

VYDÁVÁ  
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ  
SPOLEČNOST  
J. E. PURKYNĚ



# ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

## VEDOUČÍ REDAKTOR

**Prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.**  
I. Interní klinika 3. LF UK a FNKV  
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

## REDAKČNÍ RADA

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.  
Česká lékařská společnost J. Ev. Purkyně  
Sokolská 31, 120 26 Praha 2

Prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.  
Pšenčíkova 16,  
142 00 Praha 12

Doc. MUDr. Petr Čáp, PhD.  
Centrum alergologie a klinické imunologie  
Nemocnice Na Homolce  
Rentgenova 2, 150 30 Praha 5

Prof. MUDr. Jan Dvořáček, DrSc.  
Urologická klinika 1. LF UK a VFN  
Ke Karlovu 6, 128 08 Praha 2

Prof. MUDr. Miloš Hájek, DrSc.  
Chirurgická klinika ÚVN  
U Vojenské nemocnice 1/1200, 169 02 Praha 6

Pavel Hamet, M.D., PhD.  
Centre hospitalier de l'université de Montreal  
Hotel Dieu 3840, rue Saint-Urbain  
Montreal (Québec) H2W 1T8, Canada

Prof. MUDr. Jan Holčík, DrSc.  
Ústav sociálního lékařství a veřejného  
zdravotnictví LF MU  
Kamenice 5, 625 00 Brno

Prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc.  
II. interní klinika LF UK a FN  
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Prof. MUDr. Ivan Hulín, DrSc.  
Ústav patologické fyziologie LF UKa  
Sasinkova 4, 811 08 Bratislava  
Slovenská republika

Prof. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.  
I. interná klinika FN  
tr. SNP 83/11, 040 11 Košice  
Slovenská republika

Doc. MUDr. Lubomír Kukla, CSc.  
RECETOX, Přírodovědecká fakulta MU  
Kamenice 126/3, 625 00 Brno

Prof. MUDr. Jaroslav Lindner, CSc.  
II. chirurgická klinika kardiiovaskulární chirurgie  
1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Doc. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D.  
Psychiatrické centrum Praha  
Ústavní 91/7, 181 02 Praha 8

Prof. MUDr. Jan Petrášek, DrSc. –  
*čestný člen redakční rady*  
III. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

Prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.  
Onkologická klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Prof. PhDr. Milada Řihová, CSc.  
Ústav dějin lékařství a cizích jazyků 1. LF UK  
Karlovo náměstí 40, 120 00 Praha 2

Prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.  
III. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

Prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.  
Interní klinika 1. LF UK s ÚVN  
U Vojenské nemocnice 1/1200, 169 02 Praha 6

Prof. MUDr. Eduard Zvěřina, DrSc.  
Klinika ORL a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FNM  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 – Motol

Prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc.  
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

## KONZULTANTI

Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.  
I. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.  
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN  
Kateřinská 30, 120 21 Praha 2

Prof. MUDr. Pavel Martásek, DrSc.  
Klinika dětského a dorostového lékařství  
1. LF UK a VFN, Ke Karlovu 2, 121 09 Praha 2

## OBSAH

<b>Přehledový článek</b> <i>Lukáš K, Mandys V.</i> Mikroskopické záněty tlustého střeva .....59
<b>Původní práce</b> <i>Janík V.</i> Irreversibilní elektroporace: lokální, non-termální, ablační léčba maligních nádorů .....67
<b>Kazuistika</b> <i>Nešpor K, Matanelli O, Karbanová H.</i> Vleký problém se závislostí na návykových látkách a jeho řešení .....76
<b>Speciální sdělení</b> <i>Kinkorová J.</i> Joint Programming, Společné programování – nový nástroj intenzivní spolupráce v oblasti biomedicínského výzkumu v Evropě .....79
<b>Dějiny lékařství</b> <i>Tesařová D.</i> Marcus Tullius Cicero a lékařství .....83
<b>Abstrakta</b> <i>Tvrzická E.</i> Ateroskleróza 2012 (Praha, 12. až 14. září 2012) .....86 <i>Brdička R.</i> 16. celostátní konference DNA diagnostiky (Brno, 28.–30. listopadu 2012) .....92
<b>Sjezdy</b> <i>Kráľíková E.</i> 13. konference Tabák a zdraví v Lékařském domě (16. listopadu 2012) .....106 <i>Berka J.</i> Vědecká schůze České psychologické společnosti ČLS JEP (Praha, 18. ledna 2013) .....107 <i>Vyskočil F.</i> Fyziologické dny v Praze 2013 (Praha, 5.–7. února 2013) .....108 <i>Chytilová K.</i> Olomoucké onkologické dny (Olomouc, 7.–8. února 2013) .....109 <i>Gkalpakiotis S.</i> SNOWDERM 2013 (Počátky, 9.–10. února 2013) .....110 <i>Schneiderka P.</i> Biochemická a molekulárně-biologická vyšetření v onkologii (Olomouc, 13. února 2013) .....110
<b>Zprávy</b> .....75, 112
<b>Osobní zprávy</b> .....113
<b>Knihy</b> .....78, 82, 117
<b>Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých</b> .....118
<b>Laureáti Nobelovy ceny</b> <i>Čech P.</i> Howard Martin Temin .....119

## CONTENTS

(No. 2, 15<sup>th</sup> April 2013) Journal of Czech Physicians

<b>Review Articles</b> <i>Lukáš K, Mandys V.</i> Microscopic colitis .....59
<b>Original Article</b> <i>Janík V.</i> Irreversible electroporation: local, non-thermal, ablation therapy of malignant tumours .....67
<b>Case Report</b> <i>Nešpor K, Matanelli O, Karbanová H.</i> Long-term problem with addictive substances dependence and its solution .....76
<b>Special Article</b> <i>Kinkorová J.</i> Joint Programming: A new instrument for intensive cooperation in biomedical research in Europe .....79
<b>History of Medicine</b> <i>Tesařová D.</i> Marcus Tullius Cicero and medicine .....83
<b>Abstracts</b> <i>Tvrzická E.</i> Atherosclerosis 2012 (Praha, September 12 to 14, 2012) .....86 <i>Brdička R.</i> 16 <sup>th</sup> National Conference on DNA Diagnostics (Brno, November 2012) .....92
<b>Congresses</b> <i>Kráľíková E.</i> 13 <sup>th</sup> conference Tobacco and Health in the House of Medical doctors in Physicians' House (Prague, November 16, 2012) .....106 <i>Berka J.</i> Scientific meeting of the Czech Society for Psychotherapy CzMA JEP (Prague, January 18, 2013) .....107 <i>Vyskočil F.</i> Physiological Days in Prague 2013 (Praha, February 5 to 7, 2013) .....108 <i>Chytilová K.</i> 16 <sup>th</sup> Oncology Days in Olomouc (Olomouc, February 7 to 8, 2013) .....109 <i>Gkalpakiotis S.</i> SNOWDERM 2013 (Počátky, February 9 to 10, 2013) .....110 <i>Schneiderka P.</i> Biochemical and molecular-biology examination in oncology (Olomouc, February 13, 2013) .....110
<b>News</b> .....75, 112
<b>Personal News</b> .....113
<b>Books</b> .....78, 82, 117
<b>Instruction to the Authors</b> .....118
<b>Nobel Prize Laureates</b> <i>Čech P.</i> Howard Martin Temin .....119

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2013

**ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH**

Online verze časopisu na: [www.prolekare.cz/cls](http://www.prolekare.cz/cls)

Registrací a zadáním svého předplatitelského kódu, který najdete na přebalu časopisu, získáte přístup do online verze časopisu a jeho archivu.  
Kontakt pro dotazy: [info@prolekare.cz](mailto:info@prolekare.cz) nebo +420 602 244 819



**Vedoucí redaktor:**  
prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.

**Odpovědná redaktorka:**  
Mgr. Helena Glezgová,  
e-mail: [helena.glezgova@seznam.cz](mailto:helena.glezgova@seznam.cz)

**Vydává: Česká lékařská společnost  
Jana Evangelisty Purkyně,  
Sokolská 31, 120 26 Praha 2**

Pro ČLS JEP připravuje Mladá fronta a. s.



**Generální ředitel:** Ing. David Hurta

**Ředitel divize Medical Services:**  
MUDr. Martin Hofman

**Koordinátor odborných časopisů ČLS JEP:**  
MUDr. Michaela Lizierová

**Produkční:** Bc. Michaela Hrdinová

**Grafická úprava, sazba:** Petra Tejnická

**Kreativní ředitel:** René Decastelo

**Art director:** Petr Honzátko

**Marketing:**  
ředitelka marketingu: Hana Holková  
brand manager: Kristýna Dytrychová

**Distribuce a výroba:**  
ředitelka distribuce a výroby: Soňa Štarhová  
manažerka předplatného: Jana Horáková  
výroba: Monika Šnaidrová

**Tisk: EUROPRINT a. s.**

**V ČR rozšiřuje:** Postservis Praha  
Olšanská 38/9, 225 99 Praha 3

**V SR:** Mediaprint Kapa – Pressegrasso, a. s.,  
Vajnorská 137, P.O. BOX 183  
831 04 Bratislava

**Vychází:** 6krát ročně  
**Předplatné:** na rok pro ČR je 636,00 Kč,  
SR 29,70 €, jednotlivé číslo 106 Kč,  
SR 4,95 €.

**Informace o předplatném podává  
a objednávky předplatitelů přijímá:**  
ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2,  
tel.: 296 181 805 – J. Spalová,  
e-mail: [spalova@cls.cz](mailto:spalova@cls.cz)

**Inzerce:** Dana Vavřínková, [vavrinkova@mf.cz](mailto:vavrinkova@mf.cz)  
tel.: +420 225 276 299

**Rukopisy zasílejte na adresu:**

Prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.  
I. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady  
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10  
e-mail: [jfhorak@gmail.com](mailto:jfhorak@gmail.com)

Rukopis byl předán do výroby 19. 2. 2013.  
Zaslané příspěvky se nevracejí.  
Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány,  
autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu.

**Příspěvky do Časopisu lékařů českých  
procházejí zdvojeným recenzním řízením.  
Articles Publisher in the Journal of Czech  
Physicians subject to double review.**

Vydavatel získává otištěním příspěvku  
výlučné nakladatelské právo k jeho užití.  
Vydavatel a redakční rada upozorňují,  
že za obsah a jazykové zpracování inzerátů  
a reklam odpovídá výhradně inzerent.  
Žádná část tohoto časopisu nesmí být  
kopírována za účelem dalšího rozšiřování  
v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem,  
ať již mechanickým nebo elektronickým,  
včetně pořizování fotokopii, nahrávek,  
informačních databází na mechanických  
nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka  
autorských práv a vydavatelského oprávnění.

# Mikroskopické záněty tlustého střeva

<sup>1</sup>Karel Lukáš, <sup>2</sup>Václav Mandys

<sup>1</sup>IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

<sup>2</sup>Ústav patologie 3. LF UK, Praha

Čas. Lék. čes. 2013; 152: 59–66

## DEFINICE

Mikroskopická kolitida (MK) představuje v současné době zastřešující termín pro skupinu zánětlivých nemocí tračnicku, projevujících se obvykle vodnatým nekrvavým průjmem, u kterých má slizniční povrch při endoskopickém vyšetření normální (nebo necharakteristický) vzhled a definující změny jsou nalezeny mikroskopicky při histologickém vyšetření endoskopicky odebraných slizničních vzorků (1–3). V užším slova smyslu, jsou jako MK uváděny kolitida kolagenní (KK) a kolitida lymfocytární (LK), přičemž otázka, zda se jedná o dvě nozologické jednotky, nebo zda jde o dva hraniční projevy jednoho onemocnění, zůstává stále otevřena (4).

## HISTORIE

Termín kolagenní kolitida pochází od Lindströma z roku 1976 (5). Název lymfocytární kolitida použil Lazenby v roce 1989 (6). S termínem mikroskopická kolitida se poprvé se-

tkáváme v práci Reeeda et al., kteří v roce 1980 uvedli studii pacientů s chronickým průjmem neznámé etiologie (7).

## VÝSKYT

MK je nacházena u 13,7 % pacientů s chronickým vodnatým průjmem. MK je přítomna u 10,7 % symptomatických pacientů, kteří splňují kritéria pro dráždivý tračník (irritable bowel syndrome) dle Římských kritérií III (8, 9).

Incidence MK je 8,6/100 000/za rok. Incidence KK je 5,5/100 000/za rok a incidence LK je 3,1/100 000/za rok (10).

Starší práce z roku 1995 (11), kdy bylo vyšetřeno 111 pacientů s průjmem a normálním endoskopickým nálezem, prokázala LK u 13 pacientů (11,7 %) a KK jen u jednoho pacienta (0,9 %). Výskyt MK se v jednotlivých státech příliš neliší, ale postupem času s informovaností a přesnější diagnostikou se četnost onemocnění pomalu zvyšuje: Švédsko (1984–1994) – KK: 1,8, Španělsko (1993–1997) – KK: 1,1 a LK: 3,1, Švédsko

## SOUHRN

Mikroskopická kolitida je častou příčinou chronického nebo intermitentního vodnatého průjmu, zejména u starších osob. Patogeneze nebyla dosud přesně objasněna. Pod pojmem mikroskopická kolitida je většinou uváděna kolitida kolagenní a lymfocytární. Z širšího pohledu jsou jako mikroskopické kolitidy někdy označovány i další jednotky, jako kolitida s nekompletními známkami, kolitida eozinofilní a brainerdský průjem, reakce štepů proti hostiteli (graft-versus-host disease), enterokolitida mastocytová a postinfekční dráždivý tračník. Diagnóza mikroskopické kolitidy vychází zejména z histologického vyšetření endoskopicky odebraných

vzorků sliznice tlustého střeva a z klinických projevů. Léčba mikroskopických kolitid se řídí spíše kazuisťickými sděleními a osobní zkušeností. Podávané léky působí symptomaticky (loperamid, cholestyramin) nebo mají účinek protizánětlivý nebo imunosupresivní (aminosalicyláty, steroidy, topické steroidy, adalimumab, infliximab, azathioprin).

## KLÍČOVÁ SLOVA

**mikroskopická kolitida**  
– kolagenní kolitida –  
**lymfocytární kolitida**  
– eozinofilní kolitida  
– postinfekční dráždivý  
tračník – aminosalicyláty  
– kortikoidy – adalimumab –  
azathioprin

## SUMMARY

**Lukáš K, Mandys V. Microscopic colitis**

Microscopic colitis is characterized by chronic or intermittent watery diarrhoea. Microscopic colitis is a common cause of chronic diarrhoea in predominantly older adults. The underlying mechanism in the pathogenesis of microscopic colitis remains unspecified. Microscopic colitis including colitis collagenous, lymphocytic, microscopic colitis with incomplete findings, minimal change colitis, eosinophilic colitis, Brainerd's diarrhoea, graft-versus-host disease, mastocytic enterocolitis and postinfectious irritable bowel syndrome. Careful consideration of the clinical

features and colonic mucosal biopsies usually lead to correct diagnosis. Treatments of microscopic colitis were based primarily on case reports and personal experience. Many medications have been proposed that either offer symptomatic relief (loperamide, cholestyramine) or had anti-inflammatory or immunosuppressive properties (aminosalicylates, steroids, adalimumab, azathioprine).

## KEYWORDS

**microscopic colitis**  
– collagenous colitis  
– lymphocytic colitis  
– eosinophilic colitis –  
postinfectious irritable  
bowel syndrome –  
aminosalicylates – steroids  
– adalimumab – azathioprin

## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

(1993–1998) – KK: 4,9 a LK: 4,4, Island (1985–2001) – KK: 5,2 a LK: 4,0, Švédsko (1984–2004) – KK: 5,2 a LK: 5,5, Kanada (2002–2004) – KK: 4,6 a LK: 5,4 (1, 4, 12). Ve Španělsku je uváděna prevalence MK 48 případů na 100 000 obyvatel a roční incidence 18 případů na 100 000 obyvatel (8).

### ETIOLOGIE

Etiologie MK není jasná (13, 14). Uvádí se několik možností, které se mohou i kombinovat:

#### Genetika

Dvanáct procent nemocných s MK má v rodině idiopatický střevní zánět nebo celiakii. Je zjišťován polymorfismus genu kódujícího v TNF- $\alpha$ , který vede ke zvýšené produkci tohoto faktoru.

#### Autoimunita

Nemoc mají častěji ženy než muži. U nemocných s MK se vyskytují častěji současně celiakie, onemocnění štítné žlázy, diabetes mellitus a revmatická onemocnění (revmatoidní artritida). Navíc 1/3 pacientů s celiakií má histologické známky konzistentní s MK (15). Z tohoto zjištění vychází i doporučení pro pacienty s celiakií, u nichž nedojde po bezlepkové dietě ke zlepšení průjmu, zvážit, zda se nejedná o MK (16). Pro možný podíl autoimunity na vzniku MK může svědčit i zjištění, že nemocní s MK mají zvýšené hodnoty pANCA.

#### Vliv exogenních faktorů

V první řadě je uváděn možný vliv lumenálních toxinů, které ale nebyly dosud konkrétněji specifikovány. Rolí zřejmě mohou hrát i některé léky, zejména nesteroidní antirevmatika ovlivňující hladinu prostaglandinů. Zvažován je efekt antibiotik. Jako obvykle je uváděna i možná souvislost s kouřením a střevními infekcemi (17). LK je spojována s podáváním mnoha léků: ranitidin, levodopa, ticlopidin, flavonoidy, carbamazepin, tardyferon, soli zlata, lansoprazol, omeprazol, esomeprazol, klozapin, sertralin, akarbóza a další. KK je spojována s podáváním následujících léků: nesteroidní antirevmatika, aspirin, cimetidin, simvastatin, lansoprazol, omeprazol, esomeprazol, ticlopidin, paroxetin a další. Eozinofilní kolitida je spojována s podáváním: nesteroidních antirevmatik, carbamazepinu, klozapinu, cyklosporinu, salicylátů, sulfasalazinu, zlata, gemfibrozilu, metylprednisolonu, rifampicinu, tacrolimu a trimetoprim-sulfamethoxazolu. Vzhledem k velmi rozšířenému používání uvedených léků a relativně vzácnému výskytu MK se zřejmě jedná o indukci onemocnění u předem stigmatizovaných jedinců (18–22).

Kouření cigaret je rizikovým faktorem pro obě základní formy MK, přičemž v těchto případech není signifikantní rozdíl mezi LK a KK a rozvoj MK postihuje stejně obě pohlaví (23).

#### Endogenní faktory

Z endogenních faktorů se jeví jako nejdůležitější žlučové kyseliny, jejich malabsorpce je zjišťována ve velmi širokém rozsahu, u LK v 9–60 %, u KK ve 27–44 % (1).

### PATOFYZIOLOGIE

Předpokládá se mnoho patofyziologických mechanismů, ale žádný nebyl ještě bezpečně identifikován. Vodnatý prů-

jem při MK je průjem sekreční (24, 25). Zvažují se následující možnosti:

1. poškození žlučovými solemi,
2. zvýšená aktivní exkrece chloridů,
3. snížená absorpce sodíku,
4. snížená propustnost kolagenní vrstvy,
5. zvýšené množství lokálních zánětlivých mediátorů (NO, prostaglandinů),
6. zvýšení lokálních zánětlivých cytokinů (interferon- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  [tento u KK]) (26).

Mezi oběma hlavními představiteli MK existuje překrývání; abnormální počet intraepiteliálních lymfocytů je nalézán ve 45 % u pacientů s KK a abnormální subepiteliální vrstva kolagenu je prokazována u 16 % pacientů s LK (27).

### KLINIKA

Základním příznakem MK jsou četné vodnaté stolice (300–1700g/24 hod). Počet stolic je udáván v počtu 3–20 za den (28). Nucení na stolicí je velmi urgentní. Objem stolic se sníží při hladovění. Krev není ve stolici obvykle přítomna. Může být inkontinence stolice (bývá zjišťován insuficientní anální svěrač). MK se vyskytuje častěji u žen, sdružuje se s nemocí štítné žlázy (25, 29) a dle regresní analýzy je pro MK rizikovým faktorem revmatoidní artritida (30).

### PRŮBĚH

MK probíhají akutně ve 33 %, subakutně ve 42 % a chronicky s relapsy, které trvají měsíce až roky ve 25 % (31). Akutně probíhající MK má obvykle charakter „self-limiting“ kolitidy (1). Přečhod MK v kolitidu ulcerózní nebo do Crohnovy nemoci nebyl potvrzen (32). Nebylo zaznamenáno ani riziko vzniku kolorektálního karcinomu (1). Průběh MK může být komplikován dehydratací při vodnatém úporném průjmu, u KK byla ne příliš vzácně zaznamenána perforace střeva (17, 33), z 88 zařazených pacientů s KK mělo střevní perforaci 17; slizniční defekty představují vysoké riziko pro střevní perforaci zejména díky insuflaci při kolonoskopickém vyšetření (34, 35). Perforace se u KK mohou objevit i jako spontánní (36–38).

### DIAGNÓZA

Diagnóza je stanovena z typického klinického obrazu po vyloučení možnosti běžnější primární etiologie průjmu, zejména kolitidy infekční, dráždivého tračníku, idiopatického střevního zánětu a celiakie. Další nutnou podmínkou je zjištění medikace, která by mohla být vyvolávajícím faktorem (viz výše). Základem diagnózy je normální (nebo netypický) endoskopický obraz a pozitivní mikroskopický nálezy v biopsickém vyšetření slizničních vzorků odebraných při endoskopickém vyšetření (1, 13, 39). Slizniční vzorky musí být odebrány etážově z celého tračníku, odběr jen z rekta a sigmoidea je pro diagnózu nedostatečný (30, 40, 41). V případě odběru vzorků jen z levého tračníku může být mikroskopický nálezy falešně negativní (42). Výtěžnost průkazu MK je nejvyšší z tračníku příčného (83 %), méně pak z tračníku sestupného (70 %) a nejméně z rekta a sigmoidea (66 %) (41).

## KLASIFIKACE

Jako MK jsou většinou uváděny dvě základní jednotky, kolitida kolagenní a kolitida lymfocytární. K dalším zánětům, které jsou v některých literárních pramenech řazeny mezi MK, ale jejich morfologická definice je často méně vyhraněná, patří: kolitida s inkompletními mikroskopickými nálezy, kolitida s minimálními změnami, eozinofilní kolitida, průjem zvaný brainerdský, graft-versus-host disease, mastocytová enterokolitida a poměrně nově postinfekční dráždivý tračník.

### Kolagenní kolitida

KK je mikroskopicky definována rozšířením subepiteliální kolagenní vrstvy ( $> 10 \mu\text{m}$ ). Příčinami mohou být reparace po poškození léky (nejčastěji se uvažuje o následku vlivu nesteroidních antiflogistik, která blokují syntézu prostaglandinů, nebo inhibitorů protonových pump (lansoprazolu), které působí změny v cytoskeletu epitelových buněk s následnou alterací těsných mezibuněčných junkcí a ke zvýšení intercelulární permeability. Na tvorbě subepiteliální kolagenní vrstvy se zřejmě podílí aktivace myofibroblastů v horním úseku lamina propria mucosae a zvýšená exprese růstového faktoru pojivové tkáně (connective tissue growth factor – CTGF) (43). K rozvoji morfologických změn může přispívat i pronikání střevního obsahu do lamina propria při zvýšené slizniční permeabilitě (17).

Klinicky se KK projevuje vodnatým průjmem a urgencí. Endoskopický obraz je obvykle normální nebo je jen edém (44). V některých případech mohou být endoskopicky zastiženy nepříznačné změny, například lineární vředy (45) a v pravém tračníku longitudinální slizniční defekty (colon mucosal fractures). Vysvětlení vzniku těchto změn není zcela jednoznačné. Mohou souviset s instrumentálním poškozením (46) nebo pravděpodobněji v souvislosti s reparativními procesy ve sliznici. Někdy jsou popisovány jako „cat scratch colon“ (kočičí škrábnutí) nebo „colon craquelé“ (popraskané kolon) a charakter reliéfu sliznice jako voštinovitý („honeycomb mucosa“). Mikroskopický obraz KK je vcelku příznačný. Subepiteliální kolagenní vrstva je rozšířená, někdy kontinuálně, častěji však fokálně, toto rozšíření je  $> 10 \mu\text{m}$  (47, 48). V některých případech jsou známky slizniční atrofie (46). Ke stanovení diagnózy KK přispívá i průkaz tenascinu (znak extracelulární produkce kolagenní matrix) a kolagenu typu VI v subepiteliální kolagenní vrstvě (42, 49). Bývají i zmnožené myofibroblasty v lamina propria mucosae exprimující hladkosvalový aktin (50).

Zvláštní raritní formou KK je pseudomembranózní KK, která je charakterizována silnou subepiteliální vrstvou kolagenu a tvorbou pseudomembrán (51, 52).

### Lymfocytární kolitida

Nemocní s lymfocytární kolitidou mají v rodinné anamnéze ve 12 % ulcerózní kolitidu, Crohnovu nemoc, kolitidu kolagenní (subepiteliální pruh kolagenu v 16 %) (27) nebo celiakii. Nemoc se více vyskytuje u žen než u mužů (2,4 : 1), nejčastěji v rozmezí 48–70 roků. Klinicky se projevuje v 96 % průjmem, ve 47 % bolestí břicha a v 41 % ztrátou na váze. Endoskopický obraz je normální (53) nebo je jen edém sliznice. Nemoc probíhá jen jako jedna ataka (63 %), nebo intermitentně (30 %), nebo chronicky (jen v 7 %). Ve 40 % se k LK přidružují další nemoci (onemocnění štítné žlázy, celiakie, diabetes mellitus) (54, 55). Histologickým kritériem pro diagnózu LK je zvýšení počtu intraepiteliálních lymfocytů

( $> 20$  na 100 povrchových epitelálních buněk), přičemž jako normální počet je uváděno  $< 5$  lymfocytů/100 povrchových epitelálních buněk (47). Intraepiteliální lymfocyty jsou převážně cytotoxické CD8+ T-lymfocyty (48). Mimo LK se může zvýšení počtu intraepiteliálních lymfocytů vyskytnout i u jiných patologických stavů; těmito sekundárními příčinami intraepiteliální lymfocytózy mohou být divertikulární nemoc, ulcerózní kolitida nebo malignita (55).

U obou typů MK, tedy jak u KK, tak LK bývá v lamina propria mucosae zvýšené množství plazmatických buněk a lymfocytů, v menším počtu mohou být přítomny i eozinofilní a neutrofilní granulocyty (48).

### Kolitida s inkompletními mikroskopickými nálezy (MCi – incomplete findings of Microscopic Colitis (MC), MCnos – Microscopic Colitis (MC), not otherwise specified)

Tímto názvem se označují vzácné případy zánětů, které mají stejnou klinickou manifestaci jako plně rozvinutá MK, ale mikroskopické změny jsou menší intenzity (subepiteliální kolagenní vrstva je v rozsahu 5–10  $\mu\text{m}$ , nebo množství intraepiteliálních lymfocytů je v rozsahu  $> 5 < 20$ ) (2, 48, 56, 57).

### Kolitida s minimálními změnami (Minimal change colitis)

Tato kolitida bývala dříve řazena ke kolitidám mikroskopickým, ale objevily se názory, že jde o časnou fázi Crohnovy nemoci. Přesto ji pro úplnost uvádíme. Tento zánět se projevuje průjmem nebo častěji krvavým průjmem, který může trvat měsíce až roky. Při laboratorním vyšetření nacházíme vysokou hodnotu FW, pokles hemoglobinu a albuminu. Endoskopický nálezy je normální nebo jsou minimální změny (úbytek vaskulární kresby, edém a křehkost). Histologický nálezy je založen na zánětlivých změnách s distorzí krypt a s neutrofilní infiltrací v lamina propria. Dále mohou být jaderné nepravidlosti a kryptitida (48, 58–60).

### Eozinofilní kolitida

Jako eozinofilní kolitida (EoK) je označován primární zánět kolon charakterizovaný významnou účastí eozinofilních granulocytů, bez známé příčiny této tkáňové eozinofilie. Klinicky jsou popisovány dvě základní manifestace onemocnění, a to buď lehká self-limited proktitida u dětí, nebo self-limited kolitida u mladých dospělých (61). Diagnóza je stanovena histologicky z endoskopicky odebraných vzorků střevní sliznice. Základní změnou je významně zastoupení eozinofilních granulocytů v zánětlivém infiltrátu v lamina propria mucosae. Eozinofilní granulocyty jsou často ve skupinkách, někdy jsou přítomny eozinofilní pseudoabscesy. U některých nemocných s vodnatými průjmy jsou eozinofilní granulocyty lokalizovány zejména v okolí krypt; tento stav je označován jako perikryptální eozinofilní enterokolitida. Eozinofilní infiltrace se může objevit i v hlubších vrstvách střevní stěny. Pokud je eozinofilní infiltrát ve sliznici – projevuje se onemocnění malabsorpcí a průjmem, je-li infiltrát transmuralní, může vést k obstrukci, a je-li subserózní, vzniká ascites (62–69).

Eozinofilní infiltrace trávicího traktu bývá i při některých onemocněních (idiopatický střevní zánět, systémová mastocytóza, allogenní transplantace kostní dřevě, smíšená nemoc pojiva, syndrom Tolosa-Hunt), při parazitárních infekcích (*Enterobius vermicularis*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichuris trichiura*, *Toxocara canis*, *Toxocara cati*) a při užívání některých

## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

léků (clozapin, carbamazepin, rifampicin, zlato, nesteroidní antirevmatika, takrolimus) a při hypereozinofilním syndromu (62). Histologické změny jsou lokalizovány převážně v pravém tračníku, z čehož jasně vyplývá, že k diagnóze nestačí odběry jen z rekta a sigmoidea. v histologickém obrazu je opět popisován zvýšený počet eozinofilů se střevní sliznici (60 eozinofilů/10 HPF) (70, 71).

### Brainerdský průjem

Jedná se o syndrom akutního vodnatého průjmu trvajícího více jak 4 týdny; jsou popsány případy trvající až 18 měsíců. Eponymní pojmenování pochází od města Brainerd v Minnesotě, kde byla epidemie průjmu poprvé popsána. Onemocnění se vyskytuje buď sporadicky, nebo v epidemiích (zatím popsáno sedm vzplanutí, z toho 6krát v USA, 1krát na Galapágách). V etiologii hraje roli nejspíše syrové mléko nebo voda. Nebyl zatím prokázán specifický patogen ani přenos z člověka na člověka. V klinice dominuje 10–20 explozivních stolic/den. Dále pak může být nadmutí, křeče, únava a rychlý úbytek na váze, zřejmě z dehydratace (72–77).

### Reakce štěpu proti hostiteli (graft-versus-host disease – GVHD)

Postižení trávicího traktu se objevuje po alogenní transplantaci kostní dřeně nebo parenchymových orgánů. Endoskopický nálezn u lehčí formy nevykazuje žádné charakteristické znaky. Histologický obraz je rozdílný u akutní a u chronické GVHD. U akutního onemocnění převažuje infiltrace sliznice aktivovanými T-lymfocyty s infiltrační epitelových struktur, jejichž buňky vykazují apoptotické změny, zejména v bazálních úsecích krypt. U chronické GVHD je patrná segmentální fibróza lamina propria, fibrotizace postihuje i hlubší vrstvy střevní stěny (67, 78, 79).

### Mastocytová enterokolitida

Systémová mastocytóza je vzácné získané myeloproliferativní onemocnění. Podkladem je klonální proliferace mastocytů a jejich akumulace v tkáních. U většiny pacientů postižených systémovou mastocytózou je přítomna aktivující bodová mutace v genu kódujícím receptor c-KIT (substituace aspartát/valin v kodonu 816 – D816V) (80). Dospělí nemocní mají velmi často systémové postižení, které je potvrzeno biopsií kostní dřeně. Průběh nemoci je u některých typů indolentní, u jiných může být velmi agresivní. Kolitida tohoto typu je nalézána nejen při systémové mastocytóze, ale i po některých léčích (ranitidin) a u dráždivého tračníku. Nemoc se manifestuje v 60 % bolestí břicha, nauzeou, zvracením, průjmem a mnoho nemocných má kožní změny typu *urticaria pigmentosa* (81). Endoskopie je normální nebo je přítomna nodularita, erytém a výjimečně i vředy. Histologie prokáže > 20 mastocytů/HPF (82–85).

### Postinfekční dráždivý tračník

Tento typ dráždivého tračníku se objeví po epizodě infekčního průjmu, který může mít jakoukoliv etiologii (viry, bakterie, paraziti). Rizikové faktory vzniku dráždivého tračníku po infekci jsou: vysoká virulence patogenu, velká tíže a delší trvání akutní enteritidy, mladý věk, ženské pohlaví a psychické poruchy. MK je prokazována u více jak 20 % nemocných s dráždivým tračníkem, který se vyskytuje asi u 15–20 % populace (86). Klinicky se proje-

vuje tento typ dráždivého tračníku průjmem doprovázeným bolestí. Patofyziologicky působí mediátory uvolněné z aktivovaných buněk, které evokují odpověď střevního endokrinního systému, excitují senzickou aferentní dráhu a indukují viscerální hyperalgezi. Endoskopický nálezn je normální, v histologickém obrazu je zvýšené množství intraepiteliálních lymfocytů. V lamina propria je zvýšené množství T-lymfocytů, mastocytů a serotonin obsahujících enteroendokrinních buněk (87). V diferenciální diagnóze je nutné pomyslet na ostatní mikroskopické kolitidy, laktózovou intoleranci, časně stadium Crohnovy nemoci, celiakii a malabsorpci žlučových kyselin (88–92). Prospektivní studie, která zahrnuje 226 pacientů s dráždivým tračníkem, ale nikoliv postinfekční etiologie (93).

## LÉČBA

V léčbě MK jsou užívána:

1. antidiaroeika,
2. aminosalicyláty (mesalazin),
3. kortikosteroidy,
4. imunosupresiva,
5. budesonid,
6. anti-TNF-alfa,
7. další léky (např. extrakt *Boswellia serrata*, probiotika),
8. chirurgická léčba.

Intenzita a charakter histopatologických změn v biopsických vzorcích před léčbou nemají prognostickou hodnotu co se hojení MK týče (94).

### Antidiaroeika

Léky této skupiny jsou považovány některými za lék první volby (1). Nejčastěji je doporučován loperamid v dávce 2–16 mg/den (95–97). Bismut dle některých prací potlačí jak klinickou, tak histologickou aktivitu MK; bismutem byli léčeni nemocní jak s KK (sedm nemocných), tak s LK (šest nemocných), dostávali 262 mg bismuth subsalicylátu denně po dobu 8 týdnů. Odpověď se dostavila za 2 týdny, u jedenácti z 12 nemocných došlo k vymizení průjmu a váha stolice byla signifikantně redukována. V histologickém obrazu nebyly u devíti z 12 nemocných zaznamenány již známky zánětu a u všech nemocných s KK pruh kolagenu vymizel (97–99).

### Aminosalicyláty

Při podávání mesalazinu je uváděno symptomatické zlepšení u 45–50 % pacientů s MK (54, 95, 100). Doporučená dávka mesalazinu je 800 mg 3krát denně po dobu 6 měsíců i déle (97, 101). Za výhodnou je považována kombinace mesalazinu s cholestyraminem, kdy za 6 měsíců je v klinické a histologické remisi 85,36 % nemocných s LK a dokonce 91,3 % nemocných s KK (100, 102, 103). Studie (104) u jedenácti dětí s MK prokázala dobrou odpověď na mesalazin. Skupina sestávala z pěti pacientů s LK a zbytek byl diagnostikován jako „nespecifická“ a eozinofilní kolitida.

### Kortikosteroidy

Prednisolon byl zkoušen empiricky již před lety u KK. Později byla provedena malá studie s dvoutýdenním podáváním 50 mg prednisolonu; u sedmi z devíti pacientů došlo k poklesu váhy stolice a k poklesu její frekvence došlo jen u pěti pacientů z devíti (105). Kortikosteroidy jsou doporučovány při nemoci refrakterní na budesonid (97).

**Imunosupresiva**

Azathioprin a metotrexát jsou doporučovány při refrakternosti ke kortikosteroidům. Zatím nejsou k dispozici studie (105, 106).

Retrospektivní studie ukázala, že methotrexat může mít prospěšný účinek na symptomatologii KK a může zlepšovat histologické abnormality (107).

U MK byl užít i cyklosporin, ve stejných dávkách jako u idiopatických střevních zánětů. Byl podáván p.o., nikoliv parenterálně (97).

**Budesonid**

Studie s léčbou budesonidem zahrnují zatím málo pacientů. Ale dosavadní výsledky ukazují, že v obvyklé dávce 9 mg/den, je dobře tolerován a indukuje remisi KK jak klinickou, tak histologickou a má dobrý efekt i v léčbě udržovací (97, 103, 108–110). Randomizované klinické studie potvrzují účinnost orálně podávaného budesonidu u KK a LK, ale po krátkodobém podávání dochází často k relapsu (111). U budesonid refrakterní MK je obvykle zahájeno nové intenzivnější vyšetření k vyloučení konkomituující nemoci, zejména je nutné vyloučit celiakii a malabsorpci zlučových kyselin, které mohou být s MK asociovány (112).

**Anti-TNF- $\alpha$** 

Pokud selže léčba KK budesonidem a je-li neúspěšná léčba kortikosteroidy a aby nemusela být provedena proktokolektomie, je aplikována léčba biologická – adalimumab v obvyklém dávkování 160 mg s.c., následně 80 mg s.c. a pak 40 mg s.c. v odstupu 2 týdnů nebo je podáván infliximab; zatím jsou k dispozici jen sdělení s malým počtem nemocných (112–115).

**Ostatní léčba**

Byl zkoušen extrakt *Boswellia serrata* (kadidlovník pilovitý) v dávce 400 mg 3krát denně po dobu 6 týdnů u 31 pacientů. Extrakt obsahuje kyseliny boswelové, které působí jako nekompetitivní inhibitory 5-lipoxygenázy, klíčového enzymu při syntéze leukotrienů. K remisi došlo u 63,6 % pacientů léčených extraktem oproti 26,7 % pacientů ve skupině placebové (116).

Dále pak byla podávána probiotika, pentoxifyllin, verapamil a octreotid (103). Z probiotik byl u KK aplikován po dobu 12 týdnů *Lactobacillus acidophilus* LA-5 a *Bifidobacterium animalis* ssp. lactis BE-12 (117). Nebyl zjištěn signifikantní účinek. U čtrnáctičlenné skupiny pacientů s KK byla používána *Escherichia coli* Nissle 1917. Došlo k redukci frekvence (9/14) a zahuštění konzistence (7/14) stolice. *Escherichia coli* Nissle 1917 je užívána i k udržovací léčbě remise navozené budesonidem (118).

**Chirurgická léčba**

Při selhání konzervativní léčby MK a trvajících vodnatých průjmech byla jako ultimum refugium provedena proktokolektomie a trvalá ileostomie (97).

**ZÁVĚR**

Mikroskopické kolitidy se projevují chronickým vodnatým průjmem někdy doprovázeným břišními bolestmi a úbytkem na váze.

Mikroskopické kolitidy mají normální nebo nepříznačný endoskopický nále, ale vcelku typický nále histologický.

Tiže mikroskopických kolitid kolísá od formy lehké (často self-limited), po formu těžkou, refrakterní k léčbě (119).

Mikroskopické kolitidy jsou nacházeny u 10 % pacientů s chronickým průjmem (42, 120). Výskyt mikroskopických kolitid stoupá a je nyní udáváno číslo 103,0/100 000/rok, z čehož je 39,3 kolitid kolagenních a 63,7 kolitid lymfocytárních (10).

V léčbě jsou užívány aminosalicyláty, cholestyramin, imunosupresiva, kortikosteroidy, ale s největším prospěchem budesonid. Pokud je budesonid bez účinku, je aplikován adalimumab. V udržovací léčbě kolitidy kolagenní je podáván budesonid v dávce 6 mg/den; relapsy jsou zaznamenány po 24 týdnech ve 26 %. Pro udržovací léčbu lymfocytární kolitidy nejsou zatím k dispozici žádná data, ale lze předpokládat, že ji lze léčit stejně jako kolitidu kolagenní. Při relapsu mikroskopické kolitidy je doporučováno zvýšení dávky budesonidu na 9 mg/den (121). U refrakterní MK je aplikována léčba biologická – adalimumab nebo infliximab (113).

Přes všechny znalosti o této problematice stále zůstává zásadní názor, že mikroskopické kolitidy nejsou onemocněním až tak vzácným, ale spíše „poddagnostikovaným“, protože u pacientů s průjmem a normálním nálezem při kolonoskopii, již málokterý vyšetřující odebere etážové biospie z tračníku.

**Zkratky**

CTGF	connective tissue growth factor
EoK	eozinofilní kolitida
GVHD	graft-versus-host disease
KK	kolitida kolagenní
LK	kolitida lymfocytární
MK	mikroskopická kolitida
TNF	tumor necrosis factor

**Literatura**

- Williams JJ, Beck PL, Andrews CN, Hogan DB, Storr MA.** Microscopic colitis—a common cause of diarrhoea in older adults. *Age and Ageing* 2010; 39: 162–168.
- Münch A, Aust D, Bohr J, et al.** Microscopic colitis: Current status, present and future challenges: Statements of the EMCG. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 935–945.
- Langner C.** Colorectal normal histology and histopathologic findings in patients with chronic diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am* 2012; 41: 561–580.
- Vigren L, Olesen M, Benoni C, Sjöberg K.** Are collagenous and lymphocytic colitis different aspects of the same disease? *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 1448–1453.
- Lindström CG.** „Collagenous colitis“ with watery diarrhoea—new entity. *Pathol Eur* 1976; 11: 87.
- Lazenby AJ, Yardley JH, Giardiello FM, Jessurun J, Bayless TM.** Lymphocytic („microscopic“) colitis: a comparative histopathologic study with particular reference to collagenous colitis. *Hum Pathol* 1989; 20: 18–20.
- Read NW, Krejs GJ, Read MG.** Chronic diarrhea of unknown origin. *Gastroenterology* 1980; 78: 264–269.
- Guagnozzi D, Lucendo AJ, Angueira-Lapeña T, González-Castillo S, Tenias Burillo JM.** Prevalence and incidence of microscopic colitis in patients with diarrhoea of unknown aetiology in a region in central Spain. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 384–388.

- 9. Zullo A, Hassan C, Bruzzese V.** Comment to „prevalence and incidence of microscopic colitis in patients with diarrhoea of unknown aetiology in a region in central Spain“. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 801–802.
- 10. Pardi DS, Loftus EV Jr, Smyrk TC, et al.** The epidemiology of microscopic colitis: a population based study in Olmsted County, Minnesota. *Gut* 2007; 56: 504–508.
- 11. Marshall JB, Singh R, Diaz-Arias AA.** Chronic, unexplained diarrhea: are biopsies necessary if colonoscopy is normal? *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 372–376.
- 12. Fernández-Bañares F, Salas A, Esteve M, et al.** Evolution of the incidence of collagenous colitis and lymphocytic colitis in Terrassa, Spain: a population-based study. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1015–1020.
- 13. Chetty R, Govender D.** Lymphocytic and collagenous colitis: an overview of so-called microscopic colitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 209–218.
- 14. Rustagi T, Rai M, Scholes JV.** Collagenous gastroduodenitis. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 794–799.
- 15. Breen EG, Coughlan G, Connolly CE, et al.** Coeliac proctitis. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 471–477.
- 16. Fine KD, Meyer LR, Lee EL.** The prevalence and causes of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten-free diet. *Gastroenterology* 1997; 112: 1830–1838.
- 17. Koulaouzidis A, Saeed AA.** Distinct colonoscopy findings of microscopic colitis: not so microscopic after all? *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4157–4165.
- 18. Sherid M, Ehrenpreis ED.** Types of colitis based on histology. *Dis Mon* 2011; 57: 457–89.
- 19. Villanacci V, Casella G, Bassotti G.** The spectrum of drug-related colitides: important entities, though frequently overlooked. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 523–528.
- 20. Capurso G, Marignani M, Attilia F, et al.** Lansoprazole-induced microscopic colitis: an increasing problem? Results of a prospective case-series and systematic review of the literature. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 380–385.
- 21. Keszthelyi D, Penders J, Masclee AA, Pierik M.** Is Microscopic Colitis a Drug-induced Disease? *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 811–822.
- 22. Yu YH, Han DS, Choi EY, et al.** Is use of PPIs related to increased intraepithelial lymphocytes in the colon? *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2669–2674.
- 23. Yen EF, Pokhrel B, Du H, et al.** Current and past cigarette smoking significantly increase risk for microscopic colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1835–1841.
- 24. Juckett G, Trivedi R.** Evaluation of chronic diarrhea. *Am Fam Physician* 2011; 84: 1119–1126.
- 25. Wenzl HH.** Diarrhea in chronic inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol Clin North Am* 2012; 41: 651–675.
- 26. Pardi DS.** Microscopic colitis: an update. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 860–870.
- 27. Rasmussen MA, Munck LK.** Systematic review: are lymphocytic colitis and collagenous colitis two subtypes of the same disease - microscopic colitis? *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 79–90.
- 28. Gado AS, Ebeid BA, El Hindawi AA, Akl MM, Axon AT.** Prevalence of microscopic colitis in patients with chronic diarrhea in Egypt: a single-center study. *Saudi J Gastroenterol* 2011; 17: 383–386.
- 29. Bharucha AE, Zinsmeister AR, Locke GR, et al.** Risk factor for fecal incontinence: a population-based study in women. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1305–1312.
- 30. Gu HX, Zhi FC, Huang Y, Li AM, Bai Y, Jiang B, Zhang YL.** Microscopic colitis in patients with chronic diarrhea and normal colonoscopic findings in Southern China. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 1167–1173.
- 31. Fraser AG, Warren BF, Chandrapala R, Jewell DP.** Microscopic colitis: a clinical and pathological review. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1241–1245.
- 32. Bonderup OK, Folkersen BH, Gjersoe P, Teglbjaerg PS.** Collagenous colitis: a long-term follow-up study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 493–495.
- 33. Freeman HJ.** Long-term natural history and complications of collagenous colitis. *Can J Gastroenterol* 2012; 26: 627–630.
- 34. Milestone AN, Teare JP, Goldin RD.** W1498: Linear Ulceration in Collagenous Colitis. A Case Series and Literature Review. *Gastrointestinal Endoscopy* 2011; 71: AB343.
- 35. Sherman A, Ackert JJ, Rajapaksa R, West AB, Oweity T.** Fractured colon: an endoscopically distinctive lesion associated with colonic perforation following colonoscopy in patients with collagenous colitis. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 341–345.
- 36. Hussain Z, Kelly S, Clarke A, Adams S, Miller G.** Colonic perforation in collagenous colitis: a systematic review of a rare complication and guidance on management. *Surg Endosc* 2010; 24: 2930–2934.
- 37. Sekioka T, Saitou M, Tanaka T, et al.** A Case of Lansoprazole-associated Collagenous Colitis with Peritonitis Accompanying Endoscopically Fractured Colon. *Nippon Daicho Komonbyo Gakkai Zasshi* 2009; 62: 527–533.
- 38. van Velden R, Snieders I, Quispel R.** Image of the month. Tearing of the colon in a patient with collagenous colitis during colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010; 8: A28.
- 39. Pardi DS.** Miscellaneous colitides. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 76–81.
- 40. Tanaka M, Mazzoleni G, Riddell RH.** Distribution of collagenous colitis: utility of flexible sigmoidoscopy. *Gut* 1992; 33: 65–70.
- 41. Thijs WJ, Kleibeuker JH, Kolkman JJ.** Microscopic colitis: prevalence and distribution throughout the colon in patients with chronic diarrhea. *Neth J Med* 2005; 63: 137–140.
- 42. Fine KD, Seidel RH, Do K.** The prevalence, anatomic distribution, and diagnosis of colonic causes of chronic diarrhea. *Gastrointest Endoscop* 2000; 51: 318–326.
- 43. Günter U, Bateman AC, Beattie RM, Bauer M, MacDonald TT.** Kaskas BA. Connective tissue growth factor expression is increased in collagenous colitis and coelica disease. *Histopathology* 2010; 57: 427–435.
- 44. Madalinski M, Koulaouzidis A.** Collagenous colitis with mucosal tears in two proton-pump inhibitors and non-steroidals naïve patients who developed metachronous cancers. *J Dig Dis* 2012 Sep 21. doi: 10.1111/j.17512980.2012.00646.x.
- 45. Narabayashi K, Murano M, Egashira Y, et al.** Endoscopic and histopathological evaluation of collagenous colitis. *Digestion* 2012; 85: 136–140.
- 46. Majores M, Wunsch S, Blume B, Fischer HP, Reichel C.** Mucosal atrophy in collagenous colitis: a case report. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 114–119.
- 47. Platz-Baudin C, Katzenberger T, Eck M.** Microscopic colitis: histopathological review with a clinicopathological correlation. *Pathologe* 2011; 32: 275–281.
- 48. Aust DE.** Histopathology of microscopic colitis. *Pathologe* 2012; 33: 221–224.
- 49. Müller S, Neureiter D, Stolte M, et al.** Tenascin: a sensitive and specific diagnostic marker of minimal collagenous colitis. *Virchows Arch* 2001; 438: 435–441.
- 50. Salas A, Fernández-Bañares F, Casalots J, et al.** Subepithelial myofibroblasts and tenascin expression in microscopic colitis. *Histopathology* 2003; 43: 48–54.
- 51. Deniz K, Coban G, Ozbakir O, Deniz E.** Pseudomembranous collagenous colitis. *Turk J Gastroenterol* 2012; 23: 93–95.
- 52. Buchman AL, Rao S.** Pseudomembranous collagenous colitis. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1763–1767.
- 53. El-Salhy M, Gundersen D, Hatlebakk JG, Hausken T.** High densities of serotonin and peptide YY cells in the colon of patients with lymphocytic colitis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6070–6075.
- 54. Olesen M, Eriksson S, Bohr J, et al.** Lymphocytic colitis: a retrospective clinical study of 199 Swedish patients. *Gut* 2004; 54: 536–541.
- 55. Mohamed N, Marais M, Bezuidenhout J.** Microscopic colitis as a missed cause of chronic diarrhea. *World J Gastroenterol*. 2011; 17: 1996–2002.



