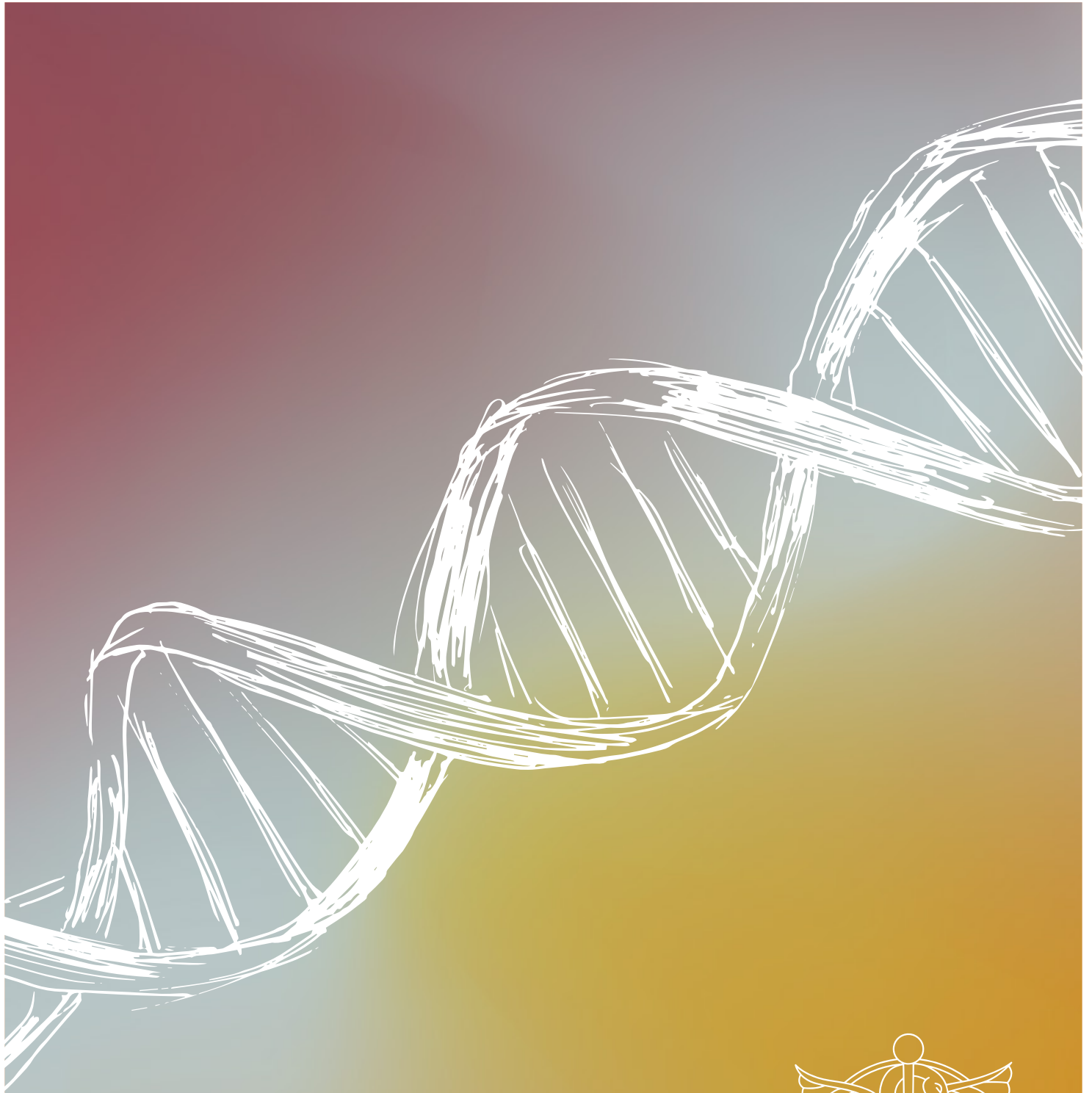


GHC GENETICS

MAGAZÍN PRO LÉKAŘE

04-2022



ODKUD POCHÁZEJÍ
VAŠI PŘEDKOVÉ?



GHC GENETICS

MOLEKULÁRNĚ GENETICKÉ VYŠETŘENÍ KLINICKÉHO EXOMU

Pomocí techniky masivního paralelního sekvenování jsou sekvenovány **všechny exony** a přilehlé exon/intronové hranice **4 728 genů*** pro vybraná monogenní onemocnění. Vyšetření je indikováno ošetřujícím lékařem – **klinickým genetikem** (s odborností 208) po podrobném klinicko-genetickém vyšetření pacienta a **podepsání informovaného souhlasu** pacientem, případně jeho zákonným zástupcem.

Vyšetření je možné indikovat v případě podezření na některé ze vzácných monogenních onemocnění u pacienta, eventuálně v případě abortu plodu s orgánovými vadami.



Výsledky tohoto vyšetření jsou k dispozici **do 6 měsíců**.

*NGS Clinical Exome Solution (CES v3) SOPHiA GENETICS pokrývá kódující oblasti (\pm 5 bp intronových oblastí) 4 728 genů, celý mitochondriální genom a ~200 nekódujících variant se známou patogenitou.



OBSAH

4

Motivuji a buduji svůj tým

Mgr. Tereza Kevina Prouzová, MBA

6

Význam metody array-CGH v klinické praxi

MUDr. Věra Hůrková

8

Neurofibromatóza 1. typu

MUDr. Veronika Krulišová, Ph.D.

10

Genetické vyšetření pacientek s karcinomem prsu

MUDr. Lucie Reifová

12

Budú archeológovia v budúcnosti sekvenovať DNA?

Mgr. Marian Baldovič, Ph.D.

15

M2 haplotyp genu ANXA5

16

Farmakogenetika

Mgr. Hana Sládková Kavínová

19

Zajímavosti



GHC GENETICS

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 Vičková, Daniela Petřílková, Mgr. Hana Sládková Kavínová, Mgr. Tereza Kevina Prouzová, MBA. Graficky zpracoval Daniel Duroň



Úvodní slovo

Pevně věřím, že jste si užili léto plnými doušky a načerpali mnoho sil. Blíží se nám pomalu konec roku a s ním nemálo starostí se sháněním vánočních dáreků a laděním rodinné pohody. Mysleme na to, že Vánoce jsou hlavně o tom, aby se rodina sešla. Přeji Vám z celého srdce, abyste se spolu zapovídali u stolu, pustili si společně krásnou pohádku a dali si něco dobrého na zub. Nehoňte se za dary, vánočním úklidem a netlačte se do něčeho, co se stihnout nemusí. Hlavně buďte spolu, zdraví a šťastní.

S blížícím se Silvestrem si můžeme najít každý chvíli času a projít si v mysli opakovaně celý ten rok znovu. Vypíchnout věci, které se nám povedly, a pochválit se. Zároveň se poučit z chyb, které jsme letos udělali. Do dalšího roku pak vstoupit s čistým vědomím a přáním, aby byl rok 2023 ještě lepší.

Poslední číslo letošního roku je nabitě mnoha zajímavými tématy. Jsem moc ráda za všechny Vaše články a děkuji za podporu. Vážena

paní doktorka Věra Hůrková nás seznámí s tématem Význam metody array-CGH v klinické praxi, dalším čestným hostem časopisu je doktorka Lucie Reifová, která nám sepsala článek na téma Genetické vyšetření pacientek s karcinomem prsu v klinické praxi. Z řad GHC Genetics nám do časopisu přispěly MUDr. Veronika Krulišová s tématem neurofibromatóza 1. typu a Mgr. Hana Sládková s tématem farmakogenetika.

Přeji Vám prostřednictvím časopisu krásné svátky a budu se na všechny těšit v následujícím roce 2023, ať už na přátelských obchodních schůzkách, nebo na zajímavých kongresech.

Přeji Vám všem krásné počtení nového čísla.

S úctou
Zuzana Červenková,
obchodní ředitelka pro ČR
GHC Genetics

Jsmo Váš partner pro genetiku.



Motivuji a buduji svůj tým

Mgr. Tereza Kevina Prouzová, MBA, GHC Genetics

JAK DLOUHO PRACUJETE V GHC GENETICS?

V GHC Genetics pracuji rok, ale už dříve jsem s firmou spolupracovala externě.

CO VŠE JE NÁPLNÍ VAŠÍ PRÁCE?

Co není? Ale ne, je to samozřejmě velká část marketingového koláče. Mým hlavním úkolem je nastavit marketingovou komunikační strategii podle definovaných cílů. Neustále musíme pozorovat chování zákazníků, jaké jsou trendy a technologie. Vždycky pro mě byli hlavním pilířem lidé a týmy, které jsem měla a mám možnost vést, posouvat je dále a vzájemně se doplňovat a učit, co bychom jako jednotlivci sami nezvládli. Na pozici manažera beru jako své velké poslání správně vést svůj tým.

PLÁNUJETE NĚJAKÝ MARKETINGOVÝ POSUN VE FIRMĚ?

