

GHC GENETICS

MAGAZÍN PRO LÉKAŘE

02-2024

Kazuistiky z onkogenetiky

a proč je důležitá
genetická konzultace
s. 16-18

Nadace Anežka

Jak mění životy dětí, co je jejím cílem
a jak můžete pomoci i Vy?

s. 6-7



ghcgenetics.cz

STŘEVNÍ MIKROBIOM

Nabízíme nové vyšetření



Genetická analýza stolice umožňuje identifikovat specifické bakterie a jejich funkce, což lékařům a pacientům pomáhá lépe porozumět, jak ovlivnit zdraví prostřednictvím stravy a životního stylu.

Vyšetření je doporučeno pro osoby trpící trávicími obtížemi, sníženou imunitou, obezitou, zánětlivými onemocněními, psychickými potížemi nebo kardiometabolickými chorobami.



Výsledky poskytujeme do 6-8 týdnů



Analýzu zpracováváme ze vzorku stolice pacienta



Individuální přístup: součástí je konzultace s odborníkem



Bezplatná linka
+420 800 390 390



Napište nám
info@ghcgenetics.cz



Ambulance
V Holešovičkách 1156/29, Praha 8

OBSAH

4

Rozhovor se zaměstnancem

Mgr. Tereza Haňová

6

Jak nadace Anežka mění životy dětí

Michaela Štiková Gemrotová

8

Možnosti ultrazukového zobrazení anatomie plodu

Prof. MUDr. Ivana Musilová Kacerovská, Ph.D.

10

Zajímavé kazuistiky z onkogenetiky

MUDr. Tereza Piskáčková,
MUDr. Petronela Tomčová,
Mgr. Renáta Michalovská, Ph.D.,
Prim. MUDr. Zděnka Vlčková

12

Mitochondriální DNA a jej vplyv na lidské zdraví

Mgr. Marian Baldovič, Ph.D.
Gabriela Blandová

14

Nové poznatky ze světa genetiky

Mgr. Michal Mikšík

16

Mikrobiom – tajný klíč k celkovému zdraví

Mgr. Hanka Sládková Kavínová

19

Zajímavosti

REDAKCE

Časopis vydává společnost GHC Genetics, s.r.o., jako čtvrtletník od roku 2021.

Redakci tvoří:

Zuzana Červenková, Mgr. Renata Michalovská, Ph.D., prim. MUDr. Zděnka Vlčková, Ing. Veronika Fišnerová, Mgr. Hana Sládková Kavínová, Mgr. Tereza Kevina Prouzová, MBA. Graficky zpracoval Daniel Duroň



Úvodní slovo

Vážení kolegové a partneři,

úplně jsem zapoměla, že minulým číslem GHC Magazín na začátku roku 2024 oslavil krásné třetí narozeniny. Je to až neuvěřitelné, jak to uteklo. Věříme, že se vám časopis líbí a že Vás pravidelně oslovuje poutavým obsahem.

V tomto čísle se můžete těšit na zajímavý článek paní profesorky Kacerovské z PRENETU, který podrobně představí, co vše se kontroluje u plodu v rámci prvního trimestru gravidity.

Z naší klinické praxe jsme vybrali tři pozoruhodné kazuistiky pacientů, u nichž byly diagnostikovány některé z predispozic v rámci onkogenetického vyšetření.

Jsme rádi, že Vám můžeme představit nadaci Anežka, kterou založili Michaela a Jiří Štikovi v návaznosti na onemocnění dcery Anežky. Tato nadace pomáhá například organizovat léčebné pobyty pro handicapované děti, jež vyžadují intenzivní fyzioterapii. Ale dělají toho mnohem více a jejich pomoc je opravdu vidět.

Naši slovenští kolegové z GHC Genetics SK pro vás připravili velmi zajímavý článek, který se věnuje analýze mitochondriální DNA u pacientů s onemocněním covid-19.

V neposlední řadě, ale o to významnější, je tu článek vedoucí našeho výzkumného oddělení Hanky Kavínové o střevním mikrobiomu. Od února 2024 toto vyšetření nabízíme našim klientům a věříme, že pomůže zlepšit jejich zdraví a vitalitu. Genetickou analýzou vzorku stolice lze zjistit druhy a množství bakterií, které žijí v tlustém střevě, a spolu s rozbořením stravovacích návyků lze vyvodit, které látky činností bakterií vznikají a jak na tělo působí. Střevní mikrobiom ovlivňuje prakticky celé tělo od trávení živin a vstřebávání energie přes aktivitu imunitního systému, činnost jater a rizika vzniku různých onemocnění až po psychiku.

Přeji Vám krásné počtení

S úctou

Zuzana Červenková,
obchodní ředitelka pro ČR
GHC Genetics a PRENET.
Jsme Váš partner pro genetiku.



Rozhovor se zaměstnancem

Mgr. Terézia Haňová – laboratorní pracovník

JAK A KDY JSTE SE ROZHODLA PRO TUTO PROFESI?

Už na střední škole mi bavila biologie, proto jsem se rozhodla studovat i dále na vysoké škole. Tam jsem si následně z všeho nejvíce oblíbila genetiku a molekulární biologii.

V rámci závěrečných prací jsem si vybrala tematiku z tohoto oboru, kde jsem následně pracovala v laboratoriu a tak získala už nějaké zkušenosti. Nemohu říct, že by nastal jeden moment, v kterém jsem se rozhodla, vyšlo to z toho tak přirozeně.

JAK JSTE SE DOSTALA K PRÁCI V GHC GENETICS?

Do GHC jsem se poprvé dostala v rámci letní stáže jako studentka VŠ, když jsem chtěla získat prax v laboratoriu. Rok na to jsem se na stáž vrátila už jako absolventka po škole, no a zůstala tu pracovat už na plný úvazek.

CO VŠE JE NÁPLNÍ VAŠÍ PRÁCE A JAK VYPADÁ BĚŽNÝ DEN LABORATORNÍHO PRACOVNÍKA?

V běžný den si laborant jako první nachystá dokumentaci k analýze, potom následuje práce v laboratoriu, která podle náročnosti metody může být spravená za jeden pracovní den, nebo při zlo-

žitějších metodách může trvat i pár dní. Nakonec se vyhodnocují získané výsledky a takto spracované data se i s výsledky odovzdávají k další kontrole. Náplňou mé práce je spracovávání mikrobiologických vzoriek, což samotné zahrnuje serologické vyšetření, ale i PCR analýzy. Dále jsou to metody z farmakogenetiky nebo Sangerovo sekvenování. Těch jsou dny, kdy pomáhám při izolaci vzoriek, tedy při procesech, kdy se spracovává přijatý primární materiál a izoluje se z něho DNA/RNA.

BĚHEM COVIDU TO BYLO ASI DOST NÁROČNÉ, NEJEN Z POHLEDU VZORKŮ, ALE I Z POHLEDU MONOTÓNNOSTI PRACOVNÍ NÁPLNĚ. JAK TĚŽKÉ TO BYLO OBOJÍ ZVLÁDAT?

V tom období jsem skončila školu, takže to byla moje první práce a naskočit do toho tempa mi dalo rozhodně zabrat. Zároveň to bylo období a čas, kdy jsem se toho naopak hodně naučila. V té největší covidové vlně bylo naopak náročné každý den zvládat také velké množství vzoriek a dookola robiť len veci spojené s covidom, človek už bol z toho naopak vyčerpaný. Našťastie sme v laboratoriu boli dobrý tím a pomáhali nám všetci kolegovia, ktorí mohli, takže sme to spoločne nakoniec vždy zvládli.

CO VÁS OBECNĚ NA GENETICE NEJVÍCE FASCINUJE?

Je to obor, který se dá skvěle využít v diagnostice. Díky genetice se můžeme dívat do základů problému a například tak poskytnout lepší pochopení pro různé zdravotní problémy. Sledovat, jak jednoduchá změna v molekule DNA může ovlivnit naše zdraví, je fascinující.

MŮŽETE NÁM TROCHU BLÍŽE POPSAT, V ČEM SPOČÍVÁ METODA SANGEROVA SEKVENOVÁNÍ A K ČEMU SE POUŽÍVÁ?

Sangerovo sekvenování je metoda, která umožňuje určit sekvenci nukleotidů v cílové oblasti DNA. Sangerovo sekvenování se používá na identifikaci genetických mutací, například

v spojení s různými chorobami, což následně umožňuje lepší diagnostiku, prognózu a plánování léčby pro pacienty.

JE PRÁCE S MIKROBIOLOGICKÝMI VZORKY NÁROČNĚJŠÍ NEŽ SE VZORKY NA GENETICKÁ VYŠETŘENÍ?

Práci bych neřekla náročnější. Avšak na genetická vyšetření nám zvláště chodí jen krev a buňky, zatímco v mikrobiologii je spektrum vzoriek širší. Čo sa týka prvotného spracovania vzoriek, ako je izolácia DNA/RNA, v tom nie je zásadný rozdiel a v princípe je to totožný proces. No a čo sa týka bezpečnosti pri práci so vzorkami, v laboratoriu by sme ku každému primárnemu odberu mali pristupovať s čo najväčšou opatrnosťou bez ohľadu na to, na aké vyšetrenie je ďalej vzorek určený. Akurát je dôležité pracovať s týmito dvoma skupinami vzoriek oddelene.

NA CO SI PŘI TÉTO PRÁCI MUSÍ DÁT ČLOVĚK NEJVĚTŠÍ POZOR? KDE JE NEJVĚTŠÍ PROSTOR UDĚLAT NĚJAKOU CHYBU?

Ak by som mala vypíchnúť najčastejšie chyby, ktoré sa môžu vyskytnúť pri práci v laboratoriu, bola by to asi kontaminácia, nesprávne označenie vzoriek alebo chémie, nesprávna kalibrácia prístrojov či nedostatočná dokumentácia práce. Sú to všetko chyby, ktoré môžu viesť ku nesprávnym či skresleným výsledkom. Zároveň sú to chyby, o ktorých je určite upovedomený každý laboratorný pracovník a vie, ako im predchádzať. Ku práci v laboratoriu je dôležité pristupovať precízne a zodpovedne, dodržiavať predpísané postupy, aby sa minimalizovalo riziko týchto chýb. No nakoniec by som dodala, že každý sa môže pomýliť a urobiť chybu, dôležité je si ju uvedomiť a vedieť vyriešiť vzniknutý problém.

CO BYSTE SE V RÁMCI PRÁCE V LABORATORIU CHTĚLA JEŠTĚ NAUČIT?

