

GHC GENETICS

MAGAZÍN PRO LÉKAŘE

03-2024

Antibiotická rezistence

Co ji způsobuje a jak jí
lze zamezit?

s. 6-7

Karcinom prsu

z praktického pohledu plastického
chirurga

s. 12-15



ghcgenetics.cz

UŽÍVEJTE SI ZODPOVĚDNĚ S NAŠÍM TESTEM STD COMPLEX



Sexuálně přenosné nemoci neboli STD jsou infekce a nemoci přenášené **především pohlavním stykem**. Za jejich šíření může rizikové sexuální chování, tedy primárně promiskuita a nechráněný pohlavní styk. Některá onemocnění navíc mohou probíhat zcela nenápadně a přesto způsobit závažné následky.

Test **STD COMPLEX** zahrnuje vyšetření na: HSV (herpes simplex virus), *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* (kapavka), *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, HPV (human papillomavirus).

Vzorek pro analýzu se získává stěrem a výsledky dodáváme **do 5 pracovních dnů**.

PROBĚHL PRVNÍ ROČNÍK KONFERENCE PREVENCE ZDRAVÍ V PARDUBICÍCH

V úterý 21. května se uskutečnil v Pardubicích první ročník konference Prevence zdraví, který pořádala sesterská společnost PRENET spolu s dalšími institucemi. Hlavním účelem konference bylo představení aktuálních možností a dostupnosti preventivní zdravotní péče. Komplexní prevence a včasná diagnóza jsou klíčové pro snížení nákladů a zvýšení úspěšnosti léčby, a tím i zlepšení zdravotního stavu obyvatel ČR, které má zásadní dopad na efektivitu systému poskytování zdravotní péče a je klíčové pro ekonomický rozvoj státu i podnikání.



OBSAH

4

Rozhovor se zaměstnancem

Martin Vavřínek, DiS.

6

Antibiotická krize

MUDr. Táňa Lázničková

8

**Genetické vloh
u Crohnovy choroby**

prim. MUDr. Martin Schwarz, Ph.D.

10

**Exomové sekvenování a jeho
využití v diagnostice kostních
onemocnění**

Mgr. Renáta Michalovská, Ph.D.

12

**Vývoj problematiky karcinomu
prsů z pohledu chirurga**

MUDr. Stanislav Strolený

16

**Proč stále tolerujeme konzumaci
alkoholu?**

Mgr. Hanka Sládková Kavínová

19

Zajímavosti

REDAKCE

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

Redakci tvoří:

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

Úvodní slovo

Vážení kolegové a partneři,

přinášíme Vám další, v tomto roce třetí vydání našeho čtvrtletníku. Věříme, že si užíváte probíhající léto plnými doušky a chystáte se o prázdninách na nějakou příjemnou dovolenou. My jsme pro Vás opět připravili zajímavé číslo plné nových poznatků.

V tomto čísle se můžete těšit na rozhovor s naším obchodním zástupcem Martinem Vavřincem, DiS., který Vám blíže představí náplň své práce a povypráví, jak vypadá jeho běžný den. MUDr. Táňa Lázničková se zaměřila na problematiku antibiotik a jejich rezistence; v současné době jde o velmi diskutované téma.

Z naší klinické praxe jsme vybrali další zajímavé kazuistiky pacientů, u nichž byly zjištěny predispozice v rámci onkogenetického vyšetření.

Článek na téma genetických vloh Crohnovy choroby si připravil primář oddělení lékařské genetiky PRENET MUDr. Martin Schwarz, Ph.D., MBA. Součástí je také kazuistika z praxe.

S MUDr. Stanislavem Stroleným z prsní chirurgie na Kladně jsme rozebrali karcinom prsu, co lze dělat pro prevenci a jak je důležité znát své predispozice a rodinou anamnézu. Blíže jsme se také podívali na samotnou diagnostiku karcinomu prsu a možnosti léčby. Věříme, že Vás i tento článek zaujme a najdete v něm vše potřebné ke komplexnímu pochopení tohoto nelehkého tématu.

Jako již tradičně si i pro toto číslo připravila článek naše kolegyně Mgr. Hana Sládková Kavínová, jež se tentokrát zaměřila na téma alkohol: jaké má účinky na naše zdraví, jaké je jeho „bezpečné“ množství a jak alkohol ovlivňuje například naše snahy zhubnout. To vše a mnohem více se dozvíte v tomto čísle. Doufáme, že se Vám bude líbit.

Přeji Vám krásné počtení

S úctou

Zuzana Červenková,
obchodní ředitelka pro ČR
GHC Genetics a PRENET.
Jsmo Vaš partner pro genetiku.





Rozhovor se zaměstnancem

Martin Vavřinec, Dis.

MŮŽEŠ NÁM O SOBĚ ÚVODEM NĚCO PROZRADIT?

Rád. Ještě tři roky a budu tady na Zemi celé půlstoletí. V GHC Genetics pracuji čtvrtým rokem. Žiji se svou rodinou v malebném kraji Josefa Lady, v Mnichovicích nedaleko Prahy. Máme s manželkou Klárou dvě děti a jsme spolu krásných 27 let. Karolíně je 20 let a studuje Vysokou školu ekonomickou v Praze. Jonášovi je 15 a v září nastoupí na střední školu. Jsem veselá povaha a rád se obklopuji fajn lidmi.

V GHC PRACUJEŠ JAKO OBCHODNÍ ZÁSTUPCE. MŮŽEŠ NÁM POPSAT SVŮJ BĚŽNÝ PRACOVNÍ DEN?

Ráno třikrát mávám na budík, než se vyhrabu z postele. Pak do koupelny a šatny, kde si vyberu něco vhodného na sebe. Mezitím často připomínám ostatním, že by měli už také vstávat, jestli nechtějí přijít pozdě do školy a do práce. Následuje kuchyň, kde mi každé ráno začíná kávou a dobrou snídání. Pak patnáctkrát opakuji Jonášovi, aby dopil čaj a dojedl snídání u koukání na TikTok, Instagram nebo YouTube, ale to asi každý, kdo má dospívající děti, zná moc dobře. A pak začíná můj pracovní den...

Po ránu si většinou sjednávám schůzky se stávajícími i s novými lékaři nebo už se rovnou vydávám na cesty za nimi. Náplní mé práce je především navazovat nové spolupráce s lékaři a zdravotnickými zařízeními a také starat se o již spolupracující lékaře, poskytovat jim podporu a informovat je o nových vyšetřeních, která pro jejich odbornost poskytujeme. Dále pak zajišťovat potřebný materiál pro práci s tím spojenou.

Hodně času strávím na cestách, ale protože rád řídím, tento čas si užívám. Krátím si ho často telefo-

váním s přáteli a kolegy nebo posloucháním hudby a podcastů. Moje práce ale není jen setkávat se s lékaři pouze v ordinacích – někdy zajdeme společně na oběd, kde probereme v klidu vše, na co není čas v ordinaci, ale i neformální, běžné věci. V průběhu roku probíhají také kongresy v různých městech po republice, nejčastěji v Praze, Brně nebo v mých oblíbených Karlových Varech. Na kongres se vždy těším.

Ale jsou také dny, kdy sedím většinu dne u počítače a věnuji se administrativě a vyřizování mailů.

JAK SES DOSTAL K PRÁCI V GHC GENETICS?

Jednoho krásného letního dne, který jsem trávil s rodinou na dovolené v Chorvatsku, mi volala manželka mého kamaráda, která je obchodní ředitelkou v GHC, a nabídla mi práci manažera na odběrovém místě určeném pro testování covidu na Václavském náměstí. To bylo v době, kdy byl covid v plné síle. Na rozhodnutí jsem měl čas do druhého dne. Nabídku jsem rád přijal a začala nová etapa mého profesního života. Byla to výzva, kterou jsem chtěl zkusit. Rodina z mého rozhodnutí radost moc neměla, protože jsme se museli vrátit o týden dříve z dovolené a zároveň, jak se později ukázalo, jsem se často vracel z práce až pozdě večer. Bylo to náročné období, ale bavilo mě to. Byl jsem často i v televizi, když se natáčely příspěvky do hlavních zpráv. A rodina i přátelé si ze mě dělali legraci, že jsem mediální hvězda. Opustil jsem tedy obor oceňování věcí movitých a nemovitých, kde jsem pracoval 21 let a práce mě už tolik nenaplňovala, jako tomu bylo dříve. Po několika měsících strávených na Václaváku jsem dostal další nabídku, zda bych nechtěl jít ve firmě na pozici obchodního zástupce. Přišla další výzva, kterou jsem nemohl odmítnout – „a tak mě tu máte“.