56. Bjørnbak C, Engel PJ, Nielsen PL, Munck LK. Microscopic colitis: clinical findings, topography and persistence of histopathological subgroups. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1225–1234.
57. O'Brien BH, McClymont K, Brown I. Collagenous ileitis: a study of 13 cases. *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 1151–1157.
58. Elliot PR, Lennard-Jones JE, Bartram CI, et al. Colonoscopic diagnosis of minimal change colitis in patients with a normal sigmoidoscopy and normal air-contrast barium enema. *Lancet* 1982; 8273: 650–651.
59. Kingham JGC, Levison DA, Ball JA, Dawson AM. Microscopic colitis—a cause of chronic watery diarrhoea. *Brit Med J* 1982; 285: 1601–1604.
60. Warren BF, Edwards CM, Travis SPL. Microscopic colitis: classification and terminology. *Histopathology* 2002; 40: 374–376.
61. Alfadda AA, Storr MA, Shaffer EA. Eosinophilic colitis: an update on pathophysiology and treatment. *Br Med Bull* 2011; 100: 59–72.
62. Okpara N, Aswad B, Baffy G. Eosinophilic colitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2975–2979.
63. Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, et al. Eosinophilic gastroenteritis. A clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. *Gut* 1990; 31: 54–58.
64. Lee CM, Changchien CS, Chen PC, et al. Eosinophilic gastroenteritis. 10 years experience. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 70–74.
65. Croese J, Loukas A, Opdebeeck J, et al. Human enteric infection with canine hookworms. *Ann Intern Med* 1994; 120: 369–374.
66. Talley NJ. Eosinophilic gastroenteritis. In: Feldman M, Sleisenger MH, Scharschmidt BF, eds. *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease*, Vol. 2, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders 1998; 1679–1688.
67. Carpenter HA, Talley NJ. The importance of Clinicopathological Correlation in the Diagnosis of Inflammatory Conditions of the Colon: Histological Patterns with Clinical Implications. *Amer J Gastroenterology* 2000; 95: 878–896.
68. Gaertner WB, Macdonald JE, Kwaan MR, et al. Eosinophilic colitis: university of Minnesota experience and literature review. *Gastroenterol Res Pract* 2011; 2011: 857–858.
69. Clouse RE, Alpers DH, Hockenbery DM, et al. Pericrypt eosinophilic enterocolitis and chronic diarrhea. *Gastroenterology* 1992; 103: 168–176.
70. Villanacci V, Manenti S, Antonelli E, Chiudinelli M, Giuliano V, Bassotti G. Non-IBD colitides: clinically useful histopathological clues. *Rev Esp Enfermed Dig* 2011; 103: 366–372.
71. Casella G, Villanacci V, Fisogni S, Cambareri AR, Di Bella C, Corrazi N, et al. Colonic left-side increase of eosinophils: a clue to drug-related colitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 535–541.
72. Osterholm MT, MacDonald KL, White KE, et al. An Outbreak of newly recognized chronic diarrhea associated with raw milk. *JAMA* 1986; 256: 484–490.
73. Parsonnet J, Trock SC, Bopp CA, et al. Chronic diarrhea associated with drinking untreated. *Ann Intern Med* 1989; 110: 985–991.
74. Mintz ED, Weber JT, Guris D, et al. An outbreak of Brainerd diarrhea among travelers to the Galapagos Islands. *J Infect Dis* 1989; 177: 1041–1045.
75. Kimura AC, Mead P, Walsh B, et al. A large outbreak of Brainerd diarrhea associated with a restaurant in the Red River Valley, Texas. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2006; 43: 55–61.
76. Mintz ED, Parsonnet J, Osterholm MT. Chronic idiopathic diarrhea. *New Engl J Med* 1993; 328: 1713–1714.
77. Afzalpurkar RG, Schiller LR, Little KH, et al. The self limiting nature of chronic idiopathic diarrhea. *New Engl J Med* 1992; 327: 1849–1852.
78. Snover DC, Weisdorf SA, Vercellotti GM, et al. A histopathologic study of gastric and small intestinal graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Hum Pathol* 1985; 16: 387–392.
79. Kornacki S, Hansen FC III, Iazzenby A. Graft-versus-host like colitis associated with malignant thymoma. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 224–228.
80. Nováková L, Kučera P. Systémová mastocytóza. *Transfuzie Hematol* 2009; 15: 31–38.
81. Doubek M, Kozák T, Vašků V, Szturz P, Tichá M, Křen L. Systémová mastocytóza. *Vnitř. Lék.* 2010; 56(Suppl 2): 188–194.
82. Philpott H, Gow P, Crowley P, Nandurkar S, Douglass J, Gibson PR. Systemic mastocytosis: a gastroenterological perspective. *Frontline Gastroenterol* 2012; 3: 5–9.
83. Söderholm JD, Olaison G, Peterson KH, Franzén LE, Lindmark T, Wirén M, Tagesson C, Sjö Dahl R. Mast Cell and mastocytosis. *Dig Dis* 2009; 27(Suppl1): 129–136.
84. Yen EF, Pardi DS. Microscopic colitis and disease associations. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2011; 34: 820–821.
85. Yen EF, Pardi DS. Review article: Microscopic colitis—lymphocytic, collagenous and 'mast cell' colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 21–32.
86. Liszka Ł, Woszczyk D, Pajak J. Histopathological diagnosis of microscopic colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 792–797.
87. Kirsch R, Riddell RH. Histopathological alterations in irritable bowel syndrome. *Mod Pathol* 2006; 19: 1638–1645.
88. Spiller RC. Role of infection in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol* 2007; 42(Suppl 17): 41–47.
89. Spiller RC. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2003; 124: 1662–1671.
90. Barbara G, Cremon C, Pallotti F, DeGiorgio R, Stanghellini V, Corinaldesi R. Postinfectious irritable bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48(Suppl 2): S95–97.
91. Ford AC, Talley NJ. Mucosal inflammation as a potential etiological factor in irritable bowel syndrome: a systematic review. *J Gastroenterol* 2011; 46: 421–431.
92. De Giorgio R, Barbara G. Is irritable bowel syndrome an inflammatory disorder? *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10: 385–390.
93. Ozdil K, Sahin A, Calhan T, et al. The frequency of microscopic and focal active colitis in patients with irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 96.
94. Goff JS, Barnett JL, Pelke T, Appelman HD. Collagenous colitis: histopathology and clinical course. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 57–60.
95. Bohr J, Tysk C, Eriksson S, Abrahamsson H, Jarnerot G. Collagenous colitis: a retrospective study of clinical presentation and treatment in 163 patients. *Gut* 1996; 39: 846–851.
96. Zins BJ, Tremaine WJ, Carpenter HA. Collagenous colitis: mucosal biopsies and association with fecal leucocytes. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 430–433.
97. Chande N. Microscopic colitis: An approach to treatment. *Can J Gastroenterol* 2008; 2: 686–688.
98. Fine KD, Lee EL. Efficacy of open-label bismuth subsalicylate for the treatment of microscopic colitis. *Gastroenterology* 1998; 114: 29–36.
99. Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology* 1999; 116: 1464–1486.
100. Pardi DS, Ramnath VR, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Lymphocytic colitis: clinical features, treatment, and outcomes. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2829–2833.
101. Hatemi AI, Senateş E, Dobrucali A, Göksel S. Collagenous colitis: a retrospective survey of patients with chronic diarrhea. *Hepato-gastroenterology* 2011; 58: 1963–1967.
102. Calabrese C, Fabbri A, Areni A, Zahlane D, Scialpi C, Di FG. Mesalazine with or without cholestyramine in the treatment of microscopic colitis: randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 809–814.
103. Chande N, MacDonald JK, McDonald JW. Interventions for treating microscopic colitis: a Cochrane Inflammatory Bowel Disease and Functional Bowel Disorders Review Group systematic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 235–241.
104. El-Matary W, Girgis S, Huynh H, Turner J, Diederichs B. Microscopic colitis in children. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1996–2001.
105. Munck LK, Kjeldsen J, Philipsen E, Fischer HB. Incomplete remission with short-term prednisone treatment in collagenous colitis: a randomized study. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 606–610.

## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

**106. Pardi DS, Loftus EV Jr, Treaimaine WJ, Sandborn WJ.** Treatment of refractory microscopic colitis with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gastroenterology* 2001; 120: 1483-1484.

**107. Riddell J, Hillman L, Chiragakis L, Clarke A.** Collagenous colitis: oral low-dose methotrexate for patients with difficult symptoms: long-term outcomes. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1589-1593.

**108. Tangri V, Chande N.** Use of budesonide in the treatment of microscopic colitis *Saudi J Gastroenterol* 2010; 16: 236-238.

**109. Madisch A, Heymer P, Voss C, et al.** Oral budesonide therapy improves quality of life in patients with collagenous colitis. *Int J Colorectal Dis* 2005; 20: 312-316.

**110. Miehke S, Madisch A, Voss C, et al.** Long-term follow-up of collagenous colitis after induction of clinical remission with budesonide. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 1115-1119.

**111. Mahajan D, Goldblum JR, Xiao SY, Shen B, Liu X.** Lymphocytic colitis and collagenous colitis: a review of clinicopathologic features and immunologic abnormalities. *Adv Anat Pathol* 2012; 19: 28-38.

**112. Münch A, Ignatova S, Ström M.** Adalimumab in budesonide and methotrexate refractory collagenous colitis. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 59-63.

**113. Esteve M, Mahadevan U, Sainz E, Rodriguez E, Salas A, Fernández-Bañares F.** Efficacy of anti-TNF therapies in refractory severe microscopic colitis. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 612-618.

**114. Aram G, Bayless TM, Chen ZM, Montgomery EA, Donowitz M, Giardiello FM.** Refractory lymphocytic enterocolitis and tumor necrosis factor antagonist therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 391-394.

**115. Ianiro G, Cammarota G, Valerio L, Annicchiarico BE, Milani A, Siciliano M, Gasbarrini A.** Microscopic colitis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6206-6215.

**116. Madisch A, Miehke S, Eichele O, et al.** Boswellia serrata extract for the treatment of collagenous colitis. A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 1445-1451.

**117. Wildt S, Munck LK, Vinter-Jensen L, et al.** Probiotic treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis*. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 395-401.

**118. Tromm A, Niewerth U, Khoury M, et al.** The probiotic *E. coli* strain Nissle 1917 for the treatment of collagenous colitis: first results of an open-label trial. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 365-369.

**119. McNally MA, Smyrk TC, Tremaine WJ.** Miscellaneous inflammatory and structural disorders of the colon. In: *Textbook of Gastroenterology*. Yamada T. ed. Chichester: Wiley-Blackwell 2009: 1507-1535.

**120. Fernández-Bañares F, Salas A, Forné M, Esteve M, Espinós J, Viver JM.** Incidence of collagenous and lymphocytic colitis: a 5-year population-based study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 418-423.

**121. Yen EF, Pardi DS.** Review of the Microscopic Colitides. *Current Gastroenterology Reports* 2011; 13: 458-464.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**MUDr. Karel Lukáš, CSc.**

IV. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2  
e-mail: klukas@vfn.cz

Inzerce A131003151

**TORK**

\*  
Komplexní  
hygienická  
řešení.

www.tork.cz

SCA  
Care of Life

# Ireverzibilní elektroporace: lokální, non-termální, ablační léčba maligních nádorů

<sup>1</sup>Václav Janík, <sup>1</sup>Dana Škrabalová, <sup>2</sup>Robert Gurlich, <sup>3</sup>Jiří Málek

<sup>1</sup>Radiodiagnostická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

<sup>2</sup>Chirurgická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

<sup>3</sup>Klinika anesteziologie a resuscitace 3. LF UK a FNKV, Praha

Čas. Lék. čes. 2013; 152: 67–75

## SOUHRN

**Východisko:** Irreverzibilní elektroporace (IRE) je nová, lokální léčebná metoda maligních nádorů, založena na bioelektrickém účinku elektrického proudu. Krátké elektrické pulzy o vysokém napětí vytváří v buněčných membránách nádorových buněk drobné póry o nano-rozměrech, jejichž výsledkem je apoptóza exponovaných buněk. Cílem naší studie bylo ověřit techniku IRE prováděnou perkutánně, pod CT navigací a zhodnotit výsledky této léčebné metody u primárních a sekundárních nádorů jater, pankreatu, ledvin a plic.

**Metody a výsledky:** Od listopadu 2011 do října 2012 jsme IRE provedli pomocí NanoKnife (firma AngioDynamics) u souboru 15 pacientů – šest mužů a devět žen. IRE jsme prováděli v celkové anestezii pomocí dvou až pěti jehlových elektrod, které jsme pod CT navigací zavedli do nádorového ložiska. Výsledky léčby jsme hodnotili podle modifikovaných RECIST kritérií v 1-, 3- a 6měsíčních intervalech. Kontrolní CT nebo MR vyšetření za 6 měsíců po IRE absolvovalo deset pa-

cientů. Jeden pacient zemřel po měsíci na plicní embolii, dva se odmítli ke kontrolnímu vyšetření dostavit a u dvou bude 6měsíční kontrola teprve provedena. U těchto deseti vyšetřených pacientů byla IRE úspěšná u sedmi pacientů (70,0 %) a neúspěšná u tří pacientů (30,0 %).

**Závěr:** IRE je nová, minimální invazivní léčebná metoda použitelná při lokální léčbě maligních nádorů v případech, kdy je chirurgický zákrok technicky neproveditelný nebo neúměrně rizikový. Na základě našich prvních zkušeností u nevelkého souboru pacientů můžeme konstatovat, že IRE prováděná pod CT navigací je efektivní a bezpečná ablační metoda s velkým terapeutickým potenciálem. Její výsledky bude však nutné posoudit v delším časovém úseku u většího souboru pacientů.

## KLÍČOVÁ SLOVA

maligní nádory – irreverzibilní elektroporace – NanoKnife – termoablační léčebné metody

## SUMMARY

**Janík V, Škrabalová D, Gurlich R, Málek J. Irreversible electroporation: local, non-thermal, ablation therapy of malignant tumours**

**Background:** Irreversible electroporation (IRE) is a new method of local therapy of malign tumours based on bioelectric effect of electrical current. Short electric pulses with high voltage create nano size-pores in tumour cell membranes resulting in apoptosis of the exposed cells. The purpose of our study was to verify the IRE technique performed percutaneously under CT navigation and to assess effects of application of this method in early stages of primary and secondary hepatic, pancreatic, renal and pulmonary tumours.

**Methods and results:** From November 2011 to October 2012 IRE was performed with NanoKnife (by AngioDynamics) in the population of 15 patients – 6 males and 9 females. IRE was performed under total anaesthesia with 2–5 needle electrodes introduced under CT navigation in the tumour base. The results of the treatment were assessed on the basis of modified RECIST criteria applied

in 1-, 3- and 6-month intervals. A control CT or MRI examination 6 months post IRE was undertaken by 10 patients. One patient died one month post IRE of pulmonary embolism, two refused to visit for the control examination and another two are still to undergo the examination after 6 months. Out of the 10 examined patients success of IRE was demonstrated in 7 cases (70.0%) and IRE failure in 3 patients (30.0%).

**Conclusion:** IRE is a new, minimally-invasive therapeutic method applicable to local treatment of malignant tumours in cases where surgical approach is technically unfeasible or excessively risky. On the basis of first experience in a small cohort of patients IRE performed under CT navigation appears to be an effective and safe ablation method with a large therapeutic potential. Its results will however need to be assessed within a longer time horizon and in a larger cohort of population.

## KEYWORDS

malignant tumours – irreversible electroporation – NanoKnife – thermoablation therapeutic methods

## PŮVODNÍ PRÁCE

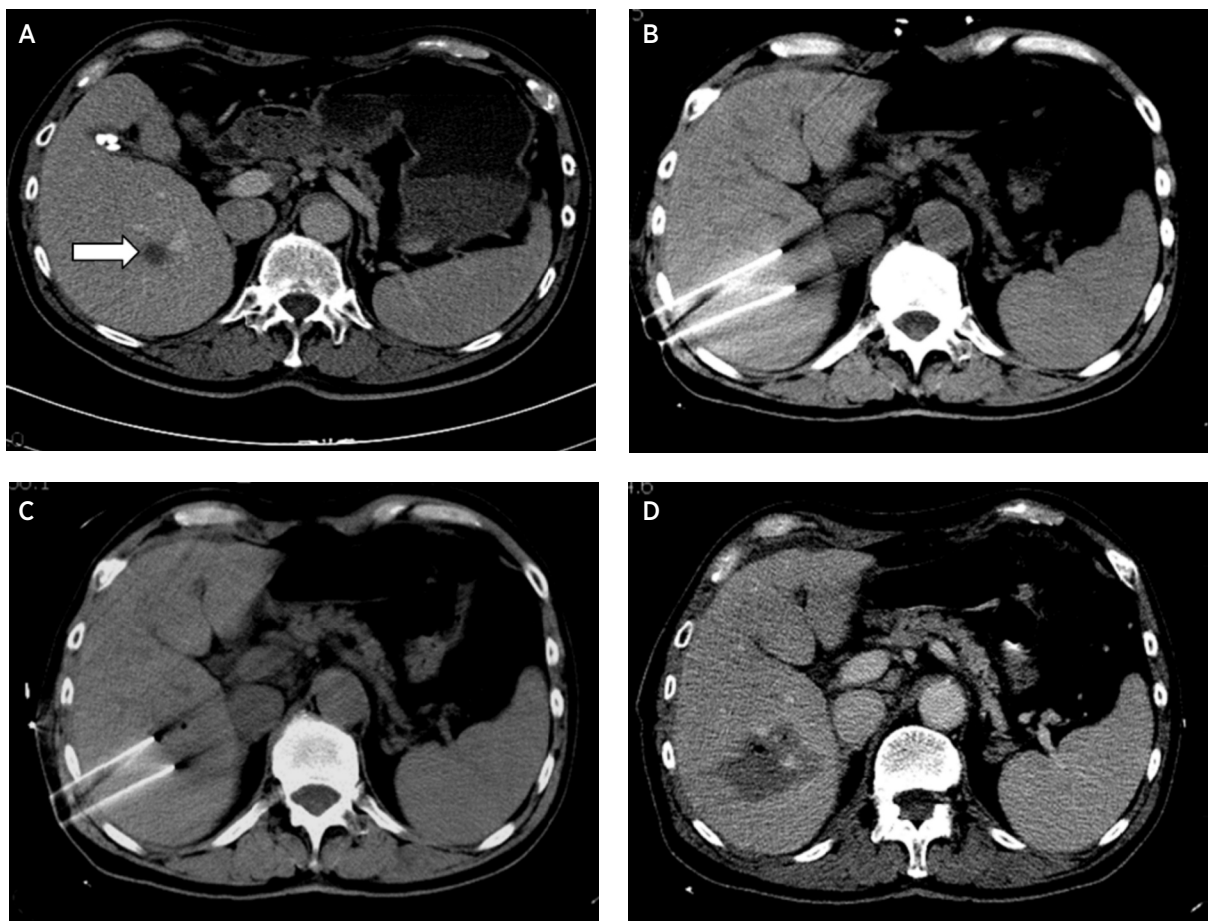
### ÚVOD

Ablační léčebné metody nádorových lézí jsou alternativou pro pacienty, kteří nejsou kandidáty chirurgického odstranění nádorové tkáně, ať již vzhledem k nevhodné lokalizaci nádoru v blízkosti kritických tubulárních struktur (cévy a dukty), z důvodu technické neproveditelnosti, nebo neúměrného rizika. Mezi ablační léčebné metody patří intersticiální laserová koagulace, kryoablace, katetrizační chemoterapie s embolizací, radiofrekvenční ablace (RFA), mikrovlnná ablace (MA) a nově též ireverzibilní elektroporace (IRE). IRE, která je založena na bioelektrickém účinku elektrického proudu, přináší nové možnosti ablační léčby nádorů (1). Její princip spočívá v aplikaci milisekundových pulzů elektrického proudu o nízké intenzitě a vysokém napětí do oblasti nádorové tkáně pomocí technologie NanoKnife (2). Tyto vysokonapěťové elektrické pulzy jsou aplikovány jehlovými elektrodami, které jsou perkutánně zaváděny do oblasti nádorového ložiska pomocí CT nebo UZ navigace nebo také během otevřené operace (2, 3). Elektrické pulzy vytváří v buněčných membránách drobné otvory – póry o nano-rozměrech. Pokud je elektrické pole aplikováno odpovídajícím počtem pulzů

a dostatečně dlouhou dobu, dochází k trvalému – ireverzibilnímu otevření těchto pórů v buněčných membránách. Výsledkem poškozené membránové permeability je porucha homeostázy exponovaných buněk a buněčná apoptóza (4). Mechanismus buněčné smrti není dosud jednoznačně objasněn, nicméně studie na zvířatech prokázaly, že buňky tkání exponovaných IRE vykazovaly ztrátu viability, zatímco pojivové a elastické struktury obsahující kolagen (např. cévy a žlučovody) zůstaly nepoškozené (5, 6). Protože fenomén elektroporace není založen na tepelném účinku, hovoří se o non-termální „studené“ ablační léčbě maligních nádorů.

### SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

K IRE jsme použili NanoKnife (firmy AngioDynamics), který je určen k ablací měkkotkáňových struktur. Přístroj NanoKnife disponuje mobilním generátorem stejnosměrného proudu, zobrazovacím monitorem, synchronizovanou EKG jednotkou a nožním spínačem. Při jednotlivých elektroporacích jsme použili stejnosměrný proud (25–45 A) o napětí 1500–3000 V, který byl aplikován 90 pulzy (tj. devíti sekvencemi po



**Obr. 1** CT vyšetření

A – na axiálním CT skenu je patrná metastáza karcinomu prostaty v pravém jaterním laloku před IRE (šipka);  
B – počáteční uložení dvojice elektrod; C – konečná pozice dvojice elektrod; D – rozsah nekrózy po IRE

deseti pulzech) při délce jednoho pulzu v rozmezí 30–100  $\mu$ s. Tyto vysokonapěťové pulzy jsme aplikovali unipolárními 18 G jehlovými elektrodami (AngioDynamics) délky 25 cm, které jsme pomocí CT navigace zavedli do nádorového ložiska. Přesné hodnoty dosaženého vysokého napětí potřebného k elektroporaci nádorového ložiska určuje test, který vychází z počítačového modelu vzdálenosti jehlových elektrod ve vztahu k velikosti nádorového ložiska. Vzdálenost mezi párem kladné a záporné elektrody nebyla u všech provedených elektroporací menší než 2 a větší než 2,4 cm. Podle velikosti nádoru jsme k elektroporaci nádorového ložiska použili nejmenší dvě a nejvíce pět elektrod. Počet elektroporací se u jednotlivých nádorů lišil podle jejich velikosti a podle hodnot elektrického pole dosažených u každé série pulzů. Během IRE jsme použili napětí stejnosměrného proudu v hodnotách od 1200 V do 3000 V podle rezistence tkáně a stupně dosažené buněčné membránové permeability. K IRE byli všichni pacienti našeho souboru indikováni na základě CT nebo MR nálezu maligní nádorové léze (játra, pankreas, plíce a ledviny), která nebyla řešitelná jinými léčebnými metodami (chirurgicky nebo onkologickou léčbou). Před IRE byla u všech pacientů provedena laboratorní vyšetření krve (včetně koagulace), moči, elektrolytů a funkční vyšetření jater a ledvin. Vzhledem k tomu, že nezbytnou podmínkou IRE je celková anestezie a hluboká svalová relaxace, byli všichni pacienti před zákrokem vyšetřeni také anesteziologem. Léčba IRE byla ve Fakultní nemocnici Královské Vinohrady zahájena na základě povolení etické komise. Pacienti byli před zákrokem seznámeni se všemi aspekty této léčebné metody včetně možných komplikací a svůj souhlas s léčbou potvrdili podpisem na formuláři informovaného souhlasu. Vlastní ireverzibilní elektroporaci jsme u všech pacientů souboru prováděli v celkové anestezii,

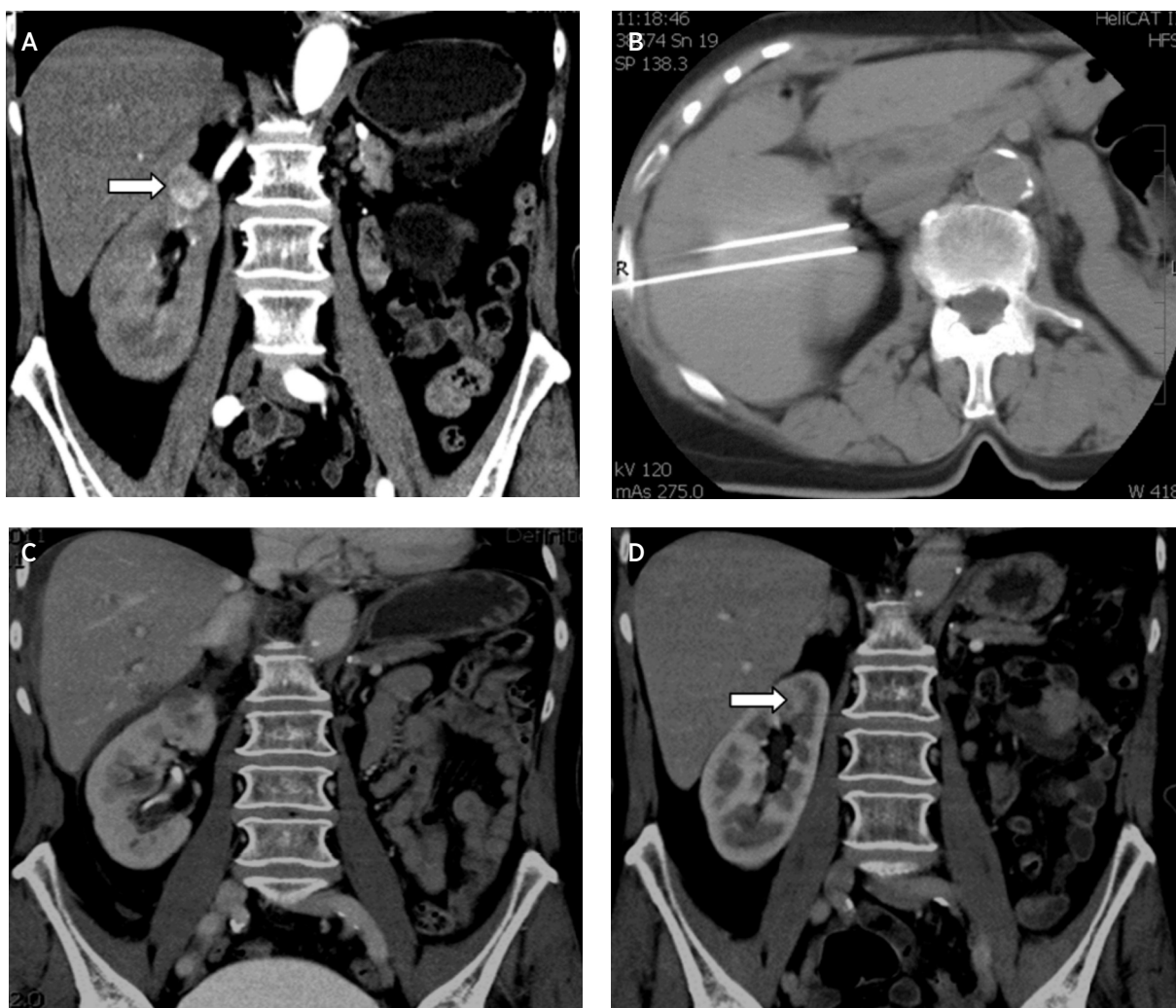
dokonalé svalové relaxaci v synchronizaci s generátorem NanoKnífe a s EKG přístrojem. Nejprve jsme provedli nativní a postkontrastní CT vyšetření, abychom mohli optimálně naplánovat směr punkce a určit počet jehlových elektrod ve vztahu k velikosti nádoru. Za sterilních podmínek jsme pod CT navigací paralelně, vždy v apnoi, zavedli do nádoru unipolární jehlové elektrody tak, aby vzdálenost mezi párem kladné a záporné elektrody nebyla menší než 2 cm a větší než 2,5 cm. Pokud následně provedený test vodivosti na monitoru NanoKnífe ukázal, že hodnoty intenzity a napětí elektrického proudu nejsou k provedení IRE dostatečné, změnili jsme polohu jedné z elektrod a test zopakovali. Počet a umístění jehlových elektrod jsme plánovali podle software NanoKnífe tak, aby ablační zóna pokrývala ve všech třech rozměrech celý nádor. U nádorů do velikosti 2 cm jsme obvykle použili dvě elektrody, u nádorů velikosti do 3 cm jsme použili tři jehlové elektrody, u objemnějších nádorů až pět elektrod. Při použití dvou elektrod jsme kladnou zavedli do horní periferní zóny nádoru, zápornou elektrodu k jeho dolnímu okraji. Délka aktivních úseků na koncích obou jehlových elektrod byla 1,5 cm. Následně jsme provedli první elektroporaci. Po jejím ukončení jsme elektrody povytáhli, podle velikosti nádoru, o 1–2 cm a následovala druhá elektroporace za stejných energetických parametrů. Vytvořená ablační zóna měla rektagonální, resp. válcovitý tvar, což potvrdilo následně provedené postkontrastní CT vyšetření (obr. 1).

Hodnoty vysokého napětí a intenzity aplikovaného elektrického proudu a vzdálenost mezi elektrodami byly po každé IRE počítačově zpracovány a zaznamenány na monitoru. Délka jedné IRE se pohybovala mezi 2–3 min, délka zákroku v celkové anestezii byla  $135 \pm 10$  min (medián 125 min). Po IRE byli pacienti převezeni na jednotku JIP a po 24 hodinách na

**Tab. 1** Výsledky CT/MR vyšetření podle modifikovaných RECIST kritérií

Pacient	Lokalizace	Kontrolní CT/MR vyšetření (měsíc) 1. 3. 6.			Poznámky
1	metastázy do jater (Ca rekta)	A	A	–	odmítl kontrolní vyšetření
2	tumor pankreatu	A	úmrtí		plicní embolie
3	metastázy do jater (Ca rekta)	A	A	A	nové metastázy
4	metastázy do jater (Ca rekta)	A	A	A	
5	metastázy do jater (Ca rekta)	A	A	C	recidiva + nové metastázy
6	tumor solitární ledviny	A	A	A	
7	tumor plic	A	A	A	nové metastázy
8	metastázy do plic (Ca lien. flexury)	–	–	–	nedostavil se ke kontrolnímu vyšetření
9	metastázy do jater (Ca mammy)	A	B	C	recidiva + nové metastázy
10	metastázy do jater (Ca rekta)	A	A	A	
11	metastázy do jater (Ca štítné žlázy)	B	C	C	recidiva + nové metastázy
12	metastázy do jater (Ca rekta)	A	A	A	
13	metastázy do jater (Ca rekta)	A	A	A	nové metastázy
14	metastázy do jater (Ca rekta)	A	A	–	6měsíční kontrola teprve bude
15	metastázy do jater (Ca rekta)	A	A	–	6měsíční kontrola teprve bude

## PŮVODNÍ PRÁCE



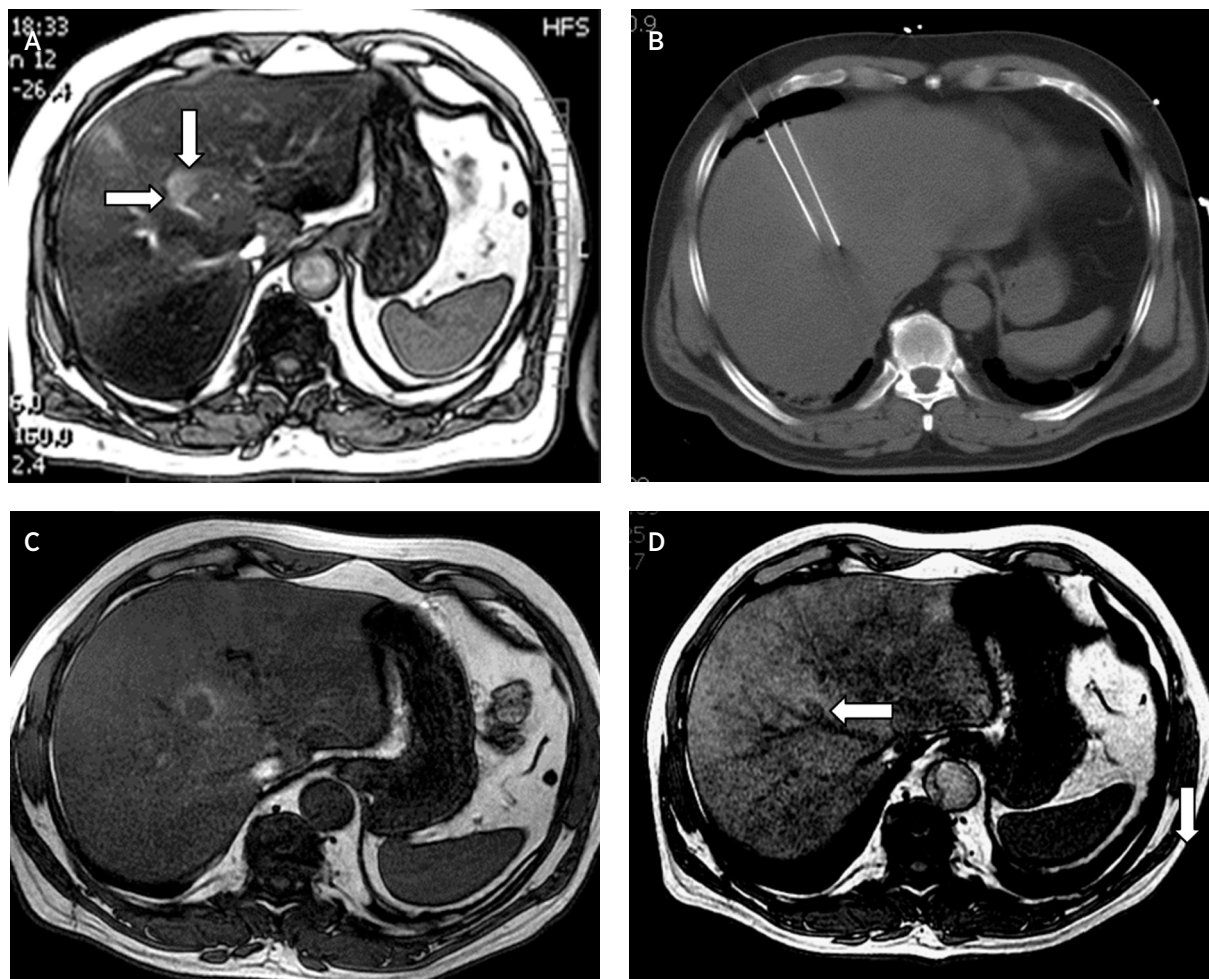
**Obr. 2** CT vyšetření

A - na koronárním skenu je patrná metastáza adenokarcinomu v horním pólu solitární ledviny před IRE (šipka);  
B - uložení dvojice elektrod v oblasti nádoru; C - nekrotické ložisko v místě nádoru po IRE; D - při kontrolním MR vyšetření za 6 měsíců jen jizevnaté změny v oblasti původního nádoru (šipka)

standardní lůžko. Délka hospitalizace s pohybovala 2-7 dní podle toho, zda se po IRE objevila nějaká komplikace (např. PNO). Před propuštěním byli pacienti opět klinicky a laboratorně vyšetřeni (krev, moč a elektrolyty) a rovněž jim byla provedena funkční vyšetření jater, ledvin a CT vyšetření. Úspěšnost léčby jsme při kontrolním CT nebo MR vyšetření za 1, 3 a 6 měsíce hodnotili podle modifikovaných RECIST kritérií (7). Skupina A reprezentovala pacienty, u kterých byla IRE úspěšná. Na kontrolním CT nebo MR vyšetření byl patrný nálezn nekrózy nádoru bez známek postkontrastního enhancementu. Do skupiny B byli zařazeni pacienti, u kterých byla léčba částečně úspěšná, tzn., že v periférii nádorové nekrózy byly přítomny známky reziduálního enhancementu. Skupinu C tvořili pacienti, u kterých byla IRE neúspěšná, neboť nekróza centrální části nádoru byla neúplná a v místě původního nádoru byly výrazné známky postkontrastního enhancementu.

## VÝSLEDKY

V období od listopadu 2011 do října 2012 jsme IRE provedli u 15 pacientů - šest mužů a devět žen ve věku od 51 do 82 let (věkový průměr 66 let) s primárními nebo sekundárními maligními nádory jater, plic, ledvin a pankreatu. Ve všech případech byla IRE provedena perkutánně pod CT navigací. Jednu maligní lézi jsme léčili u jedenácti pacientů, dvě a více lézí u čtyř pacientů. U jedenácti pacientů jsme léčili metastázy v játrech, kdy se v devíti případech jednalo o metastázy karcinomu rekta, v jednom případě se jednalo o metastázu karcinomu prsu a o metastázu karcinomu prostaty. U dvou pacientů jsme léčili nádorové léze v plicích, kde se v jednom případě jednalo o metastázu karcinomu lienální flexury, ve druhém o karcinom plic. V ledvinách byla IRE provedena u pacienta s adenokarcinomem v solitární ledvině (obr. 2). a v jednom případě jsme pomocí IRE léčili karcinom pankreatu.

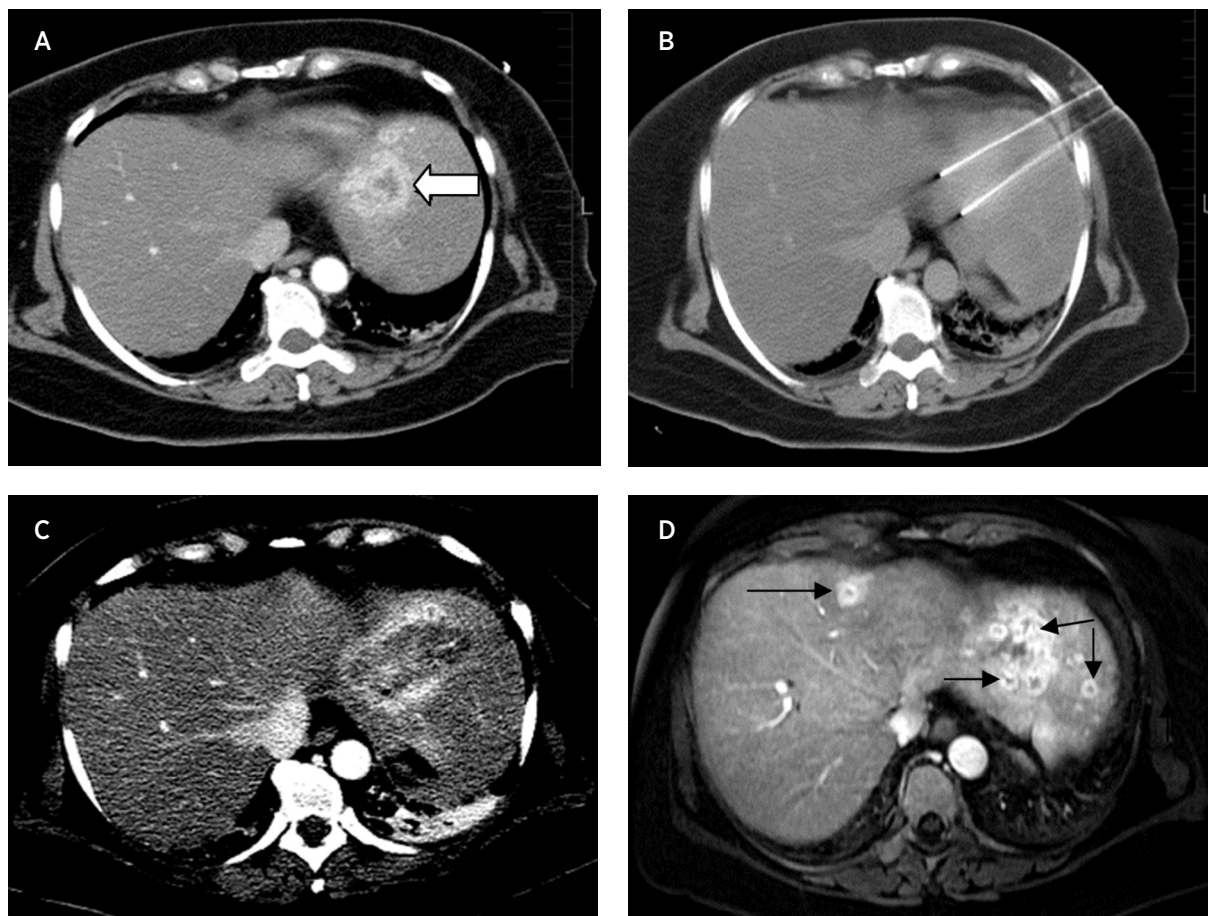
**Obr. 3** MR vyšetření

A - na axiálních MR skenech je patrná metastáza kolorektálního karcinomu v pravém jaterním laloku před IRE (šipky); B - uložení dvojice elektrod; C - ložisko nekrózy v místě původní metastázy 1 měsíc po IRE; D - regrese nekrotického ložiska při kontrole za 6 měsíců (šipka)

K IRE jsme použili dvě až pět jehel podle velikosti nádoru. Průměrná velikost léčených nádorů byla 4,5 cm<sup>3</sup> (od 2,5–88,5 cm<sup>3</sup>). Úspěšnost léčby IRE jsme hodnotili kontrolním CT nebo MR za 1, 3 a 6 měsíce podle modifikovaných RECIST kritérií (7). U souboru 15 pacientů bylo za 1 měsíc po IRE hodnoceno 14 pacientů, jeden se k vyšetření nedostavil. Podle modifikovaných RECIST kritérií byla IRE úspěšná u 13 pacientů (92,8 %) a neúspěšná u jednoho pacienta (7,2 %) s rychle progredujícími jaterními metastázami karcinomu štítné žlázy. Při kontrolních vyšetřeních CT a MR vyšetřeních za 3 měsíce po IRE bylo vyšetřeno 13 pacientů. Jedna pacientka nebyla vyšetřena z důvodu úmrtí na plicní embolii, další pacientka se ke kontrolnímu vyšetření nedostavila. IRE byla úspěšná u jedenácti pacientů (84,6 %), jedna pacientka (7,7 %) s progresivní metastatickou postižením jater u metastázy karcinomu mammy byla hodnocena jako částečně úspěšná, další pacientka (7,7 %) s metastázou karcinomu štítné žlázy byla hodnocena jako neúspěšná. Kontrolní CT nebo MR vyšetření za 6 měsíců

bylo zatím provedeno u deseti pacientů. Jedna pacientka nebyla vyšetřena z důvodu úmrtí na plicní embolii, jeden pacient kontrolní vyšetření odmítl, další se přes opakované vyzvání k vyšetření nedostavil a u dvou pacientů teprve bude 6měsíční kontrola provedena. IRE byla úspěšná u sedmi pacientů (70,0 %) (obr. 3). U tří pacientů byla IRE neúspěšná (30,0 %). Jednalo se o pacienty s jaterními metastázami kolorektálního karcinomu, karcinomu štítné žlázy a karcinomu mammy. Kromě toho se u šesti pacientů při kontrolních CT nebo MR vyšetřeních objevily nové metastázy. U tří pacientů s původním karcinomem rekta se objevily nové metastázy v játrech, u jednoho karcinomem plic nová metastáza v kontralaterálním plicním křídle a u dalších dvou (s karcinomem štítné žlázy a s karcinomem mammy) se objevily nové metastázy v játrech (tab. 1). Nejčasnější nové metastázy se objevily již při kontrole za 1 měsíc u pacienta s primárním karcinomem štítné žlázy. Kromě postkontrastního enhancementu v oblasti původního nádoru se objevila řada dalších meta ložisek. Proto

## PŮVODNÍ PRÁCE



### Obr. 4 CT vyšetření

A – na axiálních CT skenech je patrná metastáza karcinomu štítné žlázy v levém jaterním laloku před IRE (šipka); B – uložení dvojice elektrod; C – rozsah nekrózy po IRE; D – výrazný enhacemnt v oblasti původního nádorového ložiska svědčí pro časnou postablační recidivu, další nová meta ložiska v obou jaterních lalocích (šipky)

již nebyla další IRE indikována a pacient byl převeden na biologickou léčbu (obr. 4).

Postprocedurální komplikace jsme pozorovali u deseti pacientů. U tří se jednalo o plášťové PNO šíře od 1 do 3 cm, které vznikly při zavádění jehlových elektrod. V jednom případě vznikl PNO pacienta léčeného IRE pro meta plic, u dalších dvou případů se jednalo o léčbu jaterních metastáz. Ve všech třech případech se PNO spontánně upravil bez nutnosti specifické léčby během 3–5 dnů. U sedmi pacientů se na kontrolních CT skenech po IRE objevil minimální oboustranný fluidothorax, který se rovněž beze zbytku upravil. Postprocedurální bolesti, známky síňové fibrilace, neuropaxie brachiálního plexu ani žádné jiné závažné komplikace jsme nezaznamenali.