Rozhodne je ešte veľa vecí, čo neviem a chcela by som sa naučiť, no ako prvé ma asi napadne MPS metóda (metóda masívneho paralelného sekvenovania), inak nazývaná aj *next generation sequencing*. Teda moderná metóda umožňujúca v jednej reakcii spracovať veľké množstvo sekvencií. V modernej medicíne a diagnostike má táto metóda veľké uplatnenie.



JAKÁ JE NEJVYŠŠÍ META, KTERÉ BYSTE V TÉTO PRÁCI CHTĚLA KARIÉRNĚ DOSÁHNOUT?

Skôr by som odpovedala, čo je mojim aktuálnym cieľom. Momentálne si robím atestáciu z klinickej genetiky v rámci postgraduálneho štúdia. Nachádzam sa niekde v polovici, čiže pre najbližšie roky je rozhodne mojim cieľom dokončenie štúdia a zloženie atestačnej skúšky.

CO RÁDA DĚLÁTE VE VOLNÉM ČASE? A DAŘÍ SE VÁM SKLOUBIT OSOBNÍ A PRACOVNÍ ŽIVOT?

Vo voľnom čase veľmi rada čítam knihy, je to pre mňa skvelá forma relaxu a psychohygieny, rovnako si rada zacvičím a nejakou formou pohybu sa starám aj o svoje zdravie. Samozrejme veľmi rada trávim čas s najbližšími a priateľmi, či už na káve, alebo niekde večer v meste. Čo sa týka skĺbenia pracovného a osobného života, mám veľké šťastie, že som si medzi kolegynami našla naozaj skvelé kamarátky a tým, že spolu pracujeme, sa aj pravidelne vídame. Nakoľko zvyšok mojej rodiny žije na Slovensku, tak ma mrzí, že sa s nimi nevidám tak často, akoby som chcela, keďže nemám toľko času, aby som za nimi cestovala pravidelnejšie.





Jak Nadace Anežka mění životy

Michaela Štiková Gemrotová – zakladatelka nadace Anežka

MŮŽETE NÁM PROSÍM POPSAT, CO VÁS VEDLO K ZALOŽENÍ NADACE ANEŽKA?

Největším hnacím motorem je naše dcera Anežka, jejíž jméno nadace nese. Uvědomili jsme si, jak moc financí člověk potřebuje, aby mohl svému dítěti dopřát všechny rehabilitace, které jsou alfou a omegou fyzického pokroku pohybově handicapovaného dítěte. Jiní rodiče by také třeba chtěli a nemohou, a proto je tu naše Nadace Anežka, aby pomohla dalším dětem a jejich rodičům. Chápu jejich bezmoc, když vědí, že jsou možnosti, jak jejich dítěti pomoci, ale nejsou finance. Žádná nadace ovšem není všemocná, jde o systém. A možná i ten by se mohl alespoň trochu změnit. To je práce na léta.

POCIŤOVALA JSTE V DOBĚ SVÉHO TĚHOTENSTVÍ S ANEŽKOU, ŽE JE NĚCO JINAK, NEŽ BY MĚLO BÝT?

Ani trochu. S Anežkou to bylo nádherné těhotenství plné radosti, smíchu, neměla jsem žádné omezení. Bála jsem se, že budu trpět bolestí zad, se kterou jsem bojovala i před těhotenstvím, ale Anežka mě asi vyléčila, protože ani záda mě nebolela. Celé těhotenství jsem si opravdu nádherně užívala, každý okamžik. Vlastně i první měsíce, kdy mi nebylo nejlépe od žaludku. Dávala jsem si hodně pozor na to, co mi nedělá dobře, a dalo se to v pohodě zvládnout. Pak začaly první pohyby a komunikace s Anežkou, to bylo dokonalé. Věděli jsme, díky genetickým testům už velmi brzy, že čekáme holčičku, tak jsme si s ní povídali, pouštěla jsem jí hudbu – možná proto ji tak miluje, asi jsem vybírala skladby, které se jí líbily. Ano, 33. týden byl psychicky velmi náročný, ale řekli jsme si „Anežka je v pořádku“. A opravdu – je tak neskutečná.

JAK SE ANEŽCE NYNÍ DAŘÍ A JAKÝ JE JEJÍ BĚŽNÝ DENNÍ REŽIM?

Anežka je úžasná. Je naším světlem – Světloňoška Anežšička. Nechápeme to, jak se s ní dá mluvit, dospělácké rozhovory. Chytrá je opravdu jako opice. Každý den cvičíme, bez výjimky. Když nejsme zrovna na rehabilitacích, cvičíme doma, masírujeme, protahujeme. Pro každé handicapované dítě to patří k životu a vždy bude, proto jsou tyto děti vycepané v režimu. Nejde

si říct „dnes nemusíme“. My musíme. Takže dopoledne dvě hodiny rehabilitace, pak chvíli hraní, oběd, spinkání a po spinkání vymýšlíme různý program. Anežka má od malička moc ráda knížky všeho druhu, chce, abychom jí četli. Dnes už čte také ona nám – vymýšlí si svoje příběhy. Máme doma spoustu veršovaných pohádek, které ovládá zpaměti, takže když knížku drží, vypadá to, jako když čte. Tváří se u toho s náležitou důležitostí, je hodně roztomilá. Má moc ráda lego a to jí pomáhá i v jemné motorice. Její miláček je prasátko Peppa, všechno s ní spojené. Peppa se jí líbila, aniž by věděla, že je nějaká pohádka. A dnes už samozřejmě přišla i na to, že je to pohádka nejen v knížkách, ale i v televizi.

CO BY ANEŽKA NEJVÍCE POTŘEBOVALA NYNÍ: CO BY JÍ NEJVÍCE POMOHLA?

Anežka má nás. Věřím, že teď má vše. Právě proto máme nadaci, protože jiné děti potřebují stejně tak a nebo i více pomoci a bohužel pojišťovny proplatí jen naprosto nedostačující minimum. Každé dítě potřebuje obrovskou trpělivost, odhodlání, pevnou vůli, chuť. Motivaci. Každý den znovu a znovu. Sami si představte, že byste museli denně chodit do fitness. Chvilí to jde, chvíli Vás to bude bavit, ale přijde den, kdy si řeknete „dneska ne, dnes mám dost, jsem unavená/unavený“. A přesně v ten den musí handicapovaný sebrat sílu a zvládnout to ještě lépe než dny jiné. Jsou to obrovští hrdinové.

JAK SE DANÁ GENETICKÁ PORUCHA PROJEVUJE? JAKÉ JSOU V SOUČASNÉ DOBĚ K DISPOZICI MEDIKACE, KTERÉ ZMÍRŇUJÍ ANEŽČINY OBTÍŽE?

Anežka nemá žádnou genetickou poruchu. Utrpěla z neznámého důvodu mezi 32. a 33. týdnem těhotenství rozsáhlé krvácení do mozku a následkem tohoto krvácení má diagnostikovanou dětskou mozkovou obrnu, spastickou triparézu. Což je částečná obrna tří končetin, u Anežky obou nohou a levé ručičky. Naštěstí nepotřebuje žádnou medikaci. Stalo se a je to tam. Jediné, co zmírňuje její obtíže, jsou rehabilitace všeho druhu, terapie. Je to pro ni neskutečně náročný proces, ale jsme vděční za to, jak moc dobře na tom je, protože prognózy byly různé. Od mírnějších po hrůzné.

Ale nikdy prognózy nebyly tak pozitivní, jak moc dobře na tom Anežka je. Dnes ani lékaři nevěří, s jakou diagnózou se narodila. Když ji vidí poprvé, všichni se shodují, že čekali, že přijde úplně jiné dítě. Opravdu jsme nesmírně vděční, to se nedá popsat.

MŮŽETE NÁM ALESPŮŇ RÁMCOVĚ ŘÍCI, JAK FINANČNĚ NÁKLADNÁ JE PÉČE O DÍTĚ S TOUTO PORUCHOU?

Hodně. Anežka cvičí 3–4 týdny pod odborným dozorem fyzioterapeutky Adélky Bittnerové, která má nejen zlaté srdce, ale především andělské ruce. Patří jí náš obrovský dík. U ní se vše učíme a potom 3–4 týdny cvičíme doma. Takto po celý rok. K tomu každý měsíc docházíme 3–4 dny na intenzivní terapie Feldenkreisovy metody k Petře Oswaldové. Feldenkreisova metoda je velmi náročná a účinná a Péťa je mistr ve svém oboru. Má za sebou hipoterapie a delfinoterapie. Do 14. měsíce jsem s Anežkou čtyřikrát denně cvičila Vojtovu metodu. Dělam jí reflexní terapii, neuromotorické masáže... Odmyslím delfinoterapii a odhaduji, že to bude 500–700 tisíc ročně – v závislosti na intenzitě terapií. V nadaci máme děti, které potřebují rehabilitovat i čtyři hodiny denně. Takové rodiny by potřebovaly navýšit rodný rozpočet alespoň o milion korun ročně.

JSOU NA OBZORU NĚJAKÉ POKROKY V LÉČBĚ TĚTO CHOROBY? TŘEBA GENOVÁ TERAPIE?

U Anežky opravdu nejde o nic genetického. Přímou v GHC Genetics jsem podstoupila úžasný test, který nahrazuje test odběru plodové vody. Tento test se dělá z krve, oddělí se DNA miminka od DNA maminky. Má 99procentní přesnost a opravdu všem bych ho doporučila. Nám vyšel naprosto ukázkově, Anežka byla úplně zdravé miminko. Jsou ale genové poruchy, jimiž děti, které denně potkávám, trpí. Investice do výzkumu a léčby těchto chorob by měla být jedním ze základních světových pilířů.

JAKÉ AKTIVITY V RÁMCI NADACE VYUŽÍVÁTE A NA JAKÝCH ZÁKLADNÍCH PILÍŘÍCH STOJÍ?

Naše Nadace Anežka má pět pilířů:

Finanční síla: Organizace veřejných sbírek, shromažďování peněz, které se rozdělují mezi klienty atd.

Fyzická síla: Organizujeme například rehabilitační pobyty. První nás čeká v květnu tohoto roku, takže všichni v nadaci pilně pracují na jeho přípravě. Připravujeme také úžasný odpočinkový program pro děti i jejich rodiče. V lanovém centru Jedlová jsou tak báječní

a nadšení lidé, že vezmou děti „pod křídlo“ a projdou s nimi park, samozřejmě jen tak, aby bylo vše naprosto bezpečné. Nejdůležitější je, že handicapované dítě se potřebuje „cítit normálně“, chce dělat stejné věci jako zdravé dítě, a nemůže. Ale s pomocí? S pomocí zvládneme nemožné, však to také máme v mottu Nadace Anežka: „Dáváme sílu do pohybu“.