Ano, plánuji ucelený marketingový plán. Zdravotnictví je obor, který se neustále vyvíjí, nepřeborné množství příležitostí podněcuje kreativitu a nadšení i v tak těžkém tématu. Tato doba vnutila marketing zdravotní péče jako nepostradatelný prvek značek zdraví. Filozofie a marketingové techniky v jiných oblastech

fungují jinak, zdravotnictví potřebuje svůj vlastní přístup a má určité rysy, které se v jiných odvětvích nenacházejí. Jde o to, že se využívá neustálý „sociální marketing“, jde přece o zdraví, a tedy pomoc, ekvivalent peněz zde nemá být na prvním místě, musí se vždy držet linka odbornosti, opatrnosti.

JAK VEDETE SVŮJ TÝM?

Být marketingovým manažerem je velká zodpovědnost nejen náplní, ale znamená to vést lidi. Řídím se stylem tzv. T-shape, kdy je mým úkolem strategie, řízení lidí a projektů napříč odděleními, partnery, komplexní rozhodování, vystupování, prezentování a další. Neřeším ale exekutivu a konkrétní kroky a detaily přes nastavení, porovnání cen, produkce, specializace a tak dále. Od toho tu jsou specialisté například přes sociální sítě, grafiku, online výkonnostní reklamy. Jsem si vědoma, že pracovní kolektiv a prostředí je zásadní složkou spokojenosti člověka. Každý jeden člen týmu má ale různé potřeby, reakce, názory apod. Vždy mě bavilo se tímto směrem vzdělávat a být dobrým LÍDREM. Vést lidi tak, aby odváděli skvělou práci a posouvali tak dále nejen sebe, ale i firmu. Jsem zastávce pravidelných pohovorů, kde si pokaždé zhodnotíme ušlé období a nastavíme cíle na to nadcházející. Vždy se ptám svého týmu, co jim vyhovuje, co ne a co mají ke mně za připomínky. Feedback je velmi důležitý, dát správně feedback ještě důležitější. Používám často takzvanou sandwich metodu – pozitivní vrstva, negativní a zakončíme zase pozitivní. Pracuji s týmem vždy na základě silných stránek. Je to metoda dle Dona Cliftona, otce psychologie silných stránek, kde má každý definovaných pět silných stránek a těm by se měl věnovat a rozvíjet je, naopak slabé stránky spíše upozadit a neplýtvat na ně čas. Udržování kreativity je v marketingu důležité, proto se snažím, když to jde, dělat různé řízení creative sessions nebo alespoň změnit pracovní místo a jít řešit koncepty ven. Zaměstnanci jsou brand a já se chci do práce těšit, proto svůj tým buduji tímto směrem.

NA KOHO VLASTNĚ V MARKETINGU CÍLÍTE?

Marketing zdravotnických služeb se liší především povahou poptávky po zdravotnických službách.

Příjemce nemusí být cílem marketingové kampaně, protože lékař je ten, kdo rozhoduje o tom co, kde, kdy a kolik bude za konkrétní službu poskytnuto. Rozhodující osobou může být lékař, rodinný příslušník, někdo z přátel. Vždy začínáme od potřeb zákazníků, ne od produktů a služeb. Naše spektrum nabízených produktů je velmi široké, proto cílení klasickým způsobem nelze aplikovat na většinu populace a využíváme tak hlavně spolupráce přes naše lékaře. Testy s povahou rekreační genetiky cílíme podle potřeb zákazníků konkrétního produktu.

JE TO VELKÉ TÉMA MNOHÝCH Z NÁS: JAKÝ MÁTE NÁZOR NA PREVENCI A GENETIKU?

Dynamická evoluce života nevyhnutelně ovlivnila systémy zdravotní péče, proto je skvělé, že můžeme využívat novinky v oblasti medicíny a pomáhat tak prevenci. Co je zde ale teď klíčové, je edukace – lidé stále o možnosti prevence skrze genetické analýzy ve většině případů nevědí, neznají indikační kritéria a další možnosti preventivní péče. Proto si uvědomujeme, jak důležité je vše vysvětlovat, a to v různých kanálech komunikace.

PODSTOUPILA JSTE NĚKDY NĚJAKÉ GENETICKÉ TESTY?

Ano, před pár lety jsem si nechala dělat analýzu GenScan a nyní po všech možných posunech tohoto komplexního produktu ji budu zkoušet znovu, tak se těším.

CO VÁS PŘIMĚLO ZAČÍT PRACOVAT PRO GENETICKOU LABORATOŘ?

Genetika? Vždyť to je sama o sobě tak inspirativní a pro mnohé neuvěřitelná věda. Výzva spojená s tímto odvětvím a dobou, která nám nabízí obrovské možnosti v propojování on-line a off-line světa reklamy. Ptám se sama

sebe každý den: Jak posunout dále naše služby, které pomáhají prevenci zdraví? Co k tomu můžeme nově využít? A tohle celé lze pak konzultovat s vedením, které je posunu nakloněno, a to mě baví.

VĚTŠINA Z NÁS MĚLA V DĚTSTVÍ VELKOU PŘEDSTAVIVOST. CO JSTE CHTĚLA DĚLAT VY JAKO MALÁ?

Jako malá jsem chtěla být prezidentkou USA, ale nejsem Američanka, pak velvyslankyní v Monaku, ale nebylo tam velvyslanectví, pak starostkou Dubaje, ale nejsem muž a šejk z rodiny Al Maktúm, chtěla jsem být kosmonaut, ale to mi došlo až později, že by to bylo to pravé. Tak jsem využívala svoji kreativitu a šla směrem vytváření nápadů, takže se občas jako ve vesmíru cítím. Mám ráda výzvy a tohle byla jedna z nich. Genetika je složitý obor a baví mě, jak se může vše posouvat jiným směrem.

CO VÁS NAPLŇUJE ŠTĚSTÍM?

Svoboda mysli a šťastné bytosti kolem – partnerka, rodina, přátelé, zvířata.

MÁTE PRO NÁS NĚCO ZÁVĚREM?

Byla bych ráda, kdyby se neustále zlepšoval komfort života lidí zejména v oblasti péče o zdraví a nadále se investovalo do digitalizace a inovativních projektů.



SPOLU S TÝMEM ZVLÁDNEME VŠE



Daniel Duroň
Art Director



Veronika Fišnerová
Marketing Specialist



Daniela Petříková
Marketing Specialist



Michal Mikšík
Public Relations

Jako malá jsem chtěla být prezidentkou USA.



Význam metody array-CGH v klinické praxi

MUDr. Věra Hůrková, Prediko

Až v případě negativního výsledku array-CGH se přistupuje k NGS analýzám vybraných genů či k celoexomové analýze.

Array-CGH patří mezi základní genetické laboratorní metody. Metodou první volby při zahájení genetického vyšetření je vyšetření karyotypu, jež nás je schopné informovat o chromozomálních aneuploidiích, translokacích, marker chromozomech a dalších odchylkách.

Pokud ale potřebujeme vyšetřit chromozomy více do hloubky, dalším krokem je vyšetření metodou array-CGH. Ta je důležitá jak v prenatalní, tak postnatalní diagnostice.

Zjednodušeně jde o sken všech chromozomů, kdy metoda je schopná odhalit nedostatek nebo nadbytek genetického materiálu u postnatalní analýzy až do velikosti 100 kb u duplikací a 75 kb u delecí

a dát nám informaci o tzv. mikrodelečních/mikroduplikačních syndromech. Metoda je přitom relativně rychlá a vzhledem k cenám jednotlivých genetických analýz patří mezi levnější. Až v případě negativního výsledku array-CGH se přistupuje k NGS analýzám vybraných genů či k celoexomové analýze.

Array-CGH je důležité ve vyšetřovacím algoritmu nepřeskakovat, protože NGS analýza nedokáže například delecí celého genu odhalit. Pro lepší představu uvádíme příklad z praxe.

KAZUISTIKA

Ke genetické konzultaci byla dětskou neuroložkou odeslána 3týdenní holčička. Termín byl v režimu statim, protože neuroložka vyslovila podezření na možný kongenitální myastenický syndrom; dítě nebylo schopné ani otevřít oči, navíc při vyšetření mělo i dysfonické projevy.

Dívka se narodila jako páté dítě z čtvrté fyziologické gravidity (1× gemini). Prenatální screening normální. Narozena v 40+6, spont. záhlavím, PHD 3170 g/48 cm. Kříšená nebyla. Poporodní adaptace bez komplikací. Šlo o ambulantní porod, kdy jde dítě domů do 24 hodin od porodu.

Od počátku neotevřela oči, později pouze na drobnou štěrbinu. Zprvu se rodiče domnívali, že jde o normální projev, dítě je unavené po porodu, ale vzhledem k tomu, že i dva týdny po porodu dívka nebyla schopná otevřít oči, byla praktickou pediatričkou odeslána k neuroložce, kde byla potvrzena oboustranná ptóza, dále dysfonie a stigmatizace. Byla vyšetřena i v ORL ambulanci, kde byl normální nálezný, dýchací cesty volné. V plánu bylo oční vyšetření, UZ CNS.