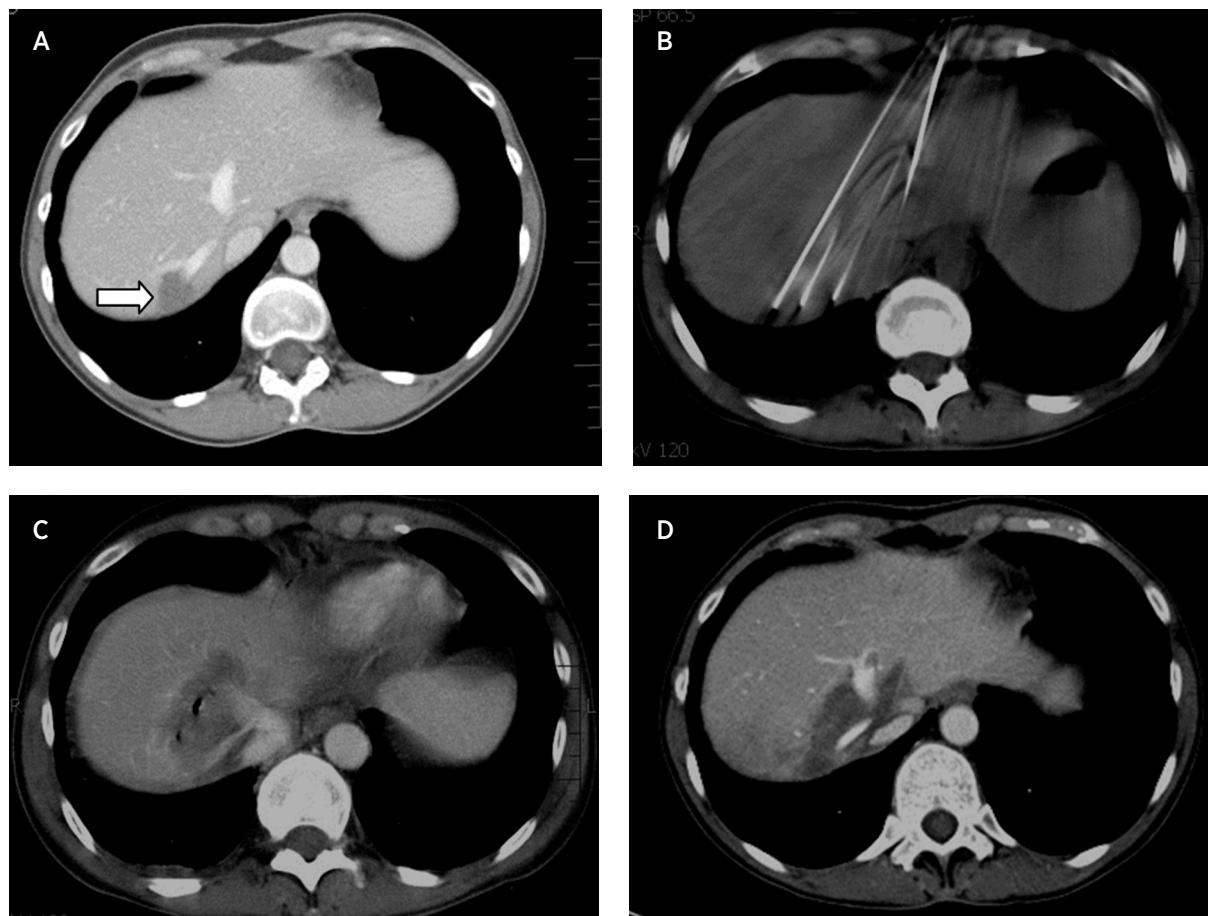
Biochemické sledování u našich pacientů ukázalo, že kontrolní mineralogram v první pooperační den byl bez pozoruhodností, jen s minimální tendencí k hypokalémii. K elevaci jaterních testů (ALT i AST do 10  $\mu$ kat/l) a bilirubinu na hodnoty kolem 40  $\mu$ mol/l, (v jednom případě na 350  $\mu$ mol/l) došlo u pacientů s výkony na játrech. Patologické laboratorní hodnoty se při další kontrole – 3. pooperační den,

většinou buď normalizovaly, nebo jsme pozorovali postupný pokles k normálu (extrémní hodnota bilirubinu byla po týdnu poloviční). Renální funkce zůstaly beze změny nebo došlo ke klinicky nevýznamnému poklesu hodnot urey a kreatininu. Při ošetření dvou pacientů s plicními metastázami nebyly v laboratorních výsledcích pooperačně pozorovány žádné podstatné změny.

### DISKUZE

IRE je nová ablační léčebná metoda vycházející z výzkumů působení elektrického pole na celulární a subcelulární struktury živých organismů (5, 6). Výzkumné práce Davalose ukázaly, že při aplikaci nízkonoenergetického proudu a při použití mikrosekundových pulzů o vysokém napětí dochází v buněčných membránách k otevření drobných pórů o nano-rozměrech, což vede ke zvýšení jejich permeability (4). Tyto elektrické pulzy lze aplikovat pomocí jehlových elektrod zaváděných do nádoru buď pod kontrolou zraku během otevřené operace, nebo pomocí CT, eventuálně UZ navigace (2, 6). Za předpokladu dostatečné intenzity a délky





**Obr. 5** CT vyšetření

A – na axiálních CT skenech je patrná metastáza v pravém jaterním laloku před IRE (šipka); B – uložení čtyř elektrod v oblasti; C – rozsah nekrózy po IRE v oblasti odstupu jaterních žil; D – při kontrole za 1 měsíc jsou patrné intaktní, kontrastně zobrazené jaterní žíly v místě nekrotického ložiska po IRE

trvání pulzů se stává fenomén elektroporace ireverzibilní, což má za následek apoptózu exponovaných buněk. Vzniklá nádorová nekróza je resorbována lymfatickým systémem a hojí se jizvou (1). Elektroporační efekt se používá k léčbě maligních měkkotkáňových nádorů jater, pankreatu, ledvin, prostaty, plic, nádorů kožních, mamárních a některých nádorů pojivových (2).

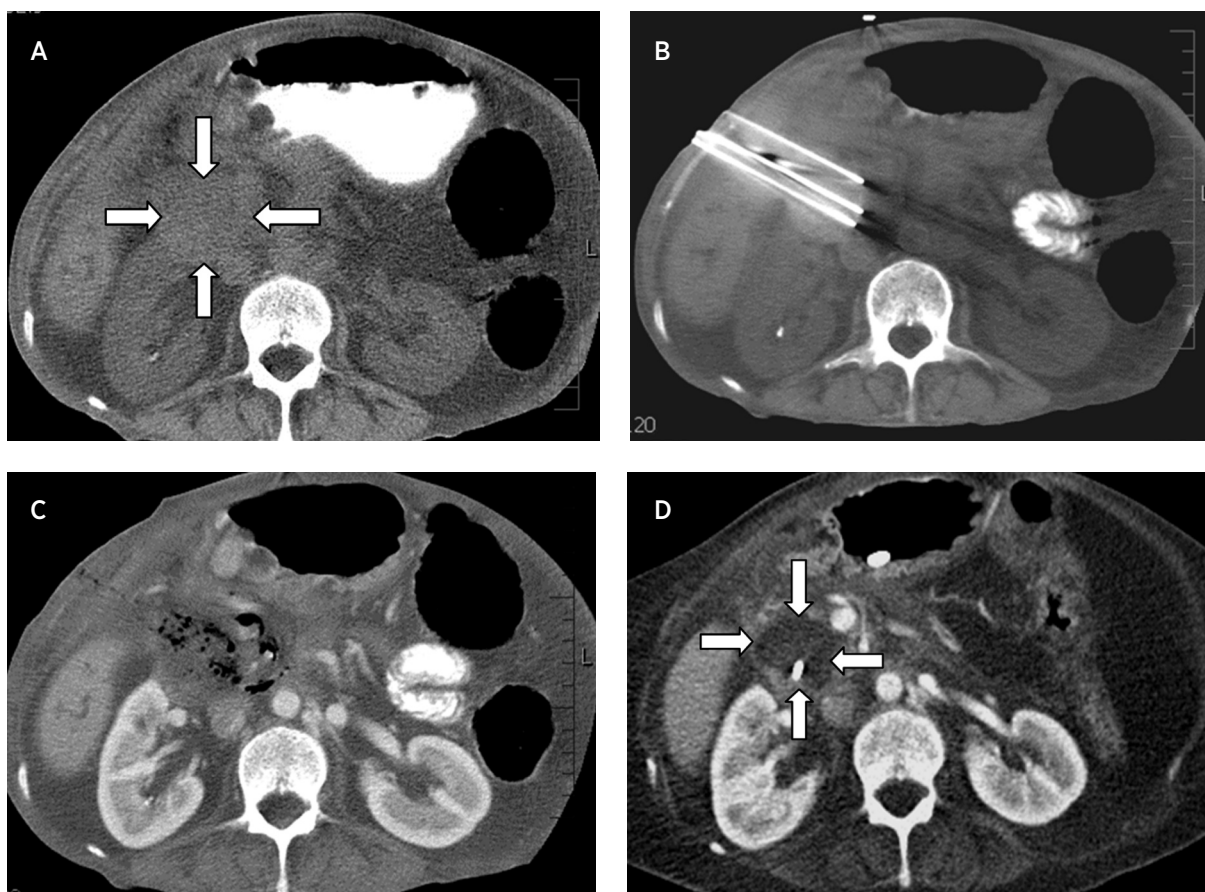
Na rozdíl od radiofrekvenční ablace, kdy vzniká termální nekróza při teplotách kolem 100 °C, nedochází při ireverzibilní elektroporaci k tepelnému poškození tkání vzhledem k tomu, že maximální dosažená teplota nepřesahuje 50 °C. Tato skutečnost je významná zejména ve vztahu ke kolagenním strukturám, které jsou základem tubulárních struktur – žlučových, ledvinných kalichů, močovodů, bronchiálních struktur a cév, protože zůstávají nepoškozené (obr. 5).

Při IRE nebyl rovněž pozorován tzv. heat-sink efekt – snížení teploty v blízkosti velkých cév v důsledku proudící krve. Tímto způsobem vzniká deficit teploty potřebné k dosažení termální destrukce nádorové tkáně, což má za následek persistenci viabilních nádorových struktur

a recidivu nádoru. Heat-sink efekt snižuje léčebný účinek radiofrekvenční ablace zvláště v případech, kdy je nádor lokalizován v blízkosti aorty, vena portae nebo dolní duté žíly (1, 2). Vlastní ireverzibilní elektroporace je prováděna v celkové anestezii a dokonalé svalové relaxaci tak, aby při elektropolarizačních pulzech nedošlo ke vzniku generalizovaných svalových záškubů připomínajícím grand mal (3). Jehlové elektrody jsou do nádoru zaváděny v apnoické pauze, aby bylo jejich umístění co nejpřesnější. Vzhledem k opakovanému zavážení pacienta dovnitř a ven z vyšetřovacího tunelu je nezbytný dostatečně dlouhý dýchací okruh. Během IRE je standardně monitorováno EKG, neinvazivně krevní tlak, pulzní oxymetrie, kapnometrie a hloubka svalové relaxace. Prevencí neurapraxie brachiálního plexu je pečlivé vypodložení a fixace horních končetin (3, 8).

Z dostupné literatury vyplývá, že IRE lze jako miniinvazivní alternativu s úspěchem použít při léčbě řady primárních a sekundárních nádorů zejména v situacích, kdy je konvenční operační řešení pro pacienta značně rizikové nebo technicky neschůdné a kdy je použití ostatních termoablačních metod limitované (9-11).

## PŮVODNÍ PRÁCE



**Obr. 6** CT vyšetření

A – na axiálních CT skenech je patrný karcinom hlavy pankreatu před IRE (šipky); B – uložení čtyř elektrod v oblasti nádoru; C – rozsah nekrózy bezprostředně po IRE; D – při kontrole za 1 měsíc je patrné ložisko nekrózy v místě původního nádoru a drén zavedený via PTD do žlučových cest (šipky)

Jedná se zejména o léčbu maligních lézí, které jsou lokalizovány v blízkosti vývodných žlučových a pankreatických cest nebo cév probíhajících v oblasti hilu (9) (obr. 6). Také při léčbě nádorů plic a mediastina nedochází při IRE k poškození důležitých hilových struktur – bronchů a velkých cév nebo inervace bránice. Rovněž při IRE léčbě nádorů ledvin a prostaty nedochází k poškození důležitých tubulárních struktur, jako jsou močovody, močová trubice nebo přilehlé nervově-cévní svazky (10, 11).

Proceduální a postproceduální komplikace léčby maligních nádorů pomocí IRE jsou ve srovnání s konvenčními operacemi a termoblačními technikami kvalitativně i kvantitativně menší (1). Zatímco preparace tkání při konvenční chirurgickém zákroku přináší značné riziko krvácení a při termoablaci může dojít k poškození cévních stěn s následným krvácením do ablační nekrózy, nedochází při IRE k poškození cév vzhledem k tomu, že jsou používány 22 G jehlové elektrody šíře 1 mm. Riziko infekce, které při operačních zákrocích vyplývá z rozsahu poškození kůže a dalších struktur, je při IRE minimální, neboť integrita

kůže a dalších struktur je narušena pouze několika vpichy tenkými jehlovými elektrodami a vzniklá tkáňová nekróza je netermální. Minimální invazivita IRE je ve srovnání s operačními zákroky a termoblačními metodami spojena s kratší dobou hospitalizace a následné rekonvalescence. Mezi potenciálními riziky IRE je vznik subkapsulárního hematomu při mnohočetných punkcích a možná implantace nádorových buněk do punkčního kanálu (2).

### ZÁVĚR

IRE je nová alternativní miniinvazivní léčebná metoda použitelná k lokální léčbě maligních nádorů v případech, kdy chirurgický zákrok je technicky neproveditelný nebo neúměrně rizikový. Na základě našich prvních zkušeností můžeme konstatovat, že IRE prováděná pod CT navigací je efektivní a bezpečná ablační metoda s velkým terapeutickým potenciálem. K posouzení efektivity účinků IRE budou nezbytná kontrolní vyšetření u většího počtu pacientů v delším časovém úseku.

**Zkratky**

CT	výpočetní tografie
IRE	ireverzibilní elektroporace
MA	mikrovlnná ablace
PNO	pneumothorax
RFA	radiofrekvenční ablace
UZ	ultrazvuk

**Literatura**

- Rubinsky B, Onik G, Mikus P.** Irreversible electroporation. A new ablation modality – clinical implication. *Technology in Cancer Research and Treatment* 2007; 6(1): 37–48. PubMed PMID:17241099
- Thomson KR, Cheung W, Ellis SJ, Park D, Kavvounias H, Loader-Oliver D, Roberts S, Evans P, Ball Ch, Haydon A.** Investigation of the Safety of Irreversible Electroporation in Humans. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22: 611–621.
- Ball C, Thomson KR, Kavvounias H.** Irreversible Electroporation: A New Challenge in „Out of Operating Theater“ Anesthesia *Anesth Analg* 2010; 110: 1305–1309.
- Davalos R, Mir LM, Rubinsky B.** Tissue ablation with Irreversible Electroporation. *Ann Biomed Eng* 2005; 33: 223–231.
- Edd JF, Horowitz L, Davalos RV.** In vivo results of new focal tissue ablation technique: irreversible electroporation. *IEEE Trans Biomed Eng* 2006; 53(7): 1409–1415.
- Lee EW, Loh CT, Kee ST.** Imaging guided percutaneous irreversible electroporation: ultrasound and immunohistological correlation. *Technol Cancer Res Treat* 2007; 6: 287–293.

**7. Husband JE, Schwartz LH, Spencer J, Olivier L, King DM, Johnson R, Reznick R.** Evaluation of the response to treatment of solid tumours: a consensus statement of the International Cancer Imaging Society. *Br J Cancer* 2004; 90(12): 2256–2260.

**8. Málek J, Šturma J, Janík V, Kurzová A.** Anesteziologická problematika CTnavigované ireverzibilní elektroporace (přístroj NanoKnife™). *Anest Intenziv Med* 2013; 24(1): v tisku.

**9. Bagla S, Papadouris D.** Percutaneous Irreversible Electroporation of Surgically Unresectable Pancreatic Cancer: A case report. *J Vasc Interv Radiol* 2012; 23: 142–145.

**10. Pech M, Janitzky A, Wendler JJ, Strang C, Blaschke S, Dudek O, Ricke J, Liehr UB.** Irreversible electroporation of renal cell carcinoma: a first-in-man phase clinical study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011; 34: 132–138.

**11. Onik G, Rubinsky B, Mikus P.** Irreversible Electroporation: implication for prostate ablation. *Technol Cancer Res.Treat* 2007; 6(4): 295–300.

Práce je podpořena z výzkumného projektu P 27/2012 Univerzity Karlovy, 3. lékařské fakulty v Praze.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**doc. MUDr. Václav Janík, CSc.**  
Radiodiagnostická klinika 3. LF UK a FNKV  
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10  
e-mail: janik@fnkv.cz

**PLÁNOVANÉ AKCE ODBORNÝCH SLOŽEK ČLS JEP****DUBEN**

**17. až 19. dubna 2013**

**XV. setkání přednostů a primářů infekčních klinik a oddělení**

Místo: Černý Důl, hotel Aurum

Pořadatel: Společnost infekčního lékařství ČLS JEP

**19. až 20. dubna 2013**

**11. seminář algeziologů**

Místo: Lázně Bělohrad, hotel Spa resort Tree of Life

Pořadatel: SSLB ČLS JEP

**25. dubna 2013**

**11. Jandův myoskeletální den**

Místo: Praha, Lékařský dům

Pořadatel: Společnost pro myoskeletální medicínu ČLS JEP

**KVĚTEN**

**14. května 2013**

**Pokroky v léčbě PMO, prevence dalších zlomenin**

Místo: Plzeň, parkhotel Plzeň

Pořadatel: Společnost pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP

**16. května 2013**

**Pracovní den Společnosti lékařů sociálního zabezpečení**

Místo: Praha, Lékařský dům

Pořadatel: Společnost lékařů sociálního zabezpečení ČLS JEP

**ČERVEN**

**6. června 2013**

**Pokroky v léčbě PMO, prevence dalších zlomenin**

Místo: Brno, hotel Voroněž

Pořadatel: Společnost pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP

**7. až 9. června 2013**

**Alergie začíná v dětství**

Místo: Telč-Krahulčí

Pořadatel: Česká společnost alergologie a klinické imunologie

**13. června 2013**

**Pokroky v léčbě PMO, prevence dalších zlomenin**

Místo: Praha, hotel Holiday Inn

Pořadatel: Společnost pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP

**ŘÍJEN**

**9. října 2013**

**Pokroky v léčbě PMO, prevence dalších zlomenin**

Místo: Ostrava, hotel Park Inn

Pořadatel: Společnost pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP

# Vleklý problém se závislostí na návykových látkách a jeho řešení

Karel Nešpor, Otto Matanelli, Hana Karbanová

Oddělení léčby závislostí – muži, Psychiatrická léčebna Bohnice, Praha

Čas. Lék. čes. 2013; 152: 76–78

## PRVNÍ HOSPITALIZACE

Pacient k nám byl poprvé přijat 23. února 2011 ve věku 31 let pro závislost na alkoholu a jiných látkách. Propuštěn byl 23. května 2011. Před tím se dvakrát ústavně léčil v jiném zařízení specializovaném na léčbu závislostí, a to ve 29 a ve 30 letech.

## ANAMNÉZA

**Rodinná anamnéza.** Otec pil poměrně hodně, alkohol mu údajně nepůsobil problémy.

**Osobní anamnéza.** V dětství operace mandlí, při epileptickém záchvatu v odvykacím stavu se udeřil hlavou o umývadlo a byl v bezvědomí.

**Návyková rizika.** Pil čtyři až osm „panáků“ za den (tj. 200–400 ml destilátu), často se mu to ale „vymklo z rukou“. Pak se dávka pohybovala kolem litru destilátu za den i více. Pivo a víno pil příležitostně. Pil v tazích, prodělal odvykací stavy, třikrát měl při odvykacím stavu epileptický záchvat, byly přítomny palimpsesty (okénka) i ranní třesy.

V minulosti krátkodobá zkušenosti s pervitinem a kopolím. Kromě nárazového pití destilátů zneužíval také tramadol, alprazolam a hypnogen. Léky si opatřoval nákupem přes internet.

Kouřil pět až patnáct cigaret za den. Hazard prý neprovozoval.

Léčba v jiném zařízení 2 roky a rok před přijetím do Psychiatrické léčebny Bohnice. Po první léčbě užíval půl roku disulfiram, byl také léčen antidepresivy.

**Sociální anamnéza.** V době přijetí do našeho zařízení pracoval jako střední zdravotnický pracovník na oddělení emergentní medicíny. Jednalo se o náročnou práci v troj-směnném provozu. V práci údajně nepil. Bydlel ve vlastním bytě, byl rozvedený, dcera měla v té době 2,5 roku.

## Nynější onemocnění

Přišel po objednání k dobrovolné léčbě. Poslední alkohol měl 3 dny před přijetím, jednalo se přibližně o litr destilátu. Před přijetím v opilosti pád ze schodů. Během vyšetření bez psychotických známek, subdepresivní a mírně úzkostný. Stěžoval si na „výpadky paměti,“ bolesti hlavy a třesy.

## Laboratorní nálezy

Hraniční makrocytární anémie, elevace jaterních testů, pozitivní nález benzodiazepinů v moči, jinak v mezích.

## SOUHRN

Stav zdravotníka závislého na alkoholu a jiných psychoaktivních látkách se podařilo stabilizovat až po opakovaných ústavních léčbách, a to zejména díky intenzivní spolupráci se svépomocnou organizací Anonymní alkoholici. Na této kazuistice ilustrujeme tezi, že závislost je chronická nemoc a její léčba je úspěšná,

když se léčí jako chronická nemoc.

## KLÍČOVÁ SLOVA

závislost na psychoaktivních látkách – léčba – Anonymní alkoholici – prevence recidiv

## SUMMARY

Nešpor K, Matanelli O, Karbanová H. Long-term problem with addictive substances dependence and its solution: a case report

The recovery of a male health professional dependent on alcohol and other psychoactive substances was possible only after long-term cooperation with the organization Alcoholics

Anonymous. This case report illustrates the principle that addiction is a chronic disease and its treatment is successful if it is treated as a chronic disease.

## KEYWORDS

dependence on psychoactive substances – treatment – Alcoholics Anonymous – relapse prevention

**Průběh léčby**

Odvykací stav s třesem se podařilo zvládnout clomethiazolem. V léčbě se dobře adaptoval. Léčbu řádně dokončil v dohodnutém rozsahu, tj. po asi 3 měsících. Musel ale ukončit pracovní poměr kvůli zneužívání návykových látek na pracovišti. Do řešení tohoto problému se mu nechtělo, zaměstnavatele kontaktoval až po tlaku ze strany terapeutického týmu. Upínal se k návratu k bývalé partnerce, která o něj nestála, což snad během léčby akceptoval. Velmi rychle se zapojil do aktivit spolusprávy a byl prospěšný pro komunitu. Během rodinné terapie s matkou vyšlo najevo, že neví, jak naplnit volný čas. Matka referovala o tom, že v původní rodině se kladl důraz na výkon a úspěch v zaměstnání. V závěru léčby se pacient obával nechráněného prostředí. V průběhu denního stacionáře měl opakovaně silné bažení (craving). Léčbu disulfiramem odmítl. Nemohl by si to přý „dovolit z pracovních důvodů“.

**Diagnóza**

Závislost na alkoholu, hypnoticích, benzodiazepinech a opiátech, při přijetí středně silný odvykací stav.

**Doporučení při propuštění**

Nepředepisovat benzodiazepiny, hypnotika ani opiáty. Medikamentózně mirtazapin 45 mg 0-0-0-1. Doporučena léčba v příslušné ambulanci pro léčbu závislostí.

**DRUHÁ HOSPITALIZACE**

K té došlo od 20. června 2011 do 29. července 2011. Přišel sám bez doporučení. Důvodem recidiva po krátké abstinenci. Zneužíval hlavně alkohol, při přijetí hladina kolem dvou promile. Propuštěn po asi měsíci. Antidepresivum změněno na escitalopram, nasazen na žádost pacienta disulfiram a doporučeno jeho další užívání. Problematika existenciální prázdnoty, obavy z budoucnosti, hledání smyslu života. Jinak ale v chráněném prostředí velmi dobře adaptovaný. V léčbě byl spokojen a měl fantazie o tom, že by mohl nastoupit do našeho zařízení jako zdravotník.

**KONTAKT S PACIENTEM**

Dne 20. listopadu 2011 se dostavil se na centrální příjem pod vlivem alkoholu. Zapsán do pořadníku na ústavní léčbu.

**TŘETÍ HOSPITALIZACE**

Probíhala 20. prosince 2011 až 6. února 2012 na žádost pacienta. V mezidobí se prakticky ambulantně neléčil, zneužíval alkohol a tramadol. Recidiva alkoholem v říjnu 2011, pil kolem půl litru destilátu za den. Odvykací stavy se snažil mírnit benzodiazepiny. Dostal se až na 80 mg diazepamem za den. Nejprve hovořil o potížích s motivací k léčbě a abstinenci. Během léčby ale dobře spolupracoval, odhodlán věnovat větší pozornost doléčování. Propuštěn v dohodnutém termínu.

Během třetí hospitalizace přebíral zodpovědnost ve spolusprávě komunity a dokázal zvládnout roli předsedy spolusprávy. Za velký pokrok považujeme to, že tentokrát se důkladně věnoval plánování a přípravě ambulantního doléčování a že ho považoval za nutné.

**KATAMNÉZA PO SKONČENÍ ÚSTAVNÍ LÉČBY**

S pacientem jsme udržovali kontakt během jeho návštěv na socioterapeutickém klubu a na něj navazující doléčovací skupině. Přicházel střizlivý, v dobrém stavu, v mezidobí si našel práci v oboru a stabilizovala se jeho sociální situace. Spolupráce s organizací Anonymní alkoholici si pacient cenil. Považoval ji za zvláště důležitou. Setkání Anonymních alkoholiků navštěvoval vícekrát týdně, později dokonce některá setkání této organizace vedl. Léčil se i ve specializované ambulanci pro léčbu závislostí. Sděluje, že našel smysl života v práci pro druhé. Podle zprávy z okruhu Anonymních alkoholiků byl jeden rok po skončení ústavní léčby v pořádku a abstinovat.

**CO VYPLÝVÁ Z KAZUISTIKY?**

Uvedená kazuistika ilustruje některé podstatné skutečnosti:

- Profesionální stres spolu se snadnou dostupností návykových látek a orientací na výkon představuje u zdravotníků častou kombinaci rizikových faktorů. Ty mohou vyústit v rozvoj návykové nemoci, syndrom vyhoření i další komplikace. Profesionálním stresem u zdravotníků lze účinně předcházet (1).
- K dlouhodobé remisi závislosti může dojít i po opakovaných a zdánlivě málo úspěšných léčbách.
- Prospěšná bývá intenzivní ambulantní léčba formou Anonymních alkoholiků v kombinaci s profesionální léčbou bezprostředně navazující na ústavní léčení. V tomto směru není tato kazuistika ojedinělá. Poměrně často se totiž setkáváme s pacienty, u nichž došlo k dlouhodobé remisi závislosti na alkoholu až po soustavné spolupráci a Anonymními alkoholiky v kombinaci s profesionální péčí. To není překvapivé, uvážíme-li výsledky údajně statisticky nejsilnější studie v dějinách psychoterapie studie MATCH i další fakta (2). V Praze je v tomto směru situace příznivá, týdně se zde koná 15 setkání Anonymních alkoholiků v českém jazyce a 13 setkání anglicky hovořících skupin. Informace o setkáních této organizace viz [www.anonymnialkoholici.cz](http://www.anonymnialkoholici.cz). Navíc je zde poměrně hodně specializovaných ambulantních zařízení pro závislé.
- Intenzivní ambulantní léčení zde bylo důležité ještě z dalšího důvodu. Pacientovi se prakticky rozpadla síť vztahů. Účast na setkáních Anonymních alkoholiků a na socioterapeutickém klubu mu dočasně nahrazovala zaniklé vztahy a částečně uspokojovala jeho sociální potřeby. Sdílení vlastních zkušeností a pomoc druhým v rámci zmíněných aktivit mu navíc poskytovaly bezpečnou životní náplň, zvyšovaly jeho sebevědomí a přinášely mu životní smysl.

**PROČ JE DLOUHODOBÉ AMBULANTNÍ LÉČENÍ Z NÁVYKOVÝCH NEMOCÍ DŮLEŽITÉ?****Faktor motivace**

- Při abstinenci dochází k poklesu motivace z více příčin:
1. Negativní motivace klesá v důsledku zapomínání na negativní zkušenosti s návykovým chováním.
  2. Časem klesá i pozitivní motivace, jakmile začne závislý jedinec považovat výhody abstinence za samozřejmé.

## KAZUISTIKA

3. Dochází k motivačním útokům ze strany rizikových známých a vlivem reklamy. Zvláště nebezpečná je reklama zahrnující obrazový materiál (film, televize, internet). Dlouhodobé ambulantní léčení a účast na setkáních Anonymních alkoholiků tyto negativní vlivy na motivaci dokáže kompenzovat. U řady závislých se pak motivace k abstinenci v průběhu let naopak ještě zvyšuje (3).

### Kognitivní funkce

Alkohol, drogy, kocoviny, odvykací stavy, bažení, nedostatek spánku, stres, silné emoce a další vlivy zhoršují u lidí s návykovými nemocemi kognitivní funkce. To zejména na počátku abstinence zhoršuje schopnost učení a výsledky psychoterapie. Při dlouhodobém léčení dochází k častému opakování relevantních informací ze strany profesionálů a terapeutické skupiny. Prospěšné jsou také rituály Anonymních alkoholiků. Výše uvedené vytváří hluboké paměťové stopy. Takový materiál se vybaví i za nepříznivých okolností. Nadbytečné učení je odolnější vůči bažení, stresu i působení silných emocí.

### ZÁVĚR

Kazuistika dobře ilustruje myšlenku, že „závislost je chronická nemoc a její léčba je úspěšná, když se léčí jako chronická nemoc“.

## Literatura

1. **Nešpor K.** Prevence profesionálního stresu a syndromu vyhoření. *Medicina pro praxi* 2007; 4(9): 371-373. Dostupné na [www.drnespor.eu](http://www.drnespor.eu).
2. **Nešpor K.** Organizace Anonymní alkoholici přestavuje efektivní pomoc závislým. *Alkoholizmus a drogové závislosti* (Bratislava) 2002; 37: 167-175.
3. **Nešpor K.** Návykové chování a závislost, 4. aktualizované vydání. Praha: Portál 2011; 176.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**prim. MUDr. Karel Nešpor, CSc.**

Psychiatrická léčebna Bohnice  
Oddělení léčby závislostí – muži  
Ústavní 91/7, 181 02 Praha 8  
e-mail: [drnespor@gmail.com](mailto:drnespor@gmail.com)  
[www.drnespor.eu](http://www.drnespor.eu),  
[www.youtube.com/drnespor](http://www.youtube.com/drnespor)

Miroslav Hirt a kolektiv

## DOPRAVNÍ NEHODY V SOUDNÍM LÉKAŘSTVÍ A SOUDNÍM INŽENÝRSTVÍ

Praha: Grada Publishing 2012, 160 s., cena 299 Kč. ISBN 978-80-247-4308-0.

Kniha má celkem 14 kapitol především od odborníků ze soudního lékařství a pracovníků Ústavu soudního inženýrství Vysokého učení technického v Brně. V knize jsou uvedena nejruznější zranění, se kterými je možné se setkat v dopravě, od pozemních nehod až po letecké nehody. Poranění jsou rozdělena podle poranění osádky v kabině osobního automobilu, v nákladním automobilu a autobusu včetně zranění chodců a zranění kolejovými vozidly. Jsou podrobně uvedena zranění osob při jednotlivých typech nehod a u různých mechanismů vzniku nehod. Samostatná kapitola je dále věnována problematice alkoholu, léčiv a drog

v dopravě a laboratorním metodám při jejich vyšetřování.

Publikace je určena pro posuzování příčin, mechanismu vzniku a následků dopravních nehod. Mohou ji využít i pregraduální a postgraduální studenti lékařských a právnických fakult i studenti policejních škol a právníci při posuzování v trestním a občanskoprávním řízení. Dále jsou v ní uvedeny četné kazuistiky, zaměřené na vznik a následky jednotlivých dopravních nehod.

**prof. MUDr. Jiří Štefan, DrSc.**

Ústav soudního lékařství  
3. LF UK a FNKV



Objednávky zasílejte e-mailem nebo poštou: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: [nts@cls.cz](mailto:nts@cls.cz). Na objednávce laskavě uveďte i jméno časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.

# Joint Programming, Společné programování – nový nástroj intenzivní spolupráce v oblasti biomedicínského výzkumu v Evropě

Judita Kinkorová

Technologické centrum Akademie věd ČR, Praha

Čas. Lék. čes. 2013; 152: 79–82

V oblasti zdraví a biomedicínského výzkumu v Evropě (i ve světě) je mnoho témat, která přesahují svým významem hranice členských států, a jedinou možností jak urychlit a zefektivnit jejich výzkum je společné úsilí k jejich řešení. Následné uvedení výsledků do praxe a v konečné fázi zlepšení kvality života občanů Evropy jsou aktivity, které společné vědecko-výzkumné úsilí urychlují.

Kromě standardních finančních nástrojů Evropské komise (EK), jako byly rámcové programy EU (RP.), byla Evropskou komisí navržena nová, efektivnější forma spolupráce – Společné programování (Joint Programming – JP, resp. Joint Programming Initiative – JPI). Poslední rámcový program 7. RP na roky 2007–2013 právě končí a navazující v pořadí 8. – HORIZONT 2020 na roky 2014–2020, je ve fázi intenzivních příprav.

Podporu Společnému programování vyjádřila Evropská komise v červenci 2008 a v roce 2009 byla zahájena pilotní iniciativa Společného programování zaměřená na výzkum neurodegenerativních chorob.

Evropská komise se aktivně do aktivit Společného programování nezapojuje a ponechává je v kompetenci jednotlivých členských států, sleduje jejich aktivity a přispívá z rozpočtu 7. RP na administrativní náklady.

Společné programování je forma koordinace již existujících národních programů nebo vytvoření nových, za účelem sloučení národních finančních prostředků, výběru nejvhodnějších nástrojů spolupráce a také společného plánování a hodnocení národních výzkumných programů.

Společné programování je založeno na dobrovolném přístupu členských a asociovaných států Evropské unie, jehož

## SOUHRN

Společné programování je nástroj ke koordinaci národních zdrojů a zdrojů Evropské unie směřujících na řešení výzev moderní evropské společnosti. Je to dobrovolné partnerství členských států Evropské unie a asociovaných zemí, jehož cílem je definovat a provádět společný strategický výzkum založený na společné vizi, kterou partnerské země čelí stávajícím velkým sociálním výzvám. Společné programování je jednou z iniciativ k naplnění konceptu Evropského

výzkumného prostoru, jehož cílem je maximalizovat dopad národních a evropských programů výzkumu a vývoje společným plánováním, prováděním a hodnocením národních výzkumných programů.

## KLÍČOVÁ SLOVA

evropské programy – koordinace národních programů – stárnoucí populace – zdravý životní styl

## SUMMARY

**Kinkorová J. Joint Programming: a new instrument for intensive cooperation in biomedical research in Europe**

The aim of the Joint Programming process is to pool national research efforts in order to make better use of European precious public research and development resources and to tackle common European challenges more effectively in a few key areas. Joint programming is a structured and strategic process where by Member States agree, on

a voluntary basis and in a partnership approach, on common visions and Strategic Research Agendas (SRA) to address major societal challenges. On a variable geometry basis, Member States commit to Joint Programming Initiatives (JPIs) where they implement together joint Strategic Research Agendas.

## KEYWORDS

joint programming – national programmes – ageing population – healthy life

cílem je definovat a provádět společný strategický výzkum založený na společné vizi.

### **Společné programování předpokládá společná - evropsky významná - témata**

Témata pro Společné programování vybírá a identifikuje Skupina na vysoké úrovni pro Společné programování (GPC - Groupe de haut niveau pour la Programmation Conjointe), složená ze zástupců členských států a EK. Tato skupina rovněž vypracovala Směrnici pro rámcové podmínky společného programování se šesti základními okruhy: postupy pro vypracování odborných posudků, výhledy do budoucna, hodnocení společných programů, financování přeshraničního výzkumu národními či regionálními orgány, optimální šíření a využití výsledků výzkumu, ochrana, správa a sdílení práv k duševnímu vlastnictví.

## **PROJEKTY SPOLEČNÉHO PROGRAMOVÁNÍ**

### **Neurodegenerativní choroby, zejména Alzheimerova choroba (EU Joint Programme - Neurodegenerative Disease Research (JPND))**

<http://www.neurodegenerationresearch.eu/home>

JPND je největší výzkumná iniciativa Společného programování, jejímž cílem je široké spektrum vědecko-výzkumných aktivit vedoucích k prevenci, včasné diagnostice, optimální cílené léčbě neurodegenerativních onemocnění sladěním stávajících národních programů probíhajících v jednotlivých zemích, navázat na ně a najít společné cíle, pro něž by byl společný postup zásadním přínosem.

Základním dokumentem JPND je strategický plán Strategic Research Agenda (SRA), který byl přijat 7. února 2012, v němž je zdůvodněn vznik iniciativy a její základní úkoly.

Neurodegenerativní onemocnění představují iritující a často neléčitelný stav, který je věkově závislý. Demence, která je jedním z projevů neurodegenerativních onemocnění, představuje největší zátěž související s těmito chorobami. Alzheimerovou chorobou a souvisejícími poruchami trpí v Evropě přibližně 7 milionů lidí, přičemž se očekává, že se tento počet každých 20 let zdvojnásobí. V současnosti činí náklady na léčbu pacientů s demencí v Evropě cca 130 miliard € ročně, což dokazuje, že neurodegenerativní onemocnění související s věkem jsou jedním z hlavních lékařských a společenských problémů členských států Evropské unie v nadcházejícím období, pro něž byly stanoveny následující základní úkoly:

- zjištění původu neurodegenerativních onemocnění; příčiny vzniku, rizikové faktory, ohrožené skupiny,
- mechanismy vzniku onemocnění a modely; studium mechanismů ovlivňujících vznik, vývoj a průběh onemocnění, buněčné, tkáňové, zvířecí a matematické modely,
- definice a diagnostika onemocnění; stanovení diagnostických kritérií, formy a podtypy, vývoj nových prediktivních a diagnostických biomarkerů,
- vývoj terapií, preventivních strategií a léčebných postupů; výzkum a vývoj léků a jejich preklinické a klinické ověřování,
- zdravotní a sociální péče; zhodnocení rovnosti přístupu, efektivnosti, finanční náročnosti diagnostiky, léčby a péče v jednotlivých členských státech.

V JPND je v Evropě zapojeno 24 členských států včetně České republiky, kterou zastupují doc. MUDr. Iva Holmerová, CSc. a MUDr. Martin Vyhnánek, PhD.

Jednou z aktivit JPND je pravidelné vyhlásování výzev k podávání projektů, v současné době je aktuální výzva: European research projects for the evaluation of health care policies, strategies and interventions for Neurodegenerative Diseases, s uzávěrkou 21. března 2013 a rozpočtem 10 mil €. Více informací k obsahu výzvy je k dispozici na: <http://www.neurodegenerationresearch.eu/initiatives/2012-joint-transnational-calls/open-calls/healthcare-evaluation/>

### **Zdravá výživa pro zdravý život (Joint Programming Initiative - Healthy Diet for Healthy Life (JPI HDHL))**

<https://www.healthydietforhealthylife.eu>

Je iniciativa, která se zaměřuje na zdravý životní styl a na prevenci výskytu onemocnění způsobených nezdravým životním stylem a nevhodnou výživou. Špatné stravovací návyky, nezdravý životní styl a obezita mají za následek vznik mnoha chronických onemocnění. Propagace a všestranná podpora zdravého životního stylu společně se zdravou výživou a odpovídajícími fyzickými aktivitami budou základními úkoly národních politik veřejného zdraví v Evropě. Snahou bude nejen prodloužit věkovou hranici, ale zejména prevencí a vhodnou výživou a stravovacími návyky snížit výskyt nemocí, které mají úzký vztah k výživě. Základními okruhy výzkumu HDHL proto budou různé aspekty zdravého životního stylu, výživy a prevence a snížení výskytu chronických chorob a poruch spojených s nesprávnou výživou.

Strategický plán byl přijat 14. června 2010 na 1. mezinárodní konferenci JPI HDHL v Haagu, který vycházel z vize do roku 2030, v níž se mimo jiné uvádí, že za 20 let budou mít všichni občané Evropy motivaci a možnost konzumovat zdravou a pestrou stravu, která bude pro všechny dostupná, budou fyzicky aktivní a incidence chorob spojených se špatnou výživou významně poklesne.

Výroba potravin a lidská výživa je úzce spjata s měnícím se vědeckým, ekonomickým a sociálním prostředím. Tyto změny jsou iniciovány rostoucí poptávkou po vysoce kvalitních potravinách zejména pro stárnoucí populaci a pro děti a mládež. Světová populace roste a roste také poptávka po půdě, vodě, plodinách apod. To jsou významné faktory ovlivňující budoucí vývoj v produkci potravin v Evropě. Na druhé straně je jednoznačně prokázán vliv výživy a životního stylu na výskyt různých chorob; obezity, chronických onemocnění, kardiovaskulárních onemocnění, rakoviny, apod. Základními úkoly pro nadcházející období jsou:

- determinanty výživy a fyzické aktivity; najít vhodné a účinné cesty jak motivovat ke zdravé výživě a zdravému životnímu stylu, jak je učinit dostupnými pro všechny,
- výživa a výroba potravin; podpora výroby zdravých potravin, vysoce kvalitních a bezpečných, stimulovat spotřebitele ke konzumaci i producenty k výrobě kvalitních, zdravých a bezpečných potravin,
- chronické choroby - ve vztahu k výživě; podpora konzumace potravin s preventivními účinky chronických onemocnění, a potravin nepodporující rozvoj chronických onemocnění s důrazem na pochopení vztahu mezi nemocí, výživou a zdravým životním stylem.

Do JPI HDHL je zapojeno 21 členských států včetně České republiky, kterou zastupuje prof. MUDr. Michal Anděl, CSc.



Ke každému základnímu úkolu budou vyhlášeny výzvy ke Společným akcím, tzv. Joint Actions, první byla vyhlášena na téma Determinanty výživy a fyzické aktivity: DEDIPAC – The Knowledge Hub on the DEterminants of DIet and Physical Activity. Více informací k vyhlášené Společné akci je na: <http://www.jpindhhl.eu/?q=content/joint-actions-0>

### Více let, lepší život (Joint Programming Initiative – More Years, Better Lives – The Potential and Challenges of Demographic Change (JPI MYBL))

<http://www.jp-demographic.eu>

Je iniciativa reflektující nadcházející významné demografické změny v Evropě – stárnutí populace – a snahu o koordinaci a spolupráci evropských národních výzkumných programů. Demografické změny významně ovlivní celou řadu výzkumných oblastí, politických témat od zdravotní a sociální politiky, výchovu a vzdělávání, práci a zaměstnanost, vývoj měst a obcí, až po mobilitu obyvatel. JPI MYBL proto podporuje mezinárodní a multidisciplinární přístup a snaží se koordinovat různé výzkumné programy z různých vědních oborů za účelem poskytnout řešení pro nadcházející období významných demografických změn, aby bylo možné maximálně využít potenciál těchto změn ve prospěch občanů Evropy.

V současné době je hlavním dokumentem Vision Paper, který byl publikován 27. ledna 2011, a bude základem připravované strategické výzkumné agendy. Demografické změny jsou jedním z „megatrendů“ ve světě s několika základními rysy: prodloužení délky života, a zároveň pokles počtu nově narozených. Tento trend povede ke změně struktury populace, a to k významnému zvýšenému podílu starých lidí. Dalekosáhlé důsledky budou mít vliv na všechny aspekty života společnosti. Dosud však chybí odborné analýzy dopadu tohoto trendu na jednotlivé aspekty společnosti, které by byly základem pro opatření, jež by se stala východiskem pro technická a sociální řešení. Ve stávajících prognózách se uvažuje zejména o negativním dopadu vývoje struktury populace, je třeba však využít pozitivních aspektů tohoto vývoje. JPI MYBL směřuje k optimistické vizi využít výsledky výzkumu vztahujícího se ke stárnoucí populaci a podpořit mezinárodní koordinaci a spolupráci národních programů, které nemohou být jednoduše řešeny a interpretovány. JPI MYBL předkládá mezinárodní multidisciplinární přístup pro studování jednotlivých aspektů a důsledků demografických změn v Evropě.

Hlavními oblastmi zájmu jsou:

- zdraví a životní aktivity, zlepšení výkonnosti; zdraví jako základní faktor nezávislého života ve stáří, prevence chorob vázaných na stáří, stárnutí a projevy individuálních aktivit,
- sociální zabezpečení a sociální systémy; změny v populaci si vyžadují dalekosáhlé změny v sociálních systémech,
- práce a produktivita; prodloužení věku pro odchod do důchodu, lepší sociální přijímání starých lidí, nastavení poměru mezi pracovním vyčerpáním a zdravím u stárnoucí populace,
- vzdělávání a učení; kontinuální celoživotní vzdělávání i pro stárnoucí populaci s ohledem na kognitivní schopnosti a zkušenosti starších pracovníků,
- bydlení, rozvoj měst a obcí a mobilita; domácí prostředí a jeho význam pro aktivní a nezávislý život v městském i venkovském prostředí, každodenní zapojování do sociálních vztahů, politických a ekonomických procesů.

V JPI MYBL je zapojeno 15 členských států, Česká republika zastoupení dosud nemá.

Joint Action vyhlášená pro implementaci JPI MYBL je projekt J-AGE, je financován EK ze 7. RP na podporu managementu při přípravě strategické výzkumné agendy, mapování programů v jednotlivých členských státech a na foresight aktivity. J-AGE konsorcium spojuje devět organizací a byl zahájen 1. září 2012.

### Antimikrobiální rezistence (Joint Programming on Antimicrobial Resistance (JPI AMR))

Je iniciativa, jejíž vznik byl vyvolán rostoucím významem antimikrobiální rezistence, který je závažným problémem většiny evropských států. Rezistence vede k obtížně léčitelným infekcím, komplikuje léčebné postupy, které by s účinnými antibiotiky bylo možné jednoduše řešit. Navíc farmaceutický průmysl není schopen dostatečně rychle reagovat na vznik a vývoj rezistence vývojem a výrobou nových antibiotik dostatečně rychle a v dostatečné míře. Výzkum rezistence v Evropě je fragmentovaný a nedostatečně koordinovaný. Jen několik členských států má vědecké programy zaměřené na výzkum antimikrobiální rezistence.

Antibiotika významně snižují počty úmrtí, ale jejich nadužívání a nesprávné používání způsobily, že se u mnoha mikroorganismů zvýšila jejich odolnost vůči těmto látkám. Podle odhadů Evropského střediska pro prevenci a kontrolu nemocí způsobuje rezistence vůči antimikrobiálním látkám každoročně 25 000 úmrtí. Výdaje na zdravotní péči a ztráty způsobené snížením produktivity spojené s tímto problémem přesahují 1,5 miliardy €. Přitom antibiotika jsou jedním ze základních nástrojů moderní medicíny.

V roce 2011 přijala EK akční plán, který obsahuje 12 opatření vedoucích k řešení problematiky antimikrobiální rezistence. Plán rovněž uvádí sedm oblastí, které je třeba urychleně řešit:

1. zajištění vhodného používání antimikrobiálních látek u lidí a zvířat,
2. prevence mikrobiálních infekcí a jejich šíření,
3. vývoj nových účinných antimikrobiálních látek nebo alternativních způsobů léčby,
4. spolupráce s mezinárodními partnery na zvládnání rizik antimikrobiální rezistence,
5. zlepšení monitorování a sledování v oblasti humánní medicíny a veterinárního lékařství,
6. podpora výzkumu a inovací,
7. zlepšení komunikace, vzdělávání a odborné přípravy.

V JPI AMR je zapojeno 17 členských států včetně České republiky, kterou zastupuje MUDr. Helena Žemličková, PhD.

EK významně podporuje výzkum antimikrobiální rezistence, např. jen v 7. RP bylo finančně podpořeno 23 projektů ([http://ec.europa.eu/research/health/infectious-diseases/antimicrobial-drug-resistance/projectsfp7\\_en.html](http://ec.europa.eu/research/health/infectious-diseases/antimicrobial-drug-resistance/projectsfp7_en.html)), Česká republika je partnerem v projektu PILGRIM ([www.fp7-pilgrim.eu](http://www.fp7-pilgrim.eu)).

### JAKÉ JSOU DOSAVADNÍ ZKUŠENOSTI ZE SPOLEČNÉHO PROGRAMOVÁNÍ?

Společné programování napomáhá optimalizovat rozsah a obsah výzkumných programů v Evropě a odstraňuje duplicitu výzkumu a umožňuje lépe identifikovat zásadní problémy postihující Evropu. Společné programování poskytuje fórum

## SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

pro společný proces mezi jednotlivými členskými a asociovanými státy umožňující objektivní pohled na stav výzkumu v jednotlivých oblastech Společného programování a dává možnost významněji se vyjadřovat k celosvětovým problémům řešeným v tomto rámci. Společného programování přispívá ke zlepšení vědecké excelence výzkumu a v neposlední řadě umožňuje podporu přeshraniční spolupráce a mobility pro výzkumné pracovníky.