Duševní síla: Snažíme se být našim lidem nablízku a co možná maximálně je podpořit psychicky, protože psychická odolnost je pro rodiče handicapovaného dítěte neskutečně důležitá. Spolupracujeme s Levandulovým údolím, kam budeme posílat nejen naše nemocné klienty, aby mohli rehabilitovat, ale i jejich rodiče, aby si odpočinuli.

Výzkumná síla: Podpora vědy a výzkumu inovativní léčby handicapu, genových poruch atd.

Společenská síla: Organizujeme eventy pro zdravé a handicapované rodiny. Máme za sebou benefiční koncert, kde vystoupilo mnoho skvělých muzikantů a zpěváků. Za výtěžek byla zakoupena vibrační plošina Galileo, na které už dnes rehabilitují děti v Cortex Neuro Centre. Nafotili jsme kalendář pro rok 2024 s osobnostmi, jako jsou Adéla Gondíková, Jiří Langmajer, Aleš Háma, Eliška a Vašek Noid Bártovi, Jaroslava Obermaierová, Nikola a David Gránští, Robert Urban a další skvělí kamarádi. Kalendář fotila skvělá fotografka Lenka Hatašová. A výtěžek jde samozřejmě pohybově handicapovaným dětem.

POKUD BY NĚKDO CHTĚL PODPOŘIT VAŠÍ NADACI, JAKÝ JE NEJLEPŠÍ ZPŮSOB?

Ideální je podívat se na stránky www.nadaceanezka.cz/pomoc/darce, jsou tam QR kódy i čísla účtů. Anebo kontaktovat kohokoli z týmu Nadace Anežka. Pokud člověk může věnovat jen 10 Kč, i to je krásné. Protože co kdyby 10 Kč věnoval každý?! Byla by to už obrovská částka, která by pomohla na velmi dlouho mnoha lidským životům.



S Anežkou bylo nádherné těhotenství plné radosti, smíchu, neměla jsem žádná omezení.

Každé dítě potřebuje obrovskou trpělivost, odhodlání, pevnou vůli a chuť.



Možnosti ultrazvukového zobrazení anatomie plodu v I. trimestru těhotenství

Prof. MUDr. Ivana Kacerovská Musilová, Ph.D.

Ultrazvukové vyšetření plodu v rámci kombinovaného screeningu v prvním trimestru je stále spojováno především s identifikací chromozomálních vad. Dostupnost vyšetření volné fetální DNA v mateřské krvi tuto původní roli prvotrimestrálního ultrazvukového vyšetření zásadně mění. Stále se zlepšující kvalita ultrazvukového zobrazování umožňuje posun diagnostiky celé řady strukturálních vad plodu z původního 20. týdne do časnějších fází těhotenství. To vede ke změně pohledu na roli prvotrimestrálního ultrazvukového vyšetření se vzrůstajícím důrazem na detailní hodnocení anatomie plodu. Ukazuje se, že v prvním trimestru je možné zachytit až 60 % všech strukturálních vad rozpoznatelných před narozením. Zásadní podmínkou takového záchytu je systematické a komplexní hodnocení anatomie plodu respektující definovanou metodiku vyšetření [1].

V roce 2023 bylo odbornou společností International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) publikováno doporučení týkající se metodiky hodnocení anatomie plodu v 11. až 14. týdnu těhotenství [2]. Doporučení zahrnuje dvě úrovně vyšetření. Základní úroveň definuje minimální rozsah tohoto vyšetření a obsahuje pouze hodnocení základních anatomických struktur s cílem zachytit alespoň ty nejzřetelnější a nejzávažnější strukturální vady. Tato úroveň vyšetření by

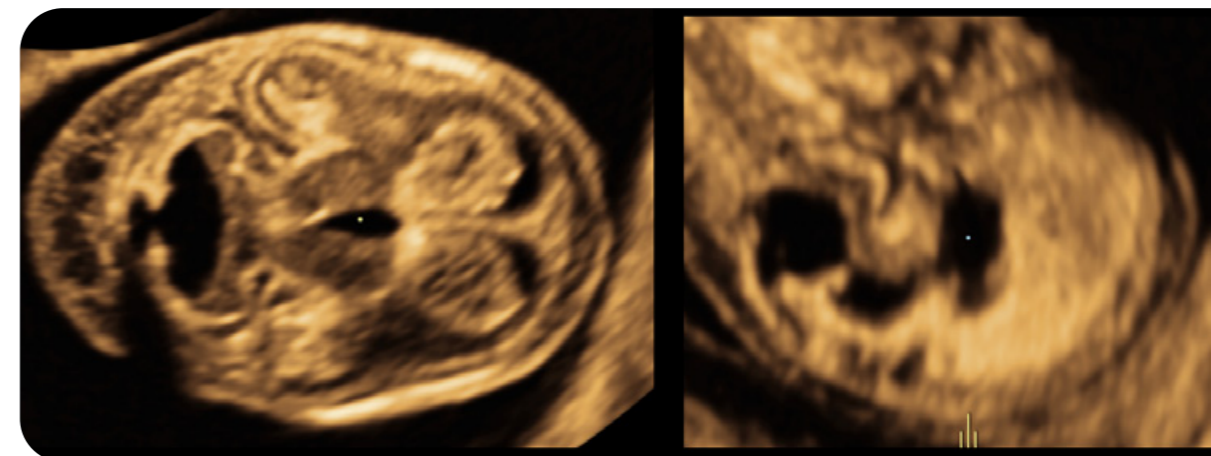
měla rozpoznat vady, jakými jsou anencefalus/akranius, encefalokéla, alobární holoprocencefalie, defekty břišní stěny, body stalk anomálie či redukční abnormality končetin. Dalším příkladem strukturální vady, která by neměla uniknout pozornosti v prvním trimestru i při základním hodnocení anatomie, je Cantrellova pentalogie, která představuje komplexní defekt břišní a hrudní stěny s ektopií srdce (obr. 1).

Druhá, pokročilá úroveň hodnocení anatomie plodu v 11. až 14. týdnu dle doporučení ISUOG 2023 představuje velmi podrobné systematické hodnocení celé anatomie a zahrnuje všechny anatomické struktury, které jsou v současné době u plodu v této fázi těhotenství ultrazvukem zobrazitelné a hodnotitelné. Takto definovaná metodika vyšetření je považována za nejlepší způsob praxe a má potenciál pro časný záchyt vysokého podílu všech strukturálních vad. Nejvýraznější rozdíly oproti základní úrovni jsou patrné především v detailním zobrazení mozku, obličeje a srdce plodu. V zobrazení mozku plodu se při komplexním hodnocení zaměřujeme vedle přítomnosti obou choroidálních plexů na celý komorový systém, thalamy, mozkový kmen a zadní jámu lební. Odchytky od typického uspořádání jako dilatace komorového systému (obr. 2), abnormální uspořádání zadní jámy či změny tvaru mozkového kmene mohou již časně upozornit nejen na abnormální vývoj mozku, ale i na rozštěpovou vadu páteřního kanálu. Vyšetření obličeje plodu je začleněno pouze do pokročilé úrovně hodnocení anatomie plodu. Jeho zobrazení v koronárních a axiálních řezech má schopnost časně odhalit vady očí, nosu a zejména pak rozštěpové vady horního rtu, čelisti a patra (obr. 3). Zvláštní pozornost v pokročilém hodnocení anatomie je věnována srdci plodu. Připojení vyšetření výtokových traktů k základnímu zobrazení čtyřdutinové projekce včetně využití barevné dopplerovské flowmetrie zvyšuje přesnost záchytu srdečních vad. Nejspolehlivěji bývají v prvním trimestru diagnostikovány ektopie srdce, hypoplasie pravé a levé komory, trikuspidální atrezie nebo defekt atrio-ventrikulárního septa. Časně diagnostikovatelné jsou však i takové vady jako transpozice velkých arterií, Fallotova tetralogie nebo koarktace aorty [3].

Provedení pokročilé úrovně hodnocení anatomie plodu v prvním trimestru vyžaduje vysoké rozlišení ultrazvukového obrazu. Ne vždy je však možné dosáhnout potřebné kvality zobrazení transabdominálním přístupem, a tak je do komplexního hodnocení anatomie v prvním trimestru vhodné začlenit i transvaginální sonografii. Tento přístup je většinou žen bez problémů akceptován a řada diagnostických center dnes považuje transvaginální přístup za standardní součást kvalitně provedeného ultrazvukového vyšetření v rámci kombinovaného screeningu v prvním trimestru těhotenství.

Při detailním hodnocení anatomie plodu lze využít i 3D a 4D ultrasonografii. Přestože tato metoda není považována za rutinní při hodnocení anatomie plodu v prvním trimestru, může být velice přínosná při diagnostice některých typů abnormalit. Multiplanární zobrazení umožňuje precizně popsat prostorové vztahy a může tak mít veliký přínos v diagnostice vrozených vad mozku a obličeje (obr. 2, 3). Povrchový rendering lze použít pro demonstraci fenotypu některých vad rodičům a využít jej ke konzultaci. Z uvedeného vyplývá, že provádění nejvyšší úrovně hodnocení anatomie plodu v prvním trimestru těhotenství vyžaduje i nejvyšší technickou úroveň ultrazvukového přístroje.

Hodnocení anatomie plodu v této časně fázi těhotenství má i další specifika. Velmi důležitým aspektem je probíhající vývoj a růst řady struktur plodu charakterizovaný změnami jejich obrazu. Obraz řady strukturálních vad v této fázi těhotenství navíc nemusí být shodný s typickým obrazem ve 20. týdnu těhotenství. Kompletní znalost této problematiky je tak zásadní pro spolehlivé odlišení abnormálních nálezů od normální anatomie s eliminací falešně pozitivních nálezů a pro správný management časně zjištěných strukturálních vad. Důležitou skutečností je fakt, že úroveň poznání v této oblasti se ruku v ruce spolu se zlepšující se kvalitou ultrazvukových přístrojů neustále vyvíjí.



Je zřejmé, že na kompletní realizaci ultrazvukového vyšetření respektujícího takto extenzivní protokol je nutný i dostatečný časový prostor. Takovéto vyšetření anatomie plodu v prvním trimestru trvá zkušenému vyšetřujícímu při příznivých podmínkách 15–20 minut čistého času.

Pozitivní dopad časně diagnostiky strukturálních vad je nesporný. Záchyt v časném těhotenství poskytuje delší čas pro realizaci genetické diagnostiky, na konzultaci rodičů a stanovení dalšího postupu. V případě rozhodnutí o ukončení těhotenství je nižší gestační stáří výhodou nejen medicínskou, ale i psychosociální.