Při genetickém vyšetření byla především nápadná ptóza, úzké oční štěrbinu, epikanty, širší kořen nosu. Mírně dysplastické ušní boltce mohly být ještě fyziologické u novorozence. V průběhu celého vyšetření měla dívka oči zavřené, a to přesto, že byla v bdělém stavu; oči se jí podařilo otevřít na necelý 1 mm. Svalový tonus byl ale jinak přiměřený a také ostatní projevy odpovídaly zdravému novorozenci.

Byl proveden odběr krve na genetickou analýzu. Vzhledem k věku se podařilo odebrat malé množství materiálu, karyotyp tedy vyšetřen nebyl a byla rovnou zahájena analýza metodou array-CGH. Výsledek byl k dispozici již za 4 týdny od odběru s nálezem delecí na chromozomu 3 v oblasti 3q22.3-q23 o velikosti 2,5 Mb – arr[GRCh37] 3q22.3q23(138440702_140899996)x1.

Delecí zahrnuje gen *FOXL2*, který má autozomálně dominantní dědičnosti a mutace či delecí genu vedou k projevům blepharophimosis, ptosis a epicanthus inversus syndromu (BPES) typ I.

Tento syndrom vede přesně k fenotypovým projevům, které byly u dítěte – tedy těžká ptóza obou očí, zúžení očních štěrbin a epikanty. Pro rodiče šlo v ten okamžik o radostnou zprávu, protože se nám podařilo najít příčinu těžké ptózy obou očí během 4 týdnů a příčinou nebylo těžké svalové onemocnění. Naopak psychomotorický vývoj by měl být normální a současný vývoj dítěte tomu napovídá.

V budoucnu bude u dívky nutná operace obou očí a je možné, že bude nutná i reoperace. Také bude nutné cvičení očí. V současné době je zahájena rehabilitace, protože dívka je schopná se dívat pouze velmi úzkými štěrbinami, zaklání přitom výrazně hlavu, tedy aby se zabránilo rozvoji skoliózy a přetěžování krční páteře.

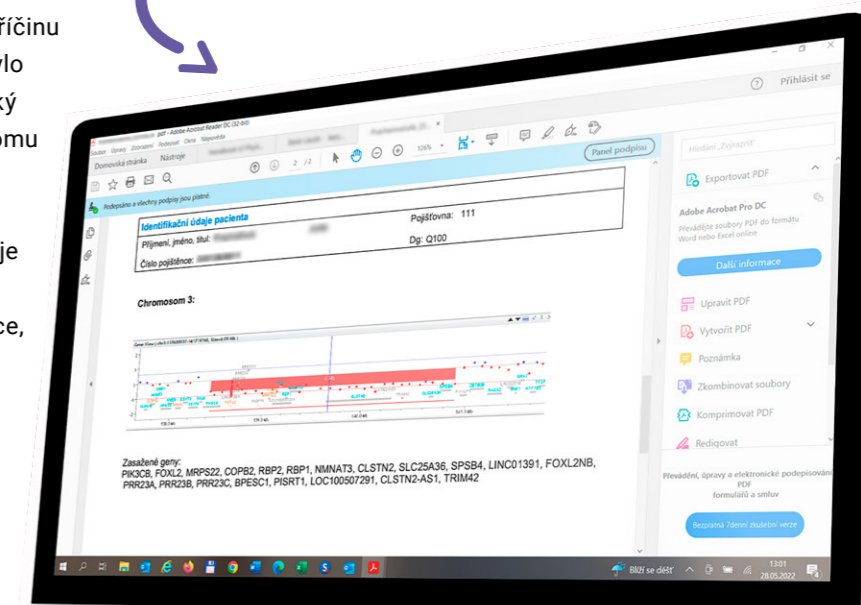
Dívka bude mít v budoucnu 50% riziko přenosu mikrodelecí na svého potomka.

Také je u ženských nosiček mikrodelecí vyšší riziko předčasného ovariálního selhání, což je opět velmi důležitá informace pro budoucí reprodukci dítěte. Odběrem krve od obou rodičů ověřen *de novo* původ mikrodelecí.



Nález na array-CGH

Analýza metodou array-CGH může být indikována pouze klinickým genetikem po provedení genetické konzultace.





Neurofibromatóza 1. typu

MUDr. Veronika Krulišová, Ph.D., GHC Genetics

Geneticky podmíněné multisystémové onemocnění odhalené u pacientky v souvislosti s diagnostikovaným karcinomem prsu.

Neurofibromatóza 1. typu (též neurofibromatosis von Recklinghausen typ 1, NF1) je multisystémové onemocnění charakterizované postižením kůže, centrálního a periferního nervového systému, změnami na duhovce oka, kostními změnami a zvýšeným rizikem rozvoje maligních nádorových onemocnění.

NF1 je autozomálně dominantně dědičné onemocnění s velmi variabilním klinickým projevem. Klinické obtíže se manifestují od dětského věku do dospělosti a mají progresivní charakter. Frekvence onemocnění v populaci je dle různých zdrojů uváděna cca 1 : 2500–4000 osob. Příčinou rozvoje NF1 je přítomnost zárodečných mutací v tumor supresorovém genu *NF1*, který se nachází na dlouhém raménku 17. chromozomu. Produktem je cytoplazmatický protein neurofibromin, který je exprimovaný v buňkách centrálního a periferního nervového systému, leukocytech a v nízkých koncentracích také např. ve fibroblastech a osteoblastech. Mutace v genu *NF1* vedou ke vzniku abnormálního proteinu, který způsobuje poruchu růstu a proliferace buněk v cílových tkáních. Přibližně 40–50 % mutací genu *NF1* vzniká *de novo*.

Pro NF1 jsou typické kožní změny charakteru skvrn café-au-lait (hyperpigmentace barvy bílé kávy), kožní neurofibromy (tumorózní uzlíky), freckling (mnohočetné drobné kožní hyperpigmentace zejména v oblasti třísel a podpaží). Vzácně jsou přítomny plexiformní neurofibromy (rozsáhlé léze postihující dlouhé úseky nervů, na kůži může být přítomna hyperpigmentace

či hypertrichóza). U 95 % dospělých jsou přítomny Lischovy noduly (hamartomy duhovky). Mezi projevy obecně patří výskyt benigních a maligních nádorových nemocí, zejména nádorů centrálního a periferního nervového systému. Gliom optiku se manifestuje do 10 let, v pozdějším věku je jeho výskyt raritní. V případě výskytu benigních změn je dle dostupných publikací celoživotní riziko jejich maligního zvratu 2–7 %.

U dětí je riziko vzniku neuroblastomu, Wilmsova tumoru, leukemie. U dospělých se vyskytují gastrointestinální stromální tumory a sarkomy. Současně se mohou vyskytovat další maligní tumory charakteru feochromocytomu a další endokrinně aktivní nádory. Dle dostupných publikací je u žen nosiček patogenní mutace v genu *NF1* také zvýšené riziko vzniku karcinomu prsu. U žen ve věku pod 50 let je udáváno vysoké riziko vzniku karcinomu prsu, tj. 20 % a vyšší, u žen ve věku 50 let a více střední riziko karcinomu prsu, tj. 10–19,9 %. Méně často se vyskytuje maligní karcinom plic, kolorektální karcinom či karcinom ovaria.

U osob s NF1 může být dále přítomen malý vzrůst, makrocefalie, skeletální abnormality, u 20–25 % dětí jsou přítomné migrenózní bolesti hlavy, může se vyskytnout epilepsie. Kognitivní poruchy u některých dětí s NF1 patří mezi možné komplikace. Dominují poruchy učení, poruchy vývoje řeči a poruchy soustředění s hyperaktivitou a vývojové a psychosociální odchylky. Hodnoty IQ mohou být mírně sníženy.

Diagnostická kritéria pro NF1 shrnuje následující tabulka, z uvedených kritérií je ke stanovení klinické diagnózy NF1 třeba nalézt alespoň dvě.

Diagnostická kritéria pro NF1

Skvrny barvy bílé kávy na kůži (café-au-lait skvrny) v počtu šest a větším
• do puberty o průměru rovném nebo větším než 5 mm
• po pubertě o průměru rovném nebo větším než 15 mm
Mnohočetný axilární nebo inkuinální freckling
Dva a více neurofibromů nebo jeden plexiformní neurofibrom
Gliom optiku
Dva nebo více Lischových nodulů
Kostní dysplastické léze (dysplazie křídla kosti sfenoidální a/nebo ztenčení kortikální části dlouhých kostí s nebo bez pseudoartrózy)
Příbuzný 1. stupně (rodič, sourozenec nebo potomek) s prokázanou diagnózou NF1 dle uvedených kritérií

KAZUISTIKA

Probandkou je 47letá pacientka s diagnostikovaným karcinomem prsu ve věku 42 let, karcinom prsu také u její maternální babičky ve 40 letech a u paternální babičky kolem 50 let. Na základě osobní anamnézy probandka splnila indikační kritéria pro testování syndromu hereditárního karcinomu prsu a vaječníků, proto bylo indikováno molekulárně genetické vyšetření genů *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2* a dalších genů v rámci onkopanelu (panel genů, který obsahuje více než 50 genů asociovaných s dědičným nádorovými syndromy). Provedeným vyšetřením nebyla u probandky prokázána přítomnost kauzální mutace genů *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* ani *PALB2*.