Závěrem je třeba připomenout, že Česká republika se aktivně podílela při vzniku Společného programování v průběhu předsednictví České republiky v Evropské unii (leden – červen 2009). Během předsednictví byla ustavena Skupina na vysoké úrovni pro společné programování (HLG – GPC, zástupcem České republiky v HLG – GPC je prof. MUDr. Josef Syka, DrSc.), která sdružuje nominované představitele členských států a asociovaných států Evropské unie a Evropské komise, podílející se na identifikaci témat Společného programování a formulování rámcových podmínek a pravidel pro fungování společných programů.

Společné programování je nový, účinný nástroj Evropské komise k posílení a urychlení výzkumu v oblastech, které jsou pro Evropu perspektivně nejvýznamnější.

### Zkratky

DEDIPAC	The Knowledge Hub on the DEterminants of Diet and Physical Activity
GPC	Groupe de haut niveau pour la Programmation Conjointe
JP	Joint Programming
JPI	Joint Programming Initiative
JPI HDHL	Joint Programming Initiative - Healthy Diet for Healthy Life
JPI MYBL	Joint Programming Initiative - More Years, Better Lives - The Potential and Challenges of Demographic Change
JPNĐ	EU Joint Programme - Neurodegenerative Disease Research
SRA	Strategic Research Agenda

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**doc. RNDr. Judita Kinkorová, CSc.**  
Technologické centrum AV ČR  
Ve Struhách 27, 160 00 Praha-6  
e-mail: kinkorova@tc.cz

Miroslav Hirt a kolektiv

### TUPÁ PORANĚNÍ V SOUDNÍM LÉKAŘSTVÍ

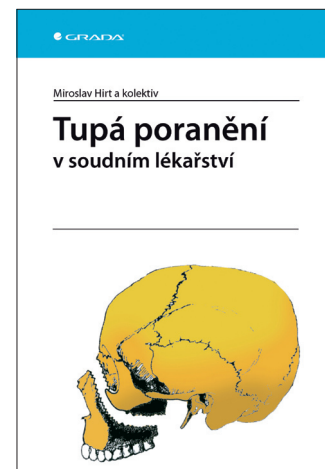
Praha: Grada Publishing 2011, 192 s., cena 279 Kč. ISBN 978-80-247-4194-9.

Kniha má 12 kapitol, které byly napsány celkem 16 odborníky – českými a slovenskými soudními lékaři. V obecné části jsou uvedeny jednotlivé typy tupých poranění včetně jejich závažnosti. Ve speciální části jsou jednotlivé typy poranění podle lokalizace s uvedením mechanismu jejich vzniku, jejich vzhledu a diagnostiky včetně doby jejich léčení. Navíc jsou uvedena specifika poranění v dětském věku a poranění způsobená výbuchem. K jednotlivým druhům a typům poranění je obrazová dokumentace včetně bohaté literatury.

Kniha je určena jak studentům medicíny, tak i lékařům a především traumatologům. Rovněž i právníci mohou získat důležité poznatky pro

svoji činnost. Pro její využití v praxi je možné knihu doporučit pracovníkům v traumatologii, kteří posuzují úrazy v trestním a občanskoprávním řízení především z hlediska mechanismu vzniku a závažnosti jednotlivých poranění. Podobných publikací v naší literatuře je málo.

**prof. MUDr. Jiří Štefan, DrSc.**  
Ústav soudního lékařství  
3. LF UK a FNKV



Objednávky zasílejte e-mailem nebo poštou: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz. Na objednávce laskavě uveďte i jméno časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.

# Marcus Tullius Cicero a lékařství

Drahomíra Tesařová

Vysoká škola zdravotnictva a sociální práce sv. Alžbety v Bratislavě, n. o. (detašované pracoviště Praha)

Čas. Léč. čes. 2013; 152: 83–85

Během posledních desetiletí republiky se projevilo v Římě intelektuální hnutí, jehož příznivci rádi přijímali a studovali filozofii a další obory řecké vzdělanosti. K těmto učencům patřil i Marcus Tullius Cicero (106–43 př. n. l.), který se nebránil řadě lékařských myšlenek, i když sám byl politik, řečník a filozof. Cílem tohoto článku bude na základě pasáží ze spisů, v nichž se Cicero zabývá lékařstvím, ilustrovat rozsah znalostí představitelů kulturní a společenské elity pozdní římské republiky v oblasti anatomie a lékařství.

Zmínky o stavbě lidského těla, stavbě jednotlivých ústrojí a jejich funkci najdeme v Ciceronově spisu *De natura deorum* (1) a *Cato Maior De senectute* (2). Cicero popisuje trávicí a dýchací ústrojí:

„Nam cum tribus rebus animantium vita teneatur, cibo potione spiritu, ad haec omnia percipienda os est aptissimum... Dentibus autem in ore constructis mandatur atque ab is extenuatur et molliatur cibus. Eorum adversi acuti morsu dividunt escas, intimi autem conficiunt, qui genuini vocantur; quae confectio etiam a lingua adiuvari videtur. Linguam autem ad radices eius haerens excipit stomachus (zde ve významu „jícen“), quo primo inlabuntur ea quae accepta sunt ore. ... Atque is agitatione et motibus linguae cum depulsum et quasi detrusum cibum accepit depellit.“ (*De nat. deor.* II, 54, 134–135).

– Neboť ježto se život tvorstva udržuje třemi věcmi, totiž pokrmem, nápojem a dýcháním, jsou ústa nejvhodnější k přijímání všeho toho, ... Zuby pak umístěné v ústech kousou, rozmělnují a změkčují pokrm. Z nich proti sobě stojící špičky kousáním rozdělují potravu, vnitřní pak, tzv. stoličky, ji rozmělnují, což podporuje též jazyk. Jazyk pak přechází u kořene v jícen, kam se nejprve dostává potravu přijatá ústy.... Přijav pohybem jazyka odsunutou a dolů stlačenou potravu ... ji dále stlačuje...

Cicero užívá v tomto popisu termínu „stomachus“ nikoli ve významu „žaludek“, ale ve významu „jícen“.

„Sed cum aspera arteria (sic enim a medicis appellatur) ostium habeat adiunctum linguae radicibus paulo supra quam ad linguam stomachus adnectitur, eaque ad pulmones usque pertineat excipiatque animam eam quae ductast spiritu, eandemque a pulmonibus respiret et reddat, tegitur quodam quasi operculo, quod ob eam causam datum est, ne si quid in eam cibi forte incidisset spiritus impediretur.“ (*De nat. deor.* II, 54, 136).

– Průdušnice (tj. totiž název lékařů) má též ústí připojené ke kořeni poněkud výše, než jest spojen s jazykem jícen. Sahá až k plicím a přijímá vzduch vtažený dechem a též jej z plic vypouští; jest kryta jakýmsi jazýčkem, dbajícím o to, aby se do ní náhodou nedostal kousek pokrmu a nepřekážel v dýchání.

Při popisu „průdušnice“ se zde objevuje místo termínu „trachea“ latinský termín „aspera arteria“. Cicero tak užívá termínu „arteria“ podobně jako někteří řečtí autoři (např. Plutarchos, Platón) termínu ἡ ἀρτηρία, jak dokazuje i lexikologické zpracování tohoto hesla v řecko-německém slovníku W. Papeho (3).

„... natura subiecta stomacho cibi et potionis sit receptaculum, ... Est autem multiplex et tortuosa arcetque et continet sive illud aridum est sive humidum quod recipit, ut id mutari et concoqui possit, eaque adstringitur tum relaxatur, atque omne quod accepit cogit et confundit, ut facile et calore, quem multum habet, et terendo cibo et praeterea spiritu omnia cocta atque confecta in reliquum corpus dividantur.“ (*De nat. deor.* II, 54, 136).

– Pod jícnem leží žaludek, shromaždiště pokrmu a nápoje; ... Jest pln záhybů a závitů a pevně drží, co přijal, ať je to suché či vlhké, aby to mohlo býti přeměněno a stráveno,

## SOUHRN

Článek se zabývá vybranými pasážemi ze spisů M. Tullia Cicerona *De natura deorum* a *Cato Maior De senectute*, které se týkají lékařství. Jejich prostřednictvím se pokouší ilustrovat znalosti vzdělanců o medicíně ve starověkém Římě. Výše uvedená díla nemají vědecký charakter v pravém slova smyslu. Omyly, které se v těchto dílech nacházejí,

však patří době, v níž Marcus Tullius Cicero žil. Článek podává ukázky Ciceronových anatomických znalostí.

## KLÍČOVÁ SLOVA

**M. Tullius Cicero – Ciceronovy spisy De natura deorum a Cato Maior De senectute – lékařské termíny (arteria, stomachus)**

## SUMMARY

**Tesařová D. Marcus Tullius Cicero and medicine**

The article deals with the selected parts of the writings of M. Tullius Cicero *De natura deorum* and *Cato Maior De senectute* dealing with medicine. It is an attempt to illustrate medical knowledge of educated people in ancient Rome. In its true sense, the above given writings have not a scienti-

fic character. However, the errors that the writings contain belong to the time when Marcus Tullius Cicero had lived. Cicero's knowledge in anatomy is given as an example.

## KEYWORDS

**M. Tullius Cicero – Cicero's writings De natura deorum and Cato Maior De senectute – medical terms (arteria, stomachus)**

a hned se stahuje, hned zase rozšiřuje, a vše, co přijal, slučuje dohromady, aby se to hojným teplem, třením pokrmu a mimo to též vzduchem, svařilo a zpracovalo a bylo rozděleno do ostatního těla.

Autor v uvedené pasáži opět používá termínu „stomachus“ ve významu „jícen“ a popisuje žaludek jako „shromaždiště pokrmu a nápoje“, plné závitů a záhybů, v němž se drží, co přijal, a dále zpracovává. Uvedený popis tak rovněž podává obraz znalostí o funkci žaludku v antickém starověku.

„Illa potius explicetur incredibilis fabrica naturae: nam quae spiritu in pulmones anima ducitur, ea calescit primum ipso ab spiritu, deinde contagione pulmonum, ex eaque pars redditur respirando, pars concipitur cordis parte quadam quam ventriculum cordis appellant, cui similis alter adiunctus est, in quem sanguis a iecore per venam illam cavam influit, eoque modo ex is partibus et sanguis per venas in omne corpus diffunditur et spiritus per arterias;...“ (De nat. deor. II, 55, 138).

- Raději vyložíme ono neuvěřitelně podivuhodné zařízení přírody, jímž se přivádí dýcháním vzduch do plic! Ten se nejprve zahřívá pouhým dýcháním a potom stykem s plicemi. Jeho část se vydechováním vrací zpět, část jest zachycována do tzv. srdeční komory; k ní jest připojena podobná druhá komora, do níž vtéká krev z jater onou dutou žilou. Tímto způsobem se rozlévá z těchto komor do všech částí těla krev žilami a vzduch tepnami.

Ciceronovy představy o krevním oběhu a oběhu vzduchu v lidském těle jsou poplatné vědomostem vzdělaných lidí v Římě v 1. stol. př. n. l. Podle představ alexandrijské medicíny (Hérofila a Erasistrata) jsou považovány tepny „za trubice naplněné vzduchem; podle jeho [Erasistratovy] představy se do nich vzduch dostával v plicích, byl jimi přenášen do srdce ... a poté přečerpáván do tepen. Naopak krev se tvořila v játrech a byla po těle rozváděna žilami“ (4). Přesvědčení, že „žilý vycházejí z jater a přenášejí výživné látky do všech oblastí, kde je jich třeba, zatímco tepny vycházejí ze srdce“ (5), zastával ve starověké medicíně i o 200 let později Galénos, jehož autorita ovládla medicínu po více než tisíciletí. Fakta o krevním oběhu byla objevena teprve v 17. století Williamem Harveyem, který se ve svém díle De motu cordis et sanguinis nejprve vypořádal s Galénovými omyly, ve druhé části pak uvedl vlastní objev plicního krevního oběhu (6).

Marcus Tullius Cicero pak uvádí i popis oka a jiných smyslových orgánů. Ve srovnání s o dvě generace mladším Aulem Corneliem Celsem, který stavbu oka zobrazuje i líčí postupy při chirurgických zákrocích, např. při šedém zákalu, však Cicero zůstává při popisu vnějším:

„[natura] lubricos oculos fecit et mobiles, ut et declinent si quid noceret et aspectum quo vellent facile converterent. Aciesque ipsa, qua cernimus, quae pupula vocatur, ita parva est ut ea quae nocere possint facile vitet; palpebraeque, quae sunt tegmenta oculorum, mollissimae tactu ne laederent aciem, aptissimae factae et ad claudendas pupulas ne quid incideret et ad aperiendas...“ (De nat. deor. II, 57, 142).

- Bulvy však [příroda] učinila hladkými a pohyblivými, aby se uhnuly škodlivému a snadno obrátily pohled, kam by chtěly. Sama pak zřetelnice, zvaná panenkou, jest tak malá, že se snadno uchrání před tím, co by mohlo škodit, a víčka, jež jsou chránidly očí, dotýkající se očí jen velmi jemně, aby jich nepoškodila, jsou velmi účelně zařízena i k zavírání očí, aby nic do nich nepadlo, i k otevírání;...

„Extra autem eminent quae appellantur aures, et tegendi causa factae tutandique sensus, et ne adiectae voces laberentur atque errarent prius quam sensus ab his pulsus esset.“ (De nat. deor. II, 57, 144).

- Na vnější straně pak vyčnívají t. zv. ušní boltce, jež jsou k tomu, aby kryly a chránily sluchové ústrojí a aby zvuky k němu donášené nešly mimo a se neztratily dřívě, než by se dotkly sluchu.

V poslední řadě popisuje M. Tullius Cicero také vznik hlasu a tvoření hlásek:

„Ad usum autem orationis incredibile est, nisi diligenter attenderis, quanta opera machinata natura sit. Primum enim a pulmonibus arteria usque ad os intimum pertinet, per quam vox principium a mente ducens percipitur et funditur. Deinde in ore sita lingua est finita dentibus; ea vocem immoderate profusam fingit et terminat atque sonos vocis distinctos et pressos efficit eum et dentes et alias partes pellit oris;...“ (De nat. deor. II, 59, 149).

- Jest neuvěřitelné, uvážíme-li věc bedlivěji, jaká díla vytvořila příroda k užití řeči. Nejprve totiž vede od plic do vnitra úst průdušnice, kterou zaznívá a se šíří hlas, mající svůj počátek v mysli. Dále jest v ústech jazyk ohraničený zuby; ten utváří a určuje hlas neupraveně se linoucí a tvoří z něho článkované zvuky tím, že jej žene proti zubům a jiným částem úst.

Ciceronův popis zobrazuje představy antických myslitelů o tvoření hlasu a artikulaci hlásek, aniž by znali funkci hlasivek. V této pasáži je opět uveden termín „arteria“ ve významu „průdušnice“.

Druhé dílo M. Tullia Cicerona pojednává o odlišné části medicíny. Je to filozofický spis Cato Maior De senectute, v němž se Cicero dotýká spíše v obecné rovině zdravotního stavu člověka ve stáří a filozofie a psychologie stáří, a to tím, že polemizuje s myšlenkami o stáří: že stáří odvádí od činnosti, že ve stáří slábnou paměť, že stáří chybí síla a člověk se v tomto období přibližuje smrti (7).

Podle Cicerona je člověk ve stáří aktivní, cvičí si paměť, „je v plné činnosti a stále něco dělá nebo o něco usiluje, aspoň v tom oboru, o který měl každý zájem v předcházejícím životě“ (8). Podle zvyklostí je „osvobozen od úkolů, jejichž zvládnutí předpokládá tělesnou sílu“ (9).

Mrzutost, úzkostlivost, popudlivost a svěhlost Cicerona připisuje ovšem povaze – nikoli stáří:

„At sunt morosi et anxii et iracundi et difficiles senes. ... Sed haec morum vitia sunt, non senectutis... Contemni se putant, despici, illudi; praeterea in fragili corpore odiosa omnis offensio est.“ (De sen. XVIII, 65).

- Jsou však i starci mrzutí, úzkostliví, popudliví a svěhlaví... To jsou však chyby povahy, ne stáří. ... Staří lidé si totiž myslí, že je ostatní přehlížejí, že jimi ostatní pohrdají, že se jim vysmívají. Kromě toho se člověka tělesně slabého každá urážka bolestně dotýká (10).

### ZÁVĚR

V tomto článku jsme se pokusili na základě pasáží ze spisů M. Tullia Cicerona De natura deorum a Cato Maior De senectute ilustrovat, jaký byl rozsah vědomostí římských vzdělanců v 1. století př. n. l. o medicíně.

Ciceronovy představy o krevním oběhu a oběhu vzduchu v lidském těle jsou poplatné vědomostem v jeho době

a rozdílné od doby moderní, protože fakta o krevním oběhu byla objevena teprve v 17. století. Tepny jsou považovány „za trubice naplněné vzduchem“ (11), které rozvádějí vzduch do všech částí těla; krev se tvoří v játrech a je po těle rozváděna žilami.

V Ciceronových dílech není jasně vymezený obsah lékařských pojmů. Termín „stomachus“ je např. užíván ve významu „jícen“ (De nat. deor. II, 54, 134–136), termín „arteria“, popř. „arteria aspera“, se objevuje rovněž při popisu „průdušnice“, tedy místo termínu „trachea“ (De nat. deor. II, 54, 136; II, 59, 149). Tento terminologický chaos panoval ovšem v medicíně téměř až do 19. století.

Také Ciceronovy popisy, např. funkce žaludku, očí, uší nebo vzniku hlasu, jsou spíše vnější nebo připomínají popisy patřící do literatury umělecké než odborné (srov. Cic. De nat. deor. II, 54, 136). Ciceronovo myšlení není tedy skutečně medicínské. Dílo nemá vědecký charakter v pravém slova smyslu ani vědeckou akribii. Prozrazuje ovšem zájem starověkých vzdělanců o medicínu a ilustruje úroveň jejich znalostí o lékařství se všemi omyly, které patří této době.

## Prameny a literatura

1. **Cicero MT.** De natura deorum. Lipsiae: Teubner 1911; k českému překladu je použito knihy Cicero MT. O přirozenosti bohů. Přel. Antonín Kolář. Praha: Jan Laichter 1948.

2. **Cicero MT.** Cato Maior De senectute. München: Heimeran Verlag 1963.

3. **Pape W.** Griechisch-deutsches Handwörterbuch. 3. vyd. Braunschweig: Friedrich Vieweg u. Sohn 1880. Díl I.

4. **Porter R.** Největší dobrodini lidstva. Přel. J. Hořejší. Praha: Prostor 2001, s. 89.

5. **Porter R.** Největší dobrodini lidstva. Přel. J. Hořejší. Praha: Prostor 2001, s. 98.

6. **Porter R.** Největší dobrodini lidstva. Přel. J. Hořejší. Praha: Prostor 2001, s. 243n.

7. **Cicero MT.** Cato Maior De senectute. München: Heimeran Verlag 1963. (VI, 15 – VII, 21 – VIII, 26 – XI, 34 – XIX, 66)

8. **Cicero MT.** Cato Starší o stáří (In Tuskulské hovory). Přel. Václav Bahnik. Praha: Svoboda 1976, s. 270.

9. **Cicero MT.** Cato Starší o stáří (In Tuskulské hovory). Přel. Václav Bahnik. Praha: Svoboda 1976, s. 274.

10. Citaci latinského originálu uvádíme z knihy **Cicero MT.** Cato Maior De senectute. München: Heimeran Verlag 1963, 197 [2] s.; citaci českého překladu z knihy **Cicero MT.** Cato Starší o stáří (In Tuskulské hovory). Přel. Václav Bahnik. Praha: Svoboda 1976.

11. **Porter R.** Největší dobrodini lidstva. Přel. J. Hořejší. Praha: Prostor 2001; 89.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**PhDr. Drahomíra Tesařová, CSc.**

Kafkova 593/35, 160 00 Praha 6  
e-mail: te.drahomira@seznam.cz

## BCC A JEHO ANAMNÉZA

Bazocelulární karcinom (BCC) je velmi častý a většinou bývá několika-násobný. Autoři jeho výskyt sledovali podrobně 5 let. Slunce, věk (zejména pracovní expozice před věkem 30. rokem věku), nižší vzdělání, ekzémová anamnéza, užívání léků na krevní tlak (angiotenzinový receptorový

blok), užívání kalcineurinu pro ekzém, to vše jsou kumulující se rizika. Největším rizikem je anamnéza ekzému spolu s insolací a podceňováním chemoprevence.

## Literatura:

**Dyer KR, et al.** Predictors of Basal Cell Carcinoma in High-Risk Patients in the VATT (VA Topical Tretinoin Chemoprevention). Trial Journal of Investigative Dermatology 2012; 132: 2544–2551.

**P. Barták**

## UNICEF A SVĚTOVÁ ZDRAVOTNICKÁ ORGANIZACE ODSUZUJÍ ÚTOKY NA ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY V NIGÉRII

UNICEF a Světová zdravotnická organizace (SZO) se přidaly k nigerijské vládě a odsoudily útoky ve státě Kano v Nigérii, během nichž byli zabiti a zraněni zdravotničtí pracovníci. Takové útoky jsou dvojnásobnou tragédií pro zdravotnické pracovníky a jejich rodiny a připravují snadno

zranitelné části populace, zejména děti, o základní, život zachraňující zdravotní péči. Tyto útoky jsou za všech okolností nepřijatelné.

SZO a UNICEF vyjadřují hlubokou soustrast rodinám postižených zdravotnických pracovníků. Obě organizace nadále podporují nigerijskou vládu a ni-

gerijský lid v jejich snaze o zlepšování zdraví a životních podmínek populace.

Další informace lze získat na adrese:

**Tarik Jasarevic**  
Communications Officer, WHO  
e-mail: jasarevict@who.int

# Ateroskleróza 2012

12. až 14. září, Praha

Ve dnech 12. až 14. září letošního roku proběhlo v Lékařském domě v Praze již 18. sympozium s edukačním programem Ateroskleróza 2012. Sympozium pořádá pravidelně Sekce pro Aterosklerózu Společnosti patologické a klinické fyziologie, která byla založena před 32 lety, v roce 1979. Na uspořádání se podílely ještě další odborné složky ČLS JEP – Komise pro prevenci aterosklerózy v dětském a adolescentním věku České pediatrické společnosti, Společnosti klinické biochemie, praktických lékařů pro děti a dorost, klinické výživy a intenzivní metabolické péče, obezitologická a diabetologická. Zahraničním spoluorganizátorem byla Sekce pro aterosklerózu Společnosti klinické biochemie SLS. Odborným garantem byl prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc., přednosta IV. interní kliniky 1. LF UK, IPVZ Praha a NCONZO Brno. Program sympozia tradičně zahrnuje edukační přednášky na téma diagnostika, léčba a prevence aterosklerózy v dětském i dospělém věku i výsledky základního výzkumu a seznámení s novými diagnostickými metodami. Letošní sympozium bylo věnováno významnému životnímu jubileu našeho stálého hosta, doc. MUDr. Jozefa Kollára, DrSc.

V dopoledním bloku zazněly nejprve přednášky doc. J. Kollára (UPJŠ Košice) Zápal – kardinálny iniciátor a promotor aterosklerózy a prof. A. Žáka (1. LF UK Praha) Chronický zánět v patogenezi metabolického syndromu: vliv imunitního systému a desaturáz mastných kyselin. Další dopolední přednášky přednesli doc. P. Nachtigal (LF UK Hradec králové) Endoglin a ateroskleróza, Ing. L. Kazdová (IKEM Praha) Funkce a fyziologický význam hnědé tukové tkáně ve vztahu k obezitě a metabolickému syndromu a V. Škop (IKEM Praha) Vztah fyzického pohybu k aktivitě hnědé tukové tkáně a parametrům metabolického syndromu.

Odpolední blok byl zaměřen na stravování a výživu, uveden byl přednáškou prof. J. Dostálové (VŠCHT Praha) Inovovaná výživová doporučení pro obyvatelstvo, následovala přednáška Ing. H. Strítecké (Univerzita Obrany Hradec králové) Rozdíly ve stravování dětí s normální hmotností a nadváhou/obezitou.

Druhý den byl zahájen přednáškou doc. M. Zemana (1. LF UK Praha) Mastné kyseliny a depresivní poruchy, Následovaly přednášky dr. O. Oliyarnik (IKEM Praha) Aktivace transkripčního faktoru Nrf2 v prevenci a léčbě

poruch asociovaných s metabolickým syndromem a Mgr. J. Ždychové (IKEM Praha) Úloha epikardiální tukové tkáně při koronární ateroskleróze.

V dalším bloku zazněla na úvod přednáška doc. J. Kollára (UPJŠ Košice) Intracelulárna regulácia biosyntézy cholesterolu a jej impakt na jeho sérovú koncentráciu. Po ní přednesli svá sdělení kolegové ze Slovenska MUDr. et RNDr. Š. Rosipal (Nemocnice Poprad) Postavenie lipoproteínu (a) v pediatrickej praxi, MUDr. M. Debreová (LIPMET Poprad) Prevencia srdcovometabolických ochorení v detskom a juvenilnom veku a RNDr. J. Koprovičová (UPJŠ Košice) Nadváha v korelácii so zmenenou sérovou koncentraciou apolipoproteínov ako potenciálny rizikový faktor predčasnej aterosklerózy u vysokoškolákov

Druhý den odpoledne uvedla přednáška RNDr. M. Vecky (1. LF UK Praha) Peroxidace lipidů a chronická pankreatitida – předběžná data. Následovala přednáška RNDr. P. Flachse Specifická fyziologie mitochondrií v tukové tkáni a dvě přednášky MUDr. J. Macáška (VFN Praha) Mastné kyseliny u onkologických onemocnění a Lipoproteiny LDL – stanovení velikosti částic.

Třetí den sympozia byl uveden přednáškou RNDr. H. Malínské (IKEM Praha) Protizánětlivé a antidiabetické účinky rosuvastatinu u transgenních potkanů se zvýšenou expresí lidského C-reaktivního proteinu, dále přednesli svá sdělení MUDr. T. Vařeka (VFN Praha) Naše zkušenosti s hypolipidemickým působením preparátu Tredaptive a doc. E. Kohlíková (FTVS UK Praha) Může jednoměsíční suplementace kreatinem ovlivnit krevní lipidy? Sympozium uzavřel prof. J. Hyánek (Nemocnice Na Homolce Praha) přednáškou Cholesterolémie a těhotenství.

Sympozia se vedle lékařů zúčastnili i odborníci dalších oborů (VŠ i SŠ), kterým prohloubení znalostí přispěje k celoživotnímu vzdělávání. Za možnost uspořádat nízkorozpočtovou akci, která je pro účastníky bez poplatku, vděčíme především velmi vstřícnému přístupu vedení ČLS JEP. Příští sympozium se bude konat ve dnech 11. až 13. září 2013 a doufáme, že bude stejně přínosné jako to letošní.

Za organizační výbor  
**RNDr. Eva Tvrzická, CSc.**  
 e-mail: [eva.tvrzicka@lf1.cuni.cz](mailto:eva.tvrzicka@lf1.cuni.cz)

Doc. MUDr. Jozef Kollár, DrSc. se narodil 3. dubna 1932. Medicínu studoval nejprve na Lékařské fakultě Univerzity Komenského v Bratislavě, po 3 letech přešel na nově ustanovenou Univerzitu P. J. Šafaříka v Košicích, absolvoval v roce 1956. V letech 1956–1967 pracoval nejprve jako praktický lékař, potom jako internista na poliklinice. V roce 1956 se stal odborným asistentem na 1. interní klinice, kde se mj. zabýval výzkumem kardiomyopatií. V roce 1974 obhájil kandidátskou dizertační práci na téma Klinika alkoholického srdce a polykardiografická studie vlivu etanolu na srdce.



V roce 1980 obhájil habilitační práci na téma Vliv etanolu na metabolismus lipidů. V rámci stipendia WHO studoval v letech 1969–1970 biostatistiku a epidemiologii rizikových faktorů ICHS na London School Hygiene and Tropical Medicine. Tento pobyt ho nasměroval na další studium. S prof. P. Takáčem realizoval první epidemiologickou sondu rizikových faktorů ICHS ve vesnických i městských oblastech východního Slovenska. Popsal též vliv minerálky s vysokým obsahem sodíku na prevalenci esenciální hypertenze u dospělých v geologicky izolovaném okrsku.

Ve spolupráci s prof. Z. Reinišem a doc. J. Pokorným z 1. LF UK se podílel na uspořádání Symposií o ateroskleróze střídavě v Praze a na Slovensku. Po rozdělení státu byla jeho zásluhou uspořádána další čtyři Mezinárodní symposia o ateroskleróze na Slovensku. V letech 1979–1989 byl řešitelem čtyř výzkumných úkolů s tematikou epidemiologie rizikových faktorů ICHS. V letech 1984–1998 zastával funkci ředitele Ústavu experimentální medicíny, kde byla pod jeho vedením zkoumána problematika reperfuze myokardu po ligatuře koronárních tepen a za podmínek výrazného psychického stresu. V té době publikoval tři monografie, které získaly cenu prof. Reiniše jako nejlepší monografie z daného oboru.

Zorganizoval osm Mezinárodních edukačních kurzů o ateroskleróze konaných za přítomnosti delegáta Mezinárodní společnosti pro aterosklerózu. Byl dlouholetým vědeckým sekretářem Slovenské sekce pro aterosklerózu v rámci Slovenské společnosti klinické biochemie, od roku 2011 jejím předsedou. Od roku 1992 je hlavním odborným redaktorem časopisu Ateroskleróza, který je v evidenci Copernicus Publishing Database a vychází především jeho zásluhou.

V odborném růstu se specializoval na vnitřní lékařství, kardiologii a studium metabolismu lipidů a lipoproteinů. Atestace absolvoval v letech 1978 a 1980. Z celkových 40,5 let pracoval 12 let ve zdravotnictví, 16,5 let ve školství a 12 let ve výzkumu. Po dobu 14 let též vykonával diagnostiku srdečních onemocnění v rámci Krajské kardiologické poradny. Výsledky své vědecké práce prezentoval na domácích i zahraničních odborných akcích. Publikoval 159 původních vědeckých sdělení, z toho 21 v zahraničních časopisech, dále 233 přehledných článků a 11 monografií. Přednesl celkem 472 přednášek, z toho 55 na mezinárodních akcích. Citační ohlas doma i v zahraničí byl zaznamenán 175krát.

Za svoji plodnou práci byl oceněn zlatou medailí SLS, medailí SLS dr. Guotha (zakladatele Slovenské medicíny v Budapešti), zlatou medailí Americké biografické společnosti za celoživotní práci, medailemi Karlovy Univerzity, Univerzity P. J. Šafaříka a ČSL vědecko-technické společnosti.

Americká biografická instituce ho při příležitosti životního jubilea před 5 lety zařadila mezi pozoruhodné osobnosti světa. V roce 1984 se stal členem New Yorkské akademie věd a je členem několika vědecko-výzkumných mezinárodních společností. V roce 2002 mu bylo uděleno čestné členství Společnosti patologické a klinické fyziologie ČLS JEP. Po dobu 20 let se účastnil symposia „ateroskleróza – diagnostika, léčba a prevence“ pořádaného touto Společností, kde přednesl celkem 44 plenárních přednášek. Při příležitosti letošního jubilea mu předsednictvo České lékařské společnosti J. E. Purkyně jako ocenění celoživotní práce udělilo čestné členství ČLS JEP.

Výbor Společnosti patologické a klinické fyziologie srdečně blahopřeje k významnému jubileu a do dalších let přeje životní optimismus, pevné zdraví a sílu k další tvořivé spolupráci.

### Prevenca srdcovometabolických ochorení v detstom a juvenilnom veku

M. Debrevová, Š. Rosipal

Metabolická ambulancia, Lipmet s.r.o., Poprad, Slovenská republika

Rozumne koncipovaná prevencia srdcovometabolických ochorení v pediatrii si vyžaduje aktuálny prístup. Riziková pyramída s komplikovanými poruchami metabolismu okrem päťice orgánov zahŕňa tiež onkologické a duševné choroby. Ihlan umožňuje kaskádový skrining a podchytenie včasných štádií patologických dejov vrátane subklinickej aterosklerózy. Vyhľadávanie ohrozených jedincov sa uskutočňuje cestou univerzálneho skriningu v 11. a 17. roku a selektívneho medzi 6. a 18. rokom života. Obnovená rukoväť univerzálneho skriningu (2008) odporúča vyšetrovať BMI, obvod pásu, krvný tlak, celkovú cholesterolemiiu, HDL a nonHDL cholesterol, identifikovať dysmetabolický syndróm. Na detekciu využíva špecifické hodnoty ukazovateľov pre slovenskú detskú populáciu. Manuál poskytuje výklad a klasifikáciu výsledkov ako aj popis zásahov, stanovenia rizikového profilu v 18. roku. Organizačná štruktúra pozostáva z ambulancií všeobecného lekára pre deti a dorast, odborných zariadení obsadených detskými kardiológmi alebo endokrinológmi s certifikáciou a špecializovaných pracovísk. Ochrana pred rizikovými faktormi a jej smerovanie k primárnemu prípadne primordiálnemu typu predstavuje ideál pre aktivity pediatrov. Trpkou konštatáciou zostáva slabá motivácia a záujem zdravotníkov, ale aj celej spoločnosti k preventívnej medicíne. Príčiny suboptimálnej prevencie vytvárajú zložitý komplex. Chýba vôľa sfunkčniť a cibriť skriningový systém.

Venováno počtē životního jubilea doc. MUDr. J. Kollára, DrSc.

### Hypercholesterolemie a těhotenství – kazuistiky z metabolické ambulance za uplynulých 20 let

J. Hyánek, V. Martinková, J. Privarová, L. Dubská, J. Dvořáková, L. Táborský

Metabolická ambulance a Oddělení klinické biochemie Nemocnice Na Homolce, Praha

## ABSTRAKTA

Období gravidity je asi z obav „metabologů“ i porodníků málo metabolicky prozkoumané období lidského života. Při tom je provázáno zvýšením hladiny celkového cholesterolu (CCH) nejméně o 30–50 %, častěji o 100–200 %. Zvýšení triacylglycerolů (TAG) je také přítomné, ale není tak výrazné ani komentované. Zvýšení nastává už v 1. trimestru a trvá až do konce laktace. Dokonce i jihoamerické indiánky, známé svou nejnižší cholesterolemíí na světě – také zvyšují v graviditě svůj CCH na dvojnásobek. Autoři komentují vlastní zkušenosti s prevencí, diagnostikou a eventuální léčbou hypercholesterolemie v těhotenském období, jak se s ní setkávali za uplynulých 20 let v metabolické ambulanci.

Celkem byla diagnostikována familiární hypercholesterolemie (FH) u devíti gravidních odeslaných do ambulance k diferenciaci. Jediná z nich byla už 5. měsíc na statinové léčbě. U 12 léčených pacientek s molekulárně geneticky prokázanou FH byla před zamýšlenou graviditou přerušena kombinovaná léčba (statin + ezetimib) na 3–6 měsíců a všechny tyto pacientky porodily v termínu celkem 14 zdravých dětí s dosud fyziologickým psychomotorickým vývojem. Po skončení laktace byly všechny pacientky znovu navedeny na kombinovanou léčbu; u žádné z nich nebyla zhoršena během gravidity „tolerance“ cholesterolu. Hodnoty lathosterolu a desmosterolu (markery syntézy cholesterolu) byly signifikantně zvýšeny. Autoři diskutují nález zvýšené cholesterolemie se současnými literárními poznatky a dedukují, že zvýšený CCH je zřejmě potřebný pro tvorbu dostatečného množství „Hedge-Hog proteinu“, který rozhoduje o úspěšné organogeneze plodu. Hypercholesterolemie je v těhotenství neškodná a zřejmě výhodná pro matku i plod?

Na závěr předkládají kazuistiku o průběhu těhotenství léčeného do 5. měsíce 20 mg statinu/den, ze kterého se narodila nedonošená holčička; dnes 8letá, navštěvuje školní docházku a její psychomotorický vývoj je zatím zcela normální.

### Funkce a fyziologický význam hnědé tukové tkáně ve vztahu k obezitě a metabolickému syndromu

L. Kazdová<sup>1</sup>, J. Trnovská<sup>2</sup>, V. Škop<sup>1</sup>, H. Malínská<sup>1</sup>, O. Oliyarynyk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

<sup>2</sup>Česká zemědělská univerzita, Praha

Vysoký kalorický příjem doprovázený nízkým energetickým výdejem má klíčovou úlohu v rozvoji dyslipidémie, obezity a metabolického syndromu. Nadbytek energie ve formě triacylglycerolů (TAG) je akumulován ve viscerální a subkutánní bílé tukové tkáni. V organismu živočichů existuje ještě další typ tukové tkáně, označovaný jako hnědá tuková tkáň (HTT), která je specializována na využití lipidů pro tvorbu tepla při ochraně organismu před hypotermií. Recentní nálezy aktivní HTT u dospělých osob naznačují možnost uplatnění HTT v regulaci energetického výdaje.

Ve studii jsme sledovali aktivitu HTT a další metabolické parametry u kongenního kmene spontánně hypertenzních potkanů SHR.BN-(D1Mit3-Igf2)/Ipcv, u kterých vznikla alopecie spontánní recesivní mutací genu desmoglein 4. Zjistili jsme, že u bezsrstých mutantních potkanů byla v HTT trojnásobně zvýšena oxidace mastných kyselin měřená podle inkorporace <sup>14</sup>C palmitátu do CO<sub>2</sub> (p < 0,001). Vyšší utilizace

lipidů pro tvorbu tepla spolu s nižšími sérovými hladinami NEMK pozitivně ovlivnily i senzitivitu svalové a viscerální tukové tkáně k účinku inzulínu sledovanou podle inkorporace <sup>14</sup>C-U-glukózy do svalového glykogenu a lipidů v tukové tkáni. V další studii jsme zjistili, že zvýšená exprese rezistinového genu vedla u transgenních SHR potkanů k inzulinové rezistenci, dyslipidémii a v HTT výrazně snižovala oxidaci mastných kyselin (54 ± 5 vs. 37 ± 4 mmol/g/2 h, p < 0,02) a glukózy (304 ± 33 vs. 402 ± 32 mmol/l/2 h, p < 0,05). Tyto prioritní nálezy naznačují, že rezistin může ovlivnit metabolické pochody v HTT a že snížená aktivita HTT může být zapojena v mechanismu rezistencí indukované dyslipidémie, ektopické akumulace triacylglycerolů a inzulinové rezistence.

Získané výsledky podporují hypotézu, podle které zvýšená aktivita HTT vedoucí k využití energetických substrátů pro tvorbu tepla, může příznivě ovlivnit řadu metabolických pochodů spojených s dyslipidemií, obezitou a metabolickým syndromem. Studie u transgenních potkanů ukázala zapojení rezistinu v regulaci aktivity HTT. Skutečnost, že HTT přispívá k energetickému výdeji nabízí potenciální strategii k hledání nových možností léčby obezity, dyslipidémie a inzulinové rezistence zvýšením aktivity nebo tvorby HTT.

Studie byla podpořena projektem (Ministerstva zdravotnictví) rozvoje výzkumné organizace 00023001 (IKEM) „Institucionální podpora“.

### Může jednoměsíční suplementace kreatinem ovlivnit krevní lipidy?

E. Kohlíková<sup>1</sup>, M. Petr<sup>1</sup>, T. Navrátil<sup>2</sup>, M. Heyrovský<sup>2</sup>, K. Přistoupilová<sup>1</sup>, T. I. Přistoupil<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Katedra fyziologie a biochemie, Fakulta tělesné výchovy a sportu UK, Praha

<sup>2</sup>Ústav fyzikální chemie J. Heyrovského AV ČR, v.v.i., Praha

Kreatin je v organismu endogenně syntetizován a navíc je přijímán v potravě, přičemž jeho endogenní tvorba se přizpůsobuje exogennímu příjmu, což se projevuje měnící se recipročně hladinou folátů vůči hladině vitamínu B<sub>12</sub> v krvi. Na základě měsíční suplementace kreatin monohydrátem (CR) v dávce 5 g/den jedenácti mladých probandů-sportovců bylo rozděleno do čtyř skupiny (A, B, C, D) podle změn hladin folátů a vitamínu B<sub>12</sub>. Podávání CR vedlo u všech k nárůstu svalové hmoty a recipročně ztrátě tukové tkáně současně se zvýšením hladiny HoCySH v krvi. Při zvýšeném vyplavování CR močí a současně zvýšené hladině folátů v krvi došlo k poklesu TAG po suplementaci CR. Změny HDL-C byly statisticky nevýznamné u všech skupin, většina probandů inklinovala k vzestupu LDL-C. Oba vitaminy ovlivňují poměr mezi glycinem (vedle jiných metabolických drah nutných především pro syntézu CR) a serinem.



### Nadváha v korelácii so zmenenou sérovou koncentraciou apolipoproteínov ako potenciálny rizikový faktor predčasnej aterosklerózy u vysokoškolákov

J. Koprovičová, D. Petrášová

Ústav experimentálnej medicíny LF UPJŠ, Košice, Slovenská republika

**Úvod:** Novodobou epidémiou 21. storočia vo vyspelých štátoch sveta sa stáva obezita. Obezita už prestáva byť problémom iba dospelých populácie. Podľa aktuálnych štatistických údajov sa odhaduje, že v súčasnosti na svete asi 160 miliónov detí a adolescentov je obeznych, alebo má nadváhu. Podľa údajov WHO toho času v Európskom regióne asi polovica obyvateľstva, z toho každé tretie dieťa trpí obezitou, alebo nadváhou. Alarmujúca je skutočnosť, že ročný nárast obezity v súčasnosti je desaťkrát rýchlejší ako bol v roku 1970. Žiaľ, do uvedenej štatistiky zapadá aj nepriaznivá situácia na Slovensku, keďže toho času až 60 % slovenskej populácie má nadváhu, alebo obezitu. Obezita znamená vážny zdravotný problém, pretože výrazne prispieva ku vzniku závažných civilizačných ochorení, predovšetkým na báze predčasnej aterosklerózy.

**Cieľ štúdie:** Zistiť mieru ohrozenia mladých dospelých, konkrétne vysokoškolákov s nadváhou z hľadiska dyslipidémie, ako závažného rizikového faktora predčasnej aterosklerózy.

**Metódy a vyšetrení:** Sledovali sme sérovú koncentráciu apolipoproteínov apoA-I, apoB<sub>100</sub>, z lipidov koncentráciu celkového cholesterolu (TCH), triacylglycerolov (TG), cholesterolu - nonHDL (nonHDL-CH), cholesterolu-HDL (HDL-CH) a hodnotu aterogenných indexov apoB<sub>100</sub>/apoA-I a TG/HDL-CH v krvnom sére u 21 vysokoškolákov s nadváhou (BMI = 27 ± 1 kg · m<sup>-2</sup>) s vekovým priemerom 20 ± 2 rokov (NV). Kontrolnú skupinu sme vytvorili z 23 vysokoškolákov s normálnou telesnou hmotnosťou (BMI = 23 ± 2 kg · m<sup>-2</sup>) zrovnateľného vekového priemeru (K).

Koncentráciu apoA-I sme určovali metódou radiálnej imunodifúzie (RID) a koncentráciu apoB<sub>100</sub> pomocou metódy elektroimunodifúzie (EIA). Koncentrácie TCH, TG a HDL-CH sme vyšetřovali pomocou komerčných biochemických setov českej výroby (fy Pliva-La-Chema), pričom HDL-CH sme izolovali precipitačne. Koncentráciu nonHDL-CH a hodnoty aterogenných indexov apoB/apoA-I a TG/HDL-CH sme vypočítali.

**Výsledky:** V skupine vysokoškolákov s nadváhou (NV) zistili sme významne zníženú sérovú koncentráciu protektívneho apoA-I a taktiež HDL-CH (p < 0,01) v porovnaní s kontrolnou skupinou vysokoškolákov (K). Z aterogenných komponentov zistili sme významne zvýšenú sérovú koncentráciu apoB<sub>100</sub>, a taktiež apo C-III (p < 0,001) v skupine NV. Z aterogenných lipidových ukazovateľov bola signifikantne zvýšená aj sérová koncentrácia TCH, TG (p < 0,001) a nonHDL-CH (p < 0,01) v skupine NV. Zistili sme aj významne zvýšenú hodnotu aterogenného indexu apoB<sub>100</sub>/apoA-I ako aj indexu inzulínovej rezistencie TG/HDL-CH v skupine NV v porovnaní s kontrolnou skupinou K (p < 0,001).

**Záver:** V štúdiu odprezentované koncentrácie aterogenných lipidov a apolipoproteínov a taktiež hodnoty aterogenných indexov u vysokoškolákov s nadváhou sú už rizikové a sú dôkazom dyslipidémie. Môžeme teda

konštatovať, že títo probandi sú vo zvýšenej miere ohrození vznikom predčasnej aterosklerózy a metabolického syndrómu.

### Literatúra

1. Standeven KA, Grant PJ. Atherosclerosis and the Metabolic Syndrome. The Metabolic Syndrome, Second Edition. Oxford: Wiley-Blackwell, UK 2011; 34–49.

### Protizánětlivé a antidiabetogenní účinky rosuvastatinu u transgenických spontánně hypertenzních potkanů se zvýšenou expresí lidského CRP

H. Malínská<sup>1</sup>, M. Maxová<sup>1</sup>, O. Oliarynyk<sup>1</sup>, L. Kazdová<sup>1</sup>, M. Pravenec<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

<sup>2</sup>Fyziologický ústav AV ČR, v.v.i., Praha

Studie JUPITER ukázala, že u osob se zvýšenými hladinami C-reaktivního proteinu (CRP) terapie rosuvastatinem snížila hladiny CRP a riziko kardiovaskulárních onemocnění. Vzhledem k nedostatkům této studie spojené s výběrem pacientů a jejím předčasným ukončením nejsou protizánětlivé účinky rosuvastatinu jednoznačně objasněny.

Cílem studie bylo sledovat vliv rosuvastatinu na hladiny CRP a další parametry metabolického syndromu u transgenických spontánně hypertenzních (SHR) potkanů se zvýšenou expresí lidského CRP, který indukuje zánět, oxidační stres a zhoršuje inzulínovou senzitivitu.

Potkani ve stáří 12 měsíců byli krmeni po dobu 10 týdnů vysokosacharózovou dietou bez nebo s přidáním rosuvastatinu v dávce 5 mg/kg t. hm. Hladiny CRP, inzulínu a adiponektinu byly stanoveny metodou ELISA.

Rosuvastatin snížil hladiny endogenního CRP (219 ± 22 vs. 138 ± 10 µg/ml, p < 0,05), zatímco hladiny transgenického CRP nebyly ovlivněny. Hladiny dalších prozánětlivých cytokinů MCP-1 a TNF-α nebyly ovlivněny. Podávání rosuvastatinu signifikantně snížilo hmotnost epididymálního (p < 0,05) a retroperitoneálního tukového tělesa (p < 0,05), koncentraci triacylglycerolů v játrech (p < 0,01) a v aortě (p < 0,01). U transgenických potkanů rosuvastatin příznivě ovlivnil parametry asociované s poruchami při metabolickém syndromu: zvýšil sérové hladiny adiponektinu (p < 0,05), snížil inzulínemii v průběhu OGTT (0<sub>min</sub>: 0,46 ± 0,01 vs. 0,88 ± 0,02; 60<sub>min</sub>: 0,139 ± 0,44 vs. 0,308 ± 0,07 nmol/l, p < 0,01) a výrazně zvýšil senzitivitu tukové tkáně k účinku inzulínu měřenou podle inkorporace <sup>14</sup>C-glukózy do lipidů tukové tkáně (p < 0,001). Léčba rosuvastatinem rovněž výrazně snížila hodnoty mikroalbuminurie (p < 0,01) a může tak přispět ke zlepšení renálních funkcí. Hladiny cholesterolu v séru ani v játrech nebyly rozdílné po podání rosuvastatinu.

Rosuvastatin snížil hladiny CRP, ektopické ukládání lipidů a zvýšil hladiny adiponektinu a inzulínovou senzitivitu tukové tkáně. Výsledky podporují hypotézu o protizánětlivých a antidiabetogenních účincích rosuvastatinu.

Podpořeno projektem MZ rozvoje výzkumné organizace 0023001 IKEM – Institucionální podpora.