OBOR GENETIKY JE DNES VELMI VÝZNAMNÝ. CO TĚ NA NĚM ZAUJALO?

Asi rychlost, kterou se vyvíjí. A jak dokáže pomáhat v rozhodování lékařům například s nasazováním medikace nebo se správným směrem k prevenci onemocnění, k nimž má daný pacient vrozené dispozice. Personalizovaná medicína mi dává obrovský smysl a jsem rád, že tímto směrem obor postupuje.

Já sám jsem si nechal udělat několik vyšetření (například GenScan), která mi pomohla v tom, jak se mám o své tělo lépe starat a ke kterým onemocněním mám vrozené predispozice.

ČASTO TU PADÁ OTÁZKA, CO KOLEGY NA JEJICH PRÁCI BAVÍ. ALE KDYŽ TO OTOČÍM: JSOU NĚJAKÉ ASPEKTY TVÉ PRÁCE, KTERÉ TI NAOPAK RADOST NEPŘINÁŠEJÍ?

Kolony na silnicích a čekání v ordinacích. (Smích) Je to spousta věcí. Třeba nečekaně hodinu zavřená dálnice nebo ty nekonečné kolony – a celý můj naplánovaný den se rázem změní. Nebo když čekám desítky minut před ordinací na domluvenou schůzku a pak pohledem do diáře zjistím, že lékař je dnes na druhém pracovišti. Ale vážně: asi když se setkávám s lékaři, kteří odmítají přijmout, že genetika je nový vědní obor, který jim může přinést nové informace a odpovědi na individuální potřeby pacienta.

MŮŽEŠ NÁM ŘÍCI, V KTERÉM REGIONU LÉKAŘE NAVŠTĚVUJEŠ A JESTLI JE TŘEBA V NĚČEM SPECIFICKÝ?

Navštěvuji lékaře především ve středních Čechách, v Praze a v západních Čechách. Ale jako každý z mých kolegů i já mám na starosti určité odbornosti, a tak se stává, že občas zajedu i do dalších regionů. Například region západních Čech je oproti Praze specifický tím, že na domluvenou schůzku vzdálenou 20 km dojedete za 15 minut, zatímco v Praze za hodinu. Máte víc možností, kde můžete zaparkovat, lidé tam tolik nespěchají. Proto do vzdálenějších regionů od Prahy jezdím rád. A to jsem ještě nezmínil krásy přírody a historických měst.

CO RÁD DĚLÁŠ VE VOLNÉM ČASE? JSOU NĚJAKÉ OSOBNÍ PROJEKTY, KTERÝM SE VĚNUJEŠ?

Před půl rokem jsme se přestěhovali do nového domu, který byl mým snem, a tak si už tři roky užíváme radosti i strasti se stavbou, zařizováním a dokončovacím prací kolem i uvnitř domu. Naštěstí máme skvělé děti, které se také zapojily do procesu nového bydlení a moc nám s manželkou pomáhají.

Když nejsem v práci, která se mi stala také hezkým koníčkem, nebo nepracuji kolem domu, rád relaxuji sportem jakéhokoliv druhu podle toho, jaké je zrovna roční období. A asi největší radost mám, když se mi podaří přemluvit ně-



keré z dětí nebo manželku, aby šli sportovat se mnou nebo abychom šli na společnou procházku. Občas ale přemluví oni mě a skončíme všichni na sedačce u televize. (Smích) Jak dům postupně zařizujeme, spousta věcí si dělám sám. Jsme takový malý kutil a rád si vybavuji dílnu pro činnosti s tím spojené. Se synem máme hodně společných koníčků, jako jsou například kola, kdy trávíme čas nejen ježděním, ale i jejich opravováním a vylepšováním. Nebo cvičením a posilováním. Karolína má přítele, práci a školu, takže na koníčky s námi už nemá tolik času.

Také sbírám hodinky. Jinak mám rád společnost a rád relaxuji s přáteli na výletech, u společných večeří nebo u piva.

KDE SE VIDÍŠ ZA DESET LET?

Pořád v GHC Genetics se stejnou partou fajn lidí, jako mám teď. Nebo jak sedím na zahradě již dokončeného domu obklopen svými vnoučaty. Chtěl bych si užívat jejich lásky, cestovat s rodinou a přáteli, sportovat a mít pevné zdraví. Přál bych si jednou letět kolem Země ve vesmírné lodi Elona Muska a radovat se, jak je naše planeta z výšky krásná. To je tip pro kolegy na další narozeninový dárek. (Smích)

A přál bych si, abychom už nemuseli v médiích číst jen negativní zprávy o tragédiích, které se ve světě dějí, a jak se máme špatně. Jsem zastánce pozitivního myšlení – a to bych si rád udržel.





Antibiotická krize

MUDr. Táňa Lázničková

Antimikrobiální rezistence je globální zdravotní problém. V roce 2019 došlo celosvětově odhadem k 4,95 milionu úmrtí spojených s infekcemi rezistentními kmeny, včetně 1,27 milionu úmrtí, která lze připsat přímo důsledkům rezistence. Světová zdravotnická organizace (WHO) prohlásila antibiotickou rezistenci za jednu z deseti největších celosvětových hrozeb v oblasti zdraví a Evropská komise spolu s členskými státy ji označila za jednu ze tří nejzávažnějších zdravotních hrozeb ohrožující zdravotní stav populace v EU. Šíří se celosvětově, ale míra jejího výskytu se regionálně velmi liší. V roce 2019 byla nejpostiženějším regionem subsaharská Afrika, naopak nejnižšího počtu úmrtí v souvislosti s antibiotickou rezistencí dosáhla Austrálie.

Jak jsme se dostali až sem? Nesprávným používáním antibiotik u lidí, u zvířat a v zemědělství.

RUB A LÍC ANTIBIOTIK

Tím nejužitečnějším z mikrobiologie jsou pro praktickou medicínu antibiotika. Jejich zavedení do léčebné praxe ve čtyřicátých a padesátých letech 20. století zachránilo miliony lidských životů. V osmdesátých letech zažívala antibiotika svůj zlatý věk a předpokládalo se, že svět je jednou provždy zbaven infekčních onemocnění. Od té doby však počet nově zaváděných látek soustavně klesá, zatímco rezistentní

kmeny bakterií se nekontrolovatelně šíří a kombinují za vzniku multirezistentních kmenů, které často odolávají léčbě. Tento stav je patrný hlavně v nemocnicích, zejména na jednotkách intenzivní péče.

JAKÉ JSOU PŘÍČINY ANTIBIOTICKÉ REZISTENCE?

Všechny živé organismy jsou proměnlivé a mají schopnost adaptace na zevní vlivy. Podávání antibiotik, zvláště je-li soustavné, vytváří selekční tlak, který postupně vede ke vzniku rezistentních bakterií. Existuje jasná korelace mezi frekvencí užívání antibiotik a úrovní rezistence, jinými slovy, čím více antibiotik se v dané zemi spotřebuje, tím vyšší je v této zemi procento rezistence. Mechanismus vzniku nejčastěji spočívá v inaktivaci antibiotika, jeho vyloučení z buňky nebo v modifikaci zásahového místa tak, aby již nemohlo působit. Šíření rezistentních kmenů bakterií je dnes extrémně rychlé a je dané vysokou koncentrací antibiotik v životním prostředí. Selekční tlak zhoršuje i používání antimikrobních látek v zemědělství, zejména v živočišné výrobě, a také ve veterinární medicíně, která z hlediska spotřeby antibiotik představuje větší trh než medicína lidská. Antibiotika se tak z těchto zdrojů dostávají do povrchových i odpadních vod a také do půdy a mohou spoluvytvářet tlak na rozvoj rezistentních kmenů.

JAK SE ZÍSKÁVAJÍ DATA?

Systematickým sledováním antibiotické rezistence se zabývá Evropská síť pro sledování antibiotické rezistence (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network, EARS-Net). EARS-Net je koordinována Evropským střediskem pro prevenci a kontrolu nemocí (ECDC) s cílem shromažďovat, analyzovat a hlásit údaje o antibiotické rezistenci prostřednictvím sítě národních koordinátorů v jednotlivých členských zemích. Do sítě EARS-Net je zapojeno všech 28 členských států EU, Island a Norsko. Jejím hlavním úkolem je analyzovat výskyt a trendy antibiotické rezistence ke klíčovým antibiotikům nejvýznamnějších patogenů vyvolávajících komunitní a nozokomiální infekce. Jsou jimi *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*

a *Acinetobacter species*. Takto získané informace pomáhají zvyšovat obecné povědomí o výskytu a šíření antibiotické rezistence a jsou veřejně dostupné na webových stránkách ECDC v podobě map, grafů a tabulek. Data, která ECDC shromažďuje, ukazují, že situace v oblasti antibiotické rezistence se v Evropě značně liší. Minimální výskyt rezistentních kmenů je tradičně ve Skandinávii a v Holandsku, o něco vyšší je v německy mluvících zemích, vysoký je pak v jižní Evropě a na Balkáně, kde jsou ke klíčovým antibiotikům rezistentní již desítky procent kmenů.