Hodnocení anatomie plodu při ultrazvukovém vyšetření v rámci kombinovaného screeningu v prvním trimestru prováděného v PRENETU kompletně reflektuje rozsah pokročilé úrovně dle doporučení ISUOG 2023.

1. Karim JN et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2017; 50: 429–441.
2. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Bilardo CM et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2023; 61: 127–143.
3. Karim JN et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2022; 59: 11–25.

Pozitivní dopad časně diagnostiky strukturálních vad je nesporný.



Vyšetření obličeje plodu je začleněno pouze do pokročilé úrovně hodnocení anatomie plodu.



Zajímavé kazuistiky z onkogenetiky

MUDr. Tereza Piskáčková, MUDr. Petronela Tomčová,
Mgr. Renáta Michalovská, Ph.D., Prim. MUDr. Zdenka Vlčková

Molekulárně genetické testování hereditárních nádorových dispozic představuje v současnosti významnou část genetické diagnostiky. Přestože jsou pro většinu dědičných nádorových syndromů jasně stanovena klinická indikační kritéria k molekulárně genetickému vyšetření, přicházejí ke genetické konzultaci také pacienti, kteří tato kritéria nesplňují, a přesto jsou vzhledem k závažnosti své anamnézy testováni. Naše pracoviště přináší tři kazuistiky, kdy jsme molekulárně genetickým vyšetřením odhalili přítomnost významné nádorové dispozice, přestože pacienti jednoznačně nesplňovali indikační kritéria pro žádný z hereditárních nádorových syndromů. Kazuistiky ilustrují důležitost molekulárně genetického vyšetření také u pacientů s atypickou anamnézou a zdůrazňují význam individuálního přístupu v genetické konzultaci.

KAZUISTIKA 1

Jde o zdravého muže ve věku 27 let, genetická konzultace byla provedena z důvodu primární sterility. V rodině probanda byl zjištěn výskyt onkologických onemocnění: otec onemocněl kolorektálním karcinomem ve věku 65 let a zemřel na karcinom pankreatu ve věku 70 let, paternální strýc zemřel na karcinom žaludku ve věku 65 let, maternální strýc zemřel ve věku 65 let na karcinom močového měchýře, maternální dědeček zemřel ve věku 65 let na karcinom prostaty, matka probanda je zdravá. Vzhledem k duplicitě onkologického onemocnění u otce jsme u probanda provedli mo-

lekulárně genetické vyšetření dědičného karcinomu prsu a vaječníku. U probanda byla použitou metodou nalezena v heterozygotním stavu patogenní mutace c.5946delT (p.Ser1982ArgfsTer22, rs80359550) v genu *BRCA2* a patogenní mutace c.1642C>T (p.Gln548Ter, rs200389141) v genu *BLM*.

Použité metody: NGS na onkopanelu SeqCap EZ Custom design 2.0 (Roche), přítomnost mutací ověřena pomocí Sangerova sekvenování z druhého, nezávislého vzorku DNA.

KAZUISTIKA 2

V druhém případě šlo o zdravou ženu ve věku 22 let, která byla geneticky konzultována před provedením prediktivního testování patogenní mutace c.1687C>T (p.Gln563Ter) v genu *BRCA1*. Tato mutace byla nalezena u její nevlastní sestry, genetické vyšetření v rodině bylo indikováno z důvodu úmrtí jejich společné matky na karcinom ovaria ve věku 40 let. Po doplnění rodinné anamnézy probandky ze strany otce bylo zjištěno, že otec probandky zemřel ve věku 60 let na karcinom pankreatu, další údaje o rodině otce však probandka k dispozici neměla. Z tohoto důvodu bylo provedeno kromě prediktivního testování mutace c.1687C>T v genu *BRCA1* také molekulárně genetické vyšetření dědičného karcinomu prsu a vaječníku. U probandky byla v heterozygotní formě nalezena patogenní mutace c.1687C>T (p.Gln563Ter, rs80356898) v genu *BRCA1*

a zároveň v heterozygotní formě patogenní mutace c.172_175delTTGT (p.Gln60ArgfsTer7, rs180177143) v genu *PALB2*.

Použité metody: NGS na onkopanelu SeqCap EZ Custom design 2.0 (Roche), potvrzení z druhého vzorku metodou Sangerova sekvenování.

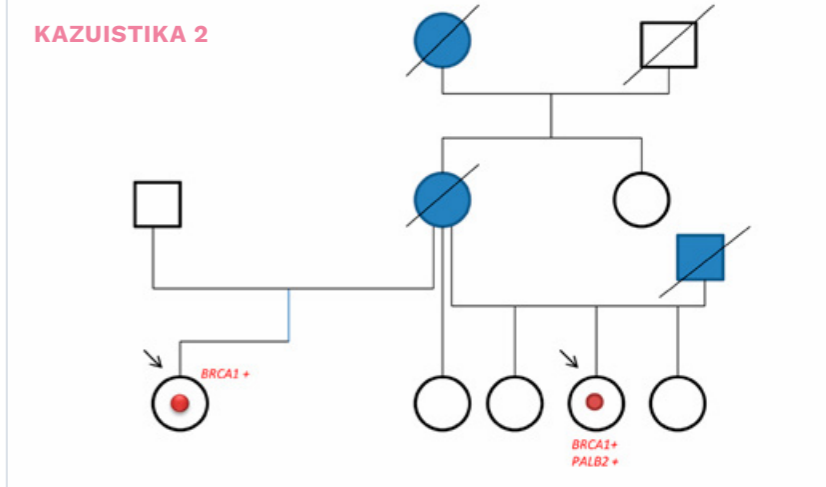
KAZUISTIKA 3

V třetím případě byla geneticky konzultována zdravá žena ve věku 35 let, jejíž otec zemřel na karcinom žlučníku ve věku 33 let a paternální teta zemřela na karcinom žaludku ve věku 39 let. U probandky bylo indikováno molekulárně genetické vyšetření dědičných nádorových dispozic. Použitou metodou byla u probandky nalezena v heterozygotní formě patogenní mutace c.1813dupA (p.Ile605AsnfsTer11, rs80359306) v genu *BRCA2*. Tato mutace byla testována také u matky probandky, která prodělala karcinom děložního čípku ve věku 61 let, mutace c.1813dupA v genu *BRCA2* u ní byla vyloučena.

Použité metody: NGS na onkopanelu SeqCap EZ Custom design 2.0 (Roche), potvrzení provedena metodou Sangerova sekvenování z druhého, nezávislého vzorku DNA.

KLÍČOVÉ BODY

1. Význam molekulárně genetického testování. Článek zdůrazňuje roli genetického testování v identifikaci jedinců s vysokým rizikem hereditárních nádorových syndromů, i když nejsou splněna standardní indikační kritéria.
2. Rozmanitost hereditárních nádorových syndromů. Případy ukazují, že hereditární nádorové syndromy mohou být spojeny s různými typy karcinomů, což zdůrazňuje nutnost širokého spektra genetického testování.
3. Individuální přístup v genetické konzultaci. Text ilustruje důležitost posuzování každého pacienta na základě jeho unikátní rodinné anamnézy a zdravotního stavu, což může vést k odhalení genetických dispozic, které by jinak mohly zůstat nepozorovány.
4. Prevence a dispenzarizace. U pacientů s identifikovanými genetickými dispozicemi je doporučena prevence včetně onkologické dispenzarizace a prediktivního genetického testování u dalších příbuzných v riziku.
5. Reprodukční aspekty. Text také poukazuje na význam informování pacientů ve fertilním věku o možnostech asistované reprodukce, jako je preim-

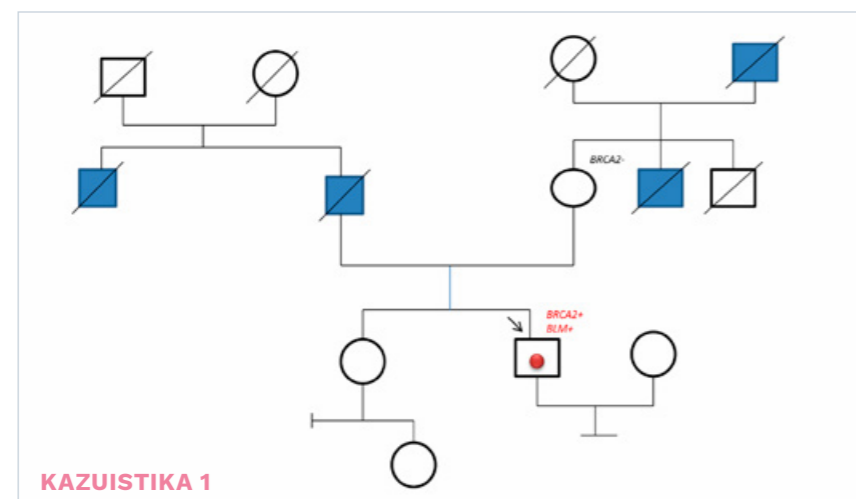


plantační genetická diagnostika (PGT-M), aby se minimalizovalo riziko přenosu patogenních mutací na potomstvo.

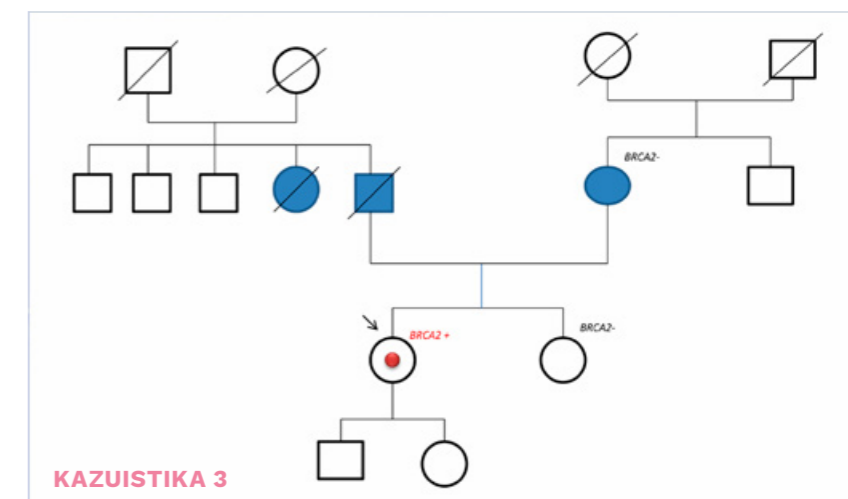
ZÁVĚR

Ve všech uvedených případech byla zjištěna závažná hereditární nádorová dispozice, která významně zvyšuje riziko vzniku onkologického onemocnění, především karcinomu prsu a vaječníku, ale i dalších nádorů (karcinomu prostaty, kolorektálního karcinomu, karcinomu žaludku, karcinomu pankreatu, melanomu a dalších). V případě průkazu hereditární nádorové predispozice budou pacienti onkologicky dispenzarizováni. Následně je možné provést prediktivní genetické testování u dalších pokrevních příbuzných v riziku. Vzhledem k tomu, že jde o pacienty ve fertilním věku, jsou v případě plánování gravidity informováni o možnosti PGT-M v rámci IVF. Popisované případy ilustrují významnost rodinné anamnézy a nutnost jejího individuálního posouzení při konzultaci s klinickým genetikem.