### Aktivace transkripčního faktoru Nrf2 v prevenci a léčbě poruch asociovaných s metabolickým syndromem

O. Oliyarnyk<sup>1</sup>, H. Malínská, H. Seidlová<sup>1</sup>, J. Urbanová<sup>1</sup>, L. Kazdová<sup>1</sup>, M. Pravenec<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

<sup>2</sup>Fyziologický ústav AV ČR, v.v.i., Praha

Transkripční faktor Nrf2 (Nuclear factor-erythroid 2-related factor-2, kódovaný *Nfe2l2* genem) hraje klíčovou úlohu v obraně proti oxidačnímu stresu. Nrf2 se váže na ARE (antioxidant response element) sekvenci v promotorech genů kódujících antioxidantní a cytoprotektivní enzymy, jako jsou superoxidodismutáza, glutathionperoxidáza, glutathiontransferáza, kataláza aj. V naší studii jsme sledovali u spontánně hypertenzních potkanů (SHR) vliv transgenní exprese Nrf2 na aktivitu těchto enzymů, peroxidaci lipidů, sacharidový a lipidový metabolismus.

Transgenní potkani byli získáni mikroinjekcemi zygot kmene SHR směsi konstruktů Sleeping Beauty, obsahující *Nfe2l2* cDNA pod univerzálním promotorem CAGGS a SB 100X transpozázou. Potkani byli krmeni vysokofruktózovou dietou.

Expres transgenů *Nfe2l2* vedla ke tkáňově-specifické aktivaci antioxidantních enzymů. Aktivita glutathionperoxidázy byla zvýšená v játrech ( $276 \pm 11$  vs.  $200 \pm 10$   $\mu\text{M}$  NADPH min/mg bílk,  $p < 0,05$ ), myokardu ( $132 \pm 8$  vs.  $101 \pm 9$ ,  $p < 0,05$ ), aortě ( $63 \pm 5$  vs.  $48 \pm 3$ ,  $p < 0,05$ ), a kůře ledvin ( $191 \pm 8$  vs.  $138 \pm 7$ ,  $p < 0,001$ ). Glutathiontransferáza byla aktivovaná v plazmě ( $6,38 \pm 0,29$  vs.  $4,74 \pm 0,36$  nM CDNB/min/ml,  $p < 0,01$ ), játrech ( $169 \pm 9$  vs.  $132 \pm 6$  nM CDNB/min/mg bílk,  $p < 0,05$ ), myokardu ( $30,7 \pm 1,4$  vs.  $24,4 \pm 0,9$ ,  $p < 0,01$ ), aortě ( $2,664 \pm 0,161$  vs.  $2,027 \pm 0,181$ ,  $p < 0,05$ ) a kůře ledvin ( $64 \pm 2$  vs.  $49 \pm 2$ ,  $p < 0,001$ ). Koncentrace redukovaného glutathionu byla zvýšená v plazmě ( $5,90 \pm 0,28$  vs.  $4,79 \pm 0,13$   $\mu\text{M}$ /l,  $p < 0,01$ ) a aortě ( $5,16 \pm 0,16$  vs.  $4,43 \pm 0,22$  mM/mg bílk,  $p < 0,05$ ). Aktivace enzymatického antioxidantního systému vedla ke snížení peroxidace lipidů ve všech sledovaných tkáních.

Overexpres Nrf2 neovlivnila lipidový a sacharidový metabolismus u SHR potkanů, hodnocený podle bazální a inzulinem stimulované lipogeneze, bazální a adrenalinem stimulované lipolýzy, plazmatických koncentrací glukózy, triacylglycerolů a neesterifikovaných masných kyselin.

Výsledky ukazují, že transgenní exprese Nrf2 u SHR potkanů snížila oxidační stres v plazmě, játrech, myokardu, aortě a kůře ledvin. Vzhledem k regulační roli Nrf2 v antioxidantní ochraně, by mohla recentně zjištěná nutriční stimulace tohoto transkripčního faktoru sulforafanem, resveratrole, kurkuminem a skořicovým olejem příznivě ovlivnit rozvoj komplikací spojených s metabolickým syndromem.

Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví) rozvoje výzkumné organizace 00023001 (IKEM)-Institucionální podpora.

### Postavenie lipoproteínu (a) v pediatrickej praxi

Š. Rosipal, M. Debreová

Metabolická ambulancia, Lipmet s.r.o., Poprad, Slovenská republika

Uplýnulo takmer 50 rokov, kedy K. Berg rozpoznal lipoproteín(a), genetický variant LDL. Doteraz neskončila jeho ucelená identifikácia, kompletne poznanie metabolických ciest a biologický význam Lp(a) v ľudskom organizme. Z klinického aspektu zostáva potreba objasňovať pôsobenie osobitého lipoproteínu v aterosklerotických dejoch. Epidemiologické a genetické štúdie spolu s pokusmi na zvieratách poukazujú na podobnosť patomechanizmov Lp(a) a LDL cholesterolu pri vzniku a vývoji srdcovocievnych ochorení. Lp(a) a apolipoproteín (a) spôsobujú cytoskeletovú prestavbu výstelky ciev, čím zhoršujú endotelovú dysfunkciu. Interakcie apo(a) spúšťajú aktiváciu zápalového transkripčného faktoru NFkB. Napriek viacerým znalostiam, nie je dostatočne definovaný špecifický účinok apo(a)/Lp(a) v aterotromboze. Protrombotický stav so zníženým trombotickým potenciálom endotelu narúšajú hemokoagulačnú homeostázu. Doterajšie poznatky chorobných zmien pri zvýšených hodnotách Lp(a) nejdú bez výhrad aplikovať v klinickej medicíne. Pacienti s kongenitálnou analbuminemiou majú výrazne vyššie koncentrácie Lp(a) voči zdravým súrodencom, čo do určitej miery spochybňuje iba genetickú determináciu sérových hodnôt. Autori prezentujú špecifické percentilové hodnoty lipoproteínu (a) i arbitráry horný limit v pediatrii. Odporúčajú selektívny skrining po 6. roku života u jedincov s vysokým rizikovým profilom pre srdcovometabolické ochorenia. Vyšetrenie indikuje erudovaný lipidológ. Chýbajú dôkazy, že zvýšené hodnoty Lp(a), polymorfizmy apo(a) u adolescentov urýchľujú subklinickú aterosklerózu. Stratégia úpravy rizikových hodnôt v detskom a juvenilnom veku je značne deravá, odmieta dnešnú preventívnu farmakoterapiu. Prvenstvo majú intervencie na zmiernenie až odstránenie ovplyvniteľných rizikových faktorov, predovšetkým modifikovanie nezdravého životného štýlu.

Věnováno počtē životního jubilea doc. MUDr. J. Kollára, DrSc.

### Vztah fyzického pohybu k aktivitě hnědé tukové tkáně a parametrům metabolického syndromu

V. Škop, H. Malínská., M. Burian, L. Kazdová

Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Životní styl s nízkou fyzickou aktivitou, typický pro několik posledních desetiletí, vedl k prudkému nárůstu civilizačních onemocnění, zejména obezity, kardiovaskulárních poruch a diabetes mellitus 2. typu. Fyzická aktivita vede nejen k celkové redukci tělesné hmoty, ale také pozitivně ovlivňuje dyslipidémii a zlepšuje inzulinovou senzitivitu. V posledních letech se v souvislosti s obezitou pozornost zaměřuje na metabolickou aktivitu hnědé tukové tkáně (HTT), zejména z důvodu nedávného objevu ložisek HTT u dospělých lidí a schopnosti aktivní HTT odbourat velké množství energetických rezerv. Stále nejasný je však vliv fyzické aktivity na parametry HTT.

Cílem studie bylo sledovat vliv spontánní fyzické aktivity na parametry metabolického syndromu a HTT u neobězních hereditárně hypertriacylglycerolemických (HHTg) potkanů krmených standardní a vysokosacharózovou dietou. Polovina zvířat z obou dietních skupin měla možnost libovolného pohybu v kolovém pohybovém trenažéru, zatímco zvířata kontrolních skupin neměla možnost nadstandardní pohybové aktivity.

Zvířata krmená standardní dietou s možností pohybové aktivity měla o 40–50 % sníženou hmotnost viscerální tukové tkáně, ve které byl zvýšen obsah bílkovin. U těchto zvířat byly sníženy sérové koncentrace neesterifikovaných mastných kyselin o 41 % a triacylglycerolů o 64 %. Pozitivní změny v metabolismu lipidů při pohybové aktivitě se projevily také sníženým ukládáním triacylglycerolů v játrech a aortě a v příznivých změnách v profilu mastných kyselin v membránových fosfolipidech kosterního svalu. Tyto ukazatele metabolického syndromu byly podstatně zhoršeny podáváním sacharózy, negativní efekt byl výrazně eliminován fyzickou aktivitou. Zvýšená fyzická aktivita výrazně stimulovala oxidaci mastných kyselin v HTT měřenou podle inkorporace palmitátu do CO<sub>2</sub>, bez ovlivnění celkového množství interskapulární HTT.

Výsledky ukazují, že fyzická aktivita i v nepřítomnosti obezity zmírňuje poruchy související s metabolickým syndromem, redukuje negativní účinky konzumace sacharózy a zvyšuje aktivitu hnědé tukové tkáně. Nálezy podporují hypotézu o důležitosti fyzického pohybu při terapii poruch metabolického syndromu a ukazují, že v mechanismu pozitivních účinků se může uplatnit zvýšená oxidace energetických substrátů v HTT.

Studie byla podpořena projektem (Ministerstva zdravotnictví) rozvoje výzkumné organizace 00023001(IKEM) „Institucionální podpora“ a grantem GA ČR P301/2418.

### Úloha epikardiální tukové tkáně v rozvoji koronární aterosklerózy

J. Ždychová, I. Králová Lesná, J. Malušková, L. Kazdová  
Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Epikardiální tuková tkáň představuje zvláštní druh perivaskulární tukové tkáně obklopující adventicii koronárních tepen. Nedávné klinické nálezy, spolu s *ex vivo*

a *in vitro* studiemi, dokonce naznačily možnost, že by tato tuková tkáň mohla mít důležitou roli v procesu patogeneze aterosklerózy. Navíc byla v epidemiologických studiích zjištěna souvislost mezi množstvím epikardiální a viscerální tukové tkáně, přičemž je všeobecně známo, že expanze viscerální tukové tkáně v rámci metabolického syndromu koreluje se zvýšeným rizikem incidence kardiovaskulárních onemocnění. Viscerální adipocyty jsou známé svou endokrinní produkcí biologicky aktivních látek přispívajících k rozvoji aterosklerózy. Cílem naší studie proto bylo porovnat expresi vybraných adipokinů a cytokinů v kulturách epikardiálních a viscerálních tukových buněk. Míru exprese cytokinů (IL-6, IL-8, IL-18, RANTES a MCP1) a adipokinů (leptin a adiponektin) jsme v kulturách primárních viscerálních a epikardiálních preadipocytů a jim odpovídajícím diferenciovaných adipocytů měřili pomocí metodiky qPCR. Zjistili jsme, že exprese IL-8 u epikardiálních preadipocytů byla ve srovnání s viscerálními preadipocyty 3krát vyšší ( $p < 0,05$ ). Na druhé straně, úroveň exprese ateroprotektivního adiponektinu a adipokinů leptinu byla v kultuře epikardiálních preadipocytů, ve srovnání s preadipocyty viscerálními, výrazně nižší ( $p < 0,0001$ ). Míra exprese sledovaných genů byla navíc ovlivněna stupněm diferenciací. Diferenciace epikardiálních adipocytů vedla ke snížení exprese IL8 ( $p < 0,01$ ) a MCP1 ( $p < 0,05$ ). Expresí cytokinů IL-6 v epikardiálních adipocyttech byla, v porovnání s adipocyty viscerálními, zvýšena 8krát ( $p < 0,05$ ). Naopak exprese leptinu byla u viscerálních adipocytů ve srovnání s epikardiálními 13krát vyšší ( $p < 0,05$ ) a v porovnání s viscerálními preadipocyty došlo dokonce ještě k vyššímu, 19násobnému, zvýšení exprese leptinu ( $p < 0,05$ ). Naše výsledky tak svědčí o tom, že epikardiální adipocyty se od viscerálních adipocytů výrazně odlišují v expresi prozánětlivých cytokinů a adiponektinu a podporují hypotézu o jejich možném lokálním uplatnění v patogenezi koronární aterosklerózy.

Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví) rozvoje výzkumné organizace 00023001 (IKEM) „Institucionální podpora“ a výzkumným grantem Ministerstva zdravotnictví ČR IGA NT 13188-4.

# 16. celostátní konference DNA diagnostiky

28. až 30. listopadu, Brno

Koncem listopadu 2012 proběhla v Brně tradiční konference, tentokrát již třídenní a konala se na dvou místech – jednak v historickém Mendelově refektáři, kde byla 28. listopadu zahájena, a pokračovala v prostorách Kanceláře veřejného ochránce práv v následujících dvou dnech. Program byl rozdělen do postupně probíhajících sekcí, z nichž první zahajovací se týkala problematiky onkologické, která ještě pokračovala v následujícím dni 29. listopadu, kde na ni navázaly sekce o Nové generaci sekvenování, sekce Klinické genetiky, Onkologické genetiky a Forenzní genetiky. Poslední den byl věnován vloženému programu „8th Golden Helix Pharmacogenomics Day“, jehož náplň tvořila kromě farmakogenomiky problematika vzácných nemocí. Konferenci uzavřela sekce Mezilaboratorní kontroly kvality. Přednášky z 28. a 29. listopadu jsou zastoupeny dále uvedenými autorskými výtahy a výtahy přednášek z „Osmého Farmakogenomického

Dne Zlatého Helixu“ připravil na základě laskavě poskytnutých prezentací autor komentáře. Smutným údělem těchto konferencí je malý zájem praktických lékařů a v důsledku toho i omezený dopad na naši klinickou medicínu, přestože odborná úroveň je vysoká a začíná být srovnatelná i se zahraničními akcemi pořádanými v zemích, které mají proti nám v této oblasti medicíny náskok, díky účinné podpoře ze strany nadřízených státních institucí, ale i privátního sektoru. Snad alespoň těm, kteří se snaží sledovat směřování medicíny k maximální individualizaci péče, pomohou při hledání genetických determinant v příčinách chorob, jejich průběhu a výběru vhodných léčebných postupů, dále uvedené výtahy přednášek včetně adres jejich autorů.

Účastníků konference bylo cca 250.

**prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.**

## SEKCE GENETIKA V ONKOLOGII

### Možnosti vyšetřování molekulárních prediktorů onkologické léčby z cirkulující volné nádorové DNA

Benešová L.<sup>1</sup>, Belšánová B.<sup>1</sup>, Kopečková M.<sup>1</sup>, Fiala O.<sup>2</sup>, Pešek M.<sup>2</sup>, Mináriková P.<sup>3</sup>, Lipská L.<sup>4</sup>, Levý M.<sup>4</sup>, Zavoral M.<sup>3</sup>, Minárik M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centrum aplikované genetiky solidních nádorů, Genomac výzkumný ústav, Praha

<sup>2</sup>Klinika nemocí plicních a tuberkulózy FN, Plzeň

<sup>3</sup>Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha

<sup>4</sup>Chirurgická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

e-mail: lbenesova@genomac.cz

**Úvod:** Neodmyslitelnou součástí cílené biologické léčby solidních nádorů je vyšetřování molekulárních prediktorů léčebné odpovědi. U aplikace terapie zaměřené na blokaci EGFR signální dráhy je tak klíčové vyšetření přítomnosti mutačního postižení genů KRAS u kolorektálního karcinomu (CRC), EGFR u nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) a v menší míře i BRAF, respektive EML-ALK. V blízké době lze očekávat další markery, např. PIK3CA, HER2 atd. Vzhledem k časté inoperabilitě a nedostupnosti tumorózní tkáně pro bioptické vzorkování u mnohých nádorů jsou v poslední době vysoké naděje vkládány do možnosti vyšetřování vol-

né cirkulující tumorové DNA (cfDNA) v periferní krvi jako alternativního zdroje pro zjištění molekulárního profilu primárního nádoru či vzdálených metastáz. K uvolňování cfDNA dochází v důsledku aktivace procesů buněčné apoptózy a nekrózy, a to jak přímo z masy tumoru, tak i z okolní nenádorové tkáně.

**Metodika:** V našem pilotním projektu jsme se zaměřovali na vyšetřování přítomnosti cfDNA u nemocných s CRC a NSCLC. Následně jsme prováděli vyšetřování sady genetických a epigenetických markerů souvisejících s biologických chováním nádoru. Celkem jsme takto vyšetřili 189 (CRC) a 107 (NSCLC) nemocných, u kterých byl proveden odběr tumorózní tkáně a současně i odběr plazmy získané zpracováním vzorku periferní krve. U CRC pacientů byla provedena korelace výskytu mutace KRAS v primárním tumoru, cfDNA a v metastatické tkáni. U NSCLC pacientů bylo provedeno metylační vyšetření cfDNA. Mutační analýza byla prováděna na sekvenátoru ABI 3100 s použitím vysoce citlivých kitů Genoscan (Carolina Biosystems), vyšetření metylací panelu 30 genů bylo prováděno metodou MS-MLPA s použitím kitů SALSA (MRC-Holland).

**Výsledky:** Někteří ze sledovaných mutací byla nalezena v primárním tumoru u celkem u 71 % CRC pacientů (135/189) a 24 % NSCLC pacientů (26/107). Přítomnost tumorové cfDNA v plazmě byla detekována u 28 % CRC pacientů (35/125) a 30 % NSCLC pacientů (8/24). Absolutní shoda přítomnosti KRAS mutace v primárním nádoru, cfDNA i v metastáze byla nalezena u 57 % případů (4/7), zatímco u 14 % případů (1/7) byla mutace KRAS prokázána v primárním tumoru a v cfDNA bez

nálezu KRAS v metastatické tkáni. U NSCLC pacientů bylo následně provedeno metylační vyšetření. Při srovnání metylačních profilů primárních nádorů a tumorové cfDNA byla nejčastěji zjištěna shoda u genů VHL (4/8, 50 %), APC (3/8, 37 %), PTEN (3/8, 37 %), CASP8 (3/8, 37 %) a TIMP3 (3/8, 37 %). U každého ze sledovaných NSCLC pacientů byla hypermetylace v primárním nádoru alespoň u jednoho z postižených genů následně prokázána i v tumorové cfDNA.

**Závěr:** Výsledky naší pilotní studie dokládají možnost využití volné DNA v periferní krvi nejen pro vyšetření přítomnosti mutací genů KRAS a EGFR, ale i pro vyšetření metylačního statusu genů významných pro biologické chování solidních nádorů.

Částečně podpořeno z projektu IGA NT13660.

### Genotype phenotype correlation in patients with neurofibromatosis type 1 and optic pathway glioma

Bolčėková A.<sup>1</sup>, Nemethova M.<sup>2</sup>, Zatkova A.<sup>3</sup>, Hlinkova K.<sup>4</sup>, Hlavata A.<sup>1</sup>, Ilencikova D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Detská klinika DFNSp a LF UK, Bratislava, Slovenská republika

<sup>2</sup>Laboratórium genetiky, Ústav molekulární fyziologie a genetiky SAV, Bratislava, Slovenská republika

<sup>3</sup>Katedra molekulární biologie PrF UK, Bratislava, Slovenská republika

<sup>4</sup>Oddelenie onkologickej genetiky, Národný onkologický ústav, Bratislava, Slovenská republika

e-mail: anna.rybarova@gmail.com

Optic pathway gliomas (OPG) occur in 15% of patients with neurofibromatosis type 1 (NF1; OMIM162200). Genotype-phenotype correlations in patients with NF1 and OPG may help to determine the risk group for developing a severe form of NF1. We evaluated 51 Slovak patients with NF1 (21 with OPG and 30 without OPG). All of them underwent a neurofibromatosis 1 focused clinical examination and molecular diagnostics of NF1 gene using protocol based on cDNA analysis. In the group with OPG patients, there was a significantly higher incidence of freckling (95%), neurofibromatosis brain objects (NBO) (76%), compared to group without OPG. The differences between the groups with respect to Lisch nodules and neurofibromas were not significant. Approximately 50% of mutations in patients with OPG were located in the first 16 exons (first 5'tertile) of the NF1 gene, in the group without OPG they were located mostly in the 2nd and third tertile. In this group 12/20 (57.1%) identified mutations were novel, in the entire cohort it was 30/49 (61.3%). Our results present the clustering of mutations in the 5' tertile of NF1 gene in patients with optic nerve glioma and suggest the incidence of a more severe form of neurofibromatosis type 1. Molecular analysis of NF1 gene is an important part in complex management of NF1 patients and may contribute to a better prognosis prediction for optic glioma.

### Molekulární diagnostika neurofibromatózy typu 1 (NF1) na Oddělení lékařské genetiky

Dudová S., Vaňásková M., Švestková Z., Danadová J., Valášková I., Gaillyová R.

OLG FN, Brno

e-mail: sdudova@fnbrno.cz

Neurofibromatóza typu I je multisystémové onemocnění s autozomálně dominantní dědičností a kompletní penetrancí vycházející z buněk odvozených z neurální lišty. Tato porucha, která má četnost 1 : 3000 narozených jedinců je způsobena mutacemi v genu NF1, umístěném na chromozomu 17 (17q11.2). Jedná se o tumor-supresorový gen, jehož produkt (neurofibromin) je součástí intracelulární signální kaskády spojené s RAS-kinázou a cAMP-dependentní proteinkinázou A.

Analýza NF1 genu je však komplikována jeho vysokou mutační rychlostí ( $1 \times 10^{-4}$ /gametu/generaci), de novo mutacemi, velikostí genu a absencí hot spots a také přítomností mnoha homologních pseudogenů. Na pracovišti Oddělení lékařské genetiky je pro vyšetření NF1 genu zavedena sekvenace transkriptů NF1 genu kombinovaná se sekvenováním genomové DNA. V souvislosti s korelací psychických poruch s mikrodelecemi je využívána také MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification). Tato kombinace zvyšuje detekci mutace na 61 % u testovaných pacientů, kteří splňují diagnostická kritéria pro NF1.

Pro zajištění co největšího zachytu sekvenční změny jsou používány také další metody jako sekvenování nové generace (Roche) nebo QF PCR. Se zvýšením citlivosti detekce se však zvyšují nároky na dobu analýzy, s čímž souvisí množství příjmu NF1 vzorků převyšující počet dokončených analýz.

V příspěvku bude popsána komplexní strategie vyšetření NF1 genu na Oddělení lékařské genetiky spolu s příklady nálezů s využitím metod používaných na pracovišti.

### Zajímavé nálezy u pacientů s MDS a komplexním karyotypem prokázané metodou aCGH

Kostýlková K., Buryová H., Nováková M., Gančarčíková M., Zemanová Z., Michalová K.

Centrum nádorové cytogenetiky ÚLBDL 1. LF UK a VFN, Praha

e-mail: karla.kostylkova@seznam.cz

Myelodysplastické syndromy (MDS) představují heterogenní skupinu klonálních hematologických malignit charakterizovanou neefektivní krvetvorbou, morfológickou dysplazií krvetvorných buněk a současnou periferní cytopenií postihující jednu či více krvetvorných linií. Chromozomové aberace jsou popsány přibližně u 50 % případů nemocných s primárními MDS a u 80 % pacientů se sekundárními MDS. U 10–20 % nemocných jsou pak nalezeny komplexní změny, tedy změny zahrnující tři a více chromozomů (označováno jako komplexní karyotyp), které představují zvýšené riziko transformace do akutní myeloidní leukémie (AML), špatnou odpověď na léčbu a vyšší riziko relapsu.

V průběhu let 2002–2012 jsme konvenčními a molekulárně cytogenetickými metodami (G-pruhování, FISH, mFISH,

## ABSTRAKTA

mBAND) vyšetřili soubor 139 pacientů s MDS a komplexním karyotypem. Pro upřesnění rozsahu nebalancovaných chromozomových aberací a zlomových míst jsme u 92 pacientů použili metodu array Comparative Genomic Hybridization (aCGH). V rámci sdělení prezentujeme tři pacienty s MDS a komplexním karyotypem, u nichž metoda aCGH odhalila změny, které nebyly jinými metodami detekovány. U první pacientky byly konvenčními a molekulárně cytogenetickými metodami nalezeny tři patologické klony, přičemž ve všech byl přítomen deletovaný chromozom 5 a kromě dalších chromozomových aberací i monosomie chromozomu 16. Metodou aCGH bylo však zjištěno, že subtelomerická oblast dlouhých ramen chromozomu 16 byla zachována a translokována na jiný derivovaný chromozom. U druhého pacienta byl cytogenetickými metodami, kromě jiných aberací, nalezen derivovaný chromozom vzniklý translokací chromozomu 8 a 20. Metodou aCGH byla upřesněna zlomová místa a deletované oblasti na těchto chromozomech. U třetího pacienta byla cytogenetickými metodami nalezena delece chromozomu 5 v oblastech 5q13.2 až 5q34. Metoda aCGH upřesnila, že k delecí došlo mezi oblastmi 5q14.3 a 5q35.3 a zároveň prokázala, že v oblasti 5q35.1 zůstal zachován gen NPM1. Chromozomové aberace zahrnující tento gen jsou asociovány s non-Hodgkinovým lymfomem, akutní promyelocytární leukémií, MDS a AML. aCGH v kombinaci s molekulárně cytogenetickými metodami přispívá k detekci nebalancovaných kryptických aberací a napomáhá při hledání genů zodpovědných za vznik a progresi choroby.

Podpořeno granty RVO-VFN64165/2012, GAČR P302/12/G157/1, COST EuGESMA.

### Epigenetický screening kolorektálního karcinomu - biomarker mSEPT9

Koudová M., Bittová M., Vlčková Z., Alánová R., Indráková V., Nedvěďová V.  
GHC GENETICS s.r.o. - NZZ, Praha  
e-mail: koudova@ghcgenetics.cz

**Úvod:** Kolorektální karcinom (KRK) patří mezi nejčastější maligní nádorová onemocnění v naší populaci se stále se zvyšující incidencí a mortalitou. Screening CRC zahrnuje v České republice vyšetření okultního krvácení ze stolice (TOKS) jednou ročně od 50 let věku. Po 55. roce věku se jedná o TOKS jednou za 2 roky nebo koloskopické vyšetření jednou za 10 let. Epigenetický screening CRC je založen na detekci abnormálně metylované DNA v oblasti v2 genu Septin 9 v krevní plazmě. Cytosinové zbytky SEPT9 jsou specificky metylované u tkáně kolorektálního karcinomu, ale ne u normální střevní sliznice, proto může být vyšetření mSEPT9 použito jako biomarker pro detekci CRC.

**Metoda:** V rámci nyní zahájeného projektu preventivní péče je celkem testováno 300 mužů a žen české populace ve věku 50 a více let. Materiálem k vyšetření je vzorek plazmy získaný odběrem periferní nesrážlivé žilní krve. Epigenetické vyšetření je prováděno pomocí certifikovaného kitu Test Epi proColon Early Detection (f. Pentagen). Nejprve je provedena extrakce, bisulfidická konverze a vyčištění bezbuněčné DNA z lidské plazmy. Simultánní detekce mSEPT9 DNA a ACTB DNA (vnitřní kontrola vhodnosti vložené DNA) je provedena

pomocí duplexní RT-PCR. V rámci vyšetření jsou použity také pozitivní a negativní kontroly pro celý postup zpracování vzorku plazmy. U všech testovaných osob je současně prováděno imunochemické vyšetření TOKS odběrovou soupravou FOB test DIMA<sup>®</sup> a získávána podrobná anamnestická data zaměřená na rizikové faktory CRC (strava a životní styl) a výskyt nádorových onemocnění v osobní a rodinné anamnéze. V případě pozitivního výsledku mSEPT9 nebo TOKS bude provedena urgentní koloskopie, včetně eventuálního histologického vyšetření a při potvrzení diagnózy CRC bude zahájena nezbytná onko-chirurgická terapie.

**Výsledky:** Po ukončení projektu bude provedeno vzájemné srovnání výsledků všech provedených vyšetření - epigenetického, TOKS a koloskopického (eventuálně histologického). Získané výsledky budou detailně a podrobně zpracovány a statisticky vyhodnoceny spolu se zhodnocením anamnestických údajů z osobní, rodinné anamnézy a životního stylu.

**Závěr:** Cílem projektu je aplikovat nejnovější poznatky epigenetiky v rámci screeningu CRC s ohledem na anamnézu a životní styl pacienta a tím rozšířit současné možnosti zachytu pacientů s CRC již v časném stadiu onemocnění, které lze ještě velmi dobře léčit.

### Hereditární syndrom nádoru prsu a/nebo ovaria - výsledky genetického testování BRCA1/2 genů v MOÚ

Macháčková E., Stáhlová Hrabíková E., Házová J., Vašíčková P., Míková M., Foretová L.  
Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, Masarykův onkologický ústav, Brno  
e-mail: emachack@mou.cz

**Úvod:** Nádorová onemocnění jsou v zemích západního světa druhou nejčastější příčinou úmrtí. Nádorové onemocnění je vždy třeba chápat jako velice komplexní a multifaktoriální záležitost. Jedno z nejčastěji diagnostikovaných maligních onemocnění u žen jsou nádory prsu. V naší populaci přibližně každá desátá žena onemocní během svého života nádorem prsu. Na základě rodinné a osobní anamnézy lze u cca 5-10 % z diagnostikovaných případů nádorů prsu zaznamenat dědičnou predispozici. Žena, která má jednu příbuznou prvního stupně diagnostikovanou s nádorem prsu, má riziko onemocnění zhruba dvojnásobně vyšší, než je riziko běžné populace. Toto riziko však dále narůstá, pokud nádorem prsu onemocněla mladá žena.

Obecně lze říci, že riziko vzniku nádoru prsu u ženy, odhadované podle rodinné anamnézy, roste se snižujícím se věkem v době diagnózy a vzrůstajícím počtem postižených příbuzných v rodině. Hereditární forma nádoru prsu a/nebo ovaria je způsobena nejčastěji funkčně ztrátovou mutací v genu BRCA1 (lokus 17q21-q24) nebo BRCA2 (lokus 13q12-q13). Odhad incidence nosičů v západní populaci je uváděn v rozmezí 1 : 500 až 1 : 800.

**Vyšetřovaný soubor:** Molekulárně genetická analýza mutací v genech BRCA1 a BRCA2 je v MOÚ prováděna od roku 1999. Do konce září 2012 bylo ukončeno vyšetření u 3765 rodin (nepříbuzných jedinců) s indikací klinického genetika na pravděpodobnou dědičnou predispozici. V některých rodinách bylo kompletní vyšetření obou genů

provedeno u více než jednoho jedince – a to především v případech, že nebyla zachycena patogenní mutace u primárně analyzované osoby s vysoce rizikovou rodinnou anamnézou nebo u jedinců s oboustrannou (maternálně i paternálně) rizikovou anamnézou.

Postupy vyšetření v MOÚ: Vyšetření je prováděno z genomické DNA izolované z periferní krve. PCR amplifikace a analýza kódujících oblastí a míst sestřihu jednotlivých exonů genů BRCA1 a BRCA2 metodou je prováděno ve fragmentech v rozmezí velikosti cca 200–600 bp. V letech 1999–2006 byly jako screeningové metody využívány: heteroduplexní analýza s využitím MDE gelu (Cambrex) a PTT (protein truncation test, pro fragmenty kódující DNA v rozsahu 900–1300 bp).

Během roku 2007 byly výše zmíněné metody postupně nahrazeny vysokorozlišovací analýzou křivek tání (HRM – High Resolution Melting) s využitím přístroje LightScanner (Idaho Technology). V roce 2012 byla pro vyšetření vysoce polymorfních úseků zařazena denaturační vysokorozlišovací kapalinová chromatografie (DHPLC) s využitím přístroje Wave system 4500 (Transgenomic). Fragmenty s aberantním profilem zachyceným u screeningových metod byly sekvenovány. V letech 1999–2007 na ALF express II (Pharmacia) a od roku 2007 bylo sekvenování převedeno na 3130 Genetic Analyser (Applied Biosystems).

Od roku 2005 byla používána k vyšetření intragenových přestaveb genu BRCA1 a BRCA2 metoda MLPA (Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification) s užitím kitu SALSA (MRC-Holland). Velké intragenové delece jsou poměrně časté v případě genu BRCA1. V selektované skupině vysoce rizikových pacientek s nádorem (s rodinnou anamnézou 3 a více případů karcinomu prsu a/nebo ovaria) byl záchyt 6% (10/172 nejrizikovějších selektovaných probandů) a vyšetření MLPA analýzou bylo přiřazeno ke standardnímu postupu vyšetření. Vyšetření metodou MLPA u genu BRCA2 však bylo v roce 2007 ukončeno, protože po vyšetření cca 1000 rizikových probandů nebyla zachycena žádná rodina s pozitivním záchytem.

Výsledky a diskuze: Vysoce riziková mutace, s prokázaným patogenním efektem, byla zachycena u 896 rodin (tj. u 23,8 %). Z toho BRCA1 mutace byla zachycena u 602 rodin (97 různých) a BRCA2 mutace byla zachycena u 294 rodin (89 různých). V jedné rodině byly zachyceny patogenní mutace v obou genech BRCA1 i BRCA2, v další rodině mutace v genu BRCA1 společně s CHEK2. Spektrum zachycených mutací je obrovské. Od záměnových mutací (missense s prokázanou patogenitou, nonsense a sestřihových), přes drobné až rozsáhlé delece/inzerce až po deleci celé alely genu.

V případě interpretace vzácných missense a intronových variant nejasného významu (UV) se při interpretaci nálezu řídíme především výsledky funkčních analýz (jsou-li dostupné), prediktivních multifaktoriálních studií a přikláníme se k IARC klasifikaci pro varianty nejasného významu navržené Plon et al. 2008. Dle IARC hodnocení je pro UV varianty navrženo pět klasifikačních tříd:

5. (5-IARC class: definitely pathogenic) – funkčně ztrátové mutace s pravděpodobností patogenity > 0,99.

4. (4-IARC class: likely pathogenic) – predikovány jako patogenní na základě multifaktoriálních analýz, ale chybí průkaz patogenity „nezpochybnitelným“ funkčním testem s pravděpodobností patogenity 0,95–0,99.

3. (3-IARC class: uncertain) – varianty nejasného významu, většinou velice vzácné a zatím nehodnocené varianty s pravděpodobností patogenity 0,05–0,949.

2. (2-IARC class) – pravděpodobně nepatogenní nebo pouze malého klinického významu s pravděpodobností patogenity 0,001–0,049.

1. (1-IARC class) – nepatogenní a klinicky nevýznamné polymorfismy s pravděpodobností patogenity < 0,001.

Kromě výše zmíněných prokazatelně patogenních mutací v genech BRCA1 a BRCA2 u 896 analyzovaných rodin, byla u dalších 18 rodin zachycena sekvenční varianta s predikovaným patogenním efektem třídy 4-IARC (šest různých missense mutací) a případně i s částečně pozitivními funkčními testy, kde je pravděpodobné, že se patogenita v budoucnu plně prokáže. Následně byly u 84 rodin nalezeny varianty, které lze v současné době klasifikovat pouze jako variantu nejasného významu (3-IARC), a to 20 různých u genu BRCA1 a 44 různých u genu BRCA2. Většina z nich se vyskytuje pouze ojedinelé, některé zatím nepopsané v mezinárodních databázích a některé se vyskytují ve vysoce konzervovaných funkčních doménách proteinu.

Závěr: V současné době jsme schopni provést kompletní vyšetření obou genů v průměru u 50 probandů měsíčně. Přesto dochází k velkému navyšování čekacích dob na vyšetření vzhledem k neustále narůstajícímu množství požadavků na vyšetření.

Urgentní vyšetření je indikováno pouze v případě návaznosti na léčbu – např. u neadjuvantní léčby u triple-negativních karcinomů prsu v případě nosičky BRCA1 mutace (terapie PARP inhibitory, cisplatinou), u pacientek po jednostranné mastektomií s plánovanou oboustrannou rekonstrukcí na plastické chirurgii nebo při plánované IVF.

Úkolem onkologa a spolupracujících odborníků je zajistit těmto rizikovým jedincům adekvátní prevenci dle nejlepších současných možností. Bez této adekvátní prevence by se význam genetického testování a odhalování osob s vysokým rizikem mjel účinkem.

## Literatura

1. Machackova et al. BMC Cancer 2008; 8: 140.
2. Minckwitz et al. Annals of Oncology 2012; 23: vi35-vi39.
3. Plon et al. Human Mutation 2008; 29: 1282–1291.
4. Vasickova et al. BMC Medical genetics 2007; 8: 32.

Testování je podporováno Evropským fondem pro regionální rozvoj a státním rozpočtem České republiky (OP VaVpl – RECAMO, CZ.1.05/2.1.00/03.0101).

### Farmakogenetické aspekty terapie fluoropyrimidiny/farmakokinetické sledování pacientů léčených protinádorovou chemoterapií s 5-fluorouracilem

Mrkvicová M.<sup>1,2</sup>, Pilátová K.<sup>1</sup>, Zemanová E.<sup>1</sup>, Odráška P.<sup>1</sup>, Obermannová R.<sup>3</sup>, Demlová R.<sup>2,4</sup>, Valík D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Oddělení laboratorní medicíny, Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>2</sup>Farmakologický ústav LF MU, Brno

<sup>3</sup>Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>4</sup>RECAMO, Oddělení klinických hodnocení, Masarykův onkologický ústav, Brno

e-mail: martina.mrkvicova@mou.cz

## ABSTRAKTA

Protinádorový lék 5-fluorouracil (5-FU) byl syntetizován již před více než 50 lety Heidelbergerem a Duschinsky, přesto stále zůstává jedním z nejčastěji předepisovaných protinádorových léků široce používaným v různých formách solidních nádorů, především kolorektálních karcinomů, nádorů žaludku, jater a pankreatu, karcinomů prsu. U přibližně 13–16 % pacientů dochází po podání 5-FU k závažné gastrointestinální (záněty sliznic, stomatitida, zvracení, průjem), hematologické (těžká neutropenie, trombocytopenie) a neurologické toxicitě. Mechanismus jeho protinádorového účinku spočívá v inhibici enzymu thymidylátsyntázy (TS) prostřednictvím fluorodeoxyuridin-monofosfátu (FdUMP), která vede k poruše syntézy DNA, a dále v poškození syntézy RNA v důsledku inkorporace 5-fluorouridintrifosfátu (FUTP). Fluorouracil je v těle odbouráván na neaktivní metabolity. Iničiačním enzymem metabolismu je dihydropyrimidin dehydrogenáza (DPD; EC 1.3.1.2; kódována genem DPYD), která přeměňuje 5-FU na 5,6-dihydrofluorouracil (5,6-DHFU). Plazmatická koncentrace 5-FU závisí na rychlosti odbourávání DPD. Více než 80 % podaného 5-FU je odbouráváno v játrech, pouze zbytek 5-FU se dostane k nádoru. U pacientů s nízkou aktivitou enzymu DPD může dojít k vážné toxicitě způsobené vysokou expozicí k 5-FU, zatímco vysoká aktivita snižuje dostupnost cytostatika v místě nádoru, a tím efekt cytostatika. Aktivita enzymu DPD je u celkové populace velmi variabilní a nejméně 3–5 % jedinců vykazuje nízkou nebo nedostatečnou aktivitu DPD. Snižená katalytická aktivita enzymu DPD je způsobena bodovými či sestřihovými mutacemi, velkými deletcemi a insercemi nebo sníženou expresí genu DPYD. Gen DPYD (OMIM 274270) se nachází v oblasti 1q22, má velikost 843 kbp a je složen z 23 exonů. Od konce devadesátých let 20. století je tento gen intenzivně studován, přičemž do dnešních dnů bylo popsáno více než 30 mutací u pacientů s nádorovým onemocněním. Četnost mutací je v běžné populaci udávána mezi 1–5,8 %. Mezi nejčastější v západoevropské populaci patří mutace IVS14+1G>A (c.1905+1G>A), označovaná též jako DPYD\*2A. Vyšetření aktivity enzymu DPD a genetický screening genu DPYD mohou představovat důležitý prediktor toxicity před zahájením léčby a jejich provedení je doporučováno pro pacienty, kde se plánuje léčba fluoropyrimidiny.

Kromě deficitu DPD byla závažná 5-fluorouracilová toxicita popsána také u deficitu enzymu dihydropyrimidinázy (DHP; EC 3.5.2.2). DHP je druhý enzym degrační dráhy 5-FU a katalyzuje přeměnu 5,6-DHFU na další metabolit. S ohledem na současné poznatky, že příčinou fluoropyrimidinové toxicity může být změna ve funkci obou enzymů jak DPD, ale také DHP – tj. ne pouze DPD, jak bylo dříve uvažováno – bylo zavedeno vyšetření zahrnující nejen stanovení genotypu pro DPD (detekci mutace IVS14+1G>A), ale také fenotypové hodnocení vycházející z farmakokinetické analýzy 5-FU a jeho metabolitu 5,6-DHFU (nepřímé stanovení rychlosti konverze).

Nepřímé stanovení aktivity enzymu DPD je založeno na měření rychlosti in vivo syntézy 5,6-DHFU. Pomocí HPLC je stanovováno množství 5-FU a jeho metabolitu 5,6-DHFU ze stávy odebrané do Li-heparinových zkumavek před podáním a po podání bolusové dávky 5-FU v časech 10, 30 a 90 minut. Detekce mutace IVS14+1G>A s využitím certifikované soupravy PGX-5FU StripAssay (ViennaLab Diagnostics) je založena na kombinaci in vitro PCR a reverzní hybridizace. Do studie bylo prozatím zahrnuto 43 pacientů. Čtyři z nich vykazovali pomalejší eliminaci 5-FU v důsledku možné sníže-

né aktivity enzymu DPD. Tito pacienti mohou být ohroženi toxicitou 5-FU. U všech pacientů (včetně pacientů s pomalejší eliminací 5-FU) byl zastoupen nemutovaný (wt) genotyp, mutace IVS14+1 G>A nebyla detekována.

Postup vyšetření genotypu a farmakofenotypu DPD byl zaveden do diagnostické laboratorní praxe pro pacienty MOÚ (<http://www.mou.cz/file.html?id=1223>), genotypizace DPYD byla akreditována ČIA, o.p.s. dle kritérií ČSN EN ISO15189. Výhodou zvoleného komplexního postupu je, že sleduje i rychlost eliminace metabolitu 5,6-DHFU, která může být snížena i u jedinců s deficitem v dalším enzymu této dráhy, DHP, a řadí se k vhodným screeningovým vyšetřením predikující vznik závažné toxicity po podání 5-FU a jeho derivátů.

Práce byla podpořena z OP VaVpl financovaným Evropským fondem pro regionální rozvoj a státním rozpočtem České republiky pro RECAMO (CZ.1.05/2.1.00/03.0101) a projektem BBMRI\_CZ (LM2010004).

### Lymfomy se dvěma zásahy

Šmardová J.<sup>1</sup>, Moulis M.<sup>1</sup>, Klusáková J.<sup>2</sup>, Lišková K.<sup>1</sup>, Hrabálková R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ústav patologie FN, Brno

<sup>2</sup>Bioptická a cytologická laboratoř, MDGk plus spol. s r. o., Újezd u Brna

e-mail: [jsmardova@fnbrno.cz](mailto:jsmardova@fnbrno.cz)

B-lymfomy vznikají klonální proliferací B-lymfocytů v různých fázích jejich diferenciaci, od naivních B-buněk po zralé plazmatické buňky. Pro nehodgkinské B-lymfomy jsou charakteristické chromozomální translokace a aberantní somatické hypermutace, které jsou důsledkem chyb mechanismů, které se fyziologicky podílejí na remodelaci imunoglobulinových genů během zrání B-lymfocytů. Translokace a hypermutace postihují geny, jejichž produkty regulují buněčný cyklus, programovanou buněčnou smrt nebo jsou klíčovými regulátory diferenciaci B-lymfocytů (např. c-myc, BCL2, BCL6, PAX5). Tyto tzv. primární genetické změny zajišťují účinnou proliferaci a přežívání buněk a vytvářejí možnost akumulace sekundárních genetických změn, které umožňují další progresi lymfomů. Asi 40 % B-lymfomů nese charakteristickou reciprokní chromozomální translokaci. Například pro folikulární lymfomy je charakteristická translokace t(14;18) způsobující vysokou expresi BCL2, translokace typické pro Burkittův lymfom zahrnují gen c-myc, pro lymfomy z buněk pláštěvé zóny je charakteristická translokace t(11;14), jejímž důsledkem jsou vysoké hladiny cyklinu D1. Jako lymfomy se dvěma zásahy („double-hit lymphomas“) byly původně označovány B-lymfomy, které nesly zároveň přestavbu genu c-myc a genu BCL2. Nyní se tak obecněji označují lymfomy s násobnými primárními genetickými změnami. Jsou velmi agresivní a často rezistentní ke standardní terapii. V našem příspěvku prezentujeme případ 53letého muže s B-lymfomem s translokací t(14;18) a přestavbou genu c-myc.

Tato práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR číslo NT/13784-4/2012.



### Význam mutací v genech ATM a TP53 u chronické lymfocytární leukémie – implikace pro terapii

Trbušek M.<sup>1,2</sup>, Navrkalová V.<sup>1,2</sup>, Malčíková J.<sup>1,2</sup>, Šebejová L.<sup>2</sup>, Šmardová J.<sup>2</sup>, Zemanová J.<sup>1,2</sup>, Staňo-Kozubík K.<sup>1,2</sup>, Doubek M.<sup>1,2</sup>, Brychtová Y.<sup>2</sup>, Mayer J.<sup>1,2</sup>, Pospíšilová Š.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Středoevropský technologický institut (CEITEC), Masarykova univerzita, Brno

<sup>2</sup>Fakultní nemocnice, Brno

e-mail: mtrbusek@fnbrno.cz

**Úvod:** Proteiny ATM a p53 hrají klíčovou roli při odpovědi buňky na poškození DNA způsobené jak postupnou maligní transformací, tak i navozené záměrně při aplikaci chemoterapie. U chronické lymfocytární leukémie (CLL) jsou defekty v těchto genech považovány za nejvýznamnější negativní prognostický faktor. Zcela běžně se defekty ztotožňují s heterozygotními delecemi 11q, resp. 17p. Nejsou to však tyto delece, nýbrž mutace druhé kopie obou genů, které rozhodují do největší míry o výsledné funkčnosti kódovaných proteinů.

**Metody:** Stanovili jsme přítomnost delecí v obou těchto genech (pomocí I-FISH) i mutací, a to u 140 pacientů pro ATM a u 550 pacientů pro TP53. Pro identifikaci mutací v genu ATM jsme použili resekvenční čip Affymetrix a paralelně Western blot proteinu ATM a dále funkční testování proteinu ATM. Pro detekci mutací v genu TP53 jsme pak použili kvasinkovou funkční analýzu FASAY s následným sekvenováním a/nebo přímé sekvenování genomové DNA. Určili jsme prediktivní a prognostický význam inaktivace ATM resp. p53 v našem souboru CLL pacientů.

**Výsledky:** Mutace v genu ATM identifikované u 22 pacientů (16 %) vedly jednotně k celkové eliminaci funkce proteinu ATM. Tato eliminace byla zřejmá z narušené indukce genů p21, PUMA, BAX a GADD45 po aplikaci doxorubicinu (induktor dvouřetězcových zlomů), což rezultovalo i v silnou rezistenci příslušných buněk na tuto látku. Čas do první terapie byl u pacientů s mutací stejný jako u těch s pouhou delecí 11q. Defekt genu TP53 byl nalezen u 100 CLL pacientů (18 %), z nichž 96 neslo mutaci – buď samostatně nebo ve spojení s delecí 17p. Reakce těchto pacientů na terapii byla obecně špatná a i jejich přežití bylo výrazně kratší ve srovnání se všemi ostatními testovanými genetickými skupinami. U části pacientů byly mutace v TP53 zaznamenány v dominantním procentu buněk až po terapii a u části pacientů byly tyto mutace spojeny i se silným ziskem onkogenní funkce.

**Závěr:** Mutace v genu ATM vedou ke kompletní eliminaci funkce příslušného proteinu a následně k velmi silné rezistenci na léky vyvolávající primárně dvouřetězcové zlomy. Defekty genu TP53 jsou spojeny s velmi špatnou prognózou CLL pacientů – rezistencí na léčbu a krátkým přežitím.

