proLékaře.cz | 25.11.2026

Genetika familiární hypercholesterolemie: aktualizovaná kritéria pro interpretaci variant v genu *LDLR*

Genetics of familial hypercholesterolemia: updated criteria for *LDLR* gene variant interpretation

Lukáš Tichý[1], Kateřina Konečná[2], Tomáš Freiberger[3,4]

[1]Centrum molekulární biologie a genetiky, Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno
[2]Národní centrum pro výzkum biomolekul, Přírodovědecká fakulta MU, Brno
[3]Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno
[4]Ústav klinické imunologie a alergologie LF MU a FN U sv. Anny v Brně

✉ **Mgr. Lukáš Tichý, Ph.D.** | tichy.lukas@fnbrno.cz | www.cmbgt.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 14. 7. 2021
Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii | Accepted 10. 8. 2021

Abstrakt
Familiární hypercholesterolemie je jedno z nejčastějších metabolických onemocnění. Nejčastěji je spojována s patogenními variantami v genu pro LDL-receptorový protein (*LDLR*). Ve veřejných databázích je popsáno již více než 2 700 variant, které byly v tomto genu celosvětově nalezeny. I přes zásadní technologické pokroky v molekulární biologii zůstává stěžejním úkolem interpretace nalezených sekvenčních variant ve vztahu ke konkrétnímu hodnocenému klinickému projevu u konkrétního pacienta. V rámci mezinárodní expertní skupiny byla vypracována kritéria pro hodnocení kauzality sekvenčních variant v genu *LDLR* ve snaze sjednotit rozdílné interpretační algoritmy. Tato kritéria by následně měla být aplikována do klinické a diagnostické praxe.

Klíčová slova: familiární hypercholesterolemie – hodnotící kritéria – *LDLR* – patogenní varianty

Abstract
Familial hypercholesterolemia is one of the most common metabolic diseases. It is mostly associated with pathogenic variants in the *LDLR* gene. Public databases contain more than 3,000 sequence variants that have been reported in this gene worldwide. Despite crucial technological advances in molecular biology, the interpretation of detected sequence variants in relation to the specific evaluated clinical phenotype in a particular patient remains a key task. Within an international expert group, criteria for evaluation of causality of sequence variants in the *LDLR* gene were developed to unify different interpretation algorithms. These criteria should then be applied to the clinical and diagnostic practice.

Key words: evaluation criteria – familial hypercholesterolemia – *LDLR* – pathogenic variants.

Úvod

Familiární hypercholesterolemie (FH) je jedním z nejčastějších dědičných onemocnění člověka. Frekvence heterozygotů v obecné populaci se pohybuje v poměru 1 : 300 [1]. Onemocnění vykazuje autosomálně dominantní dědičnost a primárně je způsobeno patogenními variantami ve třech genech. Nejčastěji se patogenní varianty vyskytují v genu *LDLR* – v ČR byla patogenní varianta v tomto genu nalezena u 22,1 % pacientů s klinickými projevy FH. Druhou nejčastější příčinou je pak patogenní varianta p.(Arg3527Gln) v genu *APOB*, dříve označovaná také jako R3500Q, která se v populaci českých pacientů s FH vyskytuje v 11 % případů [2]. Raritně se v ČR vyskytují i patogenní varianty v třetím z etablovaných genů – *PCSK9*. Celkově se pomocí metod molekulární biologie podařilo nalézt patogenní variantu u 33,2 % pacientů s FH, kteří byli zařazeni do databáze MedPed a splňovali kritéria pro provedení příslušné analýzy.

prolékaře.cz | 25.11.2026

Klinické aspekty a diagnostika familiární hypercholesterolemie jsou velmi precizně zpracovány v příspěvku MUDr. Vaclové v tomto čísle časopisu AtheroReview. Jedním ze zásadních přínosů molekulárně biologického vyšetření je fakt, že znalost kauzální mutace často vede k lepší kompliance k léčbě, zapojení širší rodiny do kaskádovitého skríningu pro zjištění nosičství patogenní varianty/variant a celkově k lepšímu uvědomění si, že hypercholesterolemie je přítomna od narození a představuje závažný problém. Rodiny s identifikovanou mutací pak současně prostřednictvím klinického genetika získají kompletní a kvalifikované genetické poradenství. V neposlední řadě pak konkrétní pozitivní výsledek genetického vyšetření může vést k upřesnění primární diagnózy, případně k identifikaci některé z fenokopií hypercholesterolemie. Příklady těchto případů jsou uvedeny v textu níže. Podrobně jsou přínosy genetického vyšetření zpracovány v stanovisku České společnosti pro aterosklerózu publikovaném v loňském čísle Athero Review [3].