Případy ukazují, že hereditární nádorové syndromy mohou být spojeny s různými typy karcinomů.



KAZUISTIKA 1



KAZUISTIKA 3



Zdroj našej sily a zároveň slabosti: mitochondriálna DNA a jej vplyv na ľudské zdravie

Mgr. Marian Baldovič, Ph.D., Gabriela Blandová

Je známe, že bežná variabilita našej DNA zohráva úlohu pri náchylnosti na rôzne choroby. DNA varianty vyskytujúce sa v špecifických miestach ľudského genómu tak ovplyvňujú riziko rozvoja viacerých, predovšetkým multifaktoriálnych klinických stavov, od bežných ochorení, ako sú srdcové choroby a cukrovka, až po poruchy ako rakovina alebo neurodegeneratívne ochorenia. Pochopenie toho, ako tieto genetické rozdiely prispievajú k riziku ochorenia, je základom prediktívnej genetiky a personalizovanej medicíny, ktoré umožňujú navrhnúť stratégiu prevencie, včasnú detekciu a cieľnú liečbu založenú na genetickom profile jednotlivca. Ako je na tom z tohto pohľadu najmenšia časť nášho genómu – mitochondriálna DNA?

Mitochondrie sú organely prítomné takmer v každej bunke ľudského tela, ktoré zohrávajú nezastupiteľnú úlohu pri veľkom množstve bunkových funkcií a procesov spojených s imunitnými reakciami či udržiavaním

rovnováhy organizmu, ale najmä pri produkcii energie. Môžeme ich preto prirovnať k bunkovým elektrárňam, potrebných pre plynulý chod a údržbu optimálneho zdravotného stavu. Zaujímavosťou mitochondrií je, že majú vlastnú DNA. Príčinou je alfaproteobakteriálny pôvod, keď sa ako endosymbionty stali súčasťou novovzniknutej eukaryotickej bunky. V priebehu času sa vyvinuli do špecializovaných organel v hostiteľskej bunke, pričom mnohé gény sa postupne z mitochondriálnej DNA (mtDNA) preniesli do jadrového genómu hostiteľskej bunky alebo úplne stratili. Zostali prakticky len gény, ktorých produkty neprechádzali membránou a sú nevyhnutné pre fungovanie mitochondrií. Dôsledkom endosymbiózy je autonómna replikácia v bunkách, ale najmä matrilineárna dedičnosť mitochondriálnej mtDNA (cez generácie sa prenášajú v cytoplazme vajíčka, mitochondrie spermie neprenikajú pri oplodnení do zygoty). To znamená, že všetky naše mitochondrie vrátane ich DNA pochádzajú výlučne od matky. Okrem toho mtDNA prakticky nemá medzigénové oblasti (93 % molekuly je kódujúca časť), nerekombinuje počas meiózy (nemá homológ, len svoje kópie v cytoplazme) a mutuje až 20krát rýchlejšie ako jadrová DNA.

Na prvý pohľad by sa preto zdalo, že mutácie v mtDNA budú častý a závažný problém. Aj by boli, keby... keby veľká časť z nich nevedla k úplnému znefunkčneniu mitochondrie a k jej zániku. Patogénne varianty v mitochondriálnej mtDNA, ktoré sú jednou z príčin vzniku mitochondriálnych ochorení, sú práve preto zriedkavé a často sú v tzv. heteroplazmickom stave (v homoplazmickom stave, keď všetky kópie mtDNA nesú patologickú mutáciu, by bunka neprežila). Tieto ochorenia, pre ktoré sú charakteristické dysfunkčné mitochondrie, predstavujú klinicky veľmi rôznorodú skupinu jednotlivito veľmi zriedkavých ochorení so širokou škálou symptómov. Najčastejšie vedú k metabolickým a neuro-muskulárnym poruchám, zväčša je však genetická príčina v jadrovej DNA. Podľa odhadov sa

každých 30 minút narodí dieťa, u ktorého sa do 10 rokov rozvinie mitochondriálne ochorenie. Bohužiaľ doposiaľ neexistuje liečba pre väčšinu týchto ochorení, ale ako veľmi nádejná sa javí in vitro mitochondriálna substitučná terapia, teda darcovstvo mitochondrií (dieťa troch rodičov).

Vysoká mutačná rýchlosť spôsobuje, že mtDNA je veľmi variabilná, a to najmä v malej nekódujúcej kontrolnej oblasti, pričom práve v jej hypervariabilných regiónoch sa nachádza väčšina rozdielov. Tieto polymorfizmy sa dedia spolu ako haplotyp (absencia rekombinácie), čo zjednodušuje fylogenetickú rekonštrukciu. Ako náš druh kolonizoval svet, mtDNA haplotypy, ich línie, resp. skupiny haplotypov (tzv. haploskupiny) sa šírili spolu s ním a dnes sú špecifické pre rôzne regióny sveta, čo umožňuje rekonštruovať demografickú históriu ľudských populácií. Tento fenomén využíva aj náš DNA test Ancestry. Takéto bežné varianty mtDNA sa dlho považovali za neškodné a bez vplyvu na zdravie človeka, až kým sa jedným zaujímavým experimentom s transferom mitochondrií neukázalo, že haplotyp mtDNA vplyva na efektivitu oxidatívnej fosforylácie. A tak sa následne „roztrhlo vrece“ s viac- alebo menej úspešnými asociačnými štúdiami zameranými práve na túto iba jednu dvestotisícinu (!) nášho genómu. Výsledkom bolo, že viaceré bežné varianty mtDNA sa už dlhšiu dobu skúmajú aj ako možné rizikové faktory pre rozvoj niektorých ochorení. Napríklad haploskupina H je spájaná so zvýšeným rizikom vzniku Alzheimerovej choroby či ischemickej choroby srdca, haploskupina J zasa so zvýšeným rizikom osteoporózy u žien, haploskupina T s diabetes mellitus 2. typu a mnoho ďalších. Najčastejším mechanizmom pôsobenia týchto variantov je zrejme modifikácia produkcie reaktívnych foriem kyslíka, ktoré vznikajú ako vedľajší produkt pri tvorbe energie, následné zvyšovanie oxidatívneho stresu a nárast rizika týchto ochorení alebo ich zhoršený priebeh. Zvýšenie, alebo naopak zníženie týchto rizík je všeobecne nízke, často populačne špecifické, avšak nie zanedbateľné.

Laboratórium genomickej medicíny GHC Genetics SK disponovalo využiteľnými nástrojmi ako aj dátami, a tak sa v rámci výskumnej činnosti podujalo na preskúmanie možného vplyvu mtDNA polymorfizmov, haplotypov a haploskupín na stále aktuálny celosvetový problém, a to infekciu SARS-CoV-2. Široká paleta symptómov u pacientov pozitívnych na SARS-CoV-2 a veľmi variabilný priebeh naznačujú, že v progresii tohto ochorenia hrá rolu množstvo faktorov, pričom niektoré štúdie už poukázali na úlohu mitochondrií po

čas infekcie SARS-CoV-2. Náš výskum bol realizovaný na skupine 446 pacientov s ťažkým priebehom ochorenia covid-19, teda pacientov vyžadujúcich hospitalizáciu a zväčša aj napojenie na umelú pľúcnu ventiláciu. Fylogenetickou kategorizáciou a komplexným štatistickým porovnaním so všeobecnou populáciou (vyše 1800 mtDNA haplotypov) náš výskum odhalil mitochondriálne haploskupiny a taktiež samotné varianty mtDNA, ktoré môžu hrať úlohu pri náchylnosti jedincov na priebeh ochorenia covid-19. Napríklad haploskupiny H a Ub5 ukázali znížené riziko rozvoja ťažkej formy ochorenia covid-19. Asi to nie je náhoda, pretože podľa amerického výskumu sú nositelia U5b chránení aj pred autoimunitným chronickým ochorením – ulceróznou kolitídou, kde hrá významnú rolu bunkový oxidačný stres aj genetická zložka. Závažný priebeh ochorenia covid-19 sa vyznačuje aj autoimunitným zápalom, kedy imunitné bunky napádajú svoje vlastné pľúcne bunky. Dá sa teda predpokladať, že jedinci s touto haploskupinou by mohli byť čiastočne chránení pred spustením autoimunitnej odpovede, či už pri ulceróznej kolitíde, ale aj pri ochorení covid-19.

Ochorenie covid-19 je často spájané aj s neurologickými príznakmi, ako je napríklad mŕtvica. Vírus SARS-CoV-2 sa pomocou svojho tzv. spike proteínu viaže aj na receptory prítomné na mozgových bunkách a pomocou zložitejších mechanizmov môže podporovať poškodenie tkanív, ktoré môže vyústiť až k mŕtvici. Naša štúdia identifikovala mitochondriálny variant m.16311T>C, zvyšujúci riziko ťažkého priebehu covid-19. Neprekvapivo bol už tento variant popísaný ako rizikový faktor pre mozgovú príhodu v španielskej populácii. Je prítomný vo viacerých haploskupinách a preto pôsobí ako rizikový faktor nezávisle od haploskupiny. Ďalší nami identifikovaný rizikový variant m.16256C>T bol zase v inej štúdií spájaný s diabetes mellitus 2. typu, ktorý je charakteristický inzulínovou rezistenciou. Môže súvisieť s chronickým zápalom spojeným so zvýšenou infiltráciou makrofágov, ku ktorému dochádza pri diabete a taktiež pri infekcii SARS-CoV-2. Výskum tak celkom pekne ukázal, že aj bežná variabilita mitochondriálnej mtDNA môže ovplyvňovať riziko ťažkého priebehu ochorenia covid-19. Naše zistenia boli publikované aj v renomovanom medzinárodnom časopise Mitochondrion (IF 4,4), čo zavŕšilo približne jeden a pol ročné úsilie, pôvodne začínajúce ako hľadanie nápadu pre študentský grant. Podrobnejšie výsledky našej štúdie sú k dispozícii online: Blandová et al. 2024, Mitochondrial DNA variability and Covid-19 in the Slovak population, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567724923001071>.