JAKÁ JE SITUACE V ČESKÉ REPUBLICCE?

Podle EARS-Net vykazuje Česká republika mírně nadprůměrnou úroveň rezistence, zvláště u některých bakteriálních patogenů, kde se často blížíme více zemím východní a jižní Evropy. Odhaduje se, že zhruba 30 % předepsaných antibiotik v ČR je zbytečných a pacientům nepřináší významný prospěch. Multirezistentní bakterie mají u nás každoročně na svědomí životy více lidí než autonehody, což je velmi znepokojivé. U kmenů *Escherichia coli* vyvolávajících komunitní močové infekce dochází trvale ke vzestupu rezistence jak k fluorochinolonům, tak k cefalosporinům 3. generace. Velmi závažná je rezistence gramnegativních původců nozokomiálních infekcí, především *Klebsiella pneumoniae* a *Pseudomonas aeruginosa*. Patříme mezi evropské státy s nejvyšším výskytem těchto multirezistentních kmenů. Polovina kmenů *K. pneumoniae* je dlouhodobě rezistentní k cefalosporinům 3. generace, chinolonům a aminoglykosidům. U *Pseudomonas aeruginosa* byl zaznamenán nárůst rezistence ke karbapenemům, významný nárůst rezistence ke karbapenemům byl zjištěn také u *Acinetobacter* sp. U gram pozitivních patogenů kopíruje ČR evropské trendy, výskyt MRSA je v ČR v posledních letech stacionární, u *E. faecium* došlo k nárůstu rezistence k vankomycinu, stoupá i rezistence k makrolidům u *S. pneumoniae*.

CO NÁS ČEKÁ?

Pokud by současné trendy ve spotřebě antimikrobiálních látek pokračovaly i v budoucnu, lze předpokládat, že se rezistence ve většině zemí bude v následujících letech dále zvyšovat a v roce 2050 bude mít na svědomí 10 milionů obětí. Infekce vyvolané rezistentními bakteriemi jsou hůře léčitelné, k jejich léčbě je třeba použít alternativních antibiotik, která mohou být toxická a terapie je nákladnější. Následky infekce vyvolané rezistentními bakteriemi mohou být

velmi závažné, neboť včasná a účinná antibiotická terapie je rozhodujícím faktorem ovlivňujícím prognózu kriticky nemocných pacientů. Antibiotická rezistence představuje rovněž vysokou ekonomickou zátěž. Odhaduje se, že jen v Evropské unii dosahují náklady na léčbu infekcí vyvolaných rezistentními bakteriemi spolu se ztrátami produktivity 1,5 miliardy eur ročně. Ztráta účinnosti antibiotik ve veterinární medicíně ohrožuje zdraví zvířat a zvyšuje finanční náklady živočišné výroby. Celý problém zhoršuje také přístup farmaceutických firem, pro které není vývoj nových antimikrobiálních látek dostatečně atraktivní. Antibiotika se na rozdíl od léků na chronické nemoci používají jen krátkodobě a mikroorganismy si proti nim poměrně brzy vyvinou rezistenci, takže jejich výzkum není ekonomicky přínosný.

JAK LZE ÚČINNĚ ZAMEZIT ANTIBIOTICKÉ REZISTENCI?

Šíření antibiotické rezistence přesahuje hranice států a ovlivňuje většinu oblastí života. Postihuje systémy zdravotní péče i produkci potravin, to znamená, že strategie vedoucí ke snížení antibiotické rezistence musí být komplexní. Je zapotřebí integrovaný přístup napříč sektory zdravotnictví, zemědělství a životního prostředí. Tomu má napomoci koncept One Health, spojující v sobě péči o zdraví lidí i zvířat a o stav životního prostředí. Řada zemí včetně České republiky zahrnuje přístup One Health do svých akčních plánů pro řešení problematiky antimikrobiální rezistence. Nezbytná opatření zahrnují lepší regulaci použití antimikrobiálních látek v humánní i veterinární medicíně, kontrolu infekcí v nemocnicích, nakládání s odpady, lepší podmínky v chovech zvířat a hledání nových antibiotik a alternativ.

Odhaduje se, že zhruba 30 % předepsaných antibiotik v ČR je zbytečných a pacientům nepřináší významný prospěch.

1,27 milionu úmrtí lze připsat přímo důsledkům rezistence antibiotik.





Genetické vlohy u Crohnovy nemoci

prim. MUDr. Martin Schwarz, Ph.D., MBA

Crohnova choroba (CD) je idiopatický střevní zánět.

Crohnova choroba (CD) je idiopatický střevní zánět (Inflammatory Bowel Disease – IBD), který postihuje celý gastrointestinální trakt od úst až po konečník. Pacienti mívají průjem, křeče v břiše, ztrátu hmotnosti nebo extraintestinální (mimostřevní) příznaky. Incidence a prevalence CD celosvětově výrazně vzrostla. Prevalence je vyšší v městských oblastech s vrcholem 322/100 000 v Evropě. Zastřešující termín IBD dále zahrnuje ulcerózní kolitidu (UC) a neklasifikovatelné zánětlivé onemocnění střev (Inflammatory Bowel Diseases Unclassified – IBDU). IBD s časným nástupem (Early Onset Inflammatory Bowel Disease – EO-IBD) je definován jako diagnóza CD, UC nebo IBDU před dosažením věku 10 let. Velmi časně zánětlivé onemocnění střev (Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease – VEO-IBD) je definováno jako IBD projevující se před 6. rokem věku. IBD u dětských pacientů je často závažné povahy. U těchto pacientů je kritická včasná diagnostika a multidisciplinární sledování. Patogeneze nemoci není zcela prokázána a jsou známy predisponující genetické faktory.

Jedním z nedávno objevených kauzativních genů je *DUOX2*. Vztah mezi genem *DUOX2* (OMIM 606759) a CD byl poprvé popsán Hayesem v 2015 u pediatrického pacienta s CD nesoucího variantu p.Arg1211Cys a u pacienta s VEO-IBD nesoucího variantu p.Arg1492Cys. Následně Levine v 2016 našel missense variantu p.Pro303Arg genu *DUOX2* u 15 pacientů

s CD. Prvním důkazem bíalelické inaktivace variant *DUOX2* ve VEO-IBD byl objev variant p.Pro609Ser a p.Arg286His u pacienta popsaného Parlatem v 2017. Další pacient s VEO-IBD nesoucí bíalelické varianty genu *DUOX2* p.Arg1212His a p.Phe1490Tyr byl studován Kyodem v 2022. Tím dostaneme celkový počet 19 pacientů s Crohnovou nemocí s kauzálními variantami genu *DUOX2*. Všechny dříve detekované varianty jsou jedinečné (nebyly popsány u jiných pacientů) a byly funkčně studovány (laboratorně byla ověřena dysfunkce kódovaných proteinů). Bíalelické i monoalelické patogenní varianty *DUOX2* jsou také spojeny s kongenitální hypotyreózou.

Protein *DUOX2* je exprimován na povrchu epitelu v celém gastrointestinálním traktu. Funguje jako duální oxidáza produkující reaktivní formy kyslíku (ROS) – peroxid vodíku H_2O_2 . Ten je nezbytný pro homeostázu střevního epitelu. Vysoké hladiny H_2O_2 mohou způsobit oxidační poškození, zatímco nízké hladiny mohou způsobit IBD. Pro správnou funkci proteinu je nezbytný maturační faktor *DUOXA2*. Jeho paralogy, *DUOX1* a *DUOXA1*, mají stejnou funkci.

Rád bych v nadcházejících řádcích prezentoval dvě nové genetické varianty v genu *DUOX2* u dospívající pacientky s CD. Funkční studie podpořily patogenní potenciál obou nových variant.