Podpořeno projektem CZ.1.05/1.1.00/02.0068.

### Molekulárně genetická diagnostika u pacientů s retinoblastomem – kazuistika

Vaňásková M.<sup>1</sup>, Valášková I.<sup>1</sup>, Zrůstová J.<sup>1</sup>, Kepák T.<sup>2</sup>, Gaillyová R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Oddělení lékařské genetiky FN, Brno

<sup>2</sup>Klinika dětské onkologie FN, Brno

e-mail: martina.vanaskova@fnbrno.cz

Retinoblastom je maligní nádor sítnice vyskytující se u dětí do 5 let věku s incidencí 1 : 15 000 až 1 : 20 000. Vznik nádoru je podmíněn mutacemi v genu RB1, který kóduje retinoblastomový tumor supresorový protein. Tento protein se uplatňuje při regulaci buněčného cyklu. Existují dvě formy retinoblastomu: hereditární a sporadická. Závažnější hereditární forma onemocnění se manifestuje v časnějším věku a je s ní spojen výskyt více nádorových ložisek. U této hereditární formy bývá přítomna zárodečná mutace genu RB1, která spolu s pozdější somatickou mutací postihující druhou alelu dává vzniknout nádoru. U této hereditární formy retinoblastomu je riziko přenosu zárodečné mutace do dalších generací. Molekulárně genetická analýza genu RB1 je klíčovým vyšetřením při diagnostice a určování formy retinoblastomu a dále při vytvoření léčebné strategie.

Molekulárně genetické vyšetření genu RB1 je prováděno na úrovni DNA nebo RNA izolované z krve pacienta pro detekci případné zárodečné mutace. U pacientů s dostupným biologickým materiálem z tumoru je vyšetřována nádorová tkáň za účelem detekce somatických mutací. V přednášce budou prezentovány kazuistiky, kde bylo pro detekci mutací využito široké spektrum molekulárně genetických metod.

### Sledování množství kopií genu TSPY a TSPX u pacientů s gonadálním tumorem, buněčných linií a kontrol

Vodička R.<sup>1</sup>, Kvapilová M.<sup>1</sup>, Vrtěl R.<sup>1</sup>, Filipová H.<sup>1</sup>, Křížová K.<sup>2</sup>, Šantavý J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ústav lékařské genetiky a fetální medicíny FN, Olomouc

<sup>2</sup>Laboratoř molekulární patologie LF UP, Olomouc

e-mail: vodickar@fnol.cz

**Úvod:** Lokus genu TSPY je umístěn na chromozomu Y. TSPY je protein se specifickou expresí ve varlatech. Homologem ke genu TSPY je TSPX, jehož lokus se nachází na chromozomu X. Tento gen se normálně exprimuje ve vaječnicích i varlatech. Zvýšená exprese TSPY byla zjištěna ve zhoubných tkáních. Exprese TSPY urychluje přechod mezi G2/M fází buněčného cyklu prostřednictvím cyklinu D2, a pozitivně tak ovlivňuje proliferaci a iniciaci tumorogeneze. Naproti tomu nadměrná exprese proteinu TSPX nebo SET vede k zastavení buněk v G2/M fázi.

**Cíle:** Kvantifikovat počet kopií genů TSPY a TSPX a sledovat změny v počtu kopií TSPY/X genů a jejich vzájemných poměrů u sledovaných souborů.

**Metoda:** Soubor pacientů: deset pacientek a osm pacientů s gonadálními tumory, pět prostatických buněčných linií (DU-145, LAPC-4, PC-3, RWPE-I, LNCeP), 80 kontrol mužů a 80 kontrol žen. Projekt byl vypracován v rámci grantového projektu UPOL LF\_2011\_004.

Relativní kvantifikace kopií genů TSPY a TSPX byla provedena kapilární elektroforézou v porovnání s jednokopiovým genem amelX a amely.

**Výsledky:** U pacientů se seminomem je pozorováno větší zastoupení kopií genu TSPY oproti genu TSPX ve srovnání s kontrolami. Počet kopií genu TSPX u kontrolní skupiny mužů je vyšší než u pacientů se seminomy. U žen s karcinomy je naznačena větší variabilita počtu kopií TSPX. Kontrolní soubor žen má v průměru větší počet kopií genu TSPX než pacientky s tumory. U prostatických buněčných linií

## PŮVODNÍ PRÁCE

DU-145, LAPC-4 a LNCeP je patrný nárůst počtu kopií TSPY oproti kontrolní skupině.

### SEKCE KLINICKÉ GENETIKY

#### DNA diagnostika familiární hypercholesterolemie na Slovensku

Balážiová D.<sup>1</sup>, Staníková D.<sup>1,3</sup>, Hučková M.<sup>1</sup>, Staník J.<sup>1,2</sup>, Vohnout B.<sup>1,2</sup>, Gašperíková D.<sup>1</sup>, Rašlová K.<sup>1,2</sup>, Klimeš I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>DIABGENE a Laboratórium diabetu a porúch metabolizmu, Ústav experimentálnej endokrinológie SAV, Bratislava, Slovenská republika

<sup>2</sup>Národné referenčné centrum pre FHLP SZU, Bratislava, Slovenská republika

<sup>3</sup>1. detská klinika DFNSP, LF UK, Bratislava, Slovenská republika

e-mail: dominika.balaziova@savba.sk

**Úvod:** Familiárna hypercholesterolemia (FH) je monogénovo dedičné metabolické ochorenie, ktoré je charakterizované od narodenia vysokou hladinou celkového a LDL-cholesterolu, šlachovou xantomatózou a vysokým výskytom včasného infarktu myokardu v mladom a strednom veku. Familiárna hypercholesterolemia (FH) je podmienená mutáciami v géne pre LDL-receptor (LDLR). Fenokópiami FH sú familiárny defektný apo-B-100 (FDB), ktorý spôsobuje mutácia R3500Q v géne Apo-B100. FH3 má taktiež rovnaký klinický obraz ako klasická FH, avšak je podmienená mutáciou v géne PCSK9. Autozómovo recesívna hypercholesterolemia (ARH) je veľmi zriedkavé ochorenie, ktoré je podmienené mutáciami v géne LDLRAP1.

**Cieľ:** U pacientov s klinickou diagnózou FH: 1. vykonať DNA analýzu génov Apo-B100, LDLR, PCSK9, 2. zistiť mutačné spektrum zodpovedné za vznik familiárnej hypercholesterolemie v Slovenskej republike a 3. v prípade identifikácie nových variantov vykonať in silico analýzy s cieľom určenia ich potenciálnej patogenity.

**Metódy:** V spolupráci s Národným referenčným centrom pre FHLP a špecializovanými metabolickými ambulanciami boli do laboratória Diabgene odoslané vzorky od 6 detských a 56 dospelých pacientov s klinickým podozrením na FH. U týchto pacientov sme vykonali analýzu génov Apo-B100, LDLR, a PCSK9 metódami Real-time PCR (alelická diskriminácia) a priamym obojsmerným sekvenovaním. Gény sme analyzovali v poradí 1. ApoB-100, 2. LDLR, 3. PCSK9.

**Výsledky:** V celom súbore 62 pacientov sme metódou alelickej diskriminácie detegovali prítomnosť najčastejšej mutácie R3500Q v géne ApoB-100 u dvoch pacientov (3 % pacientov z celého súboru). Následne sme u zvyšných 60 pacientov analyzovali priamym obojsmerným sekvenovaním gén LDLR. Prítomnosť mutácie sme potvrdili u 28 pacientov (45 % pacientov z celkového súboru), pričom sme identifikovali 17 známych mutácií. U 8 pacientov sme identifikovali 6 variantov, ktoré zatiaľ v dostupnej literatúre neboli popísané. In silico analýza nových variantov v exónoch 4, 8, 12 a 14 predpovedala ich pravdepodobnú patogenitu. Na druhej strane in silico analýza variantov v intrónoch 2 a 3 nepredpovedala žiadne zmeny na úrovni splicingu génu LDLR. U zvyšných 24 jedincov bez prítom-

nosti mutácie v LDLR sme analyzovali gén PCSK9, avšak bez nálezu mutácie.

**Záver:** DNA analýzou sme u 48 % slovenských pacientov potvrdili klinické podozrenie na FH. Najčastejšie išlo o mutácie v LDLR (45 %), u malého počtu pacientov (3 %) boli nájdené mutácie v géne ApoB-100. Mutácie v géne PCSK9 u analyzovaných pacientov neboli zistené. DNA diagnostika vie výrazne urýchliť diagnostický proces FH, pričom včasná diagnostika je kľúčom v včasnej prevencii a liečbe závažných komplikácií.

Podporené projektom „Transendogen“ (ITMS kód projektu 26240220051).

#### DNA diagnostika monogénovej obezity u obéznych detí a morbidne obéznych jedincov po bariatrickom výkone

Balogová M.<sup>1</sup>, Bužga M.<sup>2</sup>, Staníková D.<sup>1,3</sup>, Staník J.<sup>1,3</sup>, Hučková M.<sup>1</sup>, Holčecy P.<sup>4</sup>, Machatka E.<sup>5</sup>, Foltys A.<sup>5</sup>, Tichá L.<sup>3</sup>, Virgová D.<sup>6</sup>, Zavacká I.<sup>7</sup>, Klimeš I.<sup>1,8</sup>, Gašperíková D.<sup>1,8</sup>

<sup>1</sup>DIABGENE a Laboratórium diabetu a porúch metabolizmu, Ústav experimentálnej endokrinológie SAV, Bratislava

<sup>2</sup>Fyziologický ústav LF, Ostravská univerzita, Ostrava

<sup>3</sup>1. detská klinika DFNSP, LF UK, Bratislava

<sup>4</sup>Chirurgické oddelenie, Vítkovická nemocnica, Ostrava

<sup>5</sup>Katedra chirurgických odborov, Lekárska univerzita, Ostravská univerzita, Ostrava

<sup>6</sup>Detské oddelenie, NsP Levice

<sup>7</sup>Katedra biomedicínskych odborov Lekárska fakulta, Ostravská Univerzita, Ostrava

<sup>8</sup>Molekulárno – medicínske centrum SAV, Bratislava

e-mail: martina.balogova@savba.sk

**Úvod:** Obezita predstavuje komplexné ochorenie, ktoré je zapríčinené vplyvom genetických aj negenetických rizikových faktorov. Monogénová obezita je zapríčinená mutáciou v jednom z génov ležiacich na melano- kortínovej osi, ktorá hrá dôležitú úlohu v udržiavaní energetickej homeostázy organizmu. Najčastejšie ide o gény pre leptín, leptínový receptor a melanokortínový receptor 4. Mutácie v týchto génoch vedú k neselektívnej hyperfágii a následne k rozvoju morbidnej obezity už v rannom detstve. Aj keď v súčasnosti farmakologicky vieme ovplyvniť len monogénovú obezitu spôsobenú mutáciou v géne pre leptín, vo všetkých prípadoch je najdôležitejší včasný záchyt takýchto pacientov a ich správny menežment.

**Cieľom našej práce bolo:** 1. vykonať DNA analýzu génu pre melanokortínový receptor 4 v súbore obéznych detí aj dospelých jedincov po bariatrickom zákroku, 2. vykonať DNA analýzu génu pre leptín a leptínový receptor v súbore detských pacientov vybraných na základe špecifických klinických kritérií a 3. zistiť prevalenciu mutácií v géne pre melanokortínový receptor 4 v týchto cieľových skupinách.

**Metódy:** DNA analýzu sme vykonali v súbore 265 pacientov metódou priameho obojsmerného sekvenovania. Prvý súbor pozostával zo 130 dospelých pacientov (88 žien, 42 mužov) s priemerným vekom 42,4 ± 10,4, BMI 43,72 ± 7,70 kg/m<sup>2</sup> a s priemerným vekom vzniku obezity 19,7 ± 13,0 rokov, ktorí podstúpili bariatrický zákrok. Druhý súbor tvorilo 135 detí (60 chlapcov a 75 dievčat) s BMI nad 97. percentilom a priemerným vekom vzniku obezity 4,0 ± 3,0 rokov, ktorí spĺňali

základné klinické kritéria pre vyhľadávanie monogénovej obezity: 1. obezita (BMI nad 97. percentilom pre daný vek a pohlavie), 2. obezita vzniknutá do 10. roku života, 3. pozitívna rodinná anamnéza (výskyt obezity aspoň u jedného prvostupňového príbuzného). V celom súbore pacientov sme analyzovali gén pre melanokortínový receptor 4, a následne na základe fenotypových kritérií sme vyšpecifikovali v súbore obéznych detí jedincov vhodných na DNA analýzu génu pre leptín (8 pacientov) a leptínový receptor (9 pacientov).

**Výsledky:** V súbore detí sme identifikovali dvoch pacientov s dvoma rôznymi mutáciami v géne pre melanokortínový receptor 4, ktoré boli už v minulosti popísané. V prvom prípade sa jednalo o pacientku s mutáciou p.Ser19X, u ďalšej pacientky sme potvrdili mutáciu p.Ser127Leu. V géne pre leptín a leptínový receptor sme neidentifikovali žiadne mutácie, ale identifikovali sme 7 pacientov s polymorfizmami v géne pre leptínový receptor (K109R, Q223R, S343S, K656N, P1019P), pozitívne korelujúcimi so zvýšeným množstvom tukového tkaniva v organizme. V súbore pacientov po bariatrickom zákroku sme rovnako ako v prvom súbore identifikovali 2 pacientov s rovnakou mutáciou v géne pre melanokortínový receptor 4 – p.Ser127Leu. V celom súbore sme identifikovali 19 pacientov s 2 typmi polymorfizmov v MC4R (V103I, I251L).

**Záver:** V našej štúdii sme zistili rovnakú prevalenciu monogénovej obezity podmienenej MC4R mutáciou v súbore obéznych detí, ako aj dospelých pacientov podstupujúcich bariatrický zákrok. DNA diagnostika závažnej obezity by mala napomôcť genetickému poradenstvu, prognostike a špecifickej terapii.

Podporené projektmi „Transendogen“ (ITMS kód projektu 26240220051).

### Vzťah medzi polymorfizmy v genu pro MSX1 a agenezmi zubů v české populaci

Bonczek O.<sup>1</sup>, Krejčí P.<sup>2</sup>, Lochman J.<sup>1</sup>, Matalová E.<sup>3</sup>, Šerý O.<sup>1</sup>, Míšek I.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Laboratoř DNA diagnostiky, Ústav biochemie, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Brno

<sup>2</sup>Klinika zubního lékařství, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého, Olomouc

<sup>3</sup>Ústav živočišné fyziologie a genetiky, Akademie věd ČR, v.v.i., Brno

e-mail: bonczek@mail.muni.cz

Snížený počet zubů (hypodontie) je nejčastější dědičnou poruchou lidské dentice. Vývoj zubu (odontogeneze) je velmi komplikovaný a komplexní proces, který zahrnuje souhru mezi ústním epitelem a buňkami přiléhajícího mezenchymu, které vycestovaly z neurální lišty. Tyto reciproké interakce jsou zprostředkovány více než 300 signálními molekulami, zahrnující Pax9, Msx1 a Axin2. Mutace v genech pro tyto tři molekuly byly asociovány s izolovanou (nesyndromickou) formou hypodontie. Msx1 (člen rodiny genů muscle segment homeobox) je transkripční represor, který obsahuje DNA-vázající homeodoménu, jež je schopna interagovat s ostatními členy transkripčního komplexu, včetně Pax9. Jeho exprese byla identifikována pouze v dentálním mezenchymu.

Cílem této práce bylo studium mutací obou dvou exonových sekvencí genu pro MSX1. DNA pacientů byla izolována

z krve nebo buklálních stěrů pomocí UltraClean BloodSpin DNA izolačního kitu (Mo-Bio) od 200 českých pacientů s různými typy agenezí zubů. Produkty PCR byly připraveny pomocí modifikované polymerázy Kapa 2G Robust Hot Start (Kapa Biosystems) vzhledem k vysokému podílu GC oblastí v DNA sekvenci. Amplikony byly sekvenovány pomocí genetického analyzátoru ABI 3130 Prism (Life Technologies). Výsledné sekvence byly porovnány se standardními sekvencemi a mutace byly popsány z hlediska jejich možného vlivu na proteinovou strukturu.

Byl identifikován nový polymorfizmus v genu pro MSX1, který způsobuje záměnu aminokyseliny Ala40Gly. Jak jsme v naší studii zjistili, tento polymorfizmus se objevuje jak u osob s hypodontií, tak u kontrolních osob s plnou dentici. Dále byly nalezeny intronové polymorfizmy a exonové polymorfizmy, které nezpůsobují aminokyselinové záměny. Tyto změny v nukleotidové sekvenci nemají přímý vliv na proteinovou strukturu, ale mohou mít vliv na stabilitu a regulaci genové exprese. Další výzkum bude zaměřen na rodinné studie ve vztahu k polymorfizmům v genu pro MSX1 a agenezím zubů (resp. hypodontie, oligodontie) a na analýzu dalších genů pro proteiny zapojené do odontogeneze.

Projekt je podporován grantem IGA MZČR reg. č.: NT/11420 – 6/2010.

### RASopathies and their molecular diagnostics

Čižmarová M.<sup>1</sup>, Košťálová L.<sup>2</sup>, Bóday A.<sup>3</sup>, Tavares P.<sup>4</sup>, Kovács L.<sup>2</sup>, Ilenčíková D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratórium klinickej a molekulevej genetiky II. detskej kliniky DFNSP a LF UK Bratislava, Slovenská republika

<sup>2</sup>II. detská klinika DFNSP a LF UK, Bratislava, Slovenská republika

<sup>3</sup>Gendiagnostica Bratislava s.r.o., Slovenská republika

<sup>4</sup>CGC Genetics, Porto, Portugalsko

e-mail: cizmarova.m@gmail.com, michaela.cizmarova@dfnsp.sk

Noonan syndrome (NS), LEOPARD syndrome (LS), Cardiofacio-cutaneous syndrome (CFC), Costello syndrome (CS) and Neurofibromatosis-Noonan syndrome (NFNS) represent a family of genetically related disorders with similar spectrum of phenotypic signs especially such as typical facial features, short stature and hereditary heart abnormalities. Other clinical manifestations of these syndromes are cutaneous anomalies and changes of nerve system so they are collectively called neuro-facio-cardio-cutaneous syndromes. Because of involvement the causal genes for these syndromes in RAS-MAPK signaling pathway they are also called RASopathies. These genes are: PTPN11, SOS1, RAF1, KRAS, BRAF, NRAS, HRAS, MEK1, MEK2, SHOC2, CBL and NF1.

The diagnostics of RASopathies is more difficult in regard of similarity of their phenotypic manifestations. So molecular analysis has become an important key to confirm the clinical diagnosis in patients with RASopathies. This study has been focused on identification of mutations in causal genes and also on their correlations with phenotypic manifestations of these syndromes.

PTPN11 is the main causal gene for NS and LS and it was analyzed as the first. We have already examined 19 patients by mutation analysis of PTPN11 gene which consisted

## ABSTRAKTA

of polymerase chain reaction and direct sequencing of 15 coding exons. We identified three heterozygous point mutations. These mutations were located in exons 8 (c.854T>C), 13 (c.1471C>T) and 3 (c.188A>G). Mutations are the most often clustered in these exons. When no mutation in PTPN11 gene had been found in examined patients, multiplex PCR followed. This method enables the detection of 80 point mutations in 8 genes associated with RASopathies: 46 mutations in 4 genes causal for NS and 34 mutations in other genes for CFCF, CS and LS. Currently we are working on establishment of mutation analysis of other genes associated with NS, LS and CS: SOS1, RAF1 and HRAS genes. This study contributes to the creation of the RASopathy mutation database not only in Slovakia but also on international level and it allows to improve the RASopathy diagnostics.

### Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS) – favorable facts for molecular genetic testing

Đurovčíková D.<sup>1</sup>, Horská A.<sup>1</sup>, Křepelová A.<sup>2</sup>, Genčík A.<sup>3</sup>, Ilenčíková D.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Slovak Medical University, Viliam ťs Izakovič Institute of Genetics and Molecular Medicine, Dept of Medical Genetics, University Hospital, Bratislava, Slovakia

<sup>2</sup>Dept of Biology and Medical Genetics, 2nd Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

<sup>3</sup>Medgene sro., Bratislava, Slovakia

<sup>4</sup>Children ťs University Hospital, Bratislava, Slovakia  
e-mail: darina.durovckikova@gmail.com

Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS) is rare disorder (incidence 1 : 13 700), characterized by overgrowth, congenital anomaly and predisposition to tumor development in childhood. BWS is caused by epigenetic or genomic alterations which disrupt genes in one or both of the two imprinted domains on chromosome 11p15.5.

After the occurrence of various types of genetic pathology in BWS, new strategies of molecular genetic testing have been established.

We present diagnostic experiences, BWS prevalence in Slovakia and some clinical data crucial for molecular genetic testing. Association of birth defects such as Exomphalos, Macrosomia, Gigantismus; previously recognised as a typical features of BWS, were absent in our patients. BWS may be underestimated because of its mild symptomatology in some cases, not easily diagnosed. Mutations outside the chromosome 11p15.5 region reported recently, extend the challenges in the diagnosis and genetic counseling of individuals and families with BWS. Development of new treatment strategies is very important moment for early diagnosis confirmation of this rare disorder by molecular genetic methods.

### Od roztroušené sklerózy k X-vázané hereditární hypofosfatemické rachitidě

Faldýnová L.<sup>1</sup>, Plevová P.<sup>1</sup>, Šilhánová E.<sup>1</sup>, Procházka V.<sup>2</sup>, Šenkeříková M.<sup>3</sup>, Zapletalová J.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Oddělení lékařské genetiky FN, Laboratoř DNA diagnostiky, Ostrava

<sup>2</sup>Ústav radiodiagnostický FN, Ostrava

<sup>3</sup>Oddělení lékařské genetiky LF, Hradec Králové

<sup>4</sup>Ústav lékařské biofyziky LF UP, Olomouc

e-mail: lucie.faldynova@fno.cz

Roztroušená skleróza je autoimunitní onemocnění, v jehož patofyziologii se podle jedné z teorií může podílet nedostatek vitamínu D. Vyslovili jsme proto hypotézu, že některé varianty v genu VDR pro receptor vitamínu D by mohly predisponovat ke vzniku roztroušené sklerózy.

Metodou přímé sekvenace na genetickém analyzátoru ABI3130 byla vyšetřena kódující oblast, tj. exony 3–10, genu VDR u 24 pacientů s diagnózou roztroušené sklerózy. U 19 z nich, tj. u 79 %, byla nalezena misense varianta c.2T>C, která vede na úrovni proteinu k záměně p.Met1Thr. Její výskyt u pacientů s roztroušenou sklerózou byl vyšší, než se uvádí v databázích pro evropskou populaci (60 %). Proto byla provedena populační studie výskytu této varianty metodou RT-PCR s použitím FRET sond u 197 vzorků DNA osob bez roztroušené sklerózy s cílem zjistit frekvenci této varianty v české populaci. V kontrolní populaci byla zjištěna varianta c.2T>C u 159 osob, tj. u 81 %, rozdíl nebyl statisticky významný (p = 0,790, Fisherův exaktní test). Patogenní zárodečné mutace genu VDR způsobují hereditární rachitis. Analýza genu byla nabídnuta pro klinickou diagnostiku. K vyšetření genu byl odeslán pacient s hereditární rachitidou. Po zvážení klinických a laboratorních nálezů bylo stanoveno jako pravděpodobnější poškození genu PHEX. Byla provedena přímá sekvence celé kódující sekvence, tj. exonů 1–22, genu PHEX na genetickém analyzátoru ABI3130. Byla nalezena sestřihová mutace v akceptorovém sestřihovém místě c.1587 – 1G>A v hemizygotním stavu. Jedná se o dosud nepopsanou mutaci, kterou lze považovat za patogenní, tj. za příčinu hereditární X-vázané hereditární hypofosfatemické rachitidy u probanda.

Práce byla podpořena grantovým projektem Krajského úřadu Moravskoslezského kraje 01934/2011/RRC.

### Gonadální mozaicismus při diagnostice monogenně dědičných onemocnění – kasuistiky

Gaillyová R., Valášková I., Kadlecová J., Bittnerová A.

Oddělení lékařské genetiky FN, Brno

e-mail: gaillyova@fnbrno.cz

Duchennova svalová dystrofie a syndrom prodlouženého QT intervalu jsou známá, monogenně dědičná onemocnění, která jsou běžně vyšetřována na pracovištích lékařské genetiky. Atypický výskyt onemocnění se známou mendelovskou dědičností, případně známému typu dědičnosti neodpovídající nosičství mutace resp. přenašečství choroby v rodokmenu někdy vyžaduje doplňující vyšetření (analýza DNA dalších příbuzných, analýza DNA izolované z ejakulátu,

bukálního, vaginálního a cervikálního stěru) i vyloučení nonpaternity.

Odhalení, resp. podezření na gonadální mozaicismus je významné pro určení rizika opakování onemocnění v rodině, genetické poradenství a doporučení prenatálních vyšetření.

### Renaissance of the role of the clinical genetician in molecular analysis

Gencik-Guillier Z., Gencik A.  
Medgene (Bratislava), Diagenos (Osnabrück)  
e-mail: a.gencik@osnanet.de

New technologies like molecular cytogenetics, second generation sequencing, analysis of exom and genom are entering in the everyday praxis of clinical geneticians.

Based on our experience with more than 1000 examinations with oligo array CGH, 500 patients with NGS, analysis of around 150 genes on 23 panels and 10 analysis of exoms we reevaluate the actual role of clinical genetician in the molecular diagnostic.

Supported by concrete examples, we present the decisive role of clinical genetician in evaluating the significance of defined genomic changes, concerning mainly variable expressivity or different inter- and intra-familial penetrance. As a matter of fact, with simplified bioinformatic processes and with application of selective filters, the importance of the right indication and interpretation is increasing and this not only with regard to the phenotypes and the sequence variants, but progressively also with regard to the pathomechanisms on molecular, cellular, transcriptional and biochemical level. Thanks to the possibility of the analysis of the exom and genom the clinical genetics is leaving its asymmetric position of announcing the results of molecular analysis in the sense of „one mutation establishes a diagnosis“. Human genetics is becoming a fullfledged clinical discipline, in which the focus is the care of the patient with genetic changes and the care of his family. While the molecular-laboratory results help to establish the diagnosis, the main task of the physician specialised in clinical genetics centers on the care of the patient by taking in account the complex pathogenic processes on different levels. His task includes specifying the indication, the diagnosis and the prognosis, the decision of causal or symptomatic therapy, the recognition of the risk factors and their prevention and the establishment of the probability of transmission on the next generations.

In this way we make an important path towards the individualised medicine, the consequences of which are going to be larger than those of personalised medicine, like we start to know them in other subspecialities (oncogenetics, microbiology, evolutionary genetics). Individual medicine is not only taking into account the changes of one or more genes, but will gradually enclose the variability of the whole genome or of its parts, including for example epigenetic influences.

### Preimplantační genetická diagnostika translokací metodou array CGH

Horák J.<sup>1,2</sup>, Horňák M.<sup>1,2</sup>, Beránková K.<sup>1,2</sup>, Musilová P.<sup>1,2</sup>, Oráčová E.<sup>1</sup>, Trávník P.<sup>1</sup>, Veselá K.<sup>1</sup>, Rubeš J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Repromeda s.r.o., Brno

<sup>2</sup>Výzkumný ústav veterinárního lékařství v.v.i., Brno  
e-mail: jhorak@repromeda.cz

Translokace jsou strukturními aberacemi chromozomů, při kterých mezi dvěma různými chromozomy dojde k fúzi, anebo ke vzájemné výměně částí jejich ramen. Oblasti zlomů v ramenech chromozomů leží většinou mimo geny a regulační oblasti, a proto výskyt translokace v karyotypu není obvykle spojen se změnou fenotypového projevu jedince. Při tvorbě pohlavních buněk dochází během meiózy k rozchodu chromozomů, což u jedinců s translokací vede k tvorbě nebalancovaných gamet (18,6–80,7%). Pokud se nebalancovaná gameta spolupodílí na vzniku embrya, dochází během těhotenství nejčastěji ke spontánnímu potratu aneuploidního plodu, anebo ve vzácných případech k narození dítěte s vážnými vývojovými vadami a mentální retardací. Nosičství translokace snižuje fertilitu jedince a tento efekt je o to výraznější ve spojení s dalšími faktory snižujícími fertilitu.

Preimplantační genetická diagnostika (PGD) je časnou formou prenatálního vyšetření embrya prováděnou ještě před zavedením embrya do dělohy matky a před jeho implantací v děloze. Výběr euploidních embrií vhodných k transferu do dělohy získaných pomocí technik in vitro fertilizace (IVF) a vzniklých z balancovaných gamet přenašeče reciproké translokace snižuje frekvenci potratů, zvyšuje fertilitu a umožňuje narození zdravého dítěte.

V současné době metoda array CGH umožňuje provedení PGD translokací na DNA čípech a srovnání s dříve používanou metodou FISH poskytuje vyšší spolehlivost, snadnější provedení a zároveň umožňuje screening aneuploidii u všech 24 chromozomů člověka. V naší studii jsme shrnuli zkušenosti s metodou array CGH u IVF cyklů s PGD translokací na našem pracovišti.

### Vývoj chromozomových abnormalit v lidských IVF embryích

Horňák M.<sup>1,2</sup>, Beránková K.<sup>1,2</sup>, Horák J.<sup>1,2</sup>, Oráčová E.<sup>2</sup>, Trávník P.<sup>2</sup>, Veselá K.<sup>2</sup>, Rubeš J.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Výzkumný ústav veterinárního lékařství v.v.i., Brno

<sup>2</sup>Repromeda s.r.o., Brno  
e-mail: hornak@vri.cz

Preimplantační genetická diagnostika (PGD) představuje ranou formu prenatálního screeningu prováděnou před implantací embrya do dělohy matky na pólových tělíscích nebo na embryích získaných technikou in vitro fertilizace (IVF). Přestože je prokázán negativní dopad chromozomových poruch na vývoj a implantaci lidských IVF embrií, jejich rutinní screening je ztížen zejména výskytem post-zygotických mitotických poruch vedoucích k chromozomovému mozaicismu. Tento druh chromozomových abnormalit vy-

## ABSTRAKTA

kazuje značnou dynamiku vývoje zejména od raných embryí po vyšší stadia blastocyst.

S použitím metody arrayCGH jsme sledovali výskyt a vývoj chromozomových poruch u raných lidských IVF embryí. Doposud jsme vyšetřili 928 blastomer biotovaných z raných embryí a 132 biopsií trofoblastu vyšších stadií embryí – blastocyst. Embrya, u kterých biotovaná blastomera vykazovala chromozomové abnormality, byla následně dovyšetřena ve vyšším stadiu. ArrayCGH oproti doposud používané metodě FISH nabízí screening všech 24 chromozomů a detekci částečných chromozomových abnormalit. Rovněž, v porovnání s metodou FISH, přináší vyšší úspěšnost a spolehlivost detekce aneuploidií. Nevýhodou arrayCGH je omezená detekce polyplodií.

Cílem naší studie je určení frekvence aneuploidií a jejich charakter u jednotlivých typů biopsií a popis vývoje chromozomových abnormalit v lidském IVF embryu, to vše s ohledem na optimální provedení PGD. Přestože jsme dovyšetřili relativně malý počet embryí, naše výsledky poukazují na dynamický vývoj těchto poruch u lidských IVF embryí. Rovněž jsme získali cenné informace o původu a o korelaci chromozomových abnormalit s vývojem embryí.

### Problematic diagnostics of an overlapping syndrome – juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia

Ilencikova D.<sup>1</sup>, Kovacs L.<sup>1</sup>, Paalova E.<sup>2</sup>, Skovaga M.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics Comenius University Medical School Hospital, Bratislava, Slovakia

<sup>2</sup>Department of Clinical Genetics, University Children's Hospital, Kosice, Slovakia

<sup>3</sup>Cancer Research Institute, Slovak Academy of Sciences, Department of Molecular Genetics, Bratislava, Slovakia  
e-mail: denisa.ilencikova@gmail.com

Here, we present the case of 16-year-old male with a very demanding childhood disease burden characterized by abdominal pains, colon polyposis, rectal bleeding and epistaxis from the age of 6. This patient exhibited a SMAD4 mutation resulting in a very rare genetic disorder, a combined syndrome of juvenile polyposis syndrome (JPS) and hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT). JP-HHT patients usually exhibit both epistaxis and telangiectases, although these symptoms may not be as severe or numerous as the symptoms observed in HHT patients. Our patient developed epistaxis and digital clubbing, but HHT was recognized and diagnosed after a molecular diagnosis. For this reason, the molecular diagnosis of JP-HHT is of vital importance to both JP and HHT patients, who must be carefully screened for all of the manifestations of both diseases. Currently, there is great effort to summarize relevant information that allows us to recommend an optimal surveillance and cancer prevention program for mutation carriers. Thus, this case report presentation with a literature review and a detailed description of the clinical course of the affected child may contribute to improvements in the clinical management of children with JPS and HHT.

### Hereditární arytmiické syndromy a jejich klinická a molekulární genetická diagnostika

Novotný T.<sup>1</sup>, Kadlecová J.<sup>2</sup>, Valášková I.<sup>2</sup>, Raudenská M.<sup>3</sup>, Andršová I., Floriánová A., Vašků A.<sup>3</sup>, Gaillyová R.<sup>2</sup>, Špinar J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Interní kardiologická klinika FN a LF MU, Brno

<sup>2</sup>Oddělení lékařské genetiky FN a LF MU, Brno

<sup>3</sup>Ústav patologické fyziologie LF MU, Brno

e-mail: tnovotny@fnbrno.cz

**Úvod:** Hereditární arytmiické syndromy jsou choroby spjaté se zvýšeným rizikem maligních arytmií i náhlé smrti. U velké části pacientů jsou příčinou mutace genů pro iontové kanály myokardu.

**Metody:** Vyšetřili jsme příslušníky celkem 67 rodin s klinickou diagnózou syndromu dlouhého QT intervalu (LQTS). V těchto rodinách bylo prováděno komplexní klinické vyšetření a mutační analýza genů KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, KCNE2 včetně promotorových oblastí. Dále byli vyšetřováni členové sedmi rodin s výskytem katecholaminergní polymorfni komorové tachykardie (CPVT), u probandů byly analyzovány vybrané oblasti genu RyR2.

**Výsledky:** Ve skupině LQTS byly nalezeny mutace genu KCNQ1 ve 22 rodinách, KCNH2 v sedmi rodinách, v další rodině se jednalo o složený heterozygotismus. V rámci vstupního vyšetření byla klinická diagnóza stanovena jen u 66 % nosičů mutací, následný ergometrický test dokázal identifikovat 89 % postižených. Ve skupině CPVT byla klinická diagnostika zcela závislá na zátěžovém testu, mutace genu RyR2 byly nalezeny u čtyř probandů ze sedmi (57 %).

**Závěry:** Zátěžový ergometrický test je základním pilířem klinické diagnostiky hereditárních arytmiických syndromů. Mutační analýza asociovaných genů umožní identifikaci symptomatických nosičů potenciálně nebezpečné mutace a zavedení odpovídajících opatření k prevenci náhlé smrti.

Výzkum je podporován projektem specifického výzkumu MUNI/A/0811/2011 projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 65269705 (FN Brno).

### Mutace v genech PKD1, PKD2 a PKHD1 v rodinách s polycystickou chorobou ledvin v České republice

Obeidová L.<sup>1</sup>, Štekrová J.<sup>1</sup>, Reiterová J.<sup>2</sup>, Elišáková V.<sup>1</sup>, Kohoutová M.<sup>1</sup>, Tesař V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN, Praha

<sup>2</sup>Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

e-mail: lena.obeidova@gmail.com

Autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin (ADPKD) je nejčastější geneticky podmíněné renální onemocnění a postihuje přibližně jedno z 1000–400 živě narozených dětí. ADPKD je onemocnění, které je charakterizováno vznikem renálních cyst a u pacientů se mimo jiné projevuje arteriální hypertenzí, infekcemi močových cest a nefrolitiázou. Přibližně polovina pacientů dosáhne chronického selhání ledvin (ESRD) do 70 let. ADPKD je způsobena mutacemi v genech PKD1 (85 % případů) a PKD2 (15 % případů).

Dalším typem polycystické choroby ledvin je autozomálně recesivní PKD s nižší incidencí (přibližně 1 : 20 000), ale

se závažnějším průběhem. Třicet až padesát procent novorozenců s ARPKD umírá krátce po porodu a pacienti, kteří přežijí toto období, dosahují chronického selhání ledvin v adolescenci či při dosažení dospělosti. ARPKD je způsobena mutacemi v genu PKHD1.

Molekulární diagnostika ADPKD je prováděna pomocí vazebné analýzy využívající vysoce polymorfních mikrosatelitních markerů či přímou diagnostikou metodami DGGE (Denaturing Gradient Gel Electrophoresis), heteroduplexovou analýzou či MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) s následnou sekvenací. V poslední době byla mezi metody přímé diagnostiky přidána i metoda HRM (high resolution melting) a NGS (next generation sequencing), a to i pro PKHD1 gen u pacientů s ARPKD.

Zatím byla v naší laboratoři provedena diagnostika PKD1 genu v přibližně 150 rodinách a mutace byly nalezeny u 57 z nich. Většina mutací byla unikátních pro Českou republiku. Diagnostika genu PKD2 byla provedena přibližně u 200 pacientů a v 38 rodinách byla nalezena pravděpodobně kauzální mutace. Více jak polovina mutací byla v tomto genu nalezena v 1. exonu.

Nové technologie používané v molekulární genetice mohou jednoznačně zrychlit identifikaci mutací v genech PKD a PKHD1, čímž umožní včasnou presymptomatickou a prenatalní molekulární diagnostiku u pacientů s polycystickou chorobou ledvin. Do budoucna lze očekávat rozšíření mezinárodních databází mutací, které mohou mít význam pro interpretaci výsledků, stanovení prognózy, prevence a léčebných zásahů u jejich nositelů.

Podporováno z grantových projektů IGA MZCR NT 13090-4 a PRVOUK-P25/LF1/2.

### Preimplantační genetická diagnostika monogenních chorob metodou PGH – naše pětileté zkušenosti a nejzajímavější kazuistiky

Putzová M., Soldátová I., Borgulová I., Krautová L., Krutílková V., Míka J., Křen R., Stejskal D.  
GENNET, s.r.o.  
e-mail: [martina.putzova@gennet.cz](mailto:martina.putzova@gennet.cz)

Preimplantační genetická diagnostika (PGD) monogenních chorob se na našem pracovišti provádí od roku 2007, naše výsledky každoročně prezentujeme na národních i mezinárodních fórech.

Metodika úzce navazuje na techniky in vitro fertilizace (IVF) a je založena na analýze a vyloučení genetických abnormalit u embryí v časném stadiu jejich vývoje ještě před transferem zpět do dělohy a následnou implantací. PGD monogenně podmíněných chorob v naší laboratoři vychází z principu preimplantační genetické haplotypizace (PGH). V současné době máme v našem centru zavedenu diagnostiku šedesáti čtyřech monogenních onemocnění. PGD diagnostiku jednotlivých genů zavádíme dle požadavků našich pacientů, a proto se seznam genů, které jsme touto metodou schopni diagnostikovat, neustále rozšiřuje. PGD diagnostiku nabízíme jako vyžádanou službu rovněž širokému spektru pacientů IVF center, s kterými v České republice spolupracujeme. V příspěvku budou prezentovány souhrnné výsledky a nové zajímavé kazuistiky z naší dosavadní praxe.

### Studium efektů missense mutací v enzymu PheOH pomocí teoretických metod

Rěblová K.<sup>1</sup>, Hrubá Z.<sup>2</sup>, Fajkusová L.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ceitec MU, Brno

<sup>2</sup>CMBGT, Dětská nemocnice FN, Brno

e-mail: [kristina@physics.muni.cz](mailto:kristina@physics.muni.cz)

Missense mutace v jaterním enzymu PheOH (fenylalaninhydroxyláza), který katalyzuje hydroxylaci fenylalaninu na tyrosin, způsobují autozomálně recesivní dědičné onemocnění metabolismu – fenylketonurii (PKU). Mutace buď porušují katalytickou funkci enzymu (funkční mutace), nebo častěji ovlivňují stabilitu proteinu a vedou k problémům při foldování (strukturní mutace). Strukturní mutace jsou často spojeny se změnou velikosti aminokyseliny, hydrofobicity/náboje a také se ztrátou strukturně důležitých kontaktů, jakými jsou vodíkové vazby a stacking. V současnosti je popsáno více než 550 různých mutací v genu pro PheOH (<http://www.pahdb.mcgill.ca>) a pro některé z nich jsou určeny vztahy mezi genotypem a fenotypem.

Mutace mají různé devastující vlivy na strukturu a funkci enzymu PheOH a lze je rozřadit na mutace způsobující lehkou formu PKU (non-PKU HPA), střední formu PKU (variant PKU) a těžkou formu PKU (classical PKU). Na našem pracovišti bylo v minulých letech diagnostikováno více než 650 pacientů s PKU. Při molekulárně biologických analýzách jsme detekovali sedm nových missense mutací (p.N167Y, p.T200N, p.D229G, p.F263S, p.L358F, p.K396R a p.I406M), které nebyly dříve popsány a u kterých není znám fenotypový projev. U těchto missense mutací jsme provedli strukturní analýzu pomocí bioinformatických nástrojů a molekulově dynamických simulací s cílem odhadnout jejich vliv na strukturu a funkci PheOH. Rovněž jsem provedli strukturní analýzu mutací převážně asociovaných s těžkou nebo lehkou formou PKU.

### Cystická fibróza, vývoj metodických postupů molekulární diagnostiky

Valášková I., Nečasová J., Caillyová R.

Oddělení lékařské genetiky FN, Brno

e-mail: [ivalaskova@fnbrno.cz](mailto:ivalaskova@fnbrno.cz)

Detekce mutace F508del v CFTR genu byla první metodou přímé DNA analýzy, kterou zahájila provoz laboratoř DNA diagnostiky na našem pracovišti v roce 1990. Naše laboratoř má tedy 22letou zkušenost s testováním CFTR genu a u většiny CF pacientů je schopna provést potvrzení diagnózy CF na molekulární úrovni identifikací dvou mutantních CF alel, buď ve formě jedné mutace v homozygotním stavu, nebo dvou různých mutací v smíšeném heterozygotním stavu.

K detekci nejfrekventovanějších mutantních alel bylo využíváno široké spektrum různých diagnostických metod a byla zavedena „kaskádovitá“ strategie pro rutinní molekulární diagnostiku CF zahrnující mutační a vazebnou analýzu (přímá a nepřímá diagnostika).

Vysoký počet vyšetření prováděných v našem CF programu vyžaduje rychlý, bezpečný a jednoduše interpretovatelný test. Tyto požadavky definitivně splňuje zavedený „in house“

## ABSTRAKTA

diagnostický test založený na analýze bodu tání fluorescenčně značených prob po vysokorychlostní PCR amplifikaci prováděný na real-time. Touto metodou je po izolaci DNA z krve detekováno sedm pro genotyp významných CF mutací (F508del, CFTRdele2,3(21kb), G542X, G551D, R553X, N1303K, R117H) za méně než jednu hodinu s citlivostí okolo 85 %. To znamená, že u většiny CF pacientů je detekována nejméně jedna mutovaná alela.

Senzitivita vyšetření v našem CF programu je zvyšována detekcí dalších 29 částých CF mutací, prováděnou pomocí hybridizačního kitu INNO-LIPA CFTR19, INNO-LIPA CFTR17. Scoring 50 CF mutací provádíme metodou ARMS (Amplification refractory mutation system) pomocí kitu Elucigene CF-EU2v1, kdy vyšetřené mutace představují cca 93 % všech mutací genu CFTR vyskytujících se u českých pacientů s cystickou fibrózou.

Uvedenými postupy však nejsme schopni detekovat raritní a neznámé CF sekvenční varianty. Proto provádíme scanning celé kódující oblasti genu CFTR. Postupně jsme využívali rozličné vyhledávací metody jako DGGE, SSCP s následnou sekvenací. Tyto postupy nám umožnily identifikovat, kromě jiných, tři doposud nepopsané sekvenční varianty. V současné době používáme k scanningu genu CFTR metodický postup multiplexní amplifikace specifických cílových sekvencí kombinované s následným sekvenováním za využití platformy sekvenování nové generace. Tento metodický postup umožňuje vysoce výkonné a finančně efektivní sekvenování, a tím přináší v krátké době správné a přesné výsledky. Do rutinního vyšetření genu CFTR zavádíme také analýzu exprese.

Některé sekvenční varianty mohou vést k poruše sestřihu. Pro ověření aberantního sestřihu jsme zavedly metodické postupy detekce poruchy sestřihu na úrovni cDNA.

DNA analýza CFTR genu je využívána pro postnatální, prenatalní i preventivní vyšetření. Při DNA diagnostice CFTR genu spolupracujeme především s centry pro cystickou fibrózu pro děti a dospělé, centry asistované reprodukce, neonatology, pediatrii, gynekology, gastroenterology a dalšími specialisty. Nedílnou součástí DNA diagnostiky na našem pracovišti je i genetické poradenství v rodinách s výskytem CF včetně vyhledávání nosičů mutací CFTR genu. Jsme jedním ze dvou center v České republice, kde se provádí molekulárně genetické vyšetření novorozeneckého screeningu CF.

V našem sdělení prezentujeme vývoj analýz CFTR genu ve sledovaném období 22 uplynulých let, počty, použité metodiky, indikační skupiny, záchyt mutací CFTR genu a jejich geografické rozložení ve spádové oblasti jižní Morava. Úspěšnost naší diagnostiky dokumentujeme na několika kazuistikách.

### **Senzitivita, špecifita a pozitivna prediktivna hodnota DHPLC ako pre-skriningovej metódy pri DNA diagnostike monogénového diabetu**

Valentínová L.<sup>1</sup>, Hučková M.<sup>1</sup>, Mašindová I.<sup>1</sup>, Balogová M.<sup>1</sup>, Staník J.<sup>1,2</sup>, Klimeš I.<sup>1</sup>, Gašperíková D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratórium diabetu a porúch metabolizmu & DIABGENE, Ústav experimentálnej endokrinológie, Slovenská Akadémia Vied, Bratislava, Slovakia

<sup>1</sup>I. detská klinika Lekárskej Fakulty Univerzity Komenského a Detskej Fakultnej Nemocnice s Poliklinikou, Bratislava, Slovakia

e-mail: lucia.valentinova@savba.sk

**Úvod:** Monogénový diabetes vzniká mutáciou jedného z génov riadiacich funkciu beta buniek pankreasu a zapríčiňuje 1–2 % všetkých prípadov diabetes mellitus. Klinické podozrenie na toto ochorenie je nutné potvrdiť DNA analýzou. Na rýchlu DNA diagnostiku sa donedávna využívala DHPLC ako pre-skriningová metóda, avšak údaje o jej senzitivite pri skriningu pacientov s monogénovým diabetom sa líšia.

**Cieľom práce preto bolo:** 1. re-analyzovať priamym sekvenovaním vzorky v minulosti analyzované DHPLC metódou, 2. na základe získaných výsledkov stanoviť senzitivitu, špecifitu a pozitívnu prediktívnu hodnotu tejto pre-skriningovej metódy a 3. zhodnotiť vhodnosť DHPLC metódy na skrining mutácií u pacientov s klinickým podozrením na monogénový diabetes.

**Metóda:** DHPLC (denaturačná vysokoúčinná kvapalinová chromatografia) je založená na princípe rozdielnej rýchlosti vyplavovania heterogénnych a homogénnych molekúl DNA z kolóny v závislosti od ich teploty topenia. Touto technikou je možné stanoviť prítomnosť zmeny v DNA, ale nevieme určiť presný typ zmeny (polymorfizmus alebo mutácia). Za účelom stanovenia senzitivity, špecifity a pozitívnej prediktívnej hodnoty DHPLC sa všetky vzorky re-analyzovali priamym obojsmerným sekvenovaním.