Tieto ochorenia predstavujú klinicky veľmi rôznorodú skupinu.

Ochorenie covid-19 je často spájané aj s neurologickými príznakmi, ako je napríklad mŕtvica.





Nové poznatky ze světa genetiky

Mgr. Michal Mikšík

Genetika je úžasná vědní disciplína, která přináší prakticky neustále velmi zajímavé objevy, z nichž mnohé mají veliký potenciál, aby se dostaly do praxe a pomohly lidem s mnoha závažnými onemocněními. Představujeme Vám několik nejnovějších aktualit, které považujeme za nejzajímavější z hlediska jejich budoucího uplatnění v klinické praxi. Jsme hrdí, že jde často o úspěchy českých vědců.

Nově vyvinutý software umožňuje vědcům navrhovat syntetické úseky DNA, které v reálném čase indikují stav buněk.

ŠPIČKOVÍ ČEŠTÍ VĚDCI ANALYZUJÍ GENY, KVŮLI KTERÝM VÁŽNĚ ONEMOCNÍ TISÍCE DĚTÍ ROČNĚ. CÍLEM JSOU NOVÉ LÉKY

V České republice má přibližně půl milionu osob některé ze vzácných (většinou genetických) onemocnění, jež jsou diagnostikovány hlavně u dětí. V Českém centru pro fenogenomiku (CCP) se špičkoví odborníci zaměřují na výzkum v rámci genové terapie, která má za cíl najít léky na některá z nich.

Rychlost, s jakou každý vědecký výzkum postupuje, je do značné míry ovlivněna financováním. Peněžní prostředky umožňují rozšiřovat výzkumné týmy, modernizovat technologické vybavení a navazovat spolupráci se špičkovými pracovišti po celém světě. Výzkumníci v CCP si již získali mezinárodní renomé ve vytváření geneticky upravených myších modelů s nefunkčním genem, na nichž mohou modelovat

lidskou nemoc. Přibližně 98 % myších genů je totiž podobných lidským. „Jsou geny, které nemají zvláštní dopad přímo na fyziologii, nicméně mohou hrát určitou roli u vzniku nemocí. Funkce jiných genů, jichž je zhruba třetina, je natolik důležitá, že pokud je vyřadíme z funkce, embryo se nevyvine a myš se vůbec nenarodí. A právě tyto geny často způsobují choroby a potíže při vývoji plodu,“ vysvětluje ředitel centra doc. Radislav Sedláček. Spolu se zahraničními partnery prověřují funkci všech genů, které mají lidé a myši společně.

Cílem je vznik encyklopedie funkce genů, jednoho z nejvýznamnějších milníků v biologii a medicíně. „Z poznání toho, co přesně jednotlivé geny dělají, budeme schopni, obrazně řečeno, poskládat ze slov celé věty, takže budeme lépe rozumět tomu, k čemu jsou geny potřebné a jak se podílejí na vzniku nemocí,“ upřesňuje význam výzkumu doc. Radislav Sedláček. S panem Sedláčkem Vám v některém z příštích čísel přineseme rozhovor a představíme detailněji jmenované pracoviště a nově vzniklou Alianci pro výzkum a terapii vzácných nemocí.

Převzato a volně upraveno (zkráceno) ze serveru www.helpnet.cz

VĚDCŮM SE PODAŘILO ZJISTIT FUNKCI PROTEINU NEUROD1 V ROZVOJI DIABETU

Vědci z Biotechnologického ústavu (BTÚ) AV ČR při Biotechnologickém a biomedicínském centru Akademie věd a Univerzity Karlovy (BIOCEV) a z Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM) objasnili zásadní roli proteinu NEUROD1 při rozvoji těžkého diabetu.

Ve studii, která byla publikována v časopisu Nature Communications, vědci identifikovali dříve nepopsané funkce proteinu NEUROD1 důležité pro vývoj buněk Langerhansových ostrůvků slinivky břišní. Klinické, patofyziologické a molekulární vlastnosti mutací v genu kódujícím NEUROD1 zůstávají zatím nejasné. Výsledky odhalily, že NEUROD1 reguluje další geny důležité pro vývoj jednotlivých buněk Langerhansových ostrůvků.

„Analýzy histonových modifikací DNA v průběhu vývoje buněk Langerhansových ostrůvků a molekulární analý-

zy na úrovni jedné buňky z izolovaných ostrůvků ukázaly, že nedostatek proteinu NEUROD1 ovlivňuje fungování velkého množství genů. Následkem toho β-buňky vykazují zhoršenou funkci, která se projevuje sníženou produkcí inzulínu a s tím spojeným nedostatečným metabolismem glukózy, což vede k rozvoji diabetu,“ popisuje MUDr. Gabriela Pavlínková.

Diabetes typu MODY6 je jedním z podtypů diabetu, který je způsoben mutací v genu pro neurogenetický diferenciální faktor 1 (NEUROD1). Jeho aktivita je klíčová v průběhu vývoje slinivky břišní a nezbytná pro regulaci produkce inzulínu. V případě chromozomové mutace, při níž chybí část chromozomu s genem pro NEUROD1, se rozvíjí velmi těžký diabetes, což je v rámci tohoto onemocnění zcela klíčové zjištění.

Převzato a volně upraveno (zkráceno) ze serveru www.avcr.cz

PROGRAM PRO NAVRHOVÁNÍ SYNTETICKÝCH ÚSEKŮ DNA

Nově vyvinutý software umožňuje vědcům navrhovat syntetické úseky DNA, které v reálném čase indikují stav buněk. Bude sloužit k screeningu léků proti rakovině a virovým infekcím nebo ke zlepšení genové a buněčné imunoterapie.

Informovala o tom Gargiulovala laboratoř v časopisu Nature Communications. Všechny buňky v našem těle mají stejný genetický kód, a přece se mohou lišit svojí identitou, funkcemi a chorobnými stavy. Jednoduché odlišení jedné buňky od druhé v reálném čase by bylo neocenitelné pro vědce, kteří se snaží porozumět zánetům, infekcím nebo rakovině. Vědci z Centra Maxe Delbrücka nyní vytvořili algoritmus, který dokáže navrhnout takové nástroje, jež odhalí identitu a stav buněk pomocí segmentů DNA nazývaných syntetické kontrolní oblasti lokusu (sLCR). Ty lze použít v různých biologických systémech. Tento nástroj umožňuje vědcům zkoumat způsob, jakým se buňky mění z jednoho typu na druhý. Je obzvláště inovativní, protože sestavuje všechny klíčové instrukce, které tyto změny řídí, do jednoduché syntetické sekvence DNA. To následně zjednodušuje studium složitých buněčných chování v důležitých oblastech, jako je výzkum rakoviny. Tyto informace stačí k objevení funkčních sekvencí a vědci nemusí znát přesnou genetickou nebo molekulární příčinu chování buňky – stačí jim pouze zkonstruovat sLCR.

Převzato a volně upraveno (zkráceno) ze serveru www.sciencedaily.com

GENETIKŮM SE PODAŘILO VRÁTIT SLUCH OSOBÁM S VROZENOU HLUCHOTOU

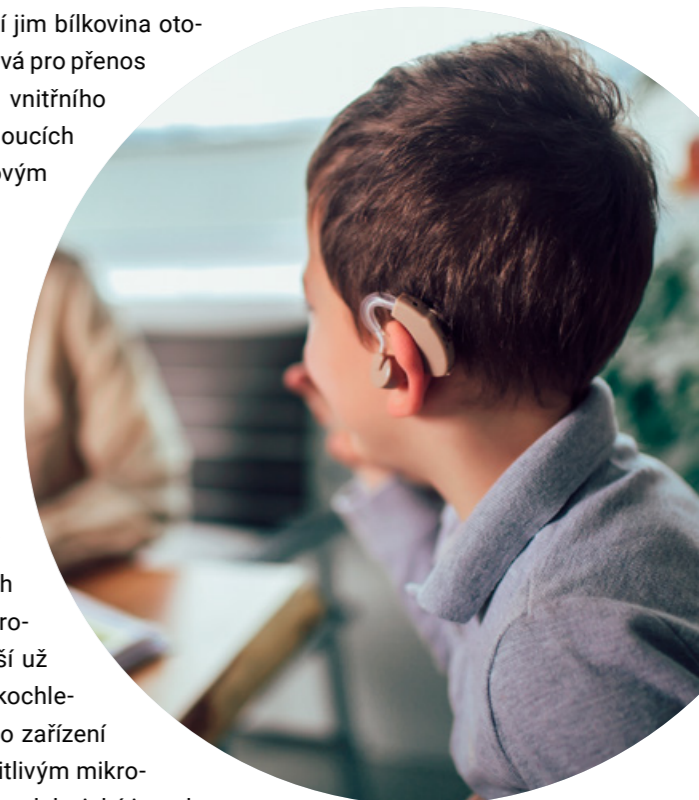
Poprvé se podařilo vrátit sluch dětem, které se v důsledku poškození genu narodily hluché. Genetici přitom vyřešili zásadní technický problém, což je příslib pro léčbu dalších dědičných chorob.

Ztrátou sluchu trpí na světě asi 1,5 miliardy lidí, z toho 30 milionů dětí neslyší v důsledku dědičné poruchy. Asi 200 000 lidí se narodilo s poškozením genu *OTOF* a chybí jim bílkovina otoferlin, která je klíčová pro přenos vzruchů z buněk vnitřního ucha do nervů vedoucích signál ke sluchovým centrům v mozku.