Naše pacientka byla sledována na gastroenterologii od 11 let, iniciační příznaky byly bolesti břicha, průjem, občasná krev ve stolici, tenesmy a úbytek hmotnosti. Laboratorní vyšetření odhalila anémii, trombocytózu, mírně zvýšené GGT, pozitivitu ASCA, pozitivitu p-ANCA a fekální kalprotektin 1238 ug/g. Původně u ní byla endoskopicky diagnostikována IBDU (bez postižení horního gastrointestinálního traktu, jeden skin tag perianálně, kontinuální mírný až středně závažný zánět od rekta po cékum – slizniční edém, hlen, křehká sliznice, terminální ileum bez postižení). Enterografie magnetickou rezonancí potvrdila izolovanou pankolitidu s nespécifickým postižením velmi krátkého úseku přiléhajícího k terminálnímu ileu. Magnetická rezonanční cholangiopankreatografie neprokázala žádnou patologii žlučových cest. Ve

14 letech byla její diagnóza upřesněna jako pravděpodobně CD na základě nálezu aftoidních lézí v terminálním ileu. Původně byla léčena kortikosteroidy a azathioprinem. V průběhu onemocnění byly použity infliximab, vedolizumab, adalimumab, metotrexát, kyselina 5-aminosalicylová, doplňková parciální enterální výživa a lokální takrolimus; v současnosti je léčena ustekinumabem. Léčbu jí komplikovaly četné záchvaty pankreatitidy. Byla také léčena růstovým hormonem pro malý vzrůst a bisfosfonáty na osteopenii, která se projevila zlomeninou předloktí. Mezi její další diagnózy patří esenciální třes rukou, atopický ekzém, polyvalentní alergie, astma, kortikosteroidy indukovaná katarakta a aseptická kostní nekróza na jedné noze. Její psychomotorický vývoj je normální a nejsou přítomny žádné dysmorfické rysy.

Pacientce a oběma rodičům byly odebrány vzorky periferní žilní krve. Genomová DNA byla extrahována z lymfocytů periferní krve pomocí standardních izolačních postupů. Bylo provedeno celoxomové sekvenování metodou masivního paralelního sekvenování. Přítomnost variant byla ověřena u pacientky a u obou jejích rodičů pomocí standardního Sangerova sekvenování. Standardní karyotypizace u pacientky odhalila normální karyotyp 46,XX. U obou nalezených variant byly provedeny funkční analýzy na spolupracujícím pracovišti Akademie věd ČR (Ústav molekulární genetiky AV ČR, oddělení molekulární farmakologie).

Bylo zjištěno, že pacientka je složená heterozygot pro dvě varianty *DUOX2* genu. První varianta, c.3646C>T; p.Arg1216Trp, vznikla de novo. Varianta byla původně klasifikována jako varianta nejasného významu (VUS), třída 3 podle klasifikace ACMG.

Druhá varianta, c.3391G>A; p.Ala1131Thr, byla zděděna od zdravé matky pacientky. Varianta byla také původně klasifikována jako varianta nejasného významu (VUS), třída 3 podle klasifikace ACMG; na spektru velmi blízko k pravděpodobně patogenní klasifikaci.

U funkční studie *DUOX2* c.3646C>T (p.Arg1216Trp) a c.3391G>A (p.Ala1131Thr) mutované proteiny vykazovaly srovnatelnou buněčnou lokalizaci jako *DUOX2* wild type protein, nicméně mutantní varianty vykazovaly trend snížených hladin exprese. Funkční studie ukazují sníženou produkci H_2O_2 oběma mutantními variantami. Naše analýza ukázala, že snížená produkce peroxidu vodíku je nejspíše způsobena modifikovanou expresí proteinů. Po přidání kritéria PS3 (dobře



zavedené funkční studie ukázaly škodlivý účinek na geny nebo genové produkty) do ACMG klasifikace našich variant se obě varianty stanou třídou 4, tj. pravděpodobně patogenními.

Porucha produkce reaktivních forem kyslíku může vést k přerůstání střevní mikroflóry – byla hlášena souvislost mezi patogenními variantami *DUOX2* a preklinickými známkami narušené střevní homeostázy. Zdá se, že opačná situace, tj. nadměrná exprese *DUOX2*, má ochranný účinek proti mikroflóře, protože reaktivní formy kyslíku působí jako efektorové molekuly, které spouštějí ochrannou buněčnou signalizaci. Je zajímavé, že zvýšená produkce H_2O_2 při hyperexprimovaném *DUOX2* vedla na zvířecím modelu k tumorigenezi, což by nás mělo pobídnout k tomu, abychom nezacházeli do extrémů v léčebných strategiích a pečlivě respektovali střevní homeostázu.

Počet popsanych pacientů s IBD s patogenní variantou *DUOX2* zůstává malý. U pacientů s IBD je vhodné použít genetické metody masivního paralelního sekvenování k nalezení vzácných genetických příčin IBD, aby lékaři a rodiče mohli nemoci lépe porozumět. U pacientů s IBD je třeba zvažovat gen *DUOX2*. Nově identifikované varianty mohou být jednou použity v cílené genetické terapii.

U pacientů s IBD je vhodné použít genetické metody masivního paralelního sekvenování k nalezení vzácných genetických příčin.





Exomové sekvenování a jeho využití v diagnostice kostních onemocnění

Mgr. Renáta Michalovská, Ph.D.

V posledních letech se sekvenování lidského exomu nebo genomu stalo důležitým nástrojem v oblasti genetiky a medicíny. Jeho využití v syndromologii pro testování vzácných genetických onemocnění přináší nové možnosti diagnostiky a možné léčby.

Zkušenosti s testováním klinického exomu máme v laboratoři GHC Genetics již od roku 2017.

Exomové sekvenování je proces, při kterém se analyzuje pouze ta část genomu, která kóduje proteiny, tzv. exom. Ten tvoří přibližně 1–2 % celého lidského genomu, ale zahrnuje většinu známých genů spojených s klinicky významnými genetickými chorobami.

Ve většině případů jde o indikaci pacientů, kteří již prošli dřívějším testováním (i třeba před 10 lety) pomocí panelového next generation sekvenování (NGS) a mají všechna dřívější vyšetření včetně CGH array a karyotypu negativní. Zkušenosti s testováním klinického exomu máme v laboratoři GHC Genetics již od roku 2017 a testováním prošlo více než 1000 pacientů.

Vstupní materiály pro ana-

lyzu mohou být různé od periferní krve přes plodovou vodu a potrácenou tkáň až po buňky stěr. Výsledky se nám podařilo dodat i pro kostní tkáň nebo tkáň z bločku.

Vyšetření je prováděno metodou NGS (Next Generation Sequencing) na přístroji NextSeq (Illumina) panelem Clinical Exome Solution (Sophia Genetics). Tento panel obsahuje 5500 klinicky významných genů. V případě detailnější analýzy lze využít analýzu celého exomu (WES), který obsahuje 19 425 genů a analyzuje i mitochondriální DNA.

KAZUISTIKA 1: BIRK-BAREL SYNDROM

Šestnáctiletý proband přichází v doprovodu matky a sestry. U chlapce je podezření na geneticky podmíněný syndrom již po narození. Již v dětství jsou znatelné kontraktury v kyčlích a kolenou. Mezi další fenotypové znaky patří faciální stigmatizace, mikrognatie, rozštěp měkkého patra, hypotonie a celkové vadné držení těla. Zřejmá je i psychomotorická retardace. V minulosti byla nalezena metodou panelového sekvenování na jiném pracovišti de novo mutace v genu *CAV3*. Tato varianta však není pravděpodobnou příčinou onemocnění.

Rodiče probanda a mladší bratr probanda jsou zdraví. Sestra probanda, která se narodila v roce 2020, má velmi podobný fenotyp. Opakovaný výskyt postižení v rodině s velkou pravděpodobností svědčil pro autozomálně recesivní dědičnost.

Provedeným vyšetřením exomového sekvenování byla nalezena patogenní sekvenční varianta c.706G>C (p.Gly236Arg) v heterozygotním stavu v genu *KCNK9*, která je v literatuře popsána u Birk-Barel syndromu. Totožná patogenní varianta byla nalezena také u sestry probanda, která má stejné onemocnění. Stejnou variantu však má také zdravá matka.

Dědičnost mutace c.706G>C (p.Gly236Arg) v genu *KCNK9* je autozomálně dominantní s paternálním imprintingem. Při paternálním imprintingu dochází k tzv. umlčení otcovské alely, která nezpůsobuje projevy onemocnění.

KAZUISTIKA 2: HYPOFOSFATEMICKÁ KŘIVICE

Probandka je 24letá pacientka s diagnózou hypofosfatemické rachitis. Je sledována od svých 3 let věku. Výskyt stejného onemocnění v rodině nebyl zjištěn. Genetické vyšetření bylo u probandky v dětství provedeno bez potvrzené příčiny onemocnění na jiném pracovišti. Z fenotypových projevů je patrný malý vzrůst (149 cm), rozpětí HKK 152 cm, OH 53 cm, nápadná varozita v kolenou, kolébová chůze, nejsou založené tři trvalé pětky zubů.