**Výsledky:** DHPLC pre-skriningovou metódou sa analyzovalo spolu 94 probandov; 6 na gén GCK, 23 na HNF1a a 65 na HNF4a (spolu 880 vzoriek exónov a promótorov), pričom sa identifikovalo 152 pozitívnych vzoriek a 728 negatívnych vzoriek. Pôvodne sa sekvenačnou analýzou zo 152 DHPLC pozitívnych vzoriek detekovali štyri typy mutácií: dve v GCK (-71G>C, F419S) v dvoch vzorkách, jedna v HNF1a (R131Q) v jednom vzorke a jedna v HNF4a (-136A>G) v jednom vzorke. V 145 DHPLC pozitívnych vzorkách sa sekvenovaním identifikovali polymorfizmy. Následnou re-analýzou všetkých DHPLC negatívnych vzoriek sa zo 728 vzoriek sekvenačne potvrdilo 725 vzoriek a tri boli falošne negatívne, z toho jedna mutácia HNF4a (S419X) a dva polymorfizmy. Na základe týchto výsledkov sa stanovila špecifita pre DHPLC 99,6 % a senzitivita na 98,0 %. Pozitívna prediktívna hodnota testu určená z celkového záchytu polymorfizmov a mutácií je 98 %. Na druhej strane pozitívna prediktívna hodnota testu vzhľadom na záchyt kauzálnych mutácií je iba 2,6%, stanovená ako podiel počtu mutácií k celkovému počtu pozitívnych vzoriek určených DHPLC (4/152).

**Záver:** Pre-skriningová technika pomocou DHPLC je vzhľadom na vysokú senzitivitu a špecifitu veľmi citlivá metóda. Nízka pozitívna prediktívna hodnota testu, s ohľadom na záchyt kauzálnych mutácií, odráža vysoký počet falošne pozitívnych výsledkov (súvisiaci s vysokým výskytom polymorfizmov v génoch HNF1a, GCK a HNF4a), ktoré treba analyzovať aj sekvenačne, čím sa predlžuje celkový čas a finančné náklady analýzy. DHPLC sa javí skôr metódou voľby pre analýzu jednej definovanej mutácie u veľkého počtu pacientov.

Podporené projektmi „Transendogen“ (ITMS kód projektu 26240220051), VEGA 2/0151/11 a Slovenskou diabetologickou spoločnosťou.



### DNA diagnostika bakterií způsobujících močové infekce

Vargová L., Lochman J., Šerý O.

Laboratoř DNA diagnostiky, Ústav biochemie, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Brno  
e-mail: lydiavargova@mail.muni.cz

Diagnostika a léčba močových infekcí činí nemalé potíže. Močové infekce způsobené *Mycoplasma genitalium/hominis*, *Ureaplasma urealyticum/parvum* a *Chlamydia trachomatis* způsobují tzv. nespecifické uretritidy. *Neisseria gonorrhoea* je původcem kapavky. Všechny uvedené bakterie se přenášejí sexuálně. Největší prevalence pohlavně přenosných močových infekcí je u sexuálně aktivních mužů i žen ve věku od 15 do 25 let. Mezi základní příznaky patří časté nucení k močení, vaginální výtoky nebo výtoky z močové trubice, bolest a dysurie. Infekce mají také často asymptomatický průběh a nejsou-li řádně vyléčeny, mohou vést k závažným poruchám plodnosti. Možnými diagnostickými metodami jsou sérologická nebo kulturační vyšetření, jejichž senzitivita a spolehlivost nebývají dostačující. Nejpřesnější metodou stanovení je DNA diagnostika, z níž se v poslední době používá především RealTime PCR umožňuje detekovat minimálně o 15 % více pozitivních případů než kulturační vyšetření. RealTime PCR detekci lze provádět z klinického materiálu, jako je moč, vaginální a cervikální stěry, sperma nebo stěry z močové trubice.

V naší studii bylo analyzováno 96 vzorků moči od pohlavně aktivních vysokoškolských studentů. Bakteriální DNA byla izolována dle upraveného protokolu za pomoci komerčně dostupného izolačního kitu UltraClean BloodSpin DNA Isolation Kit (MoBio, USA). Pro RealTime PCR detekci byly využity diagnostické soupravy EliGene® *Mycoplasma hom/gen* LC, EliGene® *Ureaplasma* LC, EliGene® *Chlamydia trachomatis* LC a EliGene® *Neisseria* LC (ELISABETH PHARMACON, ČR).

Na souboru vzorků byla prokázána přítomnost bakteriálního původce *Chlamydia trachomatis* v jednom případě. DNA *Ureaplasma urealyticum/parvum* byla nalezena u devíti analyzovaných močích a *Neisseria gonorrhoea* byla detekována u jednoho vzorku. *Mycoplasma genitalium/hominis* nebyla v testovaném souboru vzorků nalezena. Na základě porovnání dat z dotazníku lze potvrdit bezpříznakový průběh infekce u některých účastníků pozitivních na přítomnost *Chlamydia trachomatis* nebo *Ureaplasma urealyticum/parvum*.

Práce byla podporována grantovým projektem TIP MPO č. FR-TI/478.

### Large-scale deletions on 22q13.33 and 12q24.33 detected in patients with mitochondrial disorders

Vonráčková A.<sup>1</sup>, Veselá K.<sup>1</sup>, Tesařová M.<sup>1</sup>, Beránková K.<sup>1</sup>, Stránecký V.<sup>1</sup>, Honzík T.<sup>2</sup>, Hansíková H.<sup>2</sup>, Zeman J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>KDDL LF UK a VFN, Praha

<sup>2</sup>1. LF UK a VFN, Praha  
e-mail: avond@lfi.cuni.cz

Mitochondrial disorders represent a group of clinically and genetically heterogeneous diseases whose molecular-

genetic diagnosis is challenging. The standard diagnostic approach is direct DNA sequencing of candidate genes whose list is steadily growing. Nevertheless, this technique does not enable to detect large heterozygous deletions. To avoid this, gene-specific custom oligonucleotide array-based CGH are used. Alternatively, SNP arrays with high marker density may be utilized. The aim of this study is to analyze large-scale deletions in group of 15 patients with mitochondrial disorder of unknown etiology.

Methods: Genome-Wide Human SNP 6.0 array (Affymetrix) was used for genotyping of DNA isolated from leukocytes of patients. Detected deletions were confirmed by TaqMan Copy Number Assays (Applied Biosystems).

Results: In 20% of patients, large deletions as a cause of the mitochondrial disease were found. In 2 of them, 175-kb, 87-kb resp. heterozygous deletions on 22q13.33 affecting *SCO2* and *TYMP* genes were detected. Missense point mutations in *TYMP*, *SCO2* genes resp. were identified by direct sequencing on the other allele. Patient 1 with MNGIE phenotype inherited c.261G>T in *TYMP* from father and 175-kb deletion from mother. A novel mutation c.667G>A in *SCO2* resulting in substitution p.Asp223Asn was found on maternal allele of patient 2 in combination with 87-kb deletion inherited from father. Interestingly, 175-kb deletion on 22q13.33 partially overlaps with two described copy-number variations (CNV; variation\_5192 and variation\_4139). According to Database of Genomic Variants (Iafate et al, 2004), these two CNVs spanning *TYMP* and *SCO2* genes occurs with 7% frequency in control samples. In patient 3, homozygous 5-kb deletion on 12q24.33 affecting exon 4 of *PUS1* gene was revealed. Additionally, clinical phenotype of patient 2 and patient 3 did not fully correspond with symptoms usually observed in other *SCO2* and *PUS1* patients respectively.

Conclusions: Genome-Wide Human SNP 6.0 Array allowing detection of deletions larger than 700 bp was successfully used to determine genetic diagnosis in 3 out of 15 patients. Copy-number variations occur frequently in human genome based on the results of whole-genome analyses and they may overlap with many genes associated with clinical phenotypes including mitochondrial disorders.

Supported by research project IGA NT/11186, IGA NT-13114-4/2012, SVV 264 502, GA UK 28410.

### Vyšetření HLA ve vztahu k celiakii dle nových doporučení ESPGHAN

Vraná M.<sup>1</sup>, Dobrovolná M.<sup>1</sup>, Szitányi P.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Odd. HLA analýzy, Národní referenční laboratoř pro DNA diagnostiku ÚHKT, Praha

<sup>2</sup>Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN, Praha

e-mail: milena.vrana@uhkt.cz

Celiakie je hereditární autoimunitní onemocnění dětí a dospělých způsobené nesnášenlivostí lepku (glutenu). Jedinou současnou kauzální terapií představuje bezlepková dieta. Prevalence onemocnění ve vyspělých zemích je 0,5-2 %, v České republice se odhaduje 40 000-50 000 nemocných. Asi polovina onemocnění je diagnostikována v dětském a dorostovém věku. V lednu 2012 vydala Evropská

společnost pro dětskou gastroenterologii, hepatologii a výživu (ESPGHAN) nová doporučení pro diagnostiku celiakie (1). Jedním ze základních diagnostických kritérií je i stanovení HLA genotypu.

Dle těchto kritérií jsou vázány s celiakií tyto HLA genotypy: HLA-DRB1\*03/ DQA1\*05:01/ DQB1\*02:01 (cis heterodimer), HLA-DRB1\*11/ DQA1\*05:05/DQB1\*03:01 současně s HLA-DRB1\*07/ DQA1\*02:01/ DQB1\*02:02 (trans heterodimer) a méně zastoupený genotyp HLA-DQA1\*03:01/ DQB1\*03:02.

Při nepřítomnosti těchto genotypů u vyšetřované osoby s nejasnou etiologií obtíží je diagnóza celiakie nepravděpodobná. Vzhledem k vysoké populační frekvenci těchto genotypů u zdravé populace, ale nelze v žádném případě jejich přítomnost interpretovat jako potvrzení diagnózy CD bez klinických projevů a dalších vyšetření: serologických parametrů (EMA, aTTG) a enterobiopsie.

Od roku 2009 organizuje Národní referenční laboratoř pro DNA diagnostiku kontroly kvality „Stanovení HLA znaků asociovaných s chorobami“. Jedním z vyšetření je i stanovení HLA alel asociovaných s diagnózou celiakie. Na základě zasílaných výsledků lze shrnout tyto poznatky: Metody používané v genetických laboratořích v České republice pro stanovení HLA ve vztahu k celiakii detekují různé spektrum HLA alel či alelických skupin. Většinou jsou laboratořemi využívány komerční kity s certifikací CE-IVD. Informace uvedené v příbalových letáčích těchto kitů nejsou vždy zcela pochopitelné, což může vést i k chybné interpretaci získaných výsledků. Také nomenklaturní nekonzistence

(serologické značení vs. genotypizační, neplatné názvosloví alel), která je bohužel i v doporučení ESPGHAN, zvyšuje zmatek v uvádění výsledků jednotlivých laboratoří. Ne vždy se také zúčastněným laboratořím podařilo vyjádřit jasně vztah k účelu vyšetření (nejasná typizace, vztah k celiakii), některé interpretace nerespektují nová ESPGHAN kritéria. Z těchto důvodů mají vydávané výsledky sníženou vypovídací hodnotu pro klinické zadavatele, v některých případech došlo i k chybám v interpretaci. Striktní dodržení aktuální platné nomenklatury HLA dle mezinárodních standardů IMGT a kritérií ESPGHAN pro testování HLA ve vztahu k celiakii je základem pro racionální rutinní využití HLA vyšetření pro stanovení diagnózy celiakie. Klinický lékař očekává jasné vyjádření genetika o přítomnosti asociovaných alel a v případě klinických projevů, současně s nejméně 10násobně zvýšenými hodnotami aTTG (v závislosti na laboratoři) může stanovit diagnózu celiakie a indikovat celoživotní bezlepkovou dietu bez provedení enterobiopsie.

### Literatura

**Husby et al.** European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition

**Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease.** Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition 2012; 54(1): 136–160.

*dokončení v příštím čísle*

## 13. konference Tabák a zdraví v Lékařském domě

Praha, 15. listopadu

Již po třinácté se zaplnil velký sál Lékařského domu více než 120 lékaři a sestrami na tradiční konferenci Tabák a zdraví. Tradičně byli pořadatelé domácí Pracovní skupina pro prevenci a léčbu závislosti na tabáku ČLS JEP (přivítal prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc., MBA), 1. lékařská fakulta UK (přivítal její nový děkan prof. MUDr. Aleksi Šedo, DrSc.) a Všeobecná fakultní nemocnice ve spolupráci se Společností pro léčbu závislosti na tabáku.

I tentokrát se organizátoři snažili vyhnout notoricky známým souvislostem kouření. Hned na začátku zcela zaujal prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc. (LF UK Hradec Králové), který objasnil většinou nečekané a překvapivě zajímavé souvislosti kouření a metabolismu vitamínů, zejména svého oblíbeného vitamínu D. Většina účastníků se po jeho přednášce zřejmě zamýšlela nad vlastním deficitem vitamínu D, a to i bez ohledu na kuřácký status, i když kuřáci měli k přemýšlení důvody pádnější.

Komplikované souvislosti kouření s tlakem krve (TK) s přehledem rozpletla prof. MUDr. Renata Cífková, CSc. z Thomayerovy nemocnice v Krči. Nemí to jasné ani jednoduché, po zanechání kouření se může TK přechodně zvýšit, ale celkově je vliv kouření negativní.

Centrum pro závislé na tabáku III. interní kliniky 1. LF UK a VFN spolupracuje čtvrtým rokem s Nicotine Dependence Center (NDC), Mayo Clinic, Rochester, MN, USA. NDC je také vedoucím pracovištěm projektu „GlobalBridges“ ([www.globalbridges.org](http://www.globalbridges.org)), jehož cílem je globálně propojit ty, kdo se zabývají léčbou závislosti na tabáku, či by se jí zajímat měli, včetně poskytovatelů zdravotní péče, a také je všechny k této léčbě na dané úrovni vzdělávat a motivovat. V rámci projektu bylo vyškoleny několik set terapeutů jen v roce 2012.

Podle údajů ředitele NDC prof. Richarda Hurta jsme referovali o přehledu činnosti NDC – ambulantní léčba, intervence u hospitalizovaných a rezidenční program i týdenní kurzy pro „TTS“ – Tobacco Treatment Specialist. V rámci projektu AMVIS-KONTAKT ME09014 lékařky Centra pro závislé na tabáku III. interní kliniky 1. LF UK a VFN MUDr. Alexandra Kmeťová, MUDr. Lenka Štěpánková a MUDr. Kamila Zvolská navštívily NDC v Rochesteru, kurz pro TTS absolvovaly, a tak mohly na závěr svých sdělení ve společném diskuzním panelu vše živě popisovat na základě vlastních zkušeností. Překvapením mohla být důležitá role sester.

Naším špičkovým odborníkem v alergologii je prof. MUDr. Václav Špičák, DrSc., který mluvil pochopitelně o alergiích a kouření. Těžko bychom hledali znečištěnější vzduch pro vdechnutí než tabákový kouř.

Zajímavou přednáškou – a jak ji sám autor označil, také rozvernou – byly informace o kouření a mozku doc. MUDr. Oldřicha Vinaře, DrSc. Nehovořil pouze o dopaminu, ale především o endorfinech a například těžko prokazatelné statistické významnosti frekvence pohlavního styku pro oplodnění.

Tandem sester (Vladislava Felbrová, Stanislava Kulovaná z VFN) informoval ústy Kateřiny Malé z ÚVN o svých aktivitách v léčbě závislosti na tabáku – mnoha probíhajících edukačních akcích pro sestry, akcích pro veřejnost, sesterském festivalu Sestrafest a mezinárodní spolupráci s International Society of Nurses in Cancer Care a minigrantech, které od nich obdržely sestry řady zdra-

votnických zařízení právě na posílení role sester v léčbě závislosti na tabáku.

Konference končila diskuzí na nejrůznější aktuální témata včetně elektronických cigaret, o absenci vykazování diagnóz F17.2 a Z58.7 – závislost na tabáku/abstinenční syndrom a expozice pasivnímu kouření, o jednotných baleních cigaret či nevěli našich politiků k legislativním úpravám kontroly tabáku. To vše v milé přátelské atmosféře – alespoň tak se mi zdálo.

Těšíme se na příští ročník v pátek 15. listopadu 2013.

**doc. MUDr. Eva Králíková, CSc.**

Ústav hygieny a epidemiologie 1. LF UK a VFN  
Centrum pro závislé na tabáku III. interní kliniky

1. LF UK a VFN  
Studničkova 7, 128 00 Praha 2  
e-mail: eva.kralikova@lf1.cuni.cz

## Vědecká schůze České psychoterapeutické společnosti ČLS JEP

Praha, 18. ledna 2013

Česká psychoterapeutická společnost obnovila od roku 2012 tradici pořádání pravidelných vědeckých schůzí. První letošní schůze se konala v Praze v Lékařském domě 18. ledna 2013 a jejím tématem bylo CO A JAK BUDEME LÉČIT V PŘÍŠTÍCH 20 LETECH? Volba tohoto tématu nebyla náhodná; je součástí aktuálního diskurzu v oblasti psychoterapie, který se týká jejího definování, vymezení a podílu jednak na léčbě duševních poruch v oblasti zdravotnictví a přesahu do oblasti sociální, pedagogické a dalších. Garantováním schůze byl výborem ČPS pověřen MUDr. Jiří Berka. Autor úvodního sdělení v dopoledním bloku MUDr. PhDr. Jan Poněšický je mezinárodně uznávaným renomovaným psychiatrem a psychoterapeutem, působí jednak v Německu, kde nejprve vedl psychosomatickou kliniku v Isny (Baden-Württemberg) a posléze v Berggieshübelu (Dolní Sasko), přednáší na Pražské psychoterapeutické fakultě a na Fakultě humanitních studií KU. Je autorem mnoha odborných i populárních publikací. Ve svém sdělení „Budoucnost: strukturální poruchy osobnosti“ vycházel z nejmodernějších teorií psychického vývoje jedince, tedy teorií attachmentu a metalizace, jejichž poruchy jsou podkladem stále častěji se vyskytujících strukturálních poruch osobnosti, zejména poruch jáství (Self), což dával do souvislosti se společenským vývojem. Závěr jeho sdělení je citován doslovně: „Jaké jsou příčiny stále častějších vývojových, strukturálních poruch osobnosti? Ty lze snadno nalézt v současném společenském vývoji, a tudíž i výchově. Trpělivé zrcadlení duševních stavů dítěte a pomoc při zvládnání jeho emocionálních frustrací rodiči naráží na nedostatek času a stres v problémových rodinách při 50% rozvodovosti, je stále více neúplných rodin, singels, značnou roli má i krize otcovské autority, výchova k odvaze a překonávání překážek. K tomu přistupuje na celospole-

čenské úrovni ztráta náboženské víry, a tím jasných vodítek ve vedení života, a místo toho nastupuje ideologie výkonu, konzumu, zábavy, eventuálně narcistické sebeprezentace. To vede k hybris, přebujení individualismu na úkor solidarity, na úkor intenzivních vztahů, a tudíž i vytváření autentických meziosobních zkušeností. Naše společnost (a její reprezentanti) neposkytuje ani dostatečnou jistotu ani nepodporuje v prvé řadě osobnostní růst.“

MUDr. Vladislav Chvála a PhDr. Ludmila Trapková – autoři sdělení „Oběti příliš liberální výchovy v rodinné terapii psychosomatických poruch“ a čelní představitelé Střediska komplexní terapie psychosomatických poruch v Liberci, se zabývali dnes velmi aktuální problematikou nastavování hranic ve výchově dětí, kdy přílišná volnost na straně jedné a nutnost omezení na straně druhé může vést u takto vychovávaných dětí ke stavu vnitřního napětí, vnitřní konfuze, což se může promítat do psychosomatické symptomatiky, zejména v oblasti zažívání, což bylo ilustrováno na instruktivních kazuistikách.

Doc. PhDr. Jiří Kocourek, autor sdělení „Jeden z možných pohledů psychoanalytika na budoucí terapeutickou problematiku“ a zakladatel Institutu aplikované psychoanalýzy, navázal na úvodní přednášku. Dle jeho názoru se v léčbě bude pořád vycházet z Freudem definovaného dynamického intrapsychického konfliktu v oblasti nevědomí a jeho projekce do vnějších psychopatologických projevů. Dovojuje, že tak jak se mění společnost a její hodnotový systém, tak se mění i přístup k duševním chorobám. Na jedné straně se prohlubuje snaha po větším sociálním začlenění jedinců závažně duševně nemocných (schizofrenní poruchy, demence), na druhé straně se projevuje tendence k bagatelizaci neurotických a úzkostných poruch.

PhDr. Blanka Čepická se zamýšlela nad preventivními možnostmi transakční analýzy v přednášce „K čemu je dobrá transakční analýza?“ a dovozovala nejen léčebné, ale i preventivní možnosti této metody v oblasti poradenství, vzdělávání a práce s organizacemi. Tím přispěla do v úvodu zmíněné diskuze o vymezování oboru psychoterapie.

PhDr. Šárka Gjuríčová se v příspěvku „Proměny rodin a možnosti rodinné terapie“ zabývala předpokládaným vývojem v oblasti rodinné terapie, který se odvíjí od aktuálních společenských změn, zmíněných již v úvodním sdělení. Hlavní problém vidí ve shodě s tímto sdělením v poměrně rychlých změnách struktury rodin. Tím předznamenala hlavní směřování

panelové diskuze, která proběhla po polední přestávce.

Účastníky panelu byli přednášející, dále PhDr. Hana Junová a PhDr. Magdalena Frouzová. Na vstupy z panelu probíhala živá diskuze z publika. Dr. Junová vnesla téma transkulturality vyplývající ze současné úrovně globalizace, a tím migrace a z toho vyplývajícím univerzální téma hranic. Doc. Kocourek v návaznosti na to nanaslel problém požadavku terapeutické neutrality a vyhýbání se indoktrinací a manipulaci na straně jedné a právě narůstající absenci jasných mantinelů a pravidel na straně druhé. Dovedil, že za daného stavu bude terapeut stále více tlačěn do situace, kdy sám bude muset rozhodovat, co je ještě normální a co už není. Dr. Frouzová v tématu pokračovala rozvíjením úvahy o integrativní funkci jazyka, o sémantických posunech v současnosti, což může komplikovat proces interpretací. Dr. Poněšický přenesl diskuzi k problematice

vývoje obsahu a zaměření psychoterapie, kdy ještě nedávno existovalo mnoho různých ohraničených pojetí a přístupů, a až v posledních desetiletích docházelo k významným integračním tendencím, kde se podle jeho názoru ztrácí identita jednotlivých přístupů. Dr. Brodová ve svém příspěvku nanaslel problém vývoje Self-sebepojetí na bázi všeobecné nejistoty jakožto důsledku relativizace hodnotového systému společenství a vlivu historického vývoje v uplynulém století. Dr. Chvála navázal odkazem na problematiku poměru svobody a odpovědnosti, což ilustroval příkladem korupce. V dalším byla diskutována problematika hranic norem a vymezení míry patologie, dále obava z případné komercializace psychoterapie, což je důvodné zejména z hlediska současného trendu omezování péče hrazené ze zdravotního pojištění. Došlo k jednoznačnému konsenzu v tom, že pokud má být psychoterapie nadále integrální součástí léčby duševních poruch, je na jedné straně nutné nadále usilovat o co nejvyšší odbornou úroveň při jejím poskytování, na straně druhé zachovat její dostupnost dle potřebnosti v jednotlivých případech.

Diskuzi shrnul předseda výboru společnosti PhDr. Karel Koblic, který zdůraznil potřebu prosazování psychoterapie v léčbě duševních poruch, ale i její ohraničení a vymezení působnosti v dalších oblastech mimo zdravotnictví.

**MUDr. Jiří Berka**

Psychiatrická a psychoterapeutická ambulance  
Vojtova 23, 639 00 Brno  
e-mail: berka@medihelp.cz

## Pražské Fyziologické dny 2013

Praha, 5. až 7. února 2013

Fyziologický ústav AV ČR, v.v.i. byl letošním pořadatelem přehlídky několika desítek přednášek, referátů a posterů v rámci 89. fyziologických dnů. Ve dnech 5. až 7. února 2013 se v Krčském areálu Akademie věd v Praze uskutečnilo toto tradiční setkání badatelů a studentů fyziologie člověka a živočichů sjednocených pod hlavičkou Fyziologické společnosti při České lékařské společnosti J.E. Purkyně. Záštitu převzal předseda Akademie věd ČR prof. Ing. Jiří Drahoš, DrSc., dr.h.c. a primátor hlavního města Prahy doc. MUDr. Bohuslav Svoboda, CSc.

Fyziologické dny jsou už po desetiletí jedinečným místem vzrušujících diskuzí nad novými, často objevnými výsledky, které se většinou za pár měsíců objeví v plné kráse na stránkách zahraničních i našich časopisů. Spoluzakladatelem Fyziologických dnů byl vynikající fyziolog profesor Vilém Laufberger, objevitel ferritinu a hormonálního řízení vývoje obratlovců, který se roku 1958 podepsal mezi prvními na prezenční listinu Fyziologických dnů a přednesl přednášku o vzruchové teorii nervové-

ho systému. Na Fyziologických dnech byly také poprvé vysloveny např. vědecky prokázané teorie o vývojových periodách mládat po porodu, které ovlivnily moderní pediatrii a výživu dětí, trofická teorie prof. Gutmanna, která umožnila pochopit regeneraci poškozených nervů a svalů, molekulová podstata biorytmů a poruch spánku a mnoho dalších.

Také letos členové Slovenské a České fyziologické společnosti představili svým kolegům a hostům výsledky svých výzkumných programů v zastřešujících vědních oborech, jako je fyziologie srdce a cirkulace, neurofyziologie, molekulová biochemie, genetika a fyziologie metabolismu a zánětu anebo v používání nejnovějších výzkumných technologií. Jednou z nejzajímavějších sekcí byla bezesporu ta, která se týkala nových metod použitelných pro funkční analýzy fyziologických procesů. O jedné z metod se posluchači dozvěděli víc už první den, v úterý 5. února. Je to metoda genetická a umožňuje pomocí tzv. nukleáz „zinkových prstů“ poměrně snadnou editaci geno-

mu buněk malých laboratorních zvířat. Jde např. o cílené bodové i rozsáhlejší mutace v konkrétních oblastech primární struktury bílkovin, které pracovníci Fyziologického ústavu studují vzhledem k jejich podílu na metabolických a nervově degenerativních onemocněních.

Další moderní zobrazovací metodu představila slovem, obrazem a exkurzí ve čtvrtek 7. února v Haškově posluchárně nové budovy ústavu molekulární genetiky AV ČR v Krčském areálu, kde převážně konference probíhala, ředitelka FGÚ dr. Lucie Kubínová, vývojový pracovník firmy dodavatelé firmy Bruker Biospin dr. Jens Waldeck, a garant nového přístroje dr. Pavel Flachs. Přístroj Albira, pořízený především z prostředků operačního programu Praha – konkurenceschopnost, inovace pro vědu, slučuje výhody počítačové tomografie a pozitronové emisní tomografie s velmi vysokým rozlišením ( $\mu$ CT/PET), která na buňkách a tkáních drobných laboratorních živočichů zachytí v čase a prostoru průběh metabolických dějů, průběh hypoxie, vazbu ligandů na receptory, distribuci metabolitů a farmak v živém organismu. Lze s její pomocí také pozorovat vznik a růst novotvarů, nádorů, cévního zásobení a studovat celou řadu dalších patofyziologických

procesů prakticky ve všech orgánech včetně kostí, kloubů a vaziva. Účastníci Fyziologických dnů včetně přítomného předsedy AV ČR prof. Drahoše a řady novinářů a reportérů si robustní přístroj o výšce asi 170 cm prohlédli přímo v laboratoři. Na téměř 80 přednáškách a u 90 posterů si čeští a slovenští fyziologové spolu s dalšími zájemci z řad klinických pracovníků, lékařů, pedagogů a studentů mohli uvědomit vzájemné propojení a podobné principy činnosti řady buněčných typů a orgánů. Není tedy překvapivé, že už přes 100 let patří fyziologie, tento jedinečný integrující biomedicínský obor, k těm, za něž se každoročně uděluje jedna z Nobelových cen.

Program, abstrakta a fotodokumentace na: [http://memory.biomed.cas.cz/FD2013/ved\\_program.html](http://memory.biomed.cas.cz/FD2013/ved_program.html)

**prof. MUDr. František Vyskočil, DrSc.**

Fyziologický ústav AV ČR  
Václavská 1083, 142 00 Praha 4  
e-mail: [vyskocil@biomed.cas.cz](mailto:vyskocil@biomed.cas.cz)

## Olomoucké onkologické dny

Olomouc, 7. a 8. února 2013

Ve dnech 7. a 8. února 2013 se v prostorách Velké posluchárny Teoretických ústavů LF UP Olomouc konaly XVI. olomoucké onkologické dny.

Hlavními organizátory sympozia byly Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie FN a LF UP, Česká společnost maxilofaciální chirurgie a Oblastní stomatologická komora v Olomouci. Sympozium se konalo pod záštitou děkana LF UP prof. MUDr. Milana Koláře, Ph.D.

V odborném programu prvního dne se slovenští i čeští specialisté z oblasti maxilofaciální chirurgie věnovali tématu fibrózní hyperplazie čelistních kostí, HPV karcinomu dutiny ústní, terapie karcinomů rtu, poruchy funkce štítné žlázy po radioterapii hlavy a krku a progresse nádorového onemocnění po radioterapii. Po krátké přestávce přednášející informovali o plazmocytomu a chondrosarkomu v oblasti temporomandibulárního kloubu, o výskytu Ewingova sarkomu, angiosarkomu dolní čelisti a systémové fotodynamické terapii nádorových duplicit v laryngu. Tyto kazuistiky měly příznivý ohlas a vyvolaly živou diskuzi.

Ve druhém dni sympozia maxilofaciální chirurgové, otorinolaryngologové, plastičtí chirurgové a stomatologové přednesli sdělení o teratomech v oblasti hlavy

a obličej, nádorech slinných žláz, pilomatrixomu v diferenciální diagnostice nádorů příušní žlázy u dětí, maligních transformacích atypického postižení ústní sliznice a raritních infekčních komplikací operační rány v maxilofrontální krajině. Po přestávce následovaly prezentace o gigantickém névocelulárním névu v obličejí, konzervativní terapii benigních kostních nádorů, ameloblastomu a eosinofilním granulomu.

Součástí sympozia byl i společenský večer, který se konal v olomouckém hotelu Flora. Příjemného posezení využili účastníci sjezdu k debatám na odborná témata, relaxaci a zajímavému gastronomickému zážitku.

Poděkování patří nejen pořadatelům, ale také sponzorům z řad farmaceutických firem a výrobců zdravotnické techniky.

**MUDr. Karin Chytilová, Ph.D.**

Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie FN  
a LF UP

I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc  
e-mail: [Karin.Chytilova@seznam.cz](mailto:Karin.Chytilova@seznam.cz)

## SNOWDERM 2013 aneb zimní setkání sekce mladých dermatovenerologů ČDS ČLS JEP

Počátky, 9. až 10. února 2013

Dne 9. až 10. února 2013 proběhl již 5. ročník zimního setkání sekce mladých dermatovenerologů ČDS ČLS JEP, a to opět v Počátkách v rezortu Svatá Kateřina. Setkání by se nemohlo uskutečnit bez pomoci firmy Bioderma, již tradičního partnera mladých dermatovenerologů. Zúčastnilo se na 70 mladých kolegů, což byla i maximální kapacita akce. Důkazem, že akce je velmi kvalitní a oblíbená, bylo, že letos byla kapacita pro maximální počet přihlášených velmi rychle naplněna. Odborný program začal v 10 hodin. První přednášku měla MUDr. M. Arenbergerová, která mluvila o antiagingu, který je velmi aktuálním tématem v dermatologii a patří zároveň i k atestačním otázkám. Pokračoval MUDr. Jiří Ettler, který měl za úkol přednášet velmi složitou problematiku porfyrií. Po velmi úspěšné přednášce pokračoval prof. Petr Arenberger s tématem zevní terapie, po které lze konstatovat, že ostatní obory musí

závidět naši možnost používat nejen vnitřní, ale i zevní léčbu. Překvapením odborného programu byla přednáška PhDr. M. Kadlčíka ohledně efektivní komunikace. Všichni víme velmi dobře, jak složitá komunikace bývá někdy mezi lidmi (ať mezi přáteli, lékařem – pacientem nebo lékařem – lékařem). Následovalo sdělení pana doc. Ettlera o exogenních fotodermatózách, MUDr. H. Kristlové o erytrodemii a odborný program uzavřela velmi zajímavá kazuistika MUDr. J. Šternberského z FN Olomouc.

Po ukončení odborného programu začala neméně zajímavá část setkání – doprovodný program. Kolegové měli možnost využít wellnessové procedury, které nabízí rezort Svatá Kateřina, a zúčastnit se sportovních aktivit, jako je např. zumba nebo spinning. Ve večerních hodinách se konalo bruslení na zamrzlém rybníku pod příjemným umělým osvětlením s hudbou a s doprovodem svařeného vína.

Všichni jsme byli nadšeni z úspěšného setkání, jak z pohledu odborného, ale i odpočinkového, a shodli jsme se, že se budeme moc těšit na pokračování této již tradiční akce.



**MUDr. Spyridon Gkalpakiotis, PhD.**

předseda sekce mladých dermatovenerologů ČDS ČLS JEP  
Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV  
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10  
e-mail: spyros@centrum.cz

## Biochemická a molekulárně biologická vyšetření v onkologii – zpráva o pracovní konferenci

Olomouc, 13. února 2013

Dějištěm akce byla 13. února 2013 velká posluchárna Teoretických ústavů LF UP v Olomouci. Jednalo se v pořadí již o 38. olomouckou konferenci tohoto typu, jak je po více než 12 let pořádá Oddělení klinické biochemie Fakultní nemocnice v Olomouci ve spolupráci s OS ČLK, společností SEKK, s.r.o., a pod záštitou České společnosti klinické biochemie ČLS JEP.

Podobně zaměřené odborné setkání se v Olomouci uskutečnilo před 2 roky, a to ve spolupráci s Laboratoří imunochemické diagnostiky Oddělení nukleární medicíny

FN Plzeň. Tehdy byly středem zájmu některé nové metody v radiodiagnostice nádorů, imunoanalytické laboratorní metody, výzkum nových nádorových markerů a kontrola kvality jejich stanovení, screening kolorektálních nádorů, diagnostika karcinomu ovaria a terapeutické monitorování tyrosin-kinasových inhibitorů.

V záhlaví programu nynější konference stálo, že akce je tentokrát orientována na laboratorní diagnostiku vybraných hematookologických onemocnění, na molekulárně biologické metody v onkologické diagnostice, na monito-

rování léčby některých nádorů, na způsoby využití klasických i nových onkomarkerů a na ukládání a zpracování dat onkologicky nemocných osob.

Konferenci zahájil a účastníky za všechny pořadatele přivítal doc. MUDr. P. Schneiderka, CSc., emeritní vedoucí OKB FN Olomouc. Ve svém krátkém vystoupení zdůraznil všeobecně uznávané směry vývoje laboratorní medicíny v několika nejbližších letech. Za jednoznačnou se dnes považuje nutnost podpory aktuálních trendů medicíny: personalizace, prevence, prognostiky a participace, tzv. principu 4P. Tradiční diagnostika se bude v nejbližší budoucnosti rozvíjet jak v laboratořích, tak v režimu point-of-care (POCT). Kromě důrazu na zvyšování kvality budou pokračovat snahy o standardizaci a harmonizaci metod. Dále se předpokládá větší uplatnění farmakogenomiky, rozšíření způsobů a druhů sebekontroly pacientů u chronických chorob a větší podíl sdružených vyšetření (companion diagnostics). Doc. Schneiderka poukázal na skutečnost, že i řada příspěvků na dnešní konferenci je již orientována v tomto duchu.

Na programu konference potom bylo celkem devět přednášek a většina z nich byla doprovázena výjimečně bohatou diskuzí. Úvodní obsírnější sdělení o významu laboratorních vyšetření pro onkologii přednesl prof. MUDr. B. Melichar, Ph.D., přednosta Onkologické kliniky LFUP a FN v Olomouci. Profesor Melichar je mj. členem redakční rady světově významného odborného periodika *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (ve zkratce CCLM) vydávaného nakladatelstvím Walter de Gruyter, GmbH, v Berlíně. CCLM je oficiálním časopisem Mezinárodní federace klinické chemie a laboratorní medicíny (IFCC) a Evropské federace klinické chemie a laboratorní medicíny (EFLM). K 50. výročí tohoto časopisu vyšlo jeho první letošní číslo a v něm publikuje prof. Melichar článek „Laboratory medicine and medical oncology: the tale of two cinderellas“, který se svým obsahem shoduje s tématem jeho sdělení na naší konferenci.

Moderování zbývajících dvou přednášek prvního dopoledního bloku se ujal doc. RNDr. T. Adam, Ph.D., vedoucí OKB FN Olomouc. Autorkou prvního z těchto sdělení byla MUDr. B. Mohelníková-Duchoňová a zevrubně se v něm zabývala molekulární biologií karcinomu pankreatu. Autorem druhého příspěvku na téma „Nové možnosti cílené léčby v onkologii“ byl MUDr. D. Vrána, který se však pro nemoc nemohl akce osobně zúčastnit, a jeho sdělení zasvěceně přednesl prof. Melichar.

Po krátké pauze následoval druhý blok přednášek, jenž obsahoval tři sdělení z oblasti hematookologie. RNDr. M. Divoká, Ph.D., a spolupracovníci z Hematoonkologické kliniky LFUP a FN Olomouc referovali o molekulárně genetických metodách pro diagnostiku a monitorování léčby tyrosinkinázovými inhibitory. Následovalo sdělení Mgr. J. Juráňové a spolupracovník z téže kliniky, které bylo přehledným souhrnem mikroskopického hodnocení morfolgie buněk u vybraných hematologických malignit. Třetí sdělení tohoto bloku prezentoval dr. M. Novák a informoval v něm o práci kolektivu autorů z Hematoonkologické kliniky a III. Interní kliniky LFUP a FN Olomouc na téma multiparametrické cytometrie v diagnostice monoklonálních gamapatií a mnohočetného myelomu.

Poslední blok přednášek po přestávce byl také poznamenán absencí. MUDr. M. Nekulová, CSc., z OKL Masarykova onkologického ústavu v Brně onemocněla, a proto nemohla osobně prezentovat sdělení své autorského kolektivu s názvem „Jak využíváme vyšetření nádorových markerů“. Jejich příspěvek se ovšem vyskytuje na společném CD ROM. Druhé sdělení v tomto bloku bylo věnováno významu správné detekce HER2 pro kli-

nickou praxi. Přednesla ho brilantním způsobem MUDr. O. Bálková (Roche Diagnostics, s.r.o.), která je také autorkou stejnojmenného článku publikovaného v časopisu *Labor Aktuell*.

Tématem posledního sdělení pracovního dne byla informace o systému pro zpracování a vyhodnocování dat onkologicky nemocných. Autorem byl a sdělení prezentoval ing. M. Blaha z Institutu biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity v Brně, který na tomto systému spolu s dalšími odborníky a onkology aktuálně pracuje.

Vesvém závěrečném slovu doc. Schneiderka konstatoval, že míra a rychlost změn v zaměření, složení, poskytování a použití laboratorních vyšetření nebyly nikdy větší než dnes. Požadavky na služby laboratoří i u nás strmě stoupají a to všechno se odehrává v období velkých finančních tlaků na zdravotní péči. Za této situace musí laboratoře pracovat nejen kvalitně a klinicky efektivně, ale i racionálně a rentabilně. Metodou volby se jeví být aplikace principů „přidané hodnoty“. Přidáním hodnoty se myslí průběžná (spolu)práce laboratoře s uživateli jejích služeb a poskytovateli zdravotní péče, která zajišťuje, že veškeré činnosti laboratoře jsou postaveny na bázi nejlepších současných znalostí a moderních technologií, jsou podloženy důkazy, jsou rentabilní, umožňují dosahování lepších klinických výsledků, přispívají k vyšší bezpečnosti pacienta a jsou srozumitelné žadatelům, pacientům i širší veřejnosti. Za naplnění těchto cílů odpovídají jak vedoucí činitelé oboru, tak řadové pracovníci jednotlivých laboratoří. O principu „přidané hodnoty“ píše G. H. Beastall v prvním letošním čísle časopisu CCLM a referuje se o něm také na stránkách bulletinu FONS 1/2013, s. 4–6.

Nakonec doc. Schneiderka poděkoval přednášejícím, všem účastníkům a v neposlední řadě také pořadatelům a svým spolupracovníkům, kteří akci připravovali. Pozval všechny přítomné i na další olomoucký pracovní den s tématem *Kardiologická laboratorní vyšetření*, který se bude na stejném místě konat 22. května 2013 (viz [www.cskb.cz](http://www.cskb.cz) a [www.sekk.cz](http://www.sekk.cz)).

Pracovní konference se zúčastnilo přes 80 zájemců, převážně z moravských regionů. Všichni obdrželi – jako obvykle – program a CD ROM s nahranými prezentacemi. Pořadatelé přichystali drobné občerstvení a v příjemném prostředí předšálí a rekonstruované vstupní haly Teoretických ústavů LFUP měli účastníci dostatek příležitostí k vzájemnému poznání, přátelskému setkávání a odborným diskuzím.

**doc. MUDr. Petr Schneiderka, CSc.**

Katedra biomedicínských oborů LF, Ostravská univerzita  
Syllabova 19, 703 00 Ostrava-Záhřeb  
e-mail: [petr.schneiderka@fnol.cz](mailto:petr.schneiderka@fnol.cz)



# Spolek lékařů českých v Praze pořádá v dubnu, květnu a červnu 2013 pravidelné přednáškové večery s diskuzí

Začátek vždy v 17 hodin v Lékařském domě v Praze 2, Sokolská 31.

## DNE 29. DUBNA 2013

Přednáškový večer Revmatologického ústavu Praha  
Přednosta: prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.

### Lenochův večer

Systémová onemocnění pojiva

Koordinátor: prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.

1. K. Pavelka: Úvod (5 min)
2. J. Vencovský: Idiopatické zánětlivé myopatie (15 min)
3. R. Bečvář: Systémová sklerodermie (15 min)
4. M. Olejárová: Systémový lupus erytematoses (15 min)
5. J. Závada: Antifosfolipidový syndrom (15 min)
6. K. Pavelka: Polymyalgia rheumatica a temporální arteritida (15 min)

Diskuze

## DNE 6. KVĚTNA 2013

Přednáškový večer Kliniky nefrologie IKEM  
Přednosta: prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

### Brodův večer

Koordinátor: prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

1. O. Viklický, V. Teplan: Úvod (5 min)
2. V. Teplan: Metabolické sledování nemocných po transplantaci ledviny (10 min)
3. B. Řepová: Těhotenství po transplantaci ledviny (10 min)
4. S. Rajnochová Bloudíčková: Řetězová transplantace a ABO inkompatibilní transplantace ledviny (10 min)
5. V. Hanzal: Bioptické nálezy na Klinice nefrologie IKEM (10 min)
6. J. Štěpánková: Indikace k parathyreoidektomii u nemocných s chronickým onemocněním ledvin (10 min)
7. A. Paříková: Peritoneální dialýza na Klinice nefrologie IKEM (10 min)

Diskuze

## DNE 13. KVĚTNA 2013

Přednáškový večer Ústavu biochemie a experimentální onkologie 1. LF UK  
Přednosta: prof. MUDr. Aleksi Šedo, DrSc.

### Purkyňův večer

Večer biochemické onkologie

Koordinátor: prof. MUDr. Aleksi Šedo, DrSc.

1. A. Šedo: Úvod (5 min)
2. E. Křepela: Apoptosom – ústřední signalosom programované smrti nádorových buněk (11 min)

3. P. Bušek, L. Šromová, M. Hilšer, E. Balážiová, I. Vomelová, E. Fejfarová, J. Trylčová, E. Křepela, A. Šedo: Dipeptidylpeptidáza IV: multifunkční enzym významný nejen v diabetologii (11 min)
  4. J. Borovanský: Vlastnosti melanosomů a jejich využití v diagnostice a terapii melanomu (11 min)
  5. P. Pohlreich, J. Stříbrná, M. Janatová, J. Soukupová, P. Kleiblová, J. Hojný, F. Lhota, J. Ševčík, Z. Kleibl: Analýza genetické predispozice vzniku karcinomu prsu (11 min)
  6. Z. Kleibl, F. Lhota, M. Janatová, P. Kleiblová, J. Ševčík, J. Stříbrná, J. Soukupová, J. Hojný, P. Pohlreich: Cílené exomové sekvenování v identifikaci nových nádorových predispozičních genů (11 min)
- Diskuze

## DNE 20. KVĚTNA 2013

Přednáškový večer Chirurgické kliniky 3. LF UK a FNKV  
Přednosta: prof. MUDr. Robert Gürlich, CSc., společně s: Radiodiagnostickou klinikou 3. LF UK a FNKV, Praha  
Klinikou plastické chirurgie 3. LF UK a FNKV, Praha  
Radioterapeutickou a onkologickou klinikou 3. LF UK a FNKV, Praha

### Polákův večer

Současná problematika nádorového onemocnění prsu – mezioborová spolupráce

Koordinátor: prof. MUDr. Robert Gürlich, CSc.

1. R. Gürlich: Úvod (5 min)
2. T. Vedral: Mammologická poradna chirurgické kliniky jako součást péče o pacientky s nádorovým onemocněním prsu (10 min)
3. T. Vedral, F. Fornůsek, L. Večeřová: Úskalí nehmavných lézí prsu z pohledu chirurga – kazuistiky (10 min)
4. L. Večeřová, G. Zemanová: Miniinvasivní výkony v mamodiagnostice (10 min)
5. A. Nejedlý: Možnosti rekonstrukce prsu po mastektomii (10 min)
6. M. Brychta: Karcinom prsu v mladém věku – kazuistiky (10 min)

Diskuze

## DNE 27. KVĚTNA 2013

Přednáškový večer IV. interní kliniky  
1. LF UK a VFN, Praha  
Přednosta: prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc.

### Prusíkův večer

Intestinální selhání

Koordinátor: prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc.

1. A. Žák: Úvod (5 min)



2. F. Novák: Akutní intestinální selhání jako součást multi-organové dysfunkce u kriticky nemocných (10 min)
  3. O. Šafránek: Metabolická péče v prevenci komplikací syndromu krátkého střeva (10 min)
  4. H. Petrášková: Realimentační syndrom a minerálová substituce (10 min)
  5. E. Meisnerová: Domácí parenterální výživa (15 min)
- Diskuze
3. P. Stanko, T. Szórád, A. Mrázová, B. Pírková, J. Vodrážka: Naše zkušenosti s diodovým laserem v stomatologické praxi (15 min)
  4. J. Mračna, P. Stanko, J. Vojtašák: Využitie kostných kmeňových buniek v dentálnej implantológii (15 min)
- Diskuze

### DNE 3. ČERVNA 2013

Přednáškový večer Spolku slovenských lékařů Bratislava  
Předseda: prof. MUDr. Igor Riečanský, CSc.

### 15. večer Spolku slovenských lékařů Bratislava

Novšie aspekty a metodiky v zubnom lekárstve  
Koordínátor: doc. MUDr. Peter Stanko, Ph.D.

1. V. Javorka, B. Novák: Je parodontitída len lokálnym ústnym ochorením? (15 min)
2. J. Lysý, B. Suchancová: Etiológia a možnosti prevencie čelustno-ortopedických anomálií (15 min)

Akce jsou zařazeny do systému celoživotního vzdělávání ve smyslu SP ČLK č. 16/2007 (2 kredity), KVVOPZ ve smyslu vyhlášky č. 4/2010 Sb. (1 kredit). Přednášky jsou zařazeny jako nepovinný předmět pro studující 1. lékařské fakulty UK Praha (B02095). Aktivní účast je hodnocena dle příslušných předpisů.