Použitou metodou, tj. vyšetřením na onkopanelu, byla zjištěna přítomnost varianty c.5943+1G>A v genu *NF1* v heterozygotním stavu. Nalezená varianta je dle odborných databází hodnocena jako patogenní, způsobující NF1. Přítomnost patogenní varianty, resp. mutace byla ověřena z druhého nezávislého vzorku DNA metodou Sangerova sekvenování.

Klinicko-genetické vyšetření u probandky prokázalo kožní projevy charakteru skvrn café-au-lait v počtu cca 5, málo nápadné, největší skvrna v bederní oblasti, drobné kožní rezistence v oblasti břicha, v. s. kožní neurofibromy. Byl přítomen axilární freckling. Probandka těmito kožním projevům nepřikládala důležitost, lékaře o těchto skutečnostech dříve neinformovala. Oční vyšetření u probandky recentně neproběhlo. Na cílený dotaz týkající se výskytu projevů NF1 u pokrevních příbuzných uvedla probandka přítomnost skvrn café-au-lait u otce a u jednoho ze synů. Fenotyp probandky (kožní projevy a karcinom prsu) a nález patogenní mutace v genu *NF1* u probandky svědčil pro diagnózu NF1. Kauzální terapie není v případě NF1 možná, léčba je pouze symptomatická. Probandce byla doporučena dispenzarizace na kožním oddělení, neurologii, interně a mamologii s cílem případného včasného odhalení komplikací.

Znalost molekulárně genetické podstaty onemocnění NF1 u probandky umožnila vyšetření pokrevních příbuzných v riziku. Genetická konzultace s klinicko-genetickým a molekulárněgenetickým vyšetřením byla doporučena otci (má přítomny skvrny café-au-lait), bratrovi a synům probandky (u jednoho z nich výskyt skvrn café-au-lait).

Ke genetické konzultaci se dostavili synové probandky rok narození 2009 a 2011. Starší syn byl bez projevů NF1, molekulárně genetické vyšetření u něho vyloučilo patogenní variantu v genu *NF1* zjištěnou u probandky, jeho matky. U mladšího syna ročník 2011 byla patrná makrocefalie, vysoké čelo a hrubší obličejové rysy. Po těle (krk, trup, končetiny) byly přítomny skvrny café-au-lait v počtu diagnostickém pro NF1, dle matky skvrny postupně přibývají. Freckling nebyl nepřítomen, kožní neurofibromy nebyly přítomny. Chlapec začal mluvit až v 5 letech, měl odklad školní docházky. Fenotyp mladšího syna odpovídal diagnóze NF1, molekulárněgenetickým vyšetřením u něho byla prokázána přítomnost varianty c.5943+1G>A v genu *NF1* v heterozygotním stavu. Vzhledem k potvrzené diagnóze NF1 byla chlapci doporučena příslušná dispenzarizace u specialistů. Pro 50% riziko přenosu mutace na budoucí potomky byla doporučena v dospělosti prekoncepční genetická konzultace společně s partnerkou.

Ačkoliv karcinom prsu je nespecifickým znakem řady onemocnění (genetických, negenetických a multifaktoriálních), pomohla v případě naší pacientky k diagnóze multisystémového onemocnění NF1 molekulárněgenetická metoda využívající principu masivního paralelního sekvenování (MPS). Metody spočívající na MPS jsou založeny na vyšetření více genů současně, vyšetření je tak komplexnější a umožňuje stanovit diagnózu, na kterou bychom v první řadě nemuseli pomýšlet.

ZÁVĚREM

Znalost molekulárně genetické podstaty onemocnění u pacientky umožňuje vyšetření pokrevních příbuzných v riziku. Osobám se stanovenou diagnózou je doporučena adekvátní dispenzarizace. Preimplantační genetická diagnostika embryí v případě IVF, případně prenatální diagnostika v případě přirozené koncepce s cílem vyloučení hereditárního rizika NF1 u budoucích potomků je u osob s prokázanou kauzální variantou v genu *NF1* možná.



Znalost molekulárně-genetické podstaty onemocnění u pacientky umožňuje vyšetření pokrevních příbuzných v riziku.

Pro NF1 jsou typické kožní změny charakteru skvrn café-au-lait.



Genetické vyšetření pacientek s karcinomem prsu

MUDr. Lucie Reifová, Ústav radiační onkologie, Fakultní nemocnice Bulovka Praha

Karcinom prsu je nejčastějším nádorem u žen ve vyspělých zemích a druhou nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění.

Zavedením screeningových programů se zvýšil počet záchytů nádorů v časnějším stadiu. Včasnou detekcí karcinomu a zlepšením léčby se mortalita zvyšuje jen málo i přes stoupající incidenci, a tak dochází k výraznému oddělování křivek incidence/mortalita. V současnosti je také cílem identifikovat ženy (a muže) se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu prsu a pokusit se rozvoji onemocnění zabránit.

Je známo, že individuální riziko vzniku karcinomu prsu je zvýšeno u nosičů mutace predisponujících genů. Asi 5–10 % karcinomů prsu je způsobeno dědičně s autozomální dominancí a jsou označovány jako hereditární. Dalších asi 15–20 % karcinomů prsu se nazývá familiární a zahrnují nádory u žen, které mají více než dva příbuzné prvního stupně s karcinomem prsu bez známé genetické mutace. Mezi hereditárními karcinomy prsu je nejméně 30 % způsobeno genetickou mutací s vysokou penetrancí genů *BRCA1* a *BRCA2* a riziko spojené s méně prevalentními a méně penetrantními geny je předmětem intenzivního bádání.

Identifikace žen i mužů s vysokým rizikem karcinomu prsu způsobeným mutací v genu nebo v zárodečné linii genu vede nejen k určení strategie prevence, ale také k cílené terapeutické intervenci (například zavedení platinových derivátů do léčby karcinomu prsu asociovaného s mutací *BRCA1,2* a PARP inhibitory pro léčbu nejen karcinomu prsu). Nejdůležitějším cílem je najít nosiče mutace ještě bez projevů choroby a zabránit vzniku karcinomu.

Pacientky s karcinomem prsu (a každý muž s karcinomem prsu) by měly být odeslány ke genetické konzultaci dle národních guidelines. Tato doporučení se mírně liší dle jednotlivých zemí (některé země postupují podle BRCAPRO, Manchester score, BOADICEA), obecně se testování týká žen s karcinomem prsu pod 45 let věku nebo triple negativních žen pod 60 let věku, všech mužů s karcinomem prsu a žen s karcinomem ovaria, vejcovodu nebo primárního karcinomu peritonea.

KARCINOM A GENY

Prvním genem spojeným s hereditárním karcinomem prsu je *BRCA1*, objevený v roce 1990. V roce 1994 byl objeven gen *BRCA2* a spolu se pak staly nejdůležitějšími geny pro hereditární karcinom prsu a ovaria. Nosičky mutace *BRCA1* mají celoživotní riziko vzniku karcinomu prsu 55–65 %, s mutací *BRCA2* 45–47 % (některé údaje z US ukazují na riziko u obou mutací celkem 50–85 %). Riziko ovariálního karcinomu je u *BRCA1* mutace 20–60 % a *BRCA2* 10–20 % (údaje se liší podle autorů a zemí). Další tumory spojené s těmito mutacemi (hlavně *BRCA2*) jsou například maligní melanom, karcinom pankreatu a prostaty. Karcinomy prsu spojené s *BRCA1* mutací mají odlišný fenotyp od *nonBRCA1* – velmi často jsou medulární, mají vysoký mitotický index, nekrózy a lymfocytární infiltraci. Přibližně 70 % z nich neexprimuje hormonální receptory a často jsou „triple negativní“ (TNBC bez exprese hormonálních receptorů i bez exprese HER2 receptoru). Asi 20 % má pozitivní hormonální receptory a zbylých 5–10 % je HER2 pozitivních.

To vše vede k poznání, že velká část TNBC je u žen s mutací *BRCA1* a i v případě absence pozitivní rodinné anamnézy je kritériem pro testování mutace u žen pod 60 let věku. Většina *BRCA2* mutovaných karcinomů je invazivních duktálních, high grade, s expresí hormonálních receptorů a absencí HER2 a většinou mají lumenální fenotyp.

Jedním z dalších genů s vysokou penetrancí je *TP53*, jehož germinální mutace vede k Li-Fraumeni syndromu – dědičné dispozici k různým nádorům (sarko-

mu, tumoru mozku, leukemii, karcinomu prsu) a je příčinou karcinomu prsu asi v 1 % případů. Průměrný věk prvního nádoru je 25 let. Nosiči této mutace mají větší než 90% pravděpodobnost rozvoje malignity během svého života; u žen je to nejčastěji karcinom prsu, fenotypem nejčastěji hormonálně nebo HER2 pozitivní.

Další mutace u karcinomu prsu (například *CHEK2*, *PTEN* nebo *PALB2*) přesahují možnosti tohoto článku.