Provedeným vyšetřením klinického exomu byla nalezena patogenní varianta c.1601C>T (p.Pro534Leu) v heterozygotním stavu v genu *PHEX*. Patogenní varianty v heterozygotním stavu v genu *PHEX* u žen způsobují X-dominantně vázanou hypofosfatemickou křivici. Tato varianta byla také potvrzena v materiálu z resekované kostní tkáni.

KAZUISTIKA 3: FEINGOLDŮV SYNDROM TYPU 1

Patnáctiletý proband je z II/II fyziologické gravidity, donošený, porod sp., bez komplikací (3280 g/48 cm). Ve 2 letech byla u probanda zjištěna oboustranná radioulnární synostóza. Z dalších fenotypových projevů je přítomna brachydaktylie na prstech HKK, klinodaktylie 5. prstu, brachydaktylie na prstech DKK, talonavikulární koalice levé nohy. Proband je relativně malý ve srovnání s dědičnou dispozicí (160 cm (-1,2 SD)). Dále je přítomna mikrocefalie, mozková dolichocefalická, obličej úzký, oční štěrbiny úzké, nos širší. Lehká tvarová diskrepance ušních boltců. Proband nosí brýle pro krátkozrakost. U probanda nejsou přítomny známé VVV. PMV v normě. Proband je sledován pro DMI (dg v 5 I) a hypofunkci štítné žlázy (dg. v 11 I). Je sportovně aktivní, pravidelně hraje fotbal. Výskyt podobných obtíží stran skeletu u dalších členů rodiny nezjištěn. Proband byl již dříve geneticky testován na jiném pracovišti bez zjištěné příčiny onemocnění.

Provedeným vyšetřením klinického exomu byla nalezena patogenní varianta c.964C>T (p.Arg322Ter) v heterozygotním stavu v genu *MYCN* pro autozomálně dominantní onemocnění Feingoldův syndrom typ 1. Prevalence tohoto onemocnění je méně než 1 in 1 000 000, tj. patří mezi tzv. ultra-rare diseases.

SHRNUTÍ

Budoucí vývoj v oblasti exomového sekvenování by měl zahrnovat lepší algoritmy pro interpretaci výsledků a širší integraci těchto technologií do klinické praxe. S dalším výzkumem a vývojem by exomové sekvenování mohlo být klíčovým nástrojem pro přesnou medicínu, což by vedlo k lepší diagnostice a léčbě vzácných a ultra vzácných onemocnění.

Exomové sekvenování je proces, při kterém se analyzuje pouze ta část genomu, která kóduje proteiny, tzv. exom.





Vývoj problematiky karcinomu prsu z praktického pohledu chirurga

MUDr. Stanislav Strolený, MDT Kladno

Během studia medicíny, jako velká část budoucích mladých lékařů mé generace ovlivněn televizním seriálem Nemocnice na kraji města, jsem se chtěl stát ortopedem. Při stážích a praxích v Kladenské nemocnici jsem se seznámil s prací chirurgického oddělení. Kolektiv lékařů a následná nabídka místa změnilo moje původní plány. Kromě běžné práce na ambulanci, lůžkovém oddělení a operačních sálech jsem dostal od tehdejšího primáře chirurgie za úkol zajistit péči o pacientky v prsní poradně a postupně se prsní onkochirurgie stala hlavním oborem mé profesní činnosti. V oblasti diagnostiky a terapie onemocnění prsu se tak pohybuji více než 30 let. Na změnách v tomto oboru medicíny lze dokumentovat také změny pohledu na nádorová onemocnění a možnosti jejich diagnostiky a léčby.

Vyvíjejí se další metody, které jsou však méně často používány vzhledem k finančním nebo technickým nákladům na vybavení.

Původní historické přístupy, že nádory prsu jsou lokální onemocnění léčitelná pouze radikálními operačními výkony, byly s novými poznatky postupně nahrazeny současným předpokladem, že jde o komplexní onemocnění celého organismu. Rozsah operačních výkonů se mohl zmenšit vzhledem k rozvoji dalších modalit léčby, kterými byly chemoterapie a radioterapie. Odborné studie prokázaly, že není nezbytné provádět standardně rozsáhlé operační výkony i s odstraněním velkého prsního svalu na postižené straně, že ve vhodných případech není nutné kompletní sňesení celého prsu a odstranění všech mízních uzlin z podpažní jamky na nemocné straně, ale postačí prs zachovávající operační výkon s vyšetřením spádových (sentinelových) uzlin. Oba tyto postupy mají statisticky stejné dlouhodobé výsledky, pokud se při negativním nálezu na spádových uzlinách zajistí lůžko po tumoru radioterapií.

Dokážeme již operovat nejen hmatné tumory, ale i nehmátne léze v prsu nebo shluky maligních mikrokalcifikací, nejčastěji po zaměření drátky, kovovými zrny (Magseed), zrny s radioizotopem jódu I 125 nebo například uhlíkem s aplikací k ložisku pod USG kontrolou. Vyvíjejí se další metody, které jsou však méně často používány vzhledem k finančním nebo technickým nákladům na vybavení.

Stejně metody lze použít také k zaměření biotovaných uzlin v axilách. Pro detekci spádových uzlin je v současné době metodou volby zaměření radioizotopem technecia Tc 99, který se aplikuje na ambulanci nukleární medicíny ke dvorci nemocného prsu den před operačním výkonem a do dalších 48 hodin po aplikaci jej lze

v maximální koncentraci nalézt ve spádových uzlinách. K detekci technecia na operačním sále je nutná ruční gama sonda. Moderní gama sondy lze použít také při detekci zrn s radioizotopem jódu I 125.

Na pracovištích, kde není dostupná nukleární medicína, se k detekci používají nanočástice železa rozpuštěné v roztoku dextransu (Magtrace), aplikované v objemu 2 ml do stejné lokalizace jako technecium. K detekci částic v sentinelových uzlinách se používá magnetometr (systém Sentimag). Magnetometr se používá na detekci kovových zaměřovacích zrn Magseed.

Každá z metod má svoje výhody a limity, jejich použití je obvykle dáno praxí a technickým vybavením jednotlivých operačních pracovišť.

Operační výkony mohou nebo musí být i dnes rozsáhlejší, pokud je to dáno diagnózou, typem, rozsahem nebo lokalizací tumoru. Případně na specializovaných pracovištích plastické chirurgie po domluvě s pacientkou tehdy, pokud se lze rozsahem operace vyhnout radioterapii nebo následně absolvovat operační výkon s rekonstrukcí prsu implantátem nebo z vlastních tkání.

VŠEM CHIRURGICKÝM KROKŮM V SOUČASNÉ DOBĚ PŘEDCHÁZÍ ŘADA PREVENTIVNÍCH A DIAGNOSTICKÝCH POSTUPŮ

Základem dlouhodobé prevence je podle mého názoru to, co se označuje za „zdravý životní styl“. Spočívá v dostatku vhodných fyzických aktivit a spánku, kvalitní a vyvážené stravě, vyhýbání se zatěžujícím látkám, jako jsou drogy, chemikálie, alkohol a cigaretový kouř, a snaze udržovat si fyzické a psychické zdraví. K péči o tělo patří i samovyšetření prsů: měsíční kontrola prsů vsedě a/nebo vleže do menopauzy týden po menstruaci, kdy by struktura prsní žlázy měla být nejprůhlednější, dále pak pravidelně ve stejném intervalu. Žádoucí je kontrolovat si změny velikosti a tvaru prsů, vtažení bradavky, barevné a strukturální změny kůže v oblasti prsů, průhledný nebo krvavý výtok z bradavky, zatuhnutí nebo útvary v prsu. K posouzení závažnosti patologických změn je pak vhodné odborné vyšetření. Pokud si žena svým

klinickým vyšetřením prsů není jistá, může jako samoplátce absolvovat ultrazvukové vyšetření prsů, ve věku nad 40 let se již doporučuje vyšetření mamografické. Zdravotní pojišťovny mají ve svých programech různé varianty příspěvků na preventivní zobrazovací vyšetření prsů.