**prof. MUDr. Miloš Grim, DrSc.**

vědecký sekretář

**prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.**

předseda

## Prof. MUDr. Pavel Barták, CSc.

\*9. září 1927 †4. února 2013

### MOTTO: „PANE PROFESORE, BUDETE BOHATÝ ČLOVĚK.“



S panem profesorem Bartákem jsme na začátku devadesátých let 20. století cestovali po Evropě i po jiných kontinentech dost často. Mezi zahraničními kolegy byl Pavel Barták znám na jedné straně jako člověk, který se nebál zdůraznit, že pochází ze socialismem zbláznělé středoevropské země a že nemá peněz na rozhovory, a na druhé straně při různých příležitostech, které byly velmi časté, upozorňoval na to, že je starší člověk a že není jisté, jestli se ještě dožije příštího roku. Na jednom z kongresů v americkém Chicagu jsme se setkali s německým kolegou, původem Maďarem, který se jmenoval Fodor. Ten, když opakovaně během rozhovoru zaslechl, že pan profesor, očividně ve velmi dobré fyzické i psychické kondici, stále připouští možnost blížící se smrti, přispěl radou na zbohatnutí. „Pane profesore“, říkal, „já vám teď poradím, jak se rychle stanete bohatým člověkem. Kupte si kasičku a jakmile zase někdy přistě připustíte, že byste mohl brzo umřít, hodíte do kasičky jeden dolar. A jak vás tak poslouchám, bude z vás brzo velmi bohatý člověk.“

Kdykoliv jsme pak spolu po návratu z Ameriky hovořili, vždycky se našla alespoň jedna příležitost, kdy jsem mu mohl říct: „Pavle, tohle je jasnej dolar.“ Stejně tak byl za dolar, ale klidně mohl být i za dva, jeho nápad, poslat mi kolem roku 1995 svůj kvalitně vypracovaný nekrolog, abych s ním neměl práci, až přijde „ta vhodná chvíle“. Tak jsme se těmi dolary bavili celých posledních 20 let, naposled ještě letos v lednu. Byla to už taková naše společná rutina a ani mne a určitě ani Pavla napadlo, že tentokrát je to opravdu naposledy.

Prof. MUDr. Pavel Barták, CSc., dermatovenerolog, bývalý vedoucí Dermatovenerologické katedry IPVZ a přednost Dermatovenerologické kliniky 2. lékařské fakulty Karlovy univerzity v Praze, vědecký pracovník Centra elektronové mikroskopie Státního zdravotního ústavu a profesor Dermatovenerologické kliniky 3. lékařské fakulty Karlovy univerzity v Praze zemřel 4. února 2013 ve věku 85 let.

Narodil se v roce 1927 v Praze, kde po absolvování reálného gymnázia a fakulty všeobecného lékařství Karlovy univerzity v Praze nastoupil jako sekundář na 1. zubní kliniku profesora Kostečky. Současně po večerech chodil na patologickou anatomii docenta Stolze ve vinohradské nemocnici, kde ho asistent dr. Jiříčka naučil patohistologii. Na zubní klinice tyto zkušenosti uplatnil při zakládání histologické sbírky.

## OSOBNÍ ZPRÁVY

V roce 1952 byl povolán do základní vojenské služby a po jejím skončení pracoval do roku 1958 jako asistent profesora MUDr. Fingerlanda v patologicko-anatomickém ústavu Vojenské lékařské akademie v Hradci Králové a po atestaci jako klinický patolog přešel na dermatovenerologickou kliniku profesora MUDr. B. Janouška. K práci u profesora Fingerlanda totiž patřilo i odečítání biopsií, mimo jiné také pro dermatovenerologickou kliniku. Tam později ve sklepě vybudoval histologickou laboratoř. Musel se naučit dermatologii a nakonec ke své atestaci z patologie přidal také první a druhou atestaci z dermatovenerologie. Tak pronikl mezi dermatology a ve třiašedesátém roce přešel na dermatovenerologickou kliniku Lékařské fakulty hygienické UK a Fakultní nemocnice na Vinohradech v Praze 10. V tomto období vedle řady menších publikací a zpráv publikoval dvě, které byly oceněny i ve světě. Byla to kandidátská práce Erythema nodosum a habilitační práce o kožních vaskulitidách. Pracoval jako asistent, v roce 1968 se habilitoval, a stal se tak nejmladším docentem v republice. Od roku 1969 vykonával funkci zastupujícího přednosty dermatovenerologické kliniky LFH UK v Praze 10.

Angličtí kolegové za ním přišli s nabídkou stáže v londýnském St. John's Hospital. Pozval ho přednosta kliniky profesor Calnan. V květnu 1967 pak odjel do Anglie, ale po půl roce se musel vrátit, protože mu umíral otec. V roce 1968 opět odjel do Londýna i s rodinou, ale po dlouhých úvahách se na podzim 1969 vrátili domů.

Při politických prověrkách v roce 1971 byl prof. Barták propuštěn z fakulty a bylo mu zakázáno vyučovat, publikovat a vědecky pracovat. V letech 1971–1979 směl pracovat pouze jako ambulantní dermatovenerolog na periferii Prahy.

V roce 1979 si ho vyžádal profesor MUDr. J. Konopík, vedoucí Laboratoře pro výzkum metabolismu kůže, aby pro něho zpracoval vědeckou studii o účinku ultracentrifugace na kožní struktury. Začal u něj s kolegy imunologický výzkum, který byl pokračováním práce z Anglie. Zkoumali Langerhansovy buňky a celulární imunitu vůbec.

Za 4 roky výzkum úspěšně dokončil a byl z laboratoře propuštěn. Nastoupil do Ústavu hematologie, kde ho zařa-

dili jako morfologa s tím, že se naučí hematologii a bude mít na starosti referenční laboratoř pro celou republiku. V té době mu těžce onemocněla matka, o kterou se musel starat, a pak začal umírat i jeho syn. V té době se proto rozhodl opět odejít na obvod. Paralelně ale pokračoval ve vědecké práci na elektronovém mikroskopu.

V roce 1990 stal vedoucím katedry dermatovenerologie IPVZ a přednostou dermatovenerologické kliniky 2. LF UK. V roce 1993 byl jmenován profesorem pro obor dermatovenerologie. V roce 1995 odešel do důchodu, ale pokračoval dále ve vědecké práci v elektronmikroskopické laboratoři SZÚ i na Dermatovenerologické klinice 3. LF UK jako učitel a přísný, ale spravedlivý examinátor.

Až do své smrti byl členem redakčních rad několika časopisů včetně nejstaršího českého odborného periodika Časopisu lékařů českých, publikoval ve vědeckých časopisech doma i v zahraničí a psal odborné statě do denního tisku. Je autorem zhruba 500 přednášek, má přes 200 českých i zahraničních publikací. V posledních 3 letech byl trvale upoután na lůžko, ale po celou dobu a dokonce ještě den před skoncem intenzivně pracoval z domova. Nikdy ho neopustil smysl pro humor. Když jsem mu před necelým rokem posílal e-mailem k nahlédnutí článek, který jsem o něm napsal do Časopisu lékařů českých k jeho 85. narozeninám, obratem mi poděkoval a nezapomněl mi slíbit, že on také něco zase napíše o mně, až mi bude 85 let.

Zemřel doma ve spánku v noci na 4. února 2013. Poslední rozloučení s ním se konalo ve středu 13. února 2013 ve 14 hodin ve Velké obřadní síni krematoria v Praze 10 – Strašnicích.

Za žáky a spolupracovníky

**prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc, MBA**  
přednosta Dermatovenerologické kliniky  
3. LF UK a FNKV a předseda České  
dermatovenerologické společnosti ČLS JEP

## Zemřel farmakolog a člen redakční rady Časopisu lékařů českých MUDr. Norbert Gaier, CSc.

Dne 7. února 2013, krátce po dovršení 70 let, náhle zemřel odborný asistent Farmakologického ústavu 1. LF UK a VFN v Praze MUDr. Norbert Gaier, CSc.

Norbert Gaier nastoupil na Farmakologický ústav FVL UK v Praze po promoci v roce 1967 a práci zde věnoval celý profesní život. Do jeho dlouholetého působení v oboru se promítá vývoj farmakologie posledních desetiletí. V týmu pracovníků vedeném prof. MUDr. Maxem Wenkem, DrSc.



se zapojil do studia interakčních mechanismů látek ovlivňujících vegetativní nervový systém. Spolu s doc. MUDr. Miroslavem Mrázem, DrSc., uveřejnili výsledky práce o vlivu působků vegetativního nervového systému u inbredních potkanů s hypertenzí. Kandidátskou dizertaci „Studie utero-relaxačních a kardiologických účinků především beta-sympatomimetik“ obhájil v roce 1987. Později, ve skupině prof. dr. Hassana Farghali, DrSc., spolupracoval při studiu signálních buněčných mechanismů v hepatocytech a adipocytech. Do této oblasti se řadí jeho práce zabývající se oxidem dusnatým působícím jako signální mechanismus v kardiovaskulárním

a nervovém systému i v mnoha dalších biologických systémech a funkcích organismu. Zaujaly ho též nové směry výzkumu, týkající se farmakologického a klinického přínosu aktivátorů sirtuinu 1 (SIRT 1) při oxidativním poškození. Význam této výzkumné oblasti shrnul v roce 2012 v tomto časopisu (Čas. Lék. čes. 2012; 151: 187–189).

Ve Farmakologickém ústavu 1. LF UK a VFN v Praze se MUDr. Norbert Gaier, CSc., podílel na pregraduální výuce studentů stomatology i lékařství. Byl vedoucím autorem opakovaně vydávaných „Cvičení a testů z farmakologie“ a samostatných kapitol v řadě skript a učebnic pro mediky. Ve své pedagogické činnosti si získal respekt řady studentů, ale i v kruzích odborné veřejnosti při postgraduálním vzdělávání.

Aktivně se účastnil života fakulty i jako opakovaně zvolený člen Akademického senátu. Mimo fakultu působil

zejména, když několik let řídil Komisi pro fytofarmaka a homeopatika a vytvořil základ pro regulaci těchto látek. Neméně záslužná byla i jeho mnohaletá činnost v redakční radě Časopisu lékařů českých.

V panu asistentu Norbertu Gaierovi, CSc., ztrácí 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze významného odborníka a uznávaného vysokoškolského učitele. V osobě zesnulého odešel z našeho středu charakterní a pracovitý člověk a milý kolega.

Čest jeho památce!

Jménem spolupracovníků

**prof. MUDr. František Perlík, DrSc.**  
Farmakologický ústav 1. LF UK a VFN

*Redakce Časopisu lékařů českých se připojuje k projevům lítosti nad úmrtím pana profesora Pavla Bartáka a pana doktora Norberta Gaiera, kteří byli dlouholetými členy redakční rady časopisu a významným podílem přispívali k jeho chodu.*

## Dr. Alexander Schirger — Rochester

Dr. Alexander Schirger, age 87, passed away on Thursday Feb. 14, 2013, at Saint Marys Hospital on the feast day of Sts. Cyril and Methodius, patron saints of the Slavic peoples.

He was born on October 3, 1925 in Prague, Czechoslovakia to Alexius and Anna Schirger. He graduated from the Faculty of Medicine, Charles University, Prague in 1950. Dr. Schirger immigrated to the United States in 1951 and in 1953 began his career with the Mayo Clinic, eventually practicing in Vascular Medicine until his retirement in 2004.

On Aug. 7, 1965, after 14 years of having been separated by the communist government of Czechoslovakia, he was reunited with and married Milada Kloubkova, of Prague, Czechoslovakia, at St. Augustine's Church in St. Cloud, Minn.

During his career, he served as President of the International Union of Angiology. Care for his patients was a priority for him, and many of his patients became life-long friends. Additionally, he loved to help young people develop their talents and careers. In particular, he was happy to have the opportunity to help Czech and Slovak medical students and residents, providing clinical and research educational opportunities. He was honored with the Tomas Masaryk award for his service to the Czech and Slovak people. Dr. Schirger was a longtime member of St. John the Evangelist



Catholic Church. His faith in, and love for Christ translated into loving service to family, friends, patients and anyone in need.

He is survived by his wife Milada, his son John (Zita) Schirger, of Rochester, his daughter Annie (John) Mitchell, of Omaha, four grandchildren Mary Jo, Rosie, Nathan, Christopher, a brother-in-law, Jan Kloubek, of Prague, a niece, Lucie (Simon) Thomas and their children Sophie and Daniel, of Plano, Texas, and cousins Franta and Honsa Stach, of Prague.

He is preceded in death by his parents, a sister-in-law, Olga Kloubkova, and an uncle, Dr. Anthony (Mary) Novotny.

The Funeral Mass will be held at 10:30 a.m. on Tuesday, at St. John the Evangelist Catholic Church, 11 Fourth Ave. S.W. Visitation will be held from 5 to 8 p.m. on Monday at the River Park Chapel at Macken Funeral Home and one hour prior to services at the church. Burial will be in Calvary Cemetery.

Memorials are preferred to St. John the Evangelist Catholic Church in Rochester, Holy Name School in Omaha, and Trinity School at River Ridge in Eagan, Minn.

Macken Funeral Home is handling the arrangements and online condolences are welcome at <http://www.mackenfuneralhome.com/>.

**Dolores Moore**  
Emeritus Staff Center  
PL N-10, Rm 1014

## Prof. MUDr. Vlastimil Víšek, DrSc. \*19. srpen 1928 †28. leden 2013

S pocity zármutku si dovoluujeme sdělit, že dne 28. ledna 2013 náhle zemřel profesor vnitřního lékařství a bývalý děkan Lékařské fakulty hygienické, dnešní 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze pan prof. MUDr. Vlastimil Víšek, DrSc.

Narodil se 19. srpna 1928 v Čáslavi. Po studiu na reálném gymnáziu v Turnově a promoci na Lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze v roce 1953 nastoupil jako sekundární lékař na interní oddělení nemocnice v Turnově. Zde pracoval s výjimkou 2 let základní vojenské služby až do roku 1960 a získal rozsáhlé zkušenosti z praktické medicíny. V roce 1960 byl přijat na místo odborného asistenta na I. interní kliniku tehdejší Lékařské fakulty hygienické, vedené věhlasným kardiologem prof. MUDr. Vratislavem Jonášem. Na této klinice z pověření prof. Jonáše zřídil diagnostickou radioizotopovou laboratoř. Kandidátskou dizertační práci obhájil v roce 1964, habilitován byl před vědeckou radou LFH UK v roce 1967 a v roce 1972 byl po předchozí úspěšné obhajobě doktorské dizertační práce jmenován řádným profesorem pro obor patologie a terapie nemocí vnitřních.

Dne 1. října 1970 přešel na II. interní kliniku do funkce jejího přednosty. Jejím stěžejním úsekem bylo kardiologické pracoviště, které zahrnovalo kompletně vybavenou a fungující koronární jednotku včetně u nás prioritní tzv. mobilní koronární jednotky. Na klinice pod vedením prof. Víška vznikla i první jednotka intenzivní metabolické péče v tehdejší Československu. Pan profesor Víšek rád a dobře učil, studenti rádi chodili na výuku s ním, obětavě učil i zdravotní sestry. Byl vlídným šéfem, který dokázal dobře rozpoznat a podporovat lidi, o nichž byl přesvědčen, že jsou schopni něco dokázat. Řadu let se obětavě staral o svou těžce nemocnou manželku, radoval se ze svého syna a vnoučat.

Prof. Vlastimil Víšek byl autorem nebo spoluautorem 230 odborných a vědeckých publikací včetně řady monografií

a učebnic pro lékařské fakulty a střední zdravotnické školy z oboru vnitřního lékařství a intenzivní péče, kardiologie. Kromě České kardiologické společnosti byl čestným členem i České internistické společnosti a Bulharské kardiologické společnosti.

Do důchodu odešel prof. Víšek 31. srpna 1993. Ani poté nezahálel. Pracoval jako interní konziliář, věnoval se přípravě učebnic Vnitřního lékařství pro střední zdravotnické školy, přeložil čtyři odborné monografie z němčiny. V roce 2000 mu byla jako účastníkovi bojů na konci války udělena Pamětní medaile 55. výročí konce 2. světové války za účast v boji za osvobození v letech 1939–1945.

V oboru kardiologie patřil k nesmírně vzdělaným klinikům s obrovskou zkušeností. Projevovalo se to například při velkých vizitách, kdy jeho znalosti diferenciatní diagnostiky i podrobného fyzikálního vyšetřování byly pověstné.

V letech 1975–1990 vykonával funkci děkana Lékařské fakulty hygienické UK. V dobách normalizace se snažil, aby fakulta procházela bez obtíží dilematy tehdejších let. Konflikty se snažil řešit klidně a smírně.

S panem profesorem Víškem odchází příslušník generace narozené v polovině trvání první republiky, který dospívání prožil v období nacistické okupace, poté dobu 40 let komunismu a konečně i období po roce 1989. Byla to období zkoušek jak pro jednotlivce, tak pro instituce. Podle názoru velké většiny těch, kteří si pana profesora Víška pamatují ve funkcích děkana fakulty i přednosty kliniky, se jich zhostil s noblesou i klidem.

Čest jeho památce.

**prof. MUDr. Michal Anděl, CSc.**  
děkan 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy

### PARAMAGNETICKÁ REZONANCE V DIAGNOSTICE MELANOMU

Malignant melanoma je nádor charakterizovaný nekontrolovanou proliferací melanocytů v kůži nebo i v oku. Jeho výskyt každý rok roste. Stále jsou hledány lepší metody jeho diagnózy. V předešlé studii byly demonstrovány jednorázové studie pro mapování volných radikálů melaninového pigmentu za použití elektronové paramagnetické rezonance (EPR). Dále bylo demonstrováno, že X-Band (9 GHz) EPR spektrometrie je metoda přesná pro určení růstové fáze pigmentového nádoru. Účelem

této studie bylo zjistit schopnost EPR zobrazení pro lokalizaci melaninového pigmentu uvnitř melaninových fantomů, modelů B16 a resekovaného lidského melanomu. Ukazuje se, že EPR umí poskytnout přesný obraz syntetického vzorku jak ve tvaru a velikosti, s chybami menšími než 10 %. Ve všech studiích záleží na koncentraci melaninu, která je úměrná růstové fázi nádoru a následně to-noise ratio (SNR) poskytnuté intenzitou signálu (SNR) poskytovaného signální intenzitou EPR. To vedlo k operačnímu

konceptu, který uvažuje SNR a interference s ostatními signály, aby bylo možné určit EPR zobrazení.

#### Literatura:

**Godechal Q, et al.** Optimization of electron paramagnetic resonance imaging for visualization of human skin melanoma in various stages of invasion. *Experimental Dermatology* 2012; 21(5): 341–346.

**P. Barták**

Richard Rokyta, Miloslav Kršiak, Jiří Kozák (eds.)

## BOLEST

### Přepřepované, doplněné vydání

Praha: Tígris 2012, 747 s. ISBN: 978-80-87323-02-1

Když dá hlavy dohromady 76 renomovaných autorů pod taktovkou tří zkušených editorů, lze očekávat znamenitý výsledek. Tak se také stalo v případě algeziologického opusu, který má ve svém monumentálním výsledku 747 stran formátu A4 zajímavého čtení.

Heslo „bolest“ má již samo o sobě přitažlivost svou horovou příchutí; na své si zde ovšem přijde mnohem více racionální stránka čtenářovy zvědavosti. Osm kapitol poskytuje revue komplexního jevu, který prostupuje všechny oblasti medicíny; jevu, který se neméně pronikavě proplétá také celou filosofií lidské existence. Život bez bolesti je nemyslitelný a i kdyby byl teoreticky možný, byl by zahanbuující.

Již přehled terminologie s 19 názvy různých typů bolesti nás uvádí ze světa medicínského amatéra do říše členité vědy. Dovídáme se na 50 stranách, která bolest a proč je fyziologická, z jakých nociceptorů se vnímá a čím se tato transdukcce moduluje. Kromě tkáňové úrovně probíhá modulace centrální, hlavně cestou descendentního antinociceptivního systému. Opioidy, kanabinoidy, substance P, dopamin,  $\beta$ -endorfiny, neuropeptid Y, oxytocin, orexin, glutamát, serotonin jsou jen ukázkami z výčtu neuromodulátorů, účastnících se na stressových reakcích, tlumících bolest. Jejich sledování je předmětem početných animálních výzkumných modelů.

Pro farmakologii bolesti bylo vyhrazeno 65 stran. Obsahují popis periferní i centrální neurotransmise, výklad neopioidních i opioidních analgetik, se závislosti, tolerancí i antagonisty. Graf překvapivě udává, že analgetický účinek placebo převyšuje kodein a je shodný s tramadolem 50. Paracetamol překonává i tramadol 100. Ekvianalgetické dávky opioidů jsou v tabulce. Specifická a adjuvantní léčiva zahrnují antidepressiva, antikonvulziva, neuroleptika, benzodiazepiny, myorelaxancia, kortikosteroidy a další. Lokální anestetika a nakonec placebo uzavírají kapitolu.

Ve „Vyšetřování bolesti“ najde čtenář analogové škály verbální i non-verbální jakož i elektrofyziologickou algometrii. Stanovení psychologického profilu pacienta vede následně ke kognitivně behaviorální léčbě.

Pátá kapitola se věnuje typologii bolesti – akutní, neuropatické (periferní i centrální), viscerální (se subkapitolami jednotlivých viscerálních orgánů), fantomové a dalším. Neuropatie doprovází řada přehledných neuroanatomických schémat. Neúspěch či nedostatečný efekt zákroků na bederní páteři je předmětem kapitoly „Failed back surgery syndrome“. „Regionální komplexní bolestivý syndrom“ zpracovává

vegetativní a trofické dopady systémové dysregulace mikrocirkulační i kostní. Kapitoly bolesti stařecké a dětské znovu protínají předchozí obecně pojaté principy patofyziologie, diagnostiky, terapie farmakologické i behaviorální – se zřetelem ke specifickým věku a jeho empatickým nezbytnostem. Chirurg předkládá důležitou kapitolu „Hojení rány“ (kůže, kosti, zažívacího traktu).

Bolesti onkologické v kapitole VI. a bolesti orgánů v kapitole VII. (hrudník, břicho, rheumatismus, gynekologická oblast včetně porodu, hlava, kosti, bedra, orofaciální zóna s ohledem na ORL i zuby, mužská pánev) – jsou hlubokým a elegantním přehledem klinických přístupů k nejčastějším nozologickým jednotkám a jejich průvodním bolestem. Pokrývají 180 stran a klinik zde najde velkou část z podstaty svého oboru. Tyto kapitoly přináší plně dotaženou diferenciální diagnostiku, využití škál bolesti v praxi a návody k praktickému postupu. Obecné principy z kapitol předchozích se zde užitečně opakují a promítají do konkrétního postupu.

Poslední kapitola „Léčebných technik“ ukazuje nečekanou bohatost nových analgetických postupů: intervence nervových blokad s neurolyzou, přístupy do páteřního kanálu, k nervovým plexům i gangliím, programované neurostimulace, transkraniální magnetickou stimulaci a radiofrekvenční léčbu. Kapitoly těchto semikonzervativních přístupů uzavírají implantabilní porty pro aplikace venózní, arteriální, peritoneální, epidurální a intratekální. Následné kapitoly neurochirurgické řeší bolest trigeminu, periferních nervů i míšních kořenů. Po možnostech gamma nože následují přístupy rehabilitační od termického ovlivnění bolesti přes manuální léčbu a kineziterapii až po psychoterapii a akupunkturu. Závěrečný rejstřík má kolem 1200 hesel. Barevná i černobílá anatomická schémata, neuroradiologické nálezy, hojnost grafů a tabulek činí knihu velmi dobře srozumitelnou.

Popsaná encyklopedie bolesti je pokladem pro knihovnu každého lékaře. Nejen proto, že bolest jako taková je jedním z dominantních příznaků klinické medicíny, ale také proto, že předložené pojetí přináší pohledy do všech zákoutí diagnostiky a léčby prakticky ve všech odvětvích ambulancí i klinické práce. Tříbí vědomosti, umožňuje pochopení a podává vodítka ke konkrétní terapii. Spíše než k souvislému čtení lze očekávat její využití ad hoc ve chvílích bezradnosti. Velkolepé dílo!

**prof. MUDr. Pavel Kalvach, CSc**  
Neurologická klinika 3. LF a FNKV

# Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých

Časopis lékařů českých zpoplatňuje publikaci článků s dedikací grantového či jinak finančně podporovaného výzkumu a vývoje z veřejných zdrojů. Cena jedné tiskové strany v časopisu je 1800 Kč, včetně DPH a potřebnou částku lze čerpat z prostředků na tento výzkum.

Pokud si autor článku přeje uveřejnit dedikaci grantu, výzkumnému záměru apod. zašle na adresu: Nakladatelské a tiskové oddělení ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, k rukám Marcely Havlíkové (tel./fax: 224 266 226, e-mail: havlikova@cls.cz) písemnou objednávku k publikaci práce, kterou je možné stáhnout z [www.cls.cz](http://www.cls.cz) (sekretariát organizace, formuláře ke stažení, objednávka publikace – adresa: [http://www.cls.cz/dokumenty/objednavka\\_publicace.doc](http://www.cls.cz/dokumenty/objednavka_publicace.doc)). Částka bude fakturována ve fázi korektury a daňový doklad bude autorovi zaslán po zveřejnění článku. Rukopisy s dedikací bez objednávky budou sice redakcí posuzovány, ale autor bude upozorněn na nutnost zaslání objednávky publikace. Pokud ani pak ČLS JEP objednávku neobdrží, bude dedikace v korektuře vyškrtuta. Na stejné [www.cls.cz/dokumenty/prohlaseni\\_autoru.doc](http://www.cls.cz/dokumenty/prohlaseni_autoru.doc) naleznou autoři i prohlášení autorů, které podepsané všemi zúčastněnými autory zašlou na výše uvedenou adresu. Prohlášení autorů je třeba poslat ke každému odbornému příspěvku do časopisu.

## ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Je vydáván Českou lékařskou společností J. Ev. Purkyně. Je časopisem interdisciplinárním a přísně vědeckým, publikujícím přehledové články a původní vědecké práce ze všech oborů medicíny. Přináší rovněž informace z jednání, sjezdů, abstrakta, recenze nejnovějších knih, kapitoly z dějin medicíny, osobní zprávy, kazuistiky, články o pre- i postgraduálním vzdělávání lékařů, odpovědi na odborné dotazy čtenářů aj. Tyto Pokyny pro autory jsou v souladu s „Jednotnými požadavky na úpravu rukopisů určených k publikaci v lékařských a biologických časopisech“ (3. revize, 1988, Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals – publikovanými v plném překladu v Čas. Léč. čes. 2000; 139(1): 31.

## OBEČNÉ POŽADAVKY NA ÚPRAVU RUKOPISŮ

K publikaci v Časopisu lékařů českých může být přijat pouze příspěvek, který nebyl a nebude publikován v jiném časopisu. Výjimku tvoří pouze abstrakta vědeckých konferencí. Rukopisy zasílejte pouze v elektronické formě. Soubory větší než 5 Mb pošlete na adresu vedoucího redaktora (viz níže) na elektronickém nosiči. Text v elektronické podobě graficky neupravujte! Kromě emailové adresy korespondujícího autora uvádějte také telefonní číslo.

Při autorské korektuře není dovoleno měnit ani doplňovat text. Korektury vračejte obratem, nejpozději však do 8 dnů od data odeslání z redakce. Na pozdější autorské korektury nemůže být brán z časových důvodů zřetel.

## MÍRY, HMOTNOSTI, JEDNOTKY

Výsledky chemických, fyzikálních i klinických vyšetření se uvádějí v jednotkách SI normy (Système international d'Unités). Hodnoty pulzu, teploty a krevního tlaku je možné uvádět v konvenčních jednotkách.

## NÁZVY LÉČIV

U léčivých specialit je nutné vedle výrobního názvu uvést i generický název.

## ZKRATKY A SYMBOLY

Pokud je použita zkratka, musí před jejím prvním použitím v textu předcházet plný název. V nadpisu a souhrnu zkratky nepoužívejte. Na závěr příspěvku uveďte seznam zkratek s jejich vysvětlivkami v abecedním pořadí.

## TABULKY

Rozsáhlé tabulky přeplněné daty nebudou přijaty. Každá tabulka musí být opatřena popisem, vysvětlivkami a symboly statistického hodnocení. Odkaz na číslo tabulky musí být uvedeno na příslušném místě v textu.

## OBRAZOVÁ DOKUMENTACE

Obrázky, fotografie musí mít profesionální úroveň. Pěrovky, fotografie a výstupy z přístrojů přijímá redakce ve formátech tif, eps a jpg, grafy v programu Excel. Pokud jsou obrázky ve formátu jpg, je třeba užít velkého rozlišení (nejlépe kompresní poměr 10–12) z důvodů kvality. Názvy obrázkových souborů musí vycházet ze jména autora a čísla obrázku (např. Macekl.tif). Autor je povinen zbavit dokumentaci osobních iniciál pacienta. Odkaz na číslo obrázku (grafu) musí být uvedeno na příslušném místě v textu.

## KLÍČOVÁ SLOVA

Tři až deset klíčových slov uveďte pod souhrnem/abstraktem. Užívejte termínů/hesel z Index Medicus (thesaurus MeSH).

## LITERATURA

Smí obsahovat jen skutečné prameny, tj. publikace, na něž se autor v textu odvolává. Nesmějí se uvádět práce jen z důvodů formálních. Citace uvádějte v pořadí, v jakém se vyskytují v textu. V textu citace vyznačte číslem v závorce, např. (1). Vyhýbejte se odkazům na abstrakta; tzv. „nepublikovaná pozorování“ a „osobní informace“. Správnost odkazu (citace) by měla být ověřena. Při citacích upřednostňujte domácí autory a publikace před zahraničními. Příklady citací monografické publikace (1), příspěvku v monografické publikaci (2), ve sborníku (3), článku v časopisu (4), na internetu (5):

1. Hainer V, et al. Základy klinické obezitologie. Praha: Grada Publishing 2011.
2. Jiskra J. Autoimunitní polyorgánové syndromy. In: Límanová Z, et al. Trendy soudobé endokrinologie. Štítná žláza. Praha: Galén 2006; 227–237.
3. Dunovský J. Úmluva o právech dítěte a práva dětí v České republice. In: Sborník z 1. mezinárodní konference o dětských právech. České Budějovice: Zdravotně sociální fakulta JU 2003; 5–15.
4. Rosina J, Horák J, Hendrichová M, Krátká K, Vrána A, Živčák J. Statistika v klinické a experimentální medicíně. Čas. Léč. čes. 2012; 151: 383–388.
5. Horák J. Standardní diagnostický a terapeutický postup u genetické (hereditární) hemochromatózy. <http://www.ceska-hepatologie.cz/index.php?node=43>

## POUŽITÍ CIZÍCH MATERIÁLŮ

Materiály (schémata, obrázky, grafy aj.) převzaté z jiných pramenů/publikací mohou být publikovány pouze s písemným souhlasem osoby/nakladatelství, které mají příslušné autorské/nakladatelské právo (copyright ©). Vyžádejte si svolení i od autorů prací v tisku, nepublikovaných dat, příp. osobního sdělení. Písemné potvrzení zašlete Nakladatelskému a tiskovému oddělení ČLS JEP spolu s prohlášením autorů (viz výše).

## ETICKÉ ASPEKTY

Je-li referováno o pokusech na lidech, přiložte čestné prohlášení, že studie byla před zahájením schválena místní etikou komisí. **Zásadně neuvádějte na ilustrujícím materiálu jména nebo iniciály nemocných nebo nemocniční či protokolová čísla.** U pokusů na zvířatech uveďte, zda byly dodrženy ústavní nebo národní předpisy a směrnice pro chov a experimentální používání zvířat, nebo přiložte čestné prohlášení o souhlasu místní etické komise.

## STŘET ZÁJMŮ

Autor má povinnost oznámit redakci podporu firmy, jejíž produkt v práci použil. Předpokládá se, že autoři přehledových farmakoterapeutických článků nejsou finančně zainteresováni (nebo konkurenti) ve společnosti/firmě, o jejímž výrobku v článku referují. Všechny informace tohoto druhu, které budou redakci sděny, budou drženy v tajnosti.

## ÚPRAVA JEDNOTLIVÝCH TYPŮ ČLÁNKŮ

Aktuální téma, Přehledový článek, Farmakoterapie, Kazuistika, Speciální sdělení

**Titulní strana:** krátký, výstižný název práce; celá jména autora/ů; úřední název pracoviště, město, popř. země.

**Souhrn:** česky a anglicky, max. rozsah 200 slov bez vnitřního členění, zakončeno 3–10 klíčovými slovy.

**Vlastní text – seznam použitých zkratek – literatura.**

**Adresa pro korespondenci:** celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora. Původní práce, Vyšetřovací metody

**Titulní strana:** krátký, výstižný název práce; celá jména autora/ů; úřední název pracoviště, město, popř. země.

**Strukturovaný abstrakt:** česky a anglicky, max. rozsah 200 slov s následujícím členěním:

Východisko: 2–4 věty charakterizující stav problému, 2–3 věty udávající cíl práce. Metody a výsledky: charakteristika sledované skupiny, použité metody. Nejvýznamnější výsledky, vyjádřené numericky s udáním statistické významnosti.

Závěry: co z dané studie vyplývá.

Klíčová slova: 3–10 slov.

**Vlastní text – metody – výsledky – diskuze – seznam použitých zkratek – literatura.**

**Adresa pro korespondenci:** celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.

## DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Všechny rukopisy typu původní práce a vyšetřovací metody jsou od 1. ledna 2008 redakcí přijímány pouze s anglickým překladem, který dodá autor. Článek v angličtině podléhá stejným požadavkům recenzentů jako článek v češtině a po proběhlém recenzním řízení a případných úpravách bude uveřejněn v anglické mutaci časopisu na internetu. Redakce překlady nezajišťuje, vyhrazuje si však právo nekalitní překlad vrátit autorovi k přepracování.

Zprávy ze sjezdů, Dějiny lékařství, Dopisy redakci, Diskuze

**Titulní strana:** krátký, výstižný název práce; celá jména autora/ů; úřední název pracoviště, město, popř. země.

**Vlastní text**

**Adresa pro korespondenci:** celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora. U všech forem rukopisů

Pod seznam použité literatury se uvádí informace o případné podpoře grantem (plný název agentury a číslo grantu), dále přesná adresa pracoviště i bydliště a rodné číslo prvního autora.

**Každý rukopis je hodnocen redakcí a prochází zdvojeným recenzním řízením. Nepřijatá práce jsou na vyžádání vráceny zpravidla do 3 měsíců.**

**Redakce nepřijme práce:** které neodpovídají uvedeným požadavkům; které byly nepřiznivé posouzeny recenzenty; jestliže redakce v poslední době práci stejného tématu přijala nebo již publikovala; není-li v záměru redakce a posláni časopisu danou problematiku publikovat; pokud k článku charakteru původní práce či vyšetřovacích metod není přiložen anglický překlad.

**Rukopisy vyhovující uvedeným požadavkům zasílejte na adresu vedoucího redaktora: [jffhorak@gmail.com](mailto:jffhorak@gmail.com).**

## HOWARD MARTIN TEMIN

(1934–1994)

**V roce 1975 získali Nobelovu cenu za fyziologii nebo medicínu tři američtí badatelé na poli virologie a molekulární biologie – v New Yorku narozený David Baltimore, rodilý Ital Renato Dulbecco a rodák z Filadelfie Howard Martin Temin.**

Prostřední ze tří synů v židovské rodině advokáta Henryho Temina a jeho ženy Annette, za svobodna Lehmanové, přišel na svět v pennsylvánské Filadelfii 10. prosince 1934. Zatímco jeho starší bratr Michael se stal právníkem a mladší bratr Peter proslul jako profesor ekonomie, Howard našel už v dětství trvalou zálibu v živé přírodě a po absolvování Centrální střední školy v rodném městě vystudoval v letech 1951–1955 biologii na nedaleké Swarthmore College. Patery letní prázdniny v letech 1949–1952 a 1955 strávil přitom v Jacksonově laboratoři v Bar Harboru ve státě Maine a léto 1953 v Institutu pro onkologický výzkum ve Filadelfii. V 18 letech publikoval první odborný článek.

Biologii se specializací na experimentální embryologii studoval pak od roku 1955 v Kalifornském technologickém institutu (Caltech) v Pasadeně. V tamní Dulbeccově laboratoři ho dr. Harry Rubin o rok později uvedl do výzkumu viru Rousova sarkomu (RSV), čímž způsobil, že Temin v roce 1957 změnil specializaci na živočišnou virologii a RSV učinil tématem doktorské práce. Nedlouho předtím Renato Dulbecco vyvinul techniku plakových testů pro živočišnou virologii a s Marguerite Vogtovou položil základy kvantitativního studia lytických virů v buněčné kultuře. Nyní Temin vynalezl postup opakovatelný *in vitro* s nádorovým virem, když techniku experimentů v tkáňové kultuře zdokonalil převrtnutím fibroblastů kuřecího zárodku agarem brzy po jejich vystavení viru, čímž potomstvo každé virové částice uvěznil v téměř ložisku a **prokázal, že k iniciaci ložiska stačí jediná částice RSV** (Characteristics of an Assay for Rous Sarcoma Virus and Rous Sarcoma Cells in Tissue Culture. *Virology* 1958; 6: 669–688; s Rubinem). Týmž postupem zjistil rezistenci infekce virem newcastleské nemoci i značnou citlivost infekce RSV vůči předešlé expozici hostitelských buněk paprskům X či UV a **dospěl k domněnce, že genom RSV musí být integrován s genomem buňky, dříve než může začít produkce viru** (A Radiological Study of Cell-Virus Interaction in the Rous Sarcoma. *Virology* 1959; 7: 75–91; s Rubinem). S týmž spolupracovníkem také **zjistil, že infekce RSV nemění dramaticky přežití hostitelské buňky, ale mění ji geneticky**, kdežto lytické viry ji usmrcují (A Kinetic Study of Infection of Chick Embryo Cells *in Vitro* by Rous Sarcoma Virus. *Virology* 1959; 8: 209–222; s Rubinem).

V roce 1959 odešel Harry Rubin do Berkeley. Temin v Caltechu zůstal, dosáhl doktorátu živočišné virologie a v Dulbeccově laboratoři infikoval klonované fibroblasty kuřecího zárodku různými izoláty RSV, aby demonstroval genetický vliv virů na morfologii buněk. Usoudil, že virus se stává rovnocenným buněčnému genu řídícímu morfologii buňky, a uvažoval o možném vztahu schopnosti RSV řídit morfologii buněk infikovaných *in vitro* k onkogenicitě viru *in vivo* (The Control of Cellular Morphology in Embryonic Cells

Infected with Rous Sarcoma Virus *in Vitro*. *Virology* 1960; 10: 182–197).

V roce 1960 byl povolán jako „assistant professor“ onkologie do McArdeleovy laboratoře pro výzkum nádorů Lékařské fakulty Wisconsinské univerzity v Madisonu. Se dvěma techniky začínal ve špinavém sklepě se žumpou v místnosti pro tkáňové kultury a s parovodním potrubím pro celou budovu v místnosti pro biochemii. V roce 1962 se oženil s genetičkou z newyorského Brooklynu Raylou Greenbergovou a měl s ní pak dcery Sarah Beth (pozdější vědeckou ředitelku Aliance proti rakovině plic) a Miriam (činnou v Dětském fondu Spojených národů a v boji proti AIDS).

Studium funkcí buněčných ribonukleových kyselin tehdy dospělo k rozlišení stálé ribozomální RNA, krátkověké messenger RNA pro přenos informace z DNA k ribozomům a stálých transferových RNA pro přenos aminokyselin k ribozomům. Záhadou zůstával způsob, jak může RSV trvale ovlivnit děděnou morfologii infikovaných buněk. Temin v McArdeleově laboratoři izoloval a charakterizoval buňky infikované RSV a morfologicky změněné, virus však neprodukuje, ale nádory u vnímavých kuřat navozující tak jako buňky virus produkující (Further Evidence for a Converted, Non-Virus-Producing State of Rous Sarcoma Virus-Infected Cells. *Virology* 1963; 20: 235–245). Prokázal tak, že informaci pro produkci viru mohou buňky infikované RSV v nepřítomnosti této produkce podržet. Tuto **informaci v infikované buňce, nezbytnou k produkci viru, označil jako provirus**. Mechanismus infekce RSV analyzoval biochemicky pomocí antibiotika aktinomycinu D jako již známého inhibitoru infekce a produkce RSV inhibiči DNA-dependentní syntézy RNA a zjistil, že infekci a produkci transformujícího RSV inhibuje aktinomycin reverzibilně už při nízké koncentraci, kdežto infekci a produkci lytického viru až při vysokých dávkách. Temin **usoudil, že provirus RSV je tvořen DNA** (The Effects of Actinomycin D on Growth of Rous Sarcoma Virus *in Vitro*. *Virology* 1963; 20: 577–582), domněnku testoval hybridizací virové RNA označené triciovaným uridinem s buněčnými DNA izolovanými z neinfikovaných a infikovaných buněk a zjistil více DNA v infikovaných než v neinfikovaných buňkách (Homology between RNA from Rous Sarcoma Virus and DNA from Rous Sarcoma Virus-Infected Cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1964; 52: 323–329). K objasnění mechanismu, jímž onkogenní virus obsahující pouze RNA infikuje a transformuje buňky, **vynalezl DNA-provirovou hypotézu**, podle níž po infekci buňky RNA virem je z virového genomu syntetizován DNA provirus obsahující všechnu genetickou informaci RNA viru, a z DNA proviru je syntetizována RNA virového potomstva. Hypotéze objasňující citlivost infekce vůči inhibitorům syntézy DNA a DNA-dependentní syntézy RNA i trvalou dědičnost RSV v transformovaných buňkách (předpokladem, že DNA provirus se může integrovat do genomu hostitelské buňky) neprospíval podíl nepřímých důkazů, riziko artefaktů produkovaných inhibitory a hlavně rozpor s centrálním dogmatem molekulární biologie, podle nějž genetická informace proudí vždy od DNA přes

## LAUREÁTI NOBELOVY CENY

RNA k bílkovinám, kdežto provirová hypotéza její tok obrací. To hypotéze ubíralo na přijatelnosti.

V roce 1964 dosáhl Temin hodnosti mimořádného profesora a přemístění svého pracoviště do novostavby. V následujících letech zkoumal úlohu specifických faktorů séra v ovládní množení buněk neinfikovaných a infikovaných RSV. Prokázal, že faktor telecího séra podněcující proliferaci fibroblastů kuřecího zárodku v kultuře je totožný se somatomedinem (Studies on Carcinogenesis by Avian Sarcoma Viruses. III. The Differential Effect of Serum and Polyanions on Multiplication of Uninfected and Converted Cells. J Natl Cancer Inst 1966; 37: 167–175). V roce 1966 se stal řádným profesorem onkologie. V roce 1970 znovu připomněl svou provirovou hypotézu, když se Satoshi Mizutaním **v RSV objevil RNA-dependentní DNA polymerázu** (RNA-Dependent DNA Polymerase in Virions of Rous Sarcoma Virus. Nature 1970; 226: 1211–1213; s Mizutaním) – enzym obracející tok genetických dat opačným směrem, brzy nato přiléhavě přejmenovaný na **reverzní transkriptázu**. V téže době dospěl David Baltimore v Massachusettském technologickém institutu nezávisle k týmž výsledkům na myších a publikoval je na bezprostředně předcházejících stránkách téhož časopisu. Zakrátko pak Temin se studentem Davidem Boettigerem inaktivními pokusy **prokázal, že provirus RSV je tvořen DNA** (Light Inactivation of Focus Formation by Chicken Embryo Fibroblasts Infected with Avian Sarcoma Virus in the Presence of 5-Bromodeoxyuridine. Nature 1970; 228: 622–624; s Boettigerem). Tyto nálezy potvrdily, že onkogenní RNA viry přepisují své RNA genomy do DNA a že provirové DNA jsou integrovány do chromozomů infikovaných buněk. DNA-provirová hypotéza byla teď už všeobecně přijata a onkogenní RNA viry se zpětným tokem informace z RNA k DNA přezvány na retroviry.

V roce 1974 byl Temin jmenován profesorem onkovirologie a cytologie Americké onkologické společnosti. Spolu s Davidem Baltimorem a Renatem Dulbekem dostal v roce 1975 „za své objevy týkající se interakce mezi nádorovými viry a genetickým materiálem buňky“ Nobelovu cenu za fyziologii nebo medicínu. Na slavnosti ve Stockholmu 10. prosince 1975 uvedl trojici laureátů jménem Královské švédské akademie biochemik Peter Reichard z Královského Karolinského institutu. V projevu při nobelovském banketu v sále plném kuřáků vyjádřil Temin své rozhořčení nad tím, že jedno z hlavních dostupných opatření k prevenci nádorů, totiž boj proti kouření, se dosud nedočkalo širšího přijetí. 12. prosince 1975 představil v nobelovské přednášce svou provirovou hypotézu (The DNA Provirus Hypothesis: The Establishment and Implications of RNA-Directed DNA Synthesis. Science 1976; 192: 1075–1080) a neopomněl přitom zmínit, že k pochopení existence proviru dospěli v roce 1963 nezávisle i českoslovenští kolegové Jan Svoboda, Pavel Chýle, Dušan Šimkovič a Ivan Hilgert v pokusech na kryších buňkách infikovaných RSV.

Luc Montagnier v Pasteurově ústavu a Robert C. Gallo se spolupracovníky v amerických Národních ústavech zdraví (NIH) identifikovali počátkem osmdesátých let 20. století

virus vyvolávající AIDS. V ovzduší sporů o prvenství objevu se Temin podílel na rozhodnutí výboru NIH o neutrálním pojmenování vyvolavatele „virus lidské imunodeficiency“ (HIV). V roce 1988 publikoval článek o HIV jako původci AIDS (HIV Causes AIDS. Science 1988; 241: 515–516; s Blattnerem a Galloem). V letech 1985–1994 působil ve 12 národních i mezinárodních výborech zaměřených na HIV a AIDS včetně poradního sboru Světové zdravotnické organizace pro HIV a AIDS (od roku 1993).

V roce 1992 usoudil, že nadešel čas experimentů k prevenci AIDS. HIV byl identifikován jako lentivirus, subtyp retrovirů s několika geny navíc, nezbytnými k replikaci. Žádný prostý retrovirus nebyl izolován z lidí a žádný lentivirus z kuřete, myši ani kočky, které naopak hostí mnohé prosté retroviry. Temin uvažoval, že člověk se vyvinul k rezistenci vůči prostým retrovirům, a že zavedením genů gag, pol a env z HIV do prostého retroviru by bylo možno připravit vakcínu proti HIV (A Proposal for a New Approach to a Preventive Vaccine against Human Immunodeficiency Virus Type 1. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90: 4419–4420). S Kathy Boris-Lawrieovou začal tuto hypotézu testovat na živočišných lentivirech, na virech bovinní leukémie a na viru opičí imunodeficiency jako modelech. Ještě před dokončením přípravných pokusů však celoživotní nekuřák Howard Martin Temin 9. února 1994 v 59 letech zemřel v Madisonu na rakovinu plic.

## LITERATURA

1. **Baltimore D.** In Memoriam: Howard Temin, the Fierce Scholar. Ann N Y Acad Sci 1995; 758: 166–170.
2. **Cooper GM, Temin RG, Sugden B. (eds.)** The DNA Provirus: Howard Temin's Scientific Legacy. Washington: ASM Press 1995.
3. **Dulbecco R.** Howard M. Temin (10 December 1934 – 9 February 1994). Proc Am Philos Soc 1995; 139(4): 453–462.
4. **Fisher S.** Not beyond Reasonable Doubt: Howard Temin's Provirus Hypothesis Revisited. J Hist Biol 2010; 43(4): 661–696.
5. **Magill FN. (ed.)** The Nobel Prize Winners. Pasadena – Englewood Cliffs: Salem Press 1991; 3: 1227–1234.
6. **Mahaney Jr FX.** Howard M. Temin, Ph.D. An Appreciation. JNCI: J Natl Cancer Inst 1994; 86(6): 407.
7. **Marcum JA.** From Heresy to Dogma in Accounts of Opposition to Howard Temin's DNA Provirus Hypothesis. Hist Philos Life Sci 2002; 24(2): 165–192.
8. **Sodomka L, Sodomková Magd., Sodomková Mark.** Kronika Nobelových cen. Praha: Euromedia Group k. s. – Knižní klub 2004; 350.
9. **Sugden B.** Howard M. Temin: December 10, 1934 – February 9, 1994. Biogr Mem Natl Acad Sci 2001; 79: 336–374.
10. **Temin HM.** Autobiography. In: Lindsten J. (ed.) Nobel Lectures in Physiology or Medicine 1971–1980. Singapore: World Scientific 1992; 243–244.

**MUDr. Pavel Čech**

Kabinet dějin lékařství 3. LF UK  
Ruská 87, 100 00 Praha 10  
e-mail: pavel.cech@lf3.cuni.cz