DOPORUČENÍ PRO NOSIČKY MUTACE *BRCA1,2* S OHLEDEM NA KARCINOM PRSU

Pro ženy se známou mutací je doporučeno samovyšetřování prsů každý měsíc, dvakrát ročně klinické vyšetření prsů a v období 25–30 let věku také každoročně vyšetření magnetickou rezonancí (MRI). V případě pozitivní rodinné anamnézy lze zahájit vyšetřování MRI i dříve. Do 30 let věku nemá mamografie velký význam pro denzní strukturu žlázy, lze doplnit ultrazvukové vyšetření prsů. Obecně pro nosičky mutace *BRCA1,2* představuje MRI vyšetření prsů senzitivnější metodu v detekci karcinomu prsu. Přesto je od 30 let (a zcela jistě od 40 let) věku doporučeno střídání mamografie a MRI ročně. Dosud nebyl prokázán škodlivý vliv radiace u těchto nosiček.

Pro nosičky *TP53* mutace je naopak doporučeno sledování pouze MRI s ohledem na vysoké riziko radiačního poškození.

Genetické testování dědičné dispozice k nádoru je běžnou součástí klinické praxe v péči o pacientky/pacienty s karcinomem prsu a je nutná spolupráce onkologa-mamologa s genetickou poradnou, kde je klientka s pozitivní mutací sledována s ohledem na riziko i jiných nádorů než prsu.

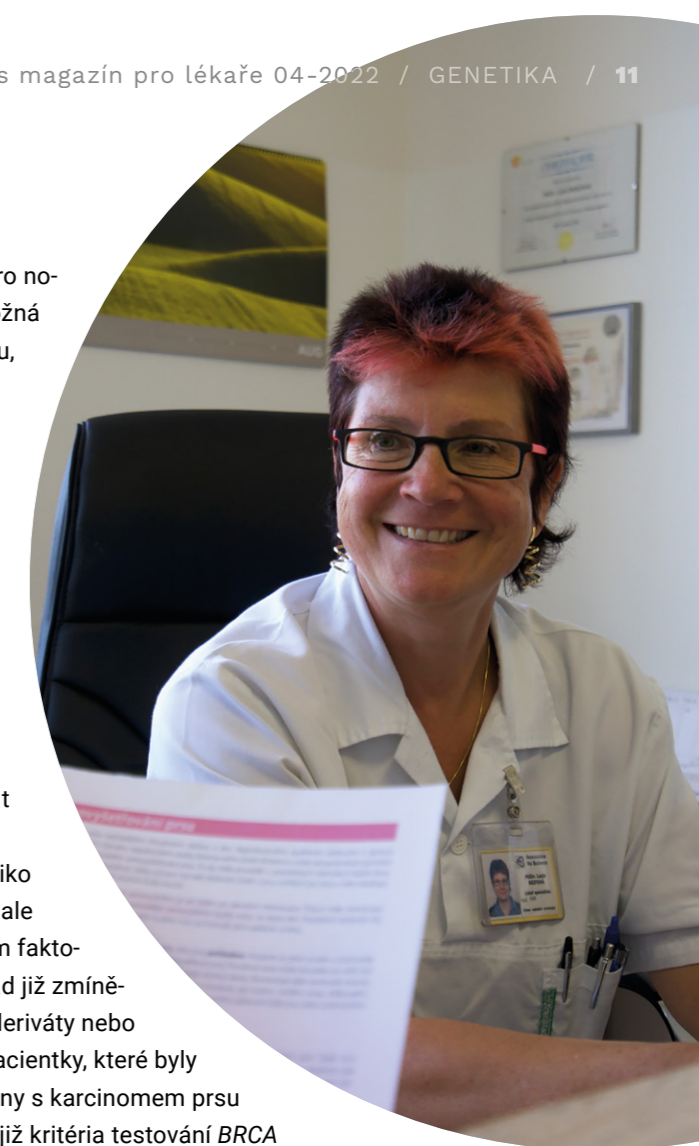
Operační výkon snižující riziko karcinomu prsu u nosiček mutací *BRCA1,2* představuje oboustranná ablace prsů (nebo skin sparing mastectomy – kůže šetřící mastektomie) s okamžitou rekonstrukcí prsů implantáty (foto) a po 45. roce věku také preventivní odstranění vaječníků a vejcovodů. Odstranění vaječníků a vejcovodů je možné (a vhodné z hlediska prevence karcinomu prsu a ovaria) již v časnějším věku, pokud již žena neplánuje rodinu, nicméně je vždy nutné pečlivě zvážit rizika následků předčasné menopauzy (kardiovaskulární choroby, osteoporóza, vazomotorické symptomy, sexuální dysfunkce, nespavost a jiné).

Chemoprevence pro nosičky *BRCA2* je možná pomocí tamoxifenu, nemá ale velký význam u *BRCA1* nosiček (u nich se nepředpokládá přítomnost hormonálních receptorů).

Obecně testování přítomnosti mutace *BRCA1,2* není jen snahou zachytit asymptomatické nosičky a snížit riziko vzniku karcinomu, ale také je prediktivním faktorem léčby, například již zmíněnými platinovými deriváty nebo PARP inhibitory. Pacientky, které byly dříve zaregistrovány s karcinomem prsu v době, kdy platila již kritéria testování *BRCA* mutace, již zpravidla toto vyšetření absolvovaly, často se však zapomíná na pacientky dlouhodobě dispenzarizované, u kterých toto vyšetření neproběhlo (v době, kdy byly diagnostikovány, nebylo k dispozici), ale měly by na něj nárok. Málodky se stane, že žena o toto vyšetření zájem nemá, naopak často je nutné v ordinaci pacientce s karcinomem prsu vysvětlovat, že nesplňuje kritéria testování.

Genetické testování žen a mužů s karcinomem prsu je součástí onkologické praxe, má své prediktivní konsekvence v prevenci i léčbě karcinomu prsu a je nutné na něj myslet a postupovat podle národních doporučení. V případě nálezu mutace *BRCA1,2* genu jsou doporučení velmi jasná a následně jsou zdravotními pojišťovkami i hrazeny preventivní operační výkony včetně rekonstrukce prsů po odstranění. V případě méně častých mutací by měla být pacientka sledována podle doporučení genetika ve spolupráci s ošetřujícím mamologem, případně preventivní operační výkony včetně rekonstrukcí je nutné individuálně zvažovat a žádat o úhradu příslušnou zdravotní pojišťovnou.

Pacientka se známou mutací zvyšující riziko vzniku rakoviny prsu je vystavena poměrně velkému stresu a je vhodná spolupráce s celou rodinou a psychologem.



Genetické testování žen a mužů s karcinomem prsu je součástí onkologické praxe.





Budú archeológovia v budúcnosti sekvenovať DNA?

Mgr. Marian Baldovič, Ph.D., GHC Genetics SK

Mutácie v DNA tým, ako postupne vznikajú a prenášajú sa z generácie na generáciu, vlastne predstavujú historické zápisy.

Už ste si niekedy položili otázku o svojom pôvode? Alebo ste pátrali po svojich predkoch či príbuzných? Prečo je pri tomto pátraní DNA taká zaujímavá? Ako nám vlastne DNA môže odpovedať na archeologické alebo historické otázky?

HURÁ! MUTÁCIE

Molekula DNA, okrem jej obrovského významu v rôznych oblastiach medicíny alebo kriminalistiky, má vďaka svojim vlastnostiam aj obrovský potenciál v iných oblastiach poznania. Jednou z takýchto vlastností je to, že molekula DNA sa v čase mení. Teda poradie alebo sekvencia jej stavebných jednotiek (dusíkatých báz A, T, C a G) podlieha zmenám, ktoré genetici nazývajú mutácie. Napriek obavám, ktoré vzbudzuje toto slovo u väčšiny ľudí, spôsobenými stigmu ich spojenia so

závažnými dedičnými ochoreniami, alebo zobrazením rôznych „mutantov“ v kinematografii, v procese evolúcie sú zdrojom nevyhnutne potrebnej diverzity populácie organizmov.

TIKANIE MOLEKULÁRNYCH HODÍN

Dôležitejšie však je, že pri pohľade na to isté miesto v genómoch rôznych biologických druhov alebo populácií, nastávajú mutácie s rovnakou pravdepodobnosťou, teda DNA sa mení približne rovnakou rýchlosťou. Prečo? Lebo môže, a je to tak dobre. Poznámka pre vedátorov: sú aj miesta v DNA označované ako konzervatívne oblasti, kde sa DNA veľmi nemôže meniť, tam mutuje síce tiež konštantne, ale veľmi pomaly až takmer vôbec. Dôvodom je, že DNA polymeráza, enzým, ktorý je zodpovedný za replikáciu DNA pri prenose do ďalšej generácie, robí približne s rovnakou pravdepodobnosťou chyby pri polymerizácii DNA, teda vyrába „preklepy v texte“ našej DNA. Evolučný biológovia fenomén konštantnej rýchlosti hromadenia mutácií označujú ako tzv. molekulárne hodiny. Tento názov je veľmi príhodný, pretože počet zmien v DNA pozorovaných medzi príslušníkmi rôznych druhov alebo populácií zodpovedá času, ktorý uplynul od ich posledného spoločného predka. Inak povedané, pokiaľ poznáme rýchlosť tikania molekulárnych hodín, pozorované rozdiely v DNA umožňujú datovať spoločného predka rôznych jedincov alebo populácií, a tak datovať napríklad vznik druhu, alebo migračné udalosti a formovania populácií daného druhu ako napríklad aj človeka.