Dalším pilířem prevence je screening nádorových onemocnění prsu. Již řadu let je v České republice nastavena síť akreditovaných screeningových mamografických pracovišť. V mamografickém bezplatném screeningu by měla být vyšetřena každá žena od 45 let věku každé dva roky. Horní hranice věku screeningu není u nás určena. Žádanku na screeningovou mamografii vystavuje, dle Věstníku ministerstva zdravotnictví, obvykle praktický lékař nebo gynekolog. V hodnocení a popisu mamografického nálezu jsou nastaveny standardy (hodnocení BI RADS), které určují, zda je mamografický nález normální, nezhoubný, podezřelý, velmi podezřelý, nebo jej nelze mamograficky hodnotit. Podle nálezu jsou zdravé klientky předány zpět do

Základem dlouhodobé prevence je podle mého názoru to, co se označuje za „zdravý životní styl“.



screeningu a pacientky dále vyšetřeny, než je určena přesná diagnóza změn. Některé z nich jsou opět předány zpět do screeningu a ostatní absolvují léčení.

Samostatnou skupinou v preventivních programech jsou ženy s pozitivní rodinnou anamnézou na nádorová onemocnění prsů, vaječníků, tlustého střeva, slinivky břišní, žaludku, resp. u mužů prostaty. V praxi lze použít základní zhodnocení rizika maligního onemocnění prsů a vaječníků pro danou ženu zadáním věku a příbuzenského vztahu této ženy a nemocných členů nejbližší rodiny do tabulek podle Clause. Rizika se pak rozdělují na nízké, střední a vysoké. Ve středním a vysokém riziku se již doporučuje odborná konzultace klinickým genetikem k posouzení indikace vyšetření případných mutací v DNA. Ve zprávě vydané genetikem jsou nastavena doporučení pro další postup dispenzarizace. Zde má daná pravidla dispenzarizace skupina s nízkým, středním i vysokým rizikem podle rodinné anamnézy. Zvláštní kategorií jsou ženy ve vysokém riziku při pozitivním nálezů patologické mutace související s maligním onemocněním. U prsních malignit jsou to nejčastěji mutace v genech *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53* nebo *PALPB2*. Při prokázání patologické mutaci by měly být i zdravé ženy dispenzarizovány v ambulanci klinického onkologa

Výsledkem konzultace by měl být návrh dalšího postupu, zda doplnit nějaká další vyšetření, nebo zahájit adekvátní léčbu.

k zajištění komplexní péče včetně možnosti návrhu preventivních operačních výkonů v oblasti prsů a vaječníků.

V mamodiagnostice se kromě mamografického vyšetření ve dvou projekcích diagnosticky doplňují šikmé nebo zvětšené mamografické snímky. Dalším zobrazovacím vyšetřením je sonografie k vyšetření prsní žlázy a mizních uzlin v typických lokalizacích. V indikovaných případech se doplňuje magnetická rezonance prsů. Při patologickém nálezů se doplňují vyšetření cytologická nebo biotická tru cut jehlou pod kontrolou některé ze zobrazovacích modalit. Další možností odběru vzorků je použití vakuových biopsií (UVAB, SVAB). Při odběru vzorků se v indikovaných případech do místa odběru umístí vhodný marker. Vzorky se odesílají do specializovaných patologických laboratoří nejen k makro- a mikroskopickému, ale i k dalším imunohistochemickým vyšetřením.

Výsledky zobrazovacích a histologických vyšetření se následně konzultují na seminářích multidisciplinárního týmu daného pracoviště, kde je kromě zástupců mamodiagnostiků a chirurgů přítomen minimálně onkolog. Výsledkem konzultace by měl být návrh dalšího postupu, zda doplnit nějaká další vyšetření, nebo zahájit adekvátní léčbu. Podle nálezů jsou nemocní indikováni primárně k chirurgické nebo onkologické léčbě. Při operačním výkonu je doporučen rozsah operace a návrh další zajišťovací terapie. V onkologické léčbě se může jednat o definitivní postup terapie nebo neoadjuvantní léčbu s následnou operací obvykle po šesti měsících léčení. Ve vhodných případech u HER2 pozitivních tumorů se zahájí též biologická léčba.

V současné praxi k chirurgickému operačnímu výkonu obvykle přichází s jasnou diagnózou, oproti dříve praktikovanému peroperačnímu mikroskopickému vyšetření odstraněných útvarů v prsu a následnému pokračování operace podle závěru patologa. Tento postup se nyní uplatňuje pouze při nejasném nálezů na lymfatických uzlinách v axile při hodnocení sentinelových uzlin. Obvykle jsou sonografická vyšetření axilárních uzlin dostatečně přesná, aby určila uzlinu nepostiženou, nebo uzlinu patologicky postiženou, která

je následně punktována na histologické vyšetření a označena.

U diagnostických exstirpačních lézí prsní žlázy, kdy žádná z mamodiagnostických metod nedokázala přesně určit charakter změn, se před návrhem dalšího postupu také vyčká do kompletního vyšetření celého preparátu.

Chirurg má při konzultaci s pacientkou nebo pacientem nyní jasnou představu o velikosti a lokalizaci patologického ložiska, dále u malignit o typu nádoru a o podrobné specifikaci charakteristik jeho předpokládaného chování pro prognózu a k možnostem léčby. Má rovněž návrh doporučeného rozsahu operačního výkonu z indikačního semináře MDT.

JAK JE TOMU NA NAŠEM PRACOVIŠTI

Mamodiagnostické centrum v Kladně je jedním z akreditovaných screeningových pracovišť se spádovou oblastí v západní části Středočeského kraje. Původně zde pracovaly čtyři prsní poradny a operační výkony na prsech se prováděly na třech pracovištích. Základy MDT byly položeny před 12 lety paní primářkou MUDr. R. Kutilovou-Šírovou. Upgrade tým prošel s příchodem MUDr. K. Kašparové, s onkologickým centrem ve stejné budově. V současné době diagnostické centrum vede paní primářka RDG oddělení MUDr. B. Balíková a patří mezi pracoviště skupiny EUC a.s. s vlastní patologickou laboratoří CGB Ostrava.

**8 MILIONŮ
ŽEN TRPÍ NA
SVĚTĚ RAKOVINOU
PRSU**

**2000
Z NICH ROČNĚ
ZEMŘE V ČR**

**PŘITOM!
30%
PŘÍPADŮ BY SE
DALO PŘEDEJÍT**

Se změnou aktuálních, hlavně personálních a technických podmínek musíme stále průběžně řešit situaci tak, aby byla zajištěna kvalitní diagnostika a následná terapie nemocných s tumory prsu.

Proto jsem od listopadu 2022 zahájil práci na Projektu regionální spolupráce (PRS) s chirurgií ON Kladno. Hlavním cílem je zajištění chirurgické péče pro nemocné s diagnostikovaným tumorem prsu ze spádové oblasti mamocentra Kladno. Dalším cílem je seznámení praktiků, gynekologů a chirurgů v našem regionu se standardními aktuálními postupy v prevenci a screeningu.

Díky podpoře vedení EUC Kliniky Kladno a ON Kladno se nám zatím daří provádět prsní operativu s dodržением všech standardních postupů, stejně jako na klinických pracovištích.

Obvykle jsou sonografická vyšetření axilárních uzlin dostatečně přesná, aby určila uzlinu nepostiženou, nebo uzlinu patologicky postiženou.





Proč stále tolerujeme konzumaci alkoholu?

Mgr. Hana Sládková Kavínová

Alkohol neboli ethanol je bezbarvá tekutina charakteristického zápachu i chuti. Jde o dráždivou a hořlavou látku, která dráždí oči, sliznice i pokožku a působí narkoticky. Je čirý jako voda, nicméně kalorií obsahuje téměř jako tuk.

Alkohol má omamné psychoaktivní účinky, které jsou zprostředkovány především díky jeho vazbě na GABA receptory, což vyvolává uvolnění, bezstarostnost až mírnou euforii. Ve vyšších dávkách však způsobuje útlum a nevolnost. Pravidelná konzumace alkoholu, jeho působení na nervové receptory a omamné účinky vyvolávají psychickou i fyzickou závislost. I přesto je konzumace alkoholu celospolečensky nejen akceptovaná, ale pro jeho účinky často i vítaná.

Krom působení na nervový systém tisíce studií prokazují nežádoucí účinky alkoholu a souvislost s více než 200 různými onemocněními. Tento vliv alkoholu však současná společnost odmítá akceptovat, zdravotnictví

se proti tomu odmítají výrazněji vyhranit a obchodníci a výrobci se svého „zlatého dolu“ odmítají vzdát. A tak na nás ze všech médií vyskakují reklamy vybízející ke konzumaci alkoholických nápojů. Situace trochu připomíná dobu před cca 60–70 lety, kdy odborníci měly důkazy o škodlivosti kouření, přesto však byla západní media plná tvrzení o tom, jak cigarety „zpříjemňují“ život. A cigarety tak měly možnost způsobovat miliony úmrtí – a dodnes způsobují. Situace s alkoholem se i přes mnohem vyšší informovanost a úroveň poznání v moderní době opakuje.