Diagnostika FH je v ČR stále komplikována faktem, že molekulárně genetické vyšetření může být indikováno pouze lékařem odbornosti 208, tedy klinickým genetikem. I přes tyto objektivní komplikace se stále daří zařazovat pacienty do projektu MedPed (Make early Diagnosis to Prevent Early Deaths in medical pedigrees), který již řadu let umožňuje zapojeným pracovištím a potažmo i jejich pacientům profitovat z unikátního propojení biochemických, klinických a genetických dat na jednom místě.

S nástupem technologie masivně paralelního sekvenování, synonymně označované také jako sekvenování nové generace (NGS – Next Generation Sequencing), se díky možnosti sekvenovat prakticky neomezené množství cílových lokusů lidského genomu v jedné reakci daří identifikovat i mutace u pacientů s širším spektrem poruch lipidového metabolizmu – v posledních letech byly v ČR nalezeny mutace např. v genu *LDLRAP1* u rodiny s autosomálně recesivním přenosem hypercholesterolemie [4], v genu *ABCG5* u pacienta se sitosterolemií [5], či v genu *ABCA1* u pacientky s tangierskou nemocí [6].

Stále nicméně platí, že primárním cílem molekulárně biologické diagnostiky je především gen *LDLR*. V současnosti je popsáno více než 2 700 sekvenčních variant tohoto genu [7]. S nástupem NGS se tempo nálezu nových variant výrazně zvýšilo. Globálním problémem však zůstávala/zůstává enormní variabilita při hodnocení kauzality nalezených variant.

Zásadním pokrokem je společný mezinárodní konsenzus a příprava kritérií pro hodnocení kauzality variant v genu *LDLR*. Tato iniciativa primárně vychází z předchozí spolupráce [8] a má za cíl sjednotit a případně umožnit automatické hodnocení kauzality variant v *LDLR* genu tak, aby nedocházelo k rozdílným interpretacím stejných variant. Expertní skupina, která se podílela na přípravě kritérií, je složena z předních expertů v dané problematice a mezi jejími členy jsou zastoupeni jak pracovníci provádějící základní výzkum, tak kliničtí lékaři a také zástupci předních diagnostických laboratoří. Potěšujícím faktem je, že i Česká republika má v této expertní skupině svoje zastoupení. V rámci pilotního projektu, který měl sloužit primárně k validaci navržených hodnotících kritérií, bylo v rámci úzké skupiny kurátorů provedeno hodnocení 54 sekvenčních variant genu *LDLR* [9]. V současnosti je v běhu navazující projekt s ambiciózním plánem provést hodnocení všech sekvenčních variant genu *LDLR*, které jsou k dispozici v databázi ClinVar [7].

V rámci této skupiny byla podrobně rozpracována problematika hodnocení rozdílné kvality funkčních studií, stanoveny příslušné hodnoty mezní zbytkové aktivity LDL-receptorového proteinu, doporučeny vhodné buněčné linie pro funkční studie. Byly definovány hotspoty na základě detailního hodnocení struktury proteinu. Různé typy mutací byly přiřazeny k různě silným kritériím na základě předpokládaného dopadu určitého typu mutace na strukturu a funkci proteinu. V neposlední řadě byla z pohledu klinické genetiky stanovena pravidla pro posuzování míry a vypovídací hodnoty segregací v rodinách s familiární hypercholesterolemií. Ke kultivaci došlo také na poli *in silico* nástrojů a bylo dosaženo konsenzu v podobě použití jednoho společného metaprediktoru. Matematickými modely bylo určeno, jaká je pro familiární hypercholesterolemii maximální možná přípustná frekvence jednotlivých alel v obecné populaci, tyto alely tedy lze považovat při uvažované penetranci choroby za potenciálně patogenní. Díky sdílení dat je pak možné získat interpretovatelné informace i o velmi vzácných sekvenčních variantách, přičemž tohoto by nebylo bez mezinárodní spolupráce možné dosáhnout. Zkrácený přehled výše zmíněných kritérií je uveden v tab. 1 a tab. 2. Po vyhodnocení jednotlivých kritérií je varianta zařazena do jedné z 5 tříd kauzality dle klíče uvedeného v tab. 3.