DNA AKO HISTORICKÝ PRAMEŇ

Mutácie v DNA tým ako postupne vznikajú a prenášajú sa z generácie na generáciu, vlastne predstavujú historické zápisy, ktoré vekmi nezmysli, a ktoré si ľudia (rovnako aj iné druhy) pri migráciách a osídľovaní regiónov sveta niesli so sebou. Dnes tieto zápisy čítame pomocou analýzy DNA a pozorujeme v podobe rozdielov, teda variantov DNA u príslušníkov rôznych

ľudských populácií. Výskumy, ktoré prebehli alebo prebiehajú v krajinách po celom svete, tak umožňujú túto variabilitu rôznymi metódami klasifikovať, najčastejšie formou tvorby evolučných stromov, ale aj mnohými zložitými štatistickými metódami. Pritom vidíme, že rôznorodosť DNA v ľudských skupinách po svete nie je náhodná. Pozorujeme kontinentálnu, regionálnu aj populačne špecifické rozloženie variantov DNA. Toto odzrkadľuje jednak vznik, ale aj šírenie nášho druhu (napr. staršie populácie Afriky sú oveľa viac variabilné), zároveň ukazuje, ktoré populácie sú si príbuznejšie (t.j. väčšia podobnosť vďaka vzájomnému kontaktu a tzv. génovému toku). Najmä však naznačuje odkiaľ pozorované varianty DNA prišli, teda aké migrácie formovali, tú ktorú populáciu. Pridáme datovanie pomocou vyššie spomínaných molekulárnych hodín a môžeme smelo vyhlásiť DNA za jeden z najlepších historických resp. archeologických prameňov pri hľadaní odpovedí na otázky histórie, archeológie, paleoantropológie či dokonca genealógie (tvorby rodokmeňov). Tento potenciál sa v posledných rokoch ešte znásobil vďaka možnosti analyzovania DNA priamo z archeologických materiálov, zväčša kostrových pozostatkov. Takáto tzv. archaická DNA (z angl. ancient) umožňuje mikroevolúciu, alebo históriu sledovať v „priamom prenose“, a dopĺňať obraz osídľovania a migračných udalostí v minulých obdobiach.

NIE JE DNA AKO DNA

Aj pri pohľade na našu DNA nie je úplne jedno, na ktorú časť sa pozeráme. Prečo? Pretože časti nášho genómu sa nededia do ďalších generácií rovnakým spôsobom. Prítomnosť Y chromozómu určuje mužské pohlavie, a tak sa dedí len z otca na syna, teda po „meči“ alebo patrilineárne. Ešte dôležitejšie je, že Y chromozóm nepodlieha procesu tzv. rekombinácie, t.j. výmeny úsekov DNA s druhým chromozómom daného páru, ktorá prebieha pri tvorbe pohlavných buniek. Predpokladom výmeny úsekov chromozómov je podobnosť sekvencie DNA. Vzhľadom na veľkú odlišnosť pohlavných chromozómov X a Y, až na krátke okrajové úseky, si Y chromozóm nemá s čím vymieňať časti DNA. X chromozóm sa u žien nachádza v 2 kópiách, takže tu rekombináciu pozorujeme. Podobne je na tom mitochondriálna DNA, molekula ktorá sa nachádza mimo jadra našich buniek, v mitochondriách v cytoplazme. Prenáša sa z matky na deti, ale ďalej ju

prenášajú len dcéry (mitochondriálna DNA zo spermií je po oplodnení degradovaná). Dedí sa teda po „praslici“, po materskej línii alebo matrilineárne. Podobne ako Y chromozóm, nemá svoj náprotivok od druhého rodiča, a preto tiež nepodstupuje rekombináciu.

EVOLUČNE STARŠIE ALEBO EVOLUČNE MLADŠIE?

Prečo je fakt, že nedochádza k rekombinácii taký dôležitý? Mutácie mitochondriálnej a Y chromozómovej DNA takto v danej oblasti vznikajú postupne jedna za druhou a dedia sa ako celok. Na rozdiel od ostatnej DNA, kde sa mutácie rekombináciou premiešajú v každej generácii a môžu sa tak vedľa seba vyskytnúť bez toho aby tam priamo vznikli. To umožňuje identifikovanie tej časti DNA, ktorá je pôvodná (napríklad nesie len jednu mutáciu) a tej, ktorá je odvodená (nesie okrem prvej aj ďalšiu susediacu mutáciu), a zostavenie evolučného stromu.



Prečo boli niektoré migrácie a dobovačné výpravy úspešnejšie ako iné?

Takýto evolučný strom mitochondriálnej alebo Y chromozómovej DNA predstavuje najpresnejšiu klasifikáciu DNA variability ľudských populácií. Rozšírenie vetiev (tzv. haploskupín, alebo línií) tohto stromu po geografických oblastiach sveta zodpovedá migráciám ich nositeľov. V súčasnosti pozorujeme podobný proces, sledovaný rovnakými metódami, a to šírenie rôznych variantov vírusu SARS-CoV-2, len v dramaticky rýchlejšej podobe.

Iné časti našej DNA, prípadne celé genómy prinášajú v populačných štúdiách tiež veľmi zaujímavé výsledky. Vzhľadom na problém rekombinácie, sa tieto analýzy spoliehajú na identifikáciu podobností. Podobnosť však nemusí nevyhnutne znamenať pôvod. Podobnosť populácií nevyhnutne neznamená, že jedna pochádza z druhej. Znamená to, že na formovaní týchto populácií sa podieľali spoločné migrácie v minulosti alebo neskoršie vzájomné génové toky. Pre stanovenie ich geografického pôvodu a datovania je potrebné sa zamerať na postupy alebo úseky DNA (ako mitochondriálna a Y chromozómová DNA), ktoré umožňujú stanoviť čo je pôvodné a čo je odvodené. Nič to však nemení na tom, že celá naša DNA predstavuje zaujímavý his-

torický prameň, ktorý si nesie po svojich predkoch každý a je len na ňom či ho chce objaviť.

ZÁVEROM...

Naša, ľudská DNA, nie je ani zďaleka jediná, ktorá je v tomto smere užitočná. Ako historický prameň pri štúdiu našej minulosti rovnako slúži aj DNA našich súputníkov (či už zo žijúcich jedincov alebo ako archaická DNA z ich nájdených pozostatkov). Áno, ide predovšetkým o parazity (napr. vši) alebo patogény (*Mycobacterium*, *Helicobacter* a iné), ale aj domestikované druhy zvierat či rastlín (kôň, pes, tur, pšenica, kukurica a mnohé i.), či dokonca mikroorganizmy zubného kameňa. Vykazujú podobnú distribúciu ich DNA variability po svete, tak ako s nami putovali, ktorá potvrdzuje alebo dopĺňa obraz ľudských migrácií v minulosti. Odpovedá však aj na mnohé iné otázky o spôsobe nášho života v minulosti alebo faktorov, ktoré ho formovali, ako napr. kedy sme sa začali obliekať, prečo boli niektoré migrácie a dobovačné výpravy úspešnejšie ako iné alebo odkiaľ sa vzali naši domáci miláčikovia, prípadne zdroje potravy. O tom však možno niekedy inokedy ☺

GENOGRAFICKÝ TEST

POZNEJTE HISTORICKOU CESTU SVÉ DNA

Před desítkami tisíciletí zde na planetě žili Vaši předci. Chcete vědět, odkud pocházeli, kudy putovali a zda to byli indiáni, nebo eskymáci? Zajímá Vás, co Vám koluje v těle za příběh? Napadlo Vás někdy, jestli máte společné předky s nějakou slavnou osobností?



Stačí nám pouze stěr z dutiny ústní a my Vám zjistíme, odkud pocházíte. Výsledky obdržíte do 20 pracovních dnů. Test Ancestry lze zakoupit i jako dárkový poukaz.



ANCESTRY.CZ / ANCESTRY.SK

M2 haplotyp genu ANXA5

Gen **ANXA5** kóduje bílkovinu annexin5, která tvoří zevní ochranu buněčných stěn a zabraňuje vzniku krevních sraženin. Směs annexinu5 vytvářeného plodem a matkou se ukládá na povrchu klků placenty a zabraňuje tam vzniku krevních sraženin, které mohou snižovat kvalitu výživy plodu a vést ke komplikacím těhotenství. Porucha ve správné či dostatečné tvorbě bílkoviny zvyšuje riziko vzniku krevních sraženin, především v placentě. To vede ke zvýšenému riziku spontánních potratů, preeklampsie, vývoji plodu s nízkou porodní váhou (small for gestational age), ale také trombózy. Může stát i za neúspěchem léčby neplodnosti pomocí IVF.

Významné pro diagnostiku jsou regulační oblasti genu **ANXA5** (rs112782763, rs28717001, rs28651243 a rs113588187), které se dědí současně jako tzv. haplotyp ANXA5. Riziková kombinace těchto variant tvoří M2 haplotyp ANXA5.