Alkohol je společensky přijímán, ač je klasifikován jako droga, jako návyková látka, která přímo vyvolává alkoholovou závislost. Tato závislost neboli alkoholismus je vnímána jako „špatná“ a může být společensky i zdravotně velmi devastující. Většina konzumentů alkoholu však nespádá do kategorie chronických alkoholiků. Mnohem větší podíl populace pije alkoholické nápoje buď nepravidelně ve vysokých dávkách, nebo pravidelně střední dávky, které ještě neovlivňují jejich společenské postavení negativně. O to významnější je negativní dopad na zdraví u této skupiny osob, jenže zdravotní důsledky jsou většinou výrazně opožděné, takže jsou celospolečensky popírány.

ALKOHOL JAKO PŘÍČINA ÚMRTÍ

Dle nedávných reportů Světové zdravotnické organizace byl v roce 2016 alkohol zodpovědný za 5,3 % všech úmrtí celosvětově a v Evropě dokonce za 10,1 % úmrtí. Alkoholem způsobenou nemocnost a úmrtnost představují zejména choroby gastrointestinálního traktu (játra), úrazy, kardiovaskulární choroby, infekční choroby (způsobené nezodpovědným chováním po požití alkoholu), malignity, diabetes a násilí. A Česká republika je na třetím místě na světě v celkovém množství zkonsumovaného alkoholu na osobu.

Alkohol se vstřebává v celé trávicí trubici, nejvíce však ve střevech. V játrech je metabolizován a vzniklé meziprodukty (zejména acetaldehyd) mají na tělo ještě větší dopad než pů-

vodní molekula. Rychlost metabolizace je závislá na pohlaví, věku a váze konzumenta, ale také na aktivitě enzymů, které alkohol přeměňují. Ta je do jisté míry dána geneticky, mění ji však také četnost konzumace alkoholu i příjem některých léků či kofeinu. Varianty v genech, podle kterých se tvoří enzymy odbourávající alkohol, mohou vést k tvorbě enzymů se sníženou či zvýšenou aktivitou. Alkohol, potažmo acetaldehyd u takových osob působí déle, včetně svých škodlivých účinků. Nositelé těchto variant mají potom při konzumaci alkoholu více zvýšené riziko rozvoje některých nádorových chorob. Ženy jsou navíc citlivější na poškození organismu alkoholem než muži. U mužů je však konzumace alkoholu několikanásobně vyšší než u žen, takže celkový dopad i počet úmrtí způsobených alkoholem je v konečném důsledku vyšší u mužů.

Dlouhodobé negativní účinky na organismus jsou poměrně široké. Dochází k poškozování a poruchám funkce trávicí soustavy včetně jater a pankreatu, neuropsychiatrickým i neuromuskulárním poruchám, oběhovým a srdečním poruchám a snížení imunitní obrany organismu, která usnadňuje rozvoj infekčních i neinfekčních chorob. U těhotných žen je velmi závažným problémem fetální alkoholový syndrom plodu.

NESPECIFICKÉ PROJEVY ZVÝŠENÉHO PŘÍJMU ALKOHOLU

- Alkohol je toxický zejména pro jaterní buňky a postupně snižuje funkčnost jater, což se mimo jiné projevuje vznikem mírných otoků, které se špatně vstřebávají. Volné kyslíkové radikály poškozují buňky, které vyplavují prozánětlivé látky a vyvolávají záněty. Dochází ke snížení imunity a k vyšší náchylnosti k různým infekčním onemocněním.
- Alkohol působí dráždivě na trávicí trubici. Logickými následky tohoto dráždivého působení jsou záněty jícnu, reflux, záněty žaludky či střev, vředová choroba až rozvoj různých typů rakoviny. Navíc alkohol ničí střevní mikrobiotu (bakterie) a narušuje střevní slizniční bariéru, která pak umožňuje průnik škodlivin do vnitřního prostředí těla.
- Alkohol také narušuje fáze spánku, zejména REM spánek. Důsledkem je chronická únava, horší koncentrace a snížená kapacita učit se. V dlouhodobém horizontu to může vést až k rozvoji úzkostí, deprese či demence.
- Alkohol zvyšuje krevní tlak i srdeční frekvenci, zároveň rozšiřuje povrchové cévy a zvyšuje tvorbu hematomů. Oxidační stres, který vyvolává, navíc

usnadňuje poškození cévní výstelky a rozvoj aterosklerotických změn na cévách.

- Alkohol zároveň dehydratuje a vysušuje kůži, která ztrácí pružnost a začíná ochabovat.
- Alkohol ovlivňuje také endokrinní systém. Zvyšuje množství estrogenu a snižuje množství testosteronu a progesteronu. U obou pohlaví je konzumace alkoholu spojena s nižší plodností. U mužů pak způsobuje poruchy erekce a problémy s ejakulací.

Ochablá oteklá kůže s popraskanými žilkami v podkoží, slabé otoky kolem kotníků, vysoká náchylnost na respirační i kožní infekce (akné), „pálení žáhy“ a chronická únava jsou tak častými nespecifickými projevy u osob s pravidelnou či excesivní konzumací alkoholu.

BEZPEČNÁ DÁVKA NEEXISTUJE!

Alkohol je prokazatelnou příčinou několika typů zhoubných nádorů: ústní dutiny, hltanu, hrtanu, jícnu, tlustého střeva a konečníku, jater a u žen prsu. Krom toho je dáván do souvislosti se zhoubnými nádory žaludku, pankreatu a u mužů s rakovinou prostaty. Riziko vzniku uvedených malignit stoupá již od nízkých dávek alkoholu. V případě nádorů tedy neexistuje žádná bezpečná dávka alkoholu. Riziko má navíc pravděpodobnost charakter, tedy postupně narůstá s celoživotní konzumací alkoholu.

Meziprodukt odbourávání alkoholu acetaldehyd je aktuálně klasifikován jako pravděpodobný karcinogen pro člověka. Acetaldehyd totiž poškozují DNA v našich buňkách a současně brání reparačním procesům, které mají za úkol tyto poškozené úseky opravit. Buňka s poškozenou DNA se tak může množit a dá základ pro vznik nekontrolovaného nádorového bujení. Acetaldehyd navíc generuje reaktivní kyslíkové radikály, které poškozují jak DNA, tak i další tělesné struktury proteinové a lipidové povahy. Chronická konzumace alkoholu je navíc spojena s deficitem různých esenciálních živin (vitaminů, minerálních látek, aminokyselin), ať už přímo zhoršeným vstřebáváním, nebo kumulací nevhodných stravovacích návyků doprovázejících excesivní konzumaci alkoholu. To významně narušuje četné funkce imunitního systému a snižuje obrannou schopnost a reparační schopnost organismu.

NEDAŘÍ SE VÁM ZHUBNOUT?

Alkohol je energeticky velmi bohatá molekula. 1 g alkoholu obsahuje 7 kcal, zatímco 1 g sacharidu i bílkoviny

Alkohol je prokazatelnou příčinou několika typů zhoubných nádorů: ústní dutiny, hltanu, hrtanu, jícnu, tlustého střeva a konečníku, jater a u žen prsu.





obsahuje jen 4 kcal, 1 g tuku potom obsahuje o trochu více energie, konkrétně 9 kcal. Zvyklost Čechů dát si po obědě sklenici piva či po večeři sklenku nebo dvě vína tak významně zvyšuje jejich kalorický příjem. Mnozí lidé s nadvahou se snaží omezit kalorie například moderním omezováním sacharidů ve stravě, zcela ale opomíjejí energetickou hodnotu nápojů, a to zejména těch alkoholických. V tabulce 1 můžete porovnat, kolik energie nad rámec běžné stravy přijmete z jedné sklenice

Ať už Vám jde o hubnutí, nebo o zdraví, bezpečná dávka alkoholu prostě neexistuje.

(dávky) alkoholického nápoje. Prakticky jde o stejnou kalorickou hodnotu, kterou získáte z jednoho kusu pečiva (60 g). Pro ženu je to často porce jedné večeře, kterou vlastně „po večeři“ zkonsumuje navíc. Aby se energetická bilance vyrovnala, museli byste jeden kus pečiva vyměnit za jeden alkoholický drink. A večeře by vypadala například takto: 1 sklenka bílého vína, 2 vejce, okurka... Ale dáte si takovéto „jídlo“ k večeři?