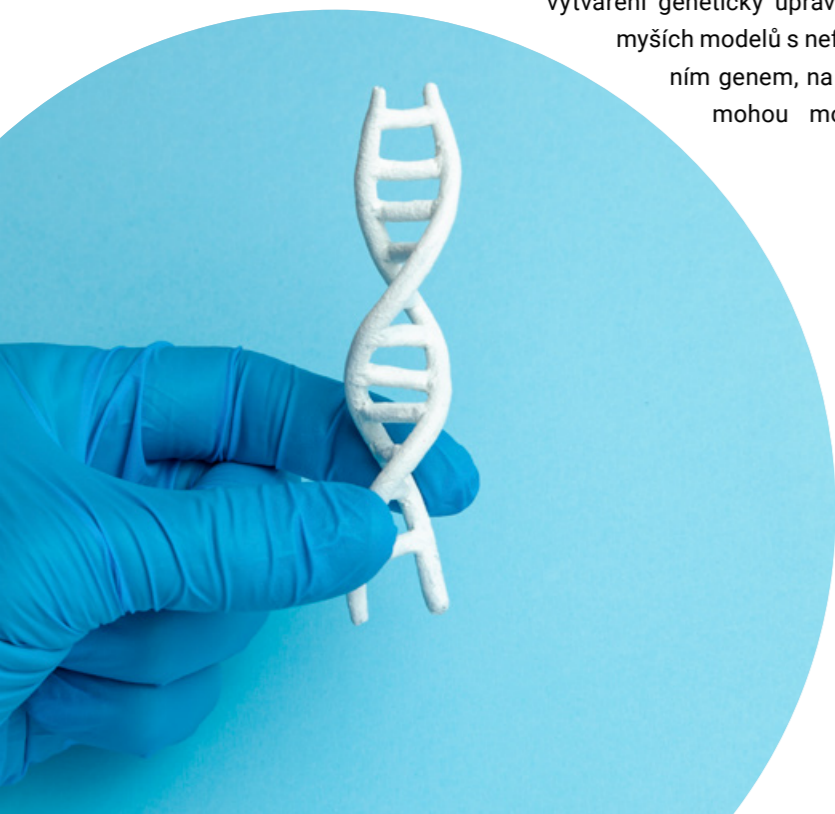
Tým pod vedením Zheng-Yi Chena z lékařské fakulty Harvardovy univerzity v Bostonu vybral na základě genetických testů z více než čtyř stovek neslyšících šestici malých dobrovolníků. Čtyři starší už měli voperovaný kochleární implantát. Toto zařízení zachytává zvuky citlivým mikrofonem, převádí je na elektrické impulzy a prostřednictvím elektrody zavedené do vnitřního ucha dráždí nervy. „Přemostí“ tak „mezeru“ vzniklou absencí otoferlinu a dítě do určité míry slyší. Genetici rozdělili gen na dvě části a lékaři pro léčbu použili směs dvou virů, z nichž každý nesl polovinu genu *OTOF*. Vpíchlí viry dětem do vnitřního ucha a společně se na jejich schopnost nakazit buňky. Přitom se do dědičné informace dostal také rozpuštěný gen *OTOF*.

Studie Chenova týmu hodnotila stav dětí s půlročním odstupem. U jednoho z pacientů léčba z nejasných důvodů nezabrala. Vědci se domnívají, že imunitní systém dítěte zaútočil na léčebné viry a valnou část jich zlikvidoval. Při testech malých dobrovolníků, kterým lékaři vypnuli kochleární implantát, se prokázala obnova sluchu na úroveň odpovídající dvěma třetinám sluchu zdravých vrstevníků.

Převzato a volně upraveno (zkráceno) z článku [Harvardu news.harvard.edu](http://Harvardu.news.harvard.edu) ze dne 24. 1. 2024



V České republice má přibližně půl milionu osob některé ze vzácných onemocnění.





Mikrobiom – tajný klíč k celkovému zdraví

Mgr. Hana Sládková Kavínová

Klíčovou roli hraje stav střevní bariéry, která představuje hranici mezi obsahem střeva a vnitřním prostředím těla.

O vzájemně prospěšném vztahu mezi (střevními) bakteriemi a naším organismem se ví již dlouho. Dříve se o nich mluvilo jako o střevní mikroflóře, dnes jako o střevní mikrobiotě. Mikrobiom potom představuje souhrn všech genů mikroorganismů, které osídlují naše tělo. Těchto genů je asi desetinásobně více než genů, které obsahuje lidský genom. A jelikož podle genů se v organismech tvoří proteiny s různými funkcemi, je jasné, že pokud mikroorganismy uvnitř našeho těla produkují takové množství látek, budou nás ovlivňovat zcela zásadním způsobem.

Mikroorganismy osídlují nejen střeva, ale i další tělesné povrchy a prostory, takže v našem těle nalezneme různé mikrobiomy, např. mikrobiom orální, kožní, ale také mikrobiom oka či mateřského mléka. Interakce mezi mikroorganismy a naším tělem tak probíhá na mnoha místech těla, nicméně zdaleka nejlépe popsána je „spolupráce“ s mikrobiotou

střevní. A tato interakce střevní mikrobioty s naším tělem ovlivňuje nejen střevo, ale komplexně celý náš organismus.

Interakce střevní mikrobioty s lidským organismem ovlivňuje primárně trávení a využívání živin přijatých stravou, imunitu (ať už připravenost na akutní infekci, nebo rozvoj různých chronických onemocnění), tělesnou hmotnost a metabolismus, ale také psychiku a rozvoj psychiatrických onemocnění. I když jde o zdánlivě rozličné oblasti zdraví, procesy ve střevech, které k výše uvedeným stavům vedou, jsou do značné míry společné. Základem všeho je zejména stav střevní bariéry, produkce bakteriálních metabolitů a tvorba prozánětlivých látek.

ZÁSADNÍ ROLE STŘEVNÍ BARIÉRY

Klíčovou roli hraje stav střevní bariéry, která představuje hranici mezi obsahem střeva a vnitřním prostředím těla. V tlustém střevě se nachází velké množství bakterií a cizorodých látek (převážně přijatých stravou) a je třeba, aby tato hranice byla pro tyto bakterie a látky nepropustná. Střevní bariéru tvoří jednak buňky střevní sliznice, které na sebe musí těsně nasedat, a jednak vrstva hlenu obsahující mucin. Navíc jsou na vrstvě hlenu nasedlé střevní mikroorganismy, ideálně ty „přátelské“, které s mucinovou vrstvou hospodaří. Mnoho z nich se touto mucinovou vrstvou živí a dávají vznik prospěšným látkám, které zpětně udržují stav střevní bariéry nepropustný.

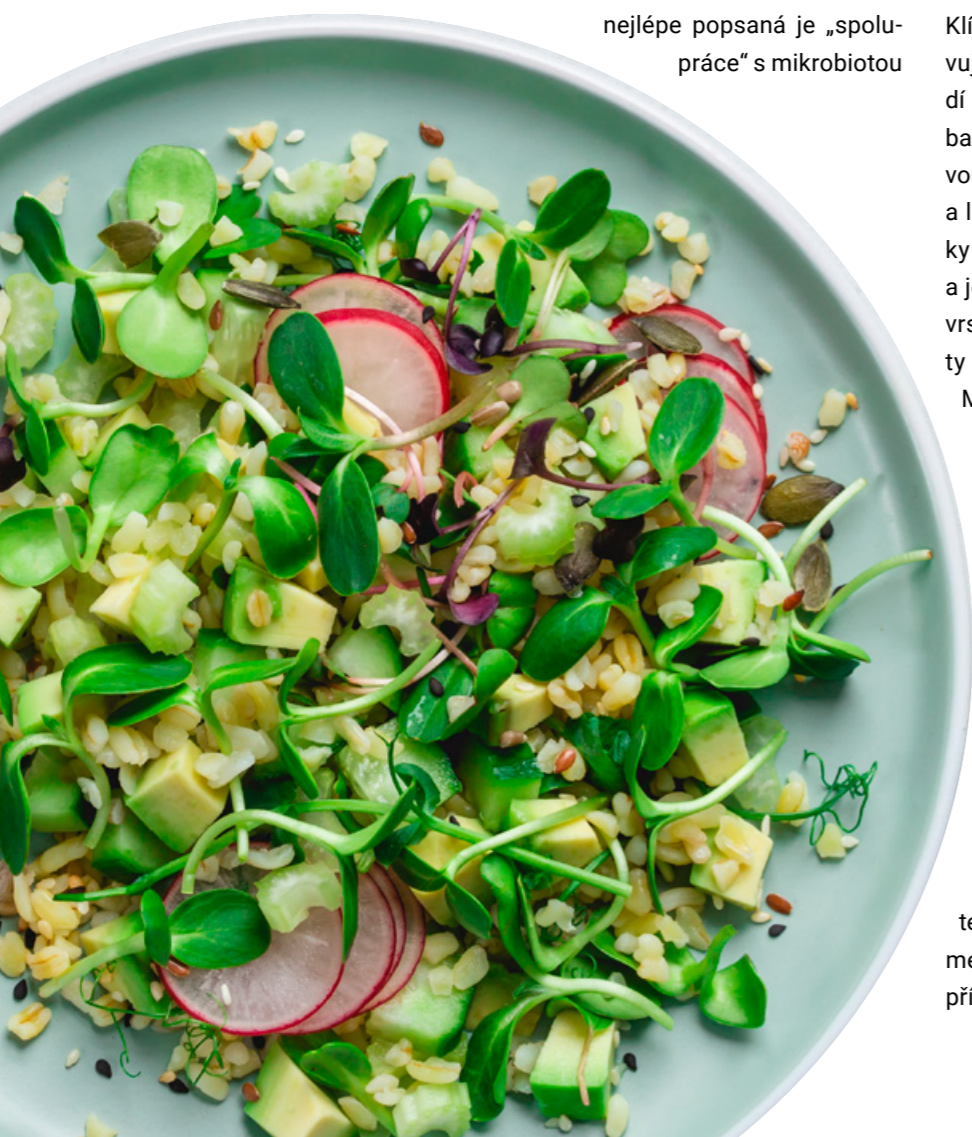
Složení střevní mikrobioty a látky, které produkuje, ovlivňují tvorbu a rozklad mucinu a také to, jestli se mezi buňkami sliznice netvoří příliš velké mezery. Těmi by se pak do těla mohly dostávat škodliviny ze stravy či prozánětlivé látky, případně i samotné bakterie. Příznivě, tedy aby na sebe buňky střevní sliznice nasedaly, působí zejména přítomnost SCFA (mastné kyseliny s krátkým řetězcem) a sekundárních žlučových kyselin, nebo také probiotické bakterie (zejména bifidobakterie a laktobacily). Naproti tomu škodlivě působí, tj. mezery mezi střevními buňkami rozvolňují, zejména přítomnost prozánětlivých cytokinů, strava s vysokým

množstvím nasycených tuků, přemnožení bakterií obsahujících LPS (lipopolysacharidy, které aktivují tvorbu prozánětlivých cytokinů) ve střevech a dlouhodobé deficity mikroživin nezbytných pro obnovu sliznic.

Dále je potřeba, aby střevní sliznice byla pokryta silnou vrstvou hlenu tvořeného mucinem. Ten přímo tvoří fyzickou bariéru, aby se střevní sliznice nedostávala do kontaktu s výše uvedenými škodlivinami. Tvorbu mucinu zvyšují zejména SCFA a také probiotické bakterie. Tloušťka hlenovité vrstvy je však závislá i na stravě, kterou přijímáme, zejména na polysacharidech a vláknině. Existují totiž bakterie, které se mucinem živí a rozkládají ho, pokud nemají ze stravy dostatek jiných zdrojů. Těmito zdroji jsou zejména vláknina a polysacharidy.