Familiární hypercholesterolemie zůstává i nadále z pohledu molekulární biologie zajímavým tématem. Důkazem toho je i fakt, že se stala předmětem mezinárodní spolupráce s cílem vytvořit společná jednotná kritéria pro hodnocení kauzality variant v genu *LDLR*. Globální sdílení dat o nalezených variantách umožňuje hodnotit i varianty, které by na národní úrovni bylo nutno klasifikovat jako varianty nejasného významu. V rámci projektu MedPed jsou tato hodnotící kritéria již aktuálně využívána. Postupně pak budou zaváděna do diagnostické praxe a budou vodítkem pro hodnocení sekvenčních variant v genu *LDLR*.

Tato práce byla podpořena grantem Ministerstva zdravotnictví číslo NU20-02-00261.

Literatura

1. Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A et al. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. J Am Coll Cardiol 2020; 75(20): 2553–2566. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.057>.

2. Tichý L, Fajkusová L, Zapletalová P et al. Molecular genetic background of an autosomal dominant hypercholesterolemia in the Czech Republic. Physiol Res 2017; 66(Suppl 1): S47-S54. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.33549/physiolres.933587>.

3. Vrablík M, Bláha V, Cífková R et al. Genetické testování familiární hypercholesterolemie v klinické praxi: stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu. AtheroRev 2020; 5(3): 147–157.

prolékaře.cz | 25.11.2026

Tab. 1 | Kritéria podporující patogenní charakter sekvenčních variant nalezených v genu *LDLR*.
Kritéria jsou genově specifickou adaptací kritérií uvedených v [10]. Upraveno podle [9]