Vyšetření lze provést z periferní krve nebo bukalního stěru. **Doba dodání výsledků je 10 dnů.**

INDIKACE LÉKAŘEM

Indikační kritéria:

prekoncepčně u pacientek s trombózou, opakované spontánní aborty, předčasný porod, infarkty placenty, preeklampsie, eklampsie, IUGR a porod hypotrofnického novorozence v termínu



SOUTĚŽ O DOPLŇKY STRAVY OD SPOLEČNOSTI PHARMA NORD

Vyhrajte jeden ze tří balíčků doplňků stravy na podporu imunity a vitality v hodnotě 1625 Kč. Jeden balíček obsahuje: Bioaktivní Q10 GOLD, Bioaktivní selen + zinek forte, Bioaktivní Inflú-Zinek, Bioaktivní vitamin D3-pearl, Bioaktivní Kalcium+D3+K1+K2.

Co pro zapojení do soutěže udělat?

Napište nám na email petrlikova@ghcgenetics.cz odpověď na otázku:

Kdo byl zakladatelem genetiky?

Své odpovědi nám můžete zasílat **do 30. 11. 2022.**

Výherci budou uveřejněni v dalším vydání.

Dánská společnost **Pharma Nord** vyrábí kvalitní doplňky stravy s vysokou biologickou dostupností, díky čemuž se v těle lépe vstřebávají. Doplňky stravy společnosti Pharma Nord jsou standardizovány a vyráběny pod farmaceutickou kontrolou, tj. splňují požadavky, které jsou kladeny na výrobu léčiv.





Může genetické testování pomoci lékařům nasadit správné léky?

Mgr. Hana Sládková Kavínová, GHC Genetics

Faktorů, které ovlivní úspěšnost zvolené medikace, je celá řada.

Tvrdí Vám pacienti, že jim nasazené léky nepomáhají? Neklesají laboratorní hodnoty tak, jak očekáváte? Stěžují si pacienti na vedlejší účinky léků? Lze vůbec dopředu zjistit, jak bude konkrétní lék na konkrétního pacienta působit?

Kodein byl dříve považován za bezpečný lék u kojících matek po porodních operacích. Pak ale došlo k úmrtí kojence matky, které byl podáván kodein a která dítě kojila. Matka totiž byla tzv. ultra-rychlý metabolizátor izoenzymu CYP2D6, což znamená, že její tělo přeměňovalo kodein na morfin zvýšenou rychlostí, takže došlo k předávkování.

Následně bylo popsáno také několik případů dechové zástavy u batolat po podání kodeinu či tramadolu. Rovněž u těchto dětí byla nalezena vrozená zvýšená aktivita izoenzymu CYP2D6. Děti také byly ultra-rychlí metabolizátoři, což vedlo k toxicitě a u některých až k úmrtí.

Ve studiích na pacientech, kteří užívali omeprazol (nebo lanzoprazol či pantoprazol), sledovali účinnost léku. V jednotlivých skupinách bylo naměřeno významně rozdílné pH v žaludku, tedy pH o průměrných hodnotách 2,1, 3,3 a 4,5. Navíc při kombinované terapii s antibiotiky bylo dosaženo rozdílné eradikace *H. pylori*. V jedné skupině šlo o 100 % pacientů a ve druhé jen kolem 50 %. Důvod různé účinnosti léku mezi skupinami představovala rychlost aktivity izoenzymu CYP2C19. Dle toho byli pacienti klasifikováni jako pomalí až normální metabolizátoři a v důsledku toho se mezi nimi výrazně lišila doba, po kterou v jejich těle omeprazol působil.

Podobných příkladů, jak geny ovlivňují zpracování a účinnost léčiv, je celá řada a vystačily by na celý tento časopis.

CO OVLIVŇUJE ODPOVĚĚ PACIENTA NA LÉČBU?

Faktorů, které ovlivní úspěšnost zvolené medikace, je celá řada. A compliance pacienta s léčbou jistě patří mezi zásadní předpoklady úspěchu, ale to je jiná kapitola. Faktory ovlivňující účinnost medikace:

- genetika
- jiné léky
- věk
- pohlaví
- etnicita
- dysfunkce jater či ledvin (případně jiná onemocnění)
- kouření/alkohol
- interakce s potravinami či doplňky stravy
- bariatrická chirurgie

Z výše zmíněných příkladů je vidět, že odpověď pacienta na farmakoterapii je velmi variabilní. Velký podíl na tom mají vrozené faktory týkající se schopnosti těla lék zpracovat a odpovědět na medikaci. Farmakogenetika a farmakogenomika jsou vědní obory zabývající se právě tím, jak geny ovlivňují metabolizaci a účinnost léčiv. V posledních desetiletích se však odborníci začali zabývat i tím, jak tyto informace využít v praxi a jestli má smysl (farmako)genetické testování provádět a upravit podle toho pacientovu

medikaci. Vůdčí organizací na tomto poli je americký CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) a v Evropě pak holandská DPWG (Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy – Pharmacogenetics Working Group). Tyto organizace průběžně vyhodnocují klinické studie, které zkoumají, jak genotyp pacienta ovlivňuje úspěšnost léčby, toxicitu, ale třeba také úpravu dávkování. Dle toho vydávají klinická doporučení včetně informací, zda jsou výsledky genetického testování pro medikaci nezbytné, je doporučena úprava dávkování, nebo jsou jen čistě informativní.

CO VŠE GENY OVLIVŇUJÍ, POKUD JDE O ODPOVĚĚ PACIENTA NA LÉČBU?

Díky genům jsou některé léky odbourávány pomaleji, nebo naopak rychleji. Navíc se kvůli genům lék vůbec nemusí dostat k cílovým buňkám v dostatečném množství. A konečně ani cílové buňky (receptory) nemusejí kvůli genovým mutacím na léky reagovat (to je podstatou tzv. biologické terapie). Všechny tyto geneticky dané rozdíly pak ovlivňují hladinu aktivního léku v plazmě, rychlost jeho odbourávání, ale také reakci cílových buněk na daný lék. Klinicky se to u pacienta projeví jako farmakorezistence, nebo naopak toxicita.

ZÁKLAD JE METABOLIZACE LÉČIV

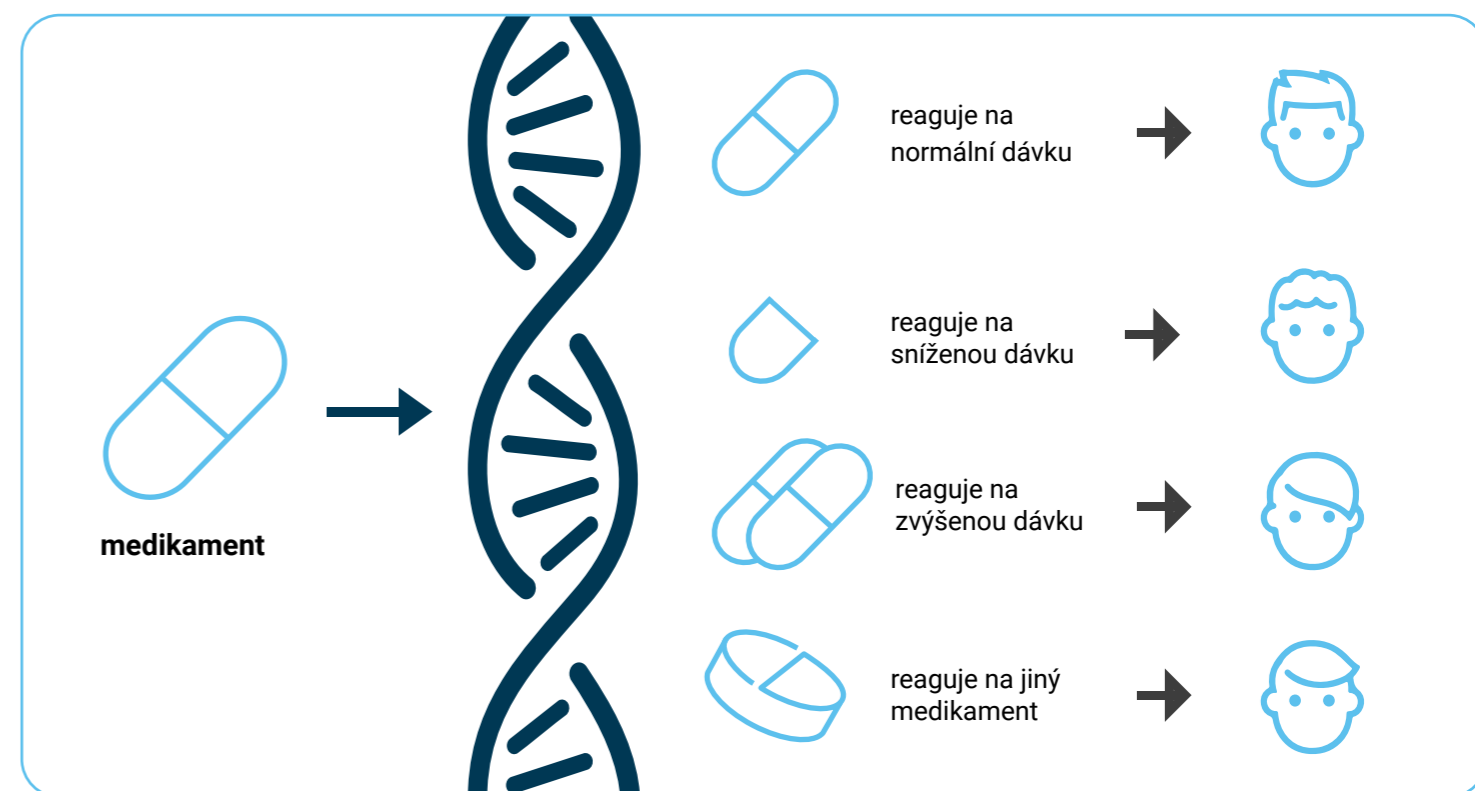
Přes 90 % farmak je metabolizováno šesti základními metabolizačními enzymy. Jde o enzymy cytochromu

