM, Lewis EB. A Brief History of *Drosophila*'s Contributions to Genome Research. Science 2000;287:2216–8.
3. Meselson M, Yuan R. DNA restriction enzyme from *E. coli*. Nature 1968;217:1110–4.
4. A new method for sequencing DNA. Biotechnology 1992;24:99–103.
5. Berget SM, Moore C, Sharp PA. Spliced segments at the 5' terminus of adenovirus 2 late mRNA. Rev Med Virol 2000;10:356–62.
6. Gusella JF, Wexler NS, Conneally PM, et al. A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. Nature 1983;306:234–8.
7. Royer-Pokora B, Kunkel LM, Monaco AP, et al. Cloning the gene for an inherited human disorder—chronic granulomatous disease—on the basis of its chromosomal location. Nature 1986;322:32–8.
8. Donis-Keller H, Green P, Helms C, et al. A genetic linkage map of the human genome. Cell 1987;51:319–37.

9. Weber JL, May PE. Abundant class of human DNA polymorphisms which can be typed using the polymerase chain reaction. *Am J Hum Genet* 1989;44:388–96.
10. Watson JD, Jordan E. The Human Genome Program at the National Institute of Health. *Genomics* 1989;5:654–6.
11. Weissenbach J, Gyapay G, Dib C, et al. A second-generation linkage map of the human genome. *Nature* 1992;359:794–801.
12. NIH, DOE Guidelines Encourage Sharing of Data, Resources Human Genome News. January 1993;4.
13. Collins F, Galas D. A new five – year plan for the U. S. Human Genome Project *Science* 1993;262:43–6.
14. Murray JC, Buetow KH, Weber JL, et al. A comprehensive human linkage map with centimorgan density. Cooperative Human Linkage Center (CHLC). *Science* 1994;265:2049–54.
15. Schuler GD, Boguski MS, Stewart EA, et al. A gene map of the human genome. *Science* 1996;274:540–6.
16. Holtzman NA, Murphy PD, Watson MS, Barr PA. Predictive genetic testing: from basic research to clinical practice. *Science* 1997;278:602–5.
17. Venter JC, Smith HO, Hood L. A new strategy for genome sequencing. *Nature* 1996;381:364–6.
18. Deloukas P, Schuler GD, Gyapay G, et al. A physical map of 30,000 human genes. *Science* 1998;282:744–6.
19. Collins FS, Patrinos A, Joradn E, et al. New goals for the U. S. Human Genome Project 1998–2003. *Science* 1998;282:682–9.
20. Hattori M, Fujiyama A, Taylor TD, et al. The DNA sequence of human chromosome 21. *Nature* 2000;405:311–9.
21. Jonathan K, Pritchard, Nancy J. Cox: The allelic architecture of human disease genes: common disease—common variant ... or not? *Human Molecular Genetics* 2002;11:2417–23.
22. van Asselt KM, Kok HS, van der Schouw YT, et al. Role of Genetic Analyses in Cardiology. Part II: Heritability Estimation for Gene Searching in Multifactorial Diseases. *Circulation* 2006;113:1136–9.
23. Kaynak B, Heydebreck A, Mebus S, et al. Genome-Wide Array Analysis of Normal and Malformed Human Hearts. *Circulation* 2003;107:2467–74.
24. Tchinda J, Lee C. Detecting copy number variation in the human genome using comparative genomic hybridization. *Biotechniques* 2006;41:385, 387, 389.
25. Freeman JL, Perry GH, Feuk L, et al. Copy number variation: New insights in genome diversity. *Genome Res* 2006;16:949–61.

Došlo do redakce 23. 3. 2007

Přijato k otištění 29. 3. 2007

PRESTARIUM®

PRESTARIUM®COMBI

PREDUCTAL®MR

TENAXUM®

Procoralan®5_{mg}