kritéria podporující patogenní charakter nalezené varianty	
kritérium	**popis kritéria**
velmi silná kritéria	
PVS1	Nulová varianta v genu, v němž je ztráta funkce známým mechanizmem účinku. Jedná se o následující typy variant: 1. delece celého genu; 2. delece jednoho nebo více exonů (exony 1–17) vedoucí k posunu čtecího rámce; 3. varianta zavádějící stop kodon nebo varianta vedoucí k posunu čtecího rámce postihující aminokyseliny LDLR-proteinu v pozici ≤ 830 (p.Lys830); 4) varianta v pozici ± 1 nebo 2 v intronu (ovlivnění sestřihu), jež v důsledku vede k posunu čtecího rámce v exonech 1–17; 5. intragenová tandemová duplikace, u níž je prokázáno, že v důsledku vede k posunu čtecího rámce v exonech 1–17. Kritérium nelze uplatnit pro varianty popsané v kritériích PVS1_Strong a PVS1_Moderate.
silná kritéria	
PS1	Záměna aminokyseliny (missense varianta) shodná s totožnou záměnou, která je již klasifikována v databázi ClinVar jako patogenní. Jedná se o varianty, u nichž různé záměny nukleotidu na úrovni DNA vedou ke stejné záměně na úrovni proteinu.
PS2	De novo varianta, která je nalezena u pacienta s familiární hypercholesterolemií s negativní rodinnou anamnézou a potvrzenou maternitou a paternitou.
PS3	U nalezené varianty byla provedena vysoce spolehlivá funkční analýza, podle níž je zbytková aktivita LDL-receptoru < 70 %.
PS4	Varianta byla nalezena u ≥ 10 nepříbuzných pacientů s FH (diagnóza FH musí být stanovena na základě splnění některých z validních klinických kritérií: DLCN, Simon-Broome, MedPed aj). Varianta musí zároveň splňovat kritérium PM2.
PVS1_Strong	Jedná se o jednu z následujících variant: 1. delece jednoho nebo více exonů (exony 1–17), která nevede k posunu čtecího rámce; 2. varianta v pozici ± 1 nebo 2 v intronu (ovlivnění sestřihu), u níž predikce nepředpokládají posun čtecího rámce v exonech 1–17; 3. intragenová tandemová duplikace, u níž se předpokládá, že v důsledku vede k posunu čtecího rámce v exonech 1–17. Kritérium nelze uplatnit pro varianty popsané v kritériích PVS1 a PVS1_Moderate.
PM5_Strong	Missense varianta v kodonu, u kterého jsou známy ≥ 2 další rozdílné missense varianty klasifikované v databázi ClinVar jako patogenní.
PP1_Strong	Varianta segreguje s fenotypem u ≥ 6 informativních meióz v ≥ 1 rodině. Hodnocené případy musí zahrnovat ≥ 2 rodinné příslušníky s hladinou LDL-C > 75. percentil nesoucí posuzovanou variantu.
mírná kritéria	
PM1	Missense varianta v exonu 4, nebo záměna jednoho z 60 vysoce konzervovaných cysteinů (hot spoty). Varianta musí zároveň splňovat kritérium PM2.
PM2	Varianta se v obecné populaci vyskytuje s frekvencí < 0,02 %: PopMax FAF < 0,0002 (0,02 %) v databázi gnomAD.
PM3	Toto kritérium lze použít u varianty nalezené v případě probanda s fenotypem homozygotní FH (definována jako hladina neléčeného LDL-C ≥ 13 mmol/l nebo ≥ 500 mg/dl), u kterého byla nalezena pouze jedna patogenní varianta v genu *LDLR* (v pozici *trans*), *APOB* nebo *PCSK9*. Varianta musí zároveň splňovat kritérium PM2.
PM4	In-frame (bez posunu čtecího rámce) delece/inzerce menší než jeden celý exon, nebo in-frame duplikace celého exonu. Varianta musí zároveň splňovat kritérium PM2.
PM5	Missense varianta ve stejném kodonu jako jiná missense varianta klasifikovaná v databázi ClinVar jako patogenní.
PM6	De novo varianta, která je nalezena u pacienta s familiární hypercholesterolemií s negativní rodinnou anamnézou a potvrzenou paternitou.
PS3_Moderate	U nalezené varianty byla provedena funkční analýza s nižší výpovědní hodnotou s definovaným pozitivním výsledkem (detailně [9]).
PS4_Moderate	Varianta byla nalezena u 6–9 nepříbuzných pacientů s FH (diagnóza FH musí být stanovena na základě splnění některých z validních klinických kritérií (DLCN, Simon-Broome, MedPed aj). Varianta musí zároveň splňovat kritérium PM2.
PP1_Moderate	Varianta segreguje s fenotypem u 4–5 informativních meióz v ≥1 rodině. Hodnocené případy musí zahrnovat ≥2 rodinné příslušníky s hladinou LDL-C > 75. percentil nesoucí posuzovanou variantu.
PVS1_Moderate	Jedná se o jednu z následujících variant: 1. varianta v iniciačním kodonu; 2. delece exonu 18; 3. varianta zavádějící stop kodon nebo působící posun čtecího rámce postihující aminokyseliny LDLR proteinu v pozici > 830 (p.Lys830).
podpůrná kritéria	
PP1	Varianta segreguje s fenotypem u 2–3 informativních meióz v ≥ 1 rodině. Hodnocené případy musí zahrnovat ≥ 1 rodinného příslušníka s hladinou LDL-C > 75. percentil a nesoucího posuzovanou variantu.
PP3	*In silico* nástroje predikují zásadní dopad na gen nebo protein.
PP4	Jakákoliv varianta nalezená u pacienta s FH (diagnóza FH musí být stanovena na základě splnění některých z validních klinických kritérií (DLCN ≥ 6, Simon-Broome (possible/definite), MedPed aj) po vyloučení alternativních příčin vysoké hladiny LDL-C. Varianta musí zároveň splňovat kritérium PM2.
PS3_Supporting	U nalezené varianty byla provedena funkční analýza s malou výpovědní hodnotou s definovaným pozitivním výsledkem (detailně [9]).
PS4_Supporting	Varianta byla nalezena u 2–5 nepříbuzných pacientů s FH (diagnóza FH musí být stanovena na základě splnění některého z validních klinických kritérií (DLCN, Simon-Broome, MedPed aj). Varianta musí zároveň splňovat kritérium PM2.