Orientační denní potřeba kalorií pro dospělého s lehkou fyzickou aktivitou je 2500 kcal pro muže a 1900 kcal pro ženy. 2 dcl vína tedy představují pro ženu 8 % její denní energetické potřeby a jedno velké pivo přes 10 %. Pro muže představuje jedno velké pivo cca 8 % jeho denní potřeby. První otázka na osoby, které chtějí zhubnout, by pak logicky měla znít: Kolik alkoholu denně zkonsumujete a jaký druh?

ZÁVĚREM

Ať už Vám jde o hubnutí, nebo o zdraví, bezpečná dávka alkoholu prostě neexistuje. Navíc množství a efekt antioxidantů v červeném víně se všeobecně přeceňuje, stejně tak obsah vitamínu B v pivě. Mnohem větší množství a širší paletu flavonoidů a fytochemikálií s četnými protizánětlivými a antioxidantními vlastnostmi najdete v přirozených rostlinných potravinách. Různé druhy ovoce, zeleniny, ořechů, semen, zelený čaj i kakao obsahují tyto látky ve vysokém množství a na rozdíl od alkoholu obsahují též celou řadu esenciálních látek (vitaminů) a vlákninu, které rozvoji chorob brání.

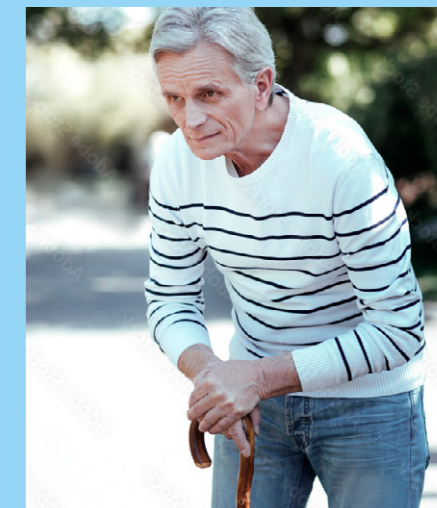
Tab. 1: Energetická hodnota alkoholických nápojů

Nápoj/potravina	kcal na 100 g	Velikost 1 porce	Obsah alkoholu v 1 porci (g)	kcal v 1 porci
pivo plzeňské 12°	43	0,5 l	25	215
pivo světlé 10°	37	0,5 l	20	185
víno bílé suché	63	0,2 l	22	126
víno červené suché	74	0,2 l	24	148
šampaňské (šumivé víno)	80	0,2 l	24	160
Becherovka	248	0,04 l	15	105
whisky	250	0,04 l	16	112
chléb konzumní kmínový	244	60 g	0	146

ZA JÍMAVOSTI

PO 25 LETECH BYLA KONEČNĚ OBJEVENA PŘÍČINA VZÁCNÉHO GENETICKÉHO NEUROLOGICKÉHO ONEMOCNĚNÍ

Spinocerebelární ataxie typu 4 (SCA4) je velmi vzácný syndrom. Mezi příznaky patří svalová slabost a potíže s koordinací pohybů těla, které způsobují zejména trhavou a nejistou chůzi a dále také potíže s mluvením. O nemoci se ví dlouho, že její příčina je genetická. Už v roce 1996 byla prokázána vazba na chromozom 16q, ale mutace způsobující SCA4 zůstávala doposud neznámá. Pomocí metody dlouhého jednořetězcového sekvenování celého genomu (LR-GS), v rámci které vědci prohledali 6495 datových sad genomových sekvencí, konečně odhalili, že za nemoc může mutace genu *ZFH3*. A mnoho dalších.

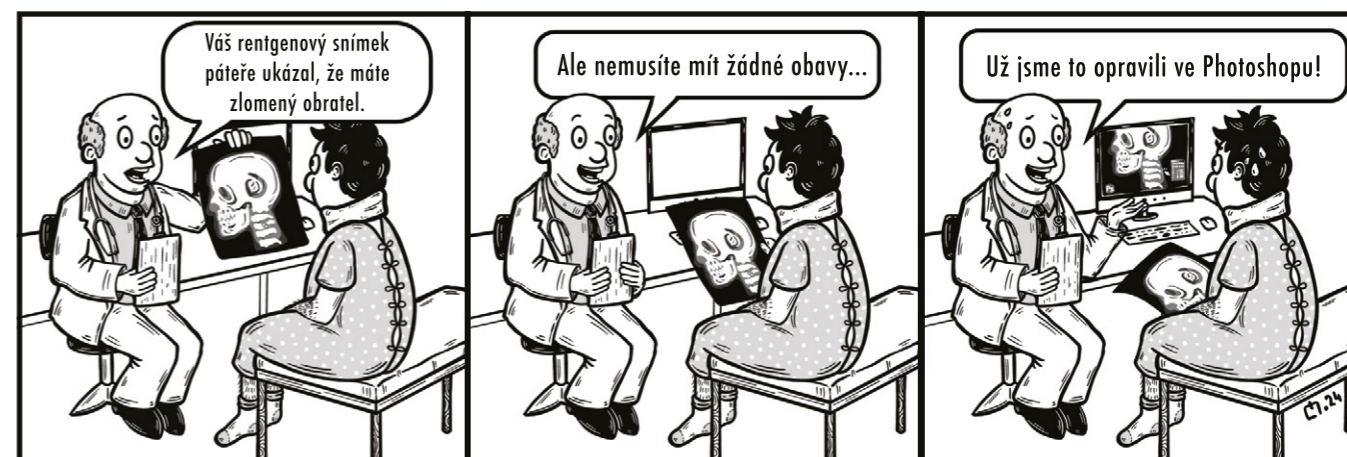
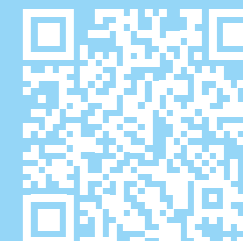


NAŠE GENOVÁ VÝBAVA MŮŽE OVLIVNIT PRAVDĚPODOBNOST NAKAŽENÍ KLÍŠŤOVOU ENCEFALITIDOU

Místo přisátí klíštěte nerozhoduje o tom, zda někdo onemocní encefalitidou. Jiné je to u genů. Existuje drobná záměna v DNA, jež přispívá ke zvýšení rizika nákazy, ale také k vyšší pravděpodobnosti, že průběh „klíšťovky“ bude závažný.

Celková kondice, setkání s nakaženým klíštětem nebo schopnost viru vyvolat onemocnění – to jsou příklady toho, co ovlivňuje, zda někdo onemocní klíšťovou encefalitidou. Patří k nim i naše genetická výbava. Evropští vědci, včetně těch z Česka, našli a doložili změnu v DNA, jež napomáhá propuknutí nemoci.

ZÚČASTNILI JSME SE KONFERENCE SEKCE GYNEKOLOGICKÉ ENDOSKOPIE ČGOPS ČLS JEP V KARLOVÝCH VARECH



GHC Genetics, s.r.o.

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

REGIONÁLNÍ OBCHODNÍ ZASTOUPENÍ

Zuzana Červenková

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

Petr Janíček

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

Zdeněk Krejčí

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

David Šeptun, Dis.

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

Martin Vavřinec, Dis.

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

Helena Morysová

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

Michaela Ludvíková

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

Romana Krátká

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

NABÍZÍME REPRODUKČNÍ TEST REPROSCREEN

Genetická analýza **27 nejčastějších recesivně dědičných onemocnění**, mezi něž patří například cystická fibróza, nesyndromová hluchota, Smith-Lemli-Opitzův syndrom, fenylketonurie, spinální muskulární atrofie a další, které jsou **způsobeny genovými mutacemi zděděnými od rodičů** – zdravých přenašečů.

Součástí analýzy je rovněž **detekce trombofilních mutací**, které jsou spojeny s rizikem vzniku trombózy, těhotenských komplikací a ztrát, analýza geneticky podmíněných poruch plodnosti u mužů i u žen a geneticky podmíněných poruch ve folátovém cyklu.

Preventivní vyšetření je vhodné pro páry, které chtějí **minimalizovat riziko narození potomka s geneticky podmíněným onemocněním**, plánují podstoupit nebo již neúspěšně podstoupily IVF cykly, došlo u nich k opakovaným spontánním potratům, a pro páry, u nichž se v rodině vyskytly vrozené vývojové vady nebo mentální retardace.

Genetická analýza se provádí **ze vzorku odebrané krve nebo stěru z dutiny ústní**.



Ambulance
Masarykovo náměstí 2667, Pardubice



Zavolejte nám
+420 466 611 203



Napište nám
info@prenet.cz



P R E N E T