Mastné kyseliny s krátkým řetězcem (SCFA), z nichž nejdůležitější roli v našich střevech mají acétát, propionát a butyrát, působí na udržování nepropustnosti střevní bariéry i dalšími mechanismy. Většinu SCFA vytvářejí některé druhy střevních bakterií tím, že přeměňují vlákninu přijatou ze stravy. Příjem vlákniny je tedy nezbytný i proto, aby se v tlustém střevě vytvořil dostatek SCFA. Butyrát slouží jako přímá výživa kolonocytů, snižuje tvorbu kyslíku v tlustém střevě, což zvýhodňuje prospěšné anaerobní bakterie, a brání epigenetickým změnám na sliznici. Všechny SCFA pak snižují pH ve střevě, což omezuje růst potenciálně patogenních a patogenních mikroorganismů. To dále brání, aby se stimuloval imunitní systém k tvorbě prozánětlivých cytokinů, které by mohly střevní bariéru poškozovat.

Uvolňování prozánětlivých látek je přirozená reakce těla na poškození nebo napadení například chřipkovým virem. Takový zánět však trvá jen krátkou dobu, je intenzivní a slouží k odstranění poškození. Některé bakterie žijící v našich střevech však mohou vyvolávat mírnou reakci, která vede k rozvoji mírného zánětu ve střevní sliznici, aniž by způsoboval nějaké specifické obtíže. A pokud množství těchto „prozánětlivých“ bakterií



přetrvává zvýšené, udržuje se dlouhodobě i zánět. V prozánětlivém prostředí se navíc dobře daří druhům patřícím mezi *Proteobacteria*. Jejich zvýšené množství může být ukazatel mírného probíhajícího zánětu ve střevní sliznici a navíc dále stimulují uvolňování prozánětlivých cytokinů. To se často děje v organismu, který je zásobován nadměrným množstvím tuků (zejména nasycených).

Od uvedených mechanismů, tedy od funkční střevní bariéry a dostatečné produkci SCFA, se aktuálně odvíjí většina dalších asociací, které pojí různá onemocnění se střevy a střevní mikrobiotou. Podíl zánětu střevní sliznice a současného působení škodlivin z vnějšího prostředí přímo podporuje rozvoj zánětlivých onemocnění střev (včetně autoimunitních střevních zánětů) i nádorů. Nepřímé je pak působení na rozvoj zánětlivých onemocnění kdekoli jinde v organismu, ať již akutních, či chronických, jelikož přes porušenou střevní bariéru všechny zmiňované látky pronikají dále do těla. A pokud například současně existuje vrozená dispozice pro rozvoj nějakého onemocnění, tato situace umožňuje jeho propuknutí.

CO NÁM ŘEKNE ANALÝZA STŘEVNÍHO MIKROBIOMU

Ačkoliv probíhají rozsáhlé výzkumy, které zkoumají vliv mikrobiomu na rozvoj i léčbu široké škály onemocně-

ní, výsledky těchto konkrétních výzkumů jsou zatím jen předběžné. Vyšetření střevního mikrobiomu tak lze využít zejména k tomu, abychom se pokusili zhodnotit stav střevní bariéry, tvorbu prospěšných metabolitů a produkci prozánětlivých látek. Jsme schopni zhodnotit zastoupení bakterií, které přímo zasahují do výše uvedených procesů, a tak odhadnout stav střevní bariéry, respektive nedostatky v jejím fungování. Cílenou suplementací či úpravou jídelníčku můžeme vytvořit selektivní tlak na žádoucí i nežádoucí druhy mikrobioty.

Klíčem však není pouze zastoupení konkrétních bakterií, ale jsou jím zejména metabolity, které bakterie produkují často z látek přijímaných stravou. Víme, které bakterie se podílejí na metabolismu žlučových kyselin nebo tryptofanu, které stimulují tvorbu mucinu, které produkují SCFA, a zároveň víme, jaké bakterie nás ohrožují například zvýšenou tvorbou prozánětlivých látek nebo down-regulací imunitních procesů spojených s ochranou před chronickými chorobami. A také víme, které bakterie čím vyživit či potlačit.

Spolu s tím je však nezbytné zhodnotit i jídelníček (a životní styl) vyšetřované osoby. Zejména dostatečný příjem vlákniny (minimálně 25 g denně) a přirozených (co nejméně průmyslově zpracovaných) potravin je naprosto zásadní ve snaze udržet střevní mikrobiotu v rovnováze a funkční střevní bariéru. Aktuální příjem vlákniny je však u většiny dospělých osob v ČR jen kolem 12 g za den, což je dle odborných studií pro vyživení střevní mikrobioty velmi nedostatečné. Pro naplnění denní potřeby vlákniny však nestačí pouhá konzumace ovoce a zeleniny, jelikož 100 g ovoce či zeleniny obsahuje v průměru jen 2–3 g vlákniny. Při konzumaci doporučených 500 g zeleniny a ovoce denně, což má stejně většina lidí problém naplnit, to představuje 10–15 g vlákniny. Je tedy třeba zařazovat i celozrnné obiloviny, luštěniny, ovesné vločky, pohanku, quinou, mandle, semínka atd. 100 g uvedených potravin již obsahuje cca 10 g vlákniny na 100 g potraviny, což výrazně usnadní dosažení denní potřeby vlákniny.

Vyšetření střevního mikrobiomu může být využito i jako marker toho, jak jsou jednotlivé živiny v těle využívány. A přidáváním konkrétních živin, mikroživin, vlákniny či fotochemikálií do stravy můžeme vytvářet selektivní tlak, který zvýhodňuje některé druhy mikrobioty oproti jiným. Ač stále není jasné, jaký mikrobiom je ten správný, a pravděpodobně u každého člověka bude odpověď jiná, můžeme se zaměřit na individuální přístup s cílem podpořit druhy, které udržují střevní bariéru nepropustnou, a potlačit bakterie, které podporují vznik zánětu.

Hlavní je dostatečný příjem vlákniny (minimálně 25 g denně)



ZAJÍMAVOSTI

POZVÁNKA NA KONFERENCI PREVENCE ZDRAVÍ

Společnost PRENET ve spolupráci s Pardubickým krajem a Hospodářskou komorou Pardubice uspořádají v úterý dne 21. května 2024 v sále J. Kašpara na Krajském úřadě v Pardubicích, v čase cca mezi 9.00 a 16.00 konferenci na téma PREVENCE ZDRAVÍ.

Hlavním záměrem konference je poskytnout komplexní informace o možnostech účasti v nejrůznějších preventivních programech, pozitivním dopadu prevence jak na zdraví, tak na finanční udržitelnost systému úhrad zdravotní péče z veřejného zdravotního pojištění, srovnání kvality a dostupnosti péče v daných odbornostech mezi ČR a zahraničím a jiné. Mezi přednášejícími budou prof. MUDr. Milan Macek, DrSc., MHA nebo například prof. MUDr. Ivana Kacerovská Musilová, Ph.D., a mnoho dalších.



ÚČASTNILI JSME SE PRAVIDELNÉ ČESKO-SLOVENSKÉ PSYCHOFARMAKOLOGICKÉ KONFERENCE

V Mariánských lázních se ve dnech 10. až 14. 1. 2024 konala 66. česko-slovenská psychofarmakologická konference, jíž jsme byli tradičními účastníky. Konferenci pořádá Česká neuropsychofarmakologická společnost.

Konference byla opět zaměřena na nejširší kontext psychofarmakologie v léčbě duševních a neurologických poruch. V tomto ročníku byl kladen důraz na skutečnost, že terapie psychofarmaky a jejich volba závisí jak na dostupnosti kvalitní vědecké evidence, tak na základním porozumění interakci psychofarmak a nervového systému.

LABORATOŘ GHC GENETICS ZÍSKALA AKREDITACI V OBLASTI LÉKAŘSKÉ MIKROBIOLOGIE

Laboratoř GHC Genetics je od 15. 12. 2023 držitelem nové akreditace v oblasti Lékařská mikrobiologie.

Díky tomuto rozšíření budeme postupně nabízet našim klientům další vyšetření.



GHC Genetics, s.r.o.

V Holešovičkách 1156/29, 182 00 Praha 8 (klientské centrum) | Krakovská 581/8, 110 00 Praha (sídlo společnosti)
info@ghcgenetics.cz | +420 800 390 390, 234 280 280 | ghcgenetics.cz

REGIONÁLNÍ OBCHODNÍ ZASTOUPENÍ

Zuzana Červenková

Business Manager
cervenkova@ghcgenetics.cz
+420 739 020 400

Petr Janíček

Key Account Manager
Východní Čechy
janicek@ghcgenetics.cz
+420 723 271 138

Zdeněk Krejčí

Key Account Manager
Severní Morava
krejci@ghcgenetics.cz
+420 722 955 363

David Šeptun, Dis.

Key Account Manager
Jižní Morava, Jižní Čechy
septun@ghcgenetics.cz
+420 608 460 260

Martin Vavřinec, Dis.

Key Account Manager
Praha
vavrinec@ghcgenetics.cz
+420 602 585 440

Helena Morysová

Key Account Manager
Hradec Králové, Pardubice
morysova@ghcgenetics.cz
+420 720 968 425

Michaela Ludvíková

Key Account Manager
Hradec Králové, Pardubice
michaela.ludvikova@prenet.cz
+420 607 301 398

Romana Krátká

Key Account Manager
Praha sever
kratka@ghcgenetics.cz
+420 607 044 317



GHC GENETICS

METABOLISMUS WARFARINU

NEZABÍRAJÍ VAŠIM PACIENTŮM LÉKY?
ROLI V TOM MŮŽE HRÁT I GENETIKA.

Warfarin je běžné perorální antikoagulantium. Vykazuje poměrně úzké terapeutické okno, kdy nedostatečná i nadměrná dávka může mít pro pacienta fatální následky. Dávkování je proto přísně individuální.

Kromě ostatních užívaných léků a přidružených komorbidit je dávkování závislé zejména na genetických předpokladech.

Gen, specifikace: Gen *CYP2C9* (c.430C>T, c.1075A>C),
VKORC1 (c.-1639G>A)

Typ vyšetřovaného materiálu: krev, bukální stěr

Indikující odbornosti: lékařská genetika, interní lékařství, klinická hematologie, neurologie, dětská neurologie – v rámci PZS se statutem vysoce specializovaného cerebrovaskulárního a iktového centra

Doba dodání: 3 pracovní dny



Bezplatná linka
+420 800 390 390



Napište nám
info@ghcgenetics.cz



Ambulance
V Holešovičkách 1156/29, Praha 8