prolékaře.cz | 25.11.2026

Tab. 2 | Kritéria podporující benigní charakter sekvenčních variant nalezených v genu *LDLR*. Kritéria jsou genově specifickou adaptací kritérií uvedených v [10]. Upraveno podle [9]

kritéria podporující benigní charakter nalezené varianty	
kritérium	**popis kritéria**
velmi silná kritéria	
BA1	Varianta se v obecné populaci vyskytuje s frekvencí > 0,5 %: PopMax FAF < 0,005 (0,5 %) v databázi gnomAD.
silná kritéria	
BS1	Varianta se v obecné populaci vyskytuje s frekvencí > 0,2 %: PopMax FAF < 0,002 (0,2 %) v databázi gnomAD.
BS2	Varianta byla nalezena v homozygotním stavu u ≥ 1 kontroly nebo v heterozygotním stavu u ≥ 3 kontrol. Za kontroly lze považovat fenotypově dobře charakterizované nepříbuzné jedince s hladinou LDL-C pod 50. percentilem.
BS3	U nalezené varianty byla provedena vysoce spolehlivá funkční analýza s benigním výsledkem.
BS4	Varianta nesegreguje s fenotypem ve ≥ 2 nepříbuzných rodinách, u kterých jsou k dispozici klinická data pro ≥ 2 informativní meiózy v každé rodině. V hodnocených případech musí být ≥ 1 rodinný příslušník s hladinou LDL-C > 75. percentil, který nenese posuzovanou variantu.
podpůrná kritéria	
BP2	Varianta nalezena u pacienta s fenotypem heterozygotní FH, který je zároveň nositelem jiné prokazatelně patogenní varianty v genu *LDLR* (v pozici *trans*), *APOB* nebo *PCSK9*.
BP4	*In silico* nástroje nepredikují dopad na gen ani protein.
BP7	Jedná se o synonymní variantu. In silico nástroje nepredikují dopad na sestřih.
BS3_Supporting	U nalezené varianty byla provedena funkční analýza s malou výpovědní hodnotou s benigním výsledkem.

Tab. 3 | Pravidla pro zařazení posuzované sekvenční varianty do jedné z pěti tříd kauzality na základě splnění konkrétních kritérií definovaných výše. Upraveno podle [9]

patogenní		
1 velmi silné kritérium +	≥ 1 silných kritérií	
	≥ 2 mírných kritérií	
	1 mírné +	1 podpůrné kritérium
	≥ 2 podpůrných kritérií	
≥ 2 silná kritéria		
1 silné kritérium +	≥ 3 mírných kritérií	
	2 mírná +	≥ 2 podpůrných kritérií
	1 mírné +	≥ 4 podpůrných kritérií
pravděpodobně patogenní		
1 velmi silné kritérium +	1 mírné kritérium	
	1 podpůrné kritérium	
1 silné kritérium +	1–2 mírná kritéria	
	≥ 2 podpůrných kritérií	
3 nebo více mírných kritérií		
2 mírná kritéria +	≥ 2 podpůrných kritérií	
1 mírné kritérium +	≥ 4 podpůrných kritérií	
benigní		
1 velmi silné kritérium		
≥ 2 silných kritérií		
pravděpodobně benigní		
1 silné kritérium +	1 podpůrné kritérium	
≥ 2 podpůrných kritérií		
nejasného významu		
v případě nedostatečných kritérií nebo v případě současného splnění kritérií pro protichůdná hodnocení.		

prolékaře.cz | 25.11.2026

4. Vaverkova H, Tichy L, Karasek D et al. A case of autosomal recessive hypercholesterolemia caused by a new variant in the LDL receptor adaptor protein 1 gene. J Clin Lipidol 2019; 13(3): 405–410. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2019.02.003>.

5. Floriánková M, Urbanová Z, Bláhová Š et al. Sitosterolémie: klinická, biochemická a molekulárně genetická charakteristika 3letého chlapce s významnou hypercholesterolémií. Čes-Slov Pediat 2017; 72(8): 495–503.

6. Urbánek R, Tichý L, Freiberger T. Tangierská nemoc v rodině s fenotypem familiární hypercholesterolemie. [Tangier disease in family with the phenotype of familial hypercholesterolemia]. Vnitr Lek 2020; 66(7): 443–446. Dostupné z DOI: <doi: 10.36290/vnl.2020.125>.

7. National Center for Biotechnology Information [online]. Dostupné z WWW: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>.

8. Iacocca MA, Chora JR, Carrié A et al. ClinVar database of global familial hypercholesterolemia-associated DNA variants. Hum Mutat 2018; 39(11): 1631–1640. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/humu.23634>.

9. Chora JR, Iacocca MA, Tichy L et al. The Clinical Genome Resource (ClinGen) Familial Hypercholesterolemia Variant Curation Expert Panel consensus guidelines for LDLR variant classification. Genet Med 2021 (in press).

10. Richards S, Aziz N, Bale S et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med 2015; 17(5): 405–424. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/gim.2015.30>.