P450, jehož izoformy v těle vznikají podle stejnojmenných genů. Jde o izoenzymy CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4/5. Některé vykazují relativně malou genetickou variabilitu, to znamená, že většina osob má vrozenou aktivitu enzymů velmi podobnou (CYP3A4/5) a jejich genové varianty mají malý klinický význam. Isoenzymy CYP2C19, CYP2D6 a CYP2C9 jsou však geneticky velmi variabilní a jejich varianty výrazně ovlivňují rychlost metabolizace farmak. Rozdíly v hladině léčiv v plazmě pak mohou být i desetinásobné jen kvůli genům.

Na základě těchto rozdílů pak pacienty řadíme do čtyř fenotypů/kategorií: pomalý, středně pomalý, normální a ultra-rychlý metabolizátor. Z doporučení CPIC (DPWG) pak zjistíme, že pokud je pacient např. pomalý metabolizátor izoenzymu CYP2D6, tramadol u něj bude neúčinný, protože se u něj nebude tvořit dostatek aktivního metabolitu. Takovému pacientovi by měl lékař vybrat alternativní lék.

POZOR NA LÉKOVÉ INTERAKCE

Lékové interakce jsou zodpovědné za velkou část nežádoucích účinků léků, ale také za selhání léčby. Podstatná část lékových interakcí je způsobena ovlivněním aktivity enzymů, které odbourávají nebo aktivují původní/jiný lék. Některé léky totiž mají schopnost aktivitu těchto základních izoenzymů výrazně tlumit, nebo naopak urychlit. Takové léky pak nazýváme inhibitory nebo induktory konkrétního izoenzymu.



Dosah farmakogenetiky do klinické praxe je dnes již poměrně dobře uchopitelný.

Silné inhibitory enzymu totiž způsobí vzestup hladiny původního léku i pěti- nebo desetinásobně. Naopak silné induktory enzymu jeho aktivitu výrazně zvýší a způsobí pokles hladiny původního léku o 50 %. Výsledný klinický dopad pak závisí na tom, zda daný enzym původní lék odbourává či aktivuje, a vyústí v selhání léčby nebo nežádoucí účinky.

Jako příklad lze uvést volbu antidepresiva u pacientek s nádorem prsu užívajících tamoxifen. Tamoxifen je aktivován pomocí izoenzymu CYP2D6. Poměrně velká část antidepresiv však různou měrou tento izoenzym inhibuje. Je proto opravdu důležité vybrat takové antidepresivum, které izoenzym CYP2D6 netlumí, anebo jen velmi mírně. Přidání nevhodného antidepresiva (zejména paroxetinu, bupropionu a fluoxetinu) by tak mohlo významně přerušit efekt léčby.

I POTRAVINY A ZEJMÉNA POTRAVINOVÉ DOPLŇKY OVLIVŇUJÍ HLADINU LÉKŮ

„Lékové interakce“, nebo spíše podobnou situaci mohou vyvolat také některé potraviny a doplňky stravy. Asi nejznámější příklady jsou grepový džus či třezalka tečkovaná. Grepový džus významně inhibuje dva izoenzymy. Třezalka tečkovaná naopak většinu izoenzymů cytochromu P450 indukuje. Je tedy příčinou rychlejší metabolizace většiny léčiv a může způsobit nedostatečnou odpověď na farmakoterapii. To se týká zejména některých antidepresiv, anxiolytik, antipsychotik, léků na žaludek, ale také některých statinů a dalších léků. U ostatních doplňků stravy s rostlinnými extrakty velmi záleží na koncentraci rostlinného extraktu a vliv na aktivitu izoenzymů je většinou jen mírný. Pokud tedy pacient užívá dlouhodobě nějaké léky, je třeba užívat rostlinné

extrakty s opatrností a sledovat, jestli se účinek základní medikace nemění.

Rostlinné extrakty, které ovlivňují aktivitu izoenzymů cytochromu P450

	Inhibitory	Induktory
CYP2C9	resveratrol, kvercetin, kurkumin, genistein, konopí	třezalka tečkovaná, ženšen, ginkgo biloba
CYP2C19	konopí, ostropestřec mariánský, resveratrol	třezalka tečkovaná
CYP2D6	naringenin a bergamosin (grepová šťáva), resveratrol	nejsou známy
CYP3A4/5	grepová šťáva, resveratrol	třezalka tečkovaná, kvercetin

DOPORUČENÍ PŘESTAT KOUŘIT U PACIENTŮ PO SRDEČNĚ-CÉVNÍCH PŘÍHODÁCH

Jelikož kouření představuje závažný rizikový faktor, jsou nejen pacienti po kardiovaskulárních příhodách edukováni, aby přestali kouřit. Kouření však významně zvyšuje aktivitu izoenzymů CYP2C19 a CYP1A2 a medikace se dle toho nastaví. Pokud však pacient kouřit přestane, aktivita izoenzymů se výrazně zpomalí. Problém to může představovat u protidestičkového léku klopidogrelu, který je izoenzymem CYP2C19 aktivován. Tato aktivace je zásadní pro prevenci dalších kardiovaskulárních příhod a doporučení „přestaňte kouřit“ aktivaci klopidogrelu sníží a může způsobit víc škody než užitku. Pokud tedy pacient užívající klopidogrel přestane kouřit, je vhodné sledovat hladinu aktivního metabolitu léku a dle toho upravit dávkování.

PERSONALIZOVANÁ FARMAKOTERAPIE

Dosah farmakogenetiky do klinické praxe je dnes již poměrně dobře uchopitelný. Vypovídají o tom i četná celosvětová doporučení týkající se změny dávkování, případně kontraindikace některých léků. Kazuistiky i četné klinické studie potvrzují, že tzv. extrémní fenotypy, tedy pomalí či ultra-rychlí metabolizátoři, vyžadují významně jiné dávky léčiv. Přitom jejich výskyt v naší populaci není nikterak zanedbatelný. Jde totiž o více než 10 % populace. A další třetina populace může z úpravy dávkování profitovat také.

V GHC GENETICS VÁM OHLEDNĚ TOHOTO TÉMATU RÁDI PORADÍME

ZA JÍMAVOSTI

EUROPEAN HUMAN GENETICS CONFERENCE

Ve dnech 11. až 14. 6. 2022 proběhla ve Vídni největší evropská konference genetiky ESHG (European Human Genetics Conference). Této konferenci se účastnili Mgr. Helena Paszeková, Mgr. Tomáš Piš a Mgr. Renáta Michalovská, Ph.D., s příspěvkem na téma „Clinical or whole exome sequencing for mutation analysis in families with rare genetic syndromes?“ Konference ESHG probíhá každý rok v jiném evropském městě a naši odborníci zde získávají nové poznatky z genetiky, které poté aplikují v laboratoři GHC Genetics. Sledujeme tak celosvětový trend a novinky v diagnostice genetických onemocnění.



GHC GENETICS PŘIJÍMÁ ERASMUS STÁŽISTY

Každým rokem se u nás v laboratoři zaškoluje několik mladých tváří. Některým z nich se u nás tak líbí, že k nám po stáži nastoupí do stálého pracovního poměru. Jsme moc rádi, že můžeme dát těmto studentům praxi do budoucnosti.

GREGOR MENDEL – OTEC GENETIKY

Dne 20. 7. 2022 jsme si připomněli významné výročí narození zakladatele genetiky a objevitele základních zákonů dědičnosti Gregora Mendela. Od jeho narození uplynulo již 200 let. Gregor Mendel prožil významnou část svého života v Brně, kde dal vzniknout zákonům dědičnosti při pokusech s křížením hrachu. Položil tak základy genetiky, jak ji známe dnes, a na těchto základech nám umožnil dále stavět.

Děkujeme.



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 Vavřínek, 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

MÁ PACIENT NÁROK NA GENETICKÉ VYŠETŘENÍ NA POJIŠŤOVNU?


GENETICKÁ KONZULTACE ODHALÍ MOŽNÁ RIZIKA

Včasná genetická konzultace může pomoci Vaším pacientům odhalit predispozice k dané nemoci a včas nastavit správný postup prevence či léčby. To vše díky splněným indikačním kritériím a genetickému testování, které uhradí pojišťovna.

Naši kvalifikovaní kliničtí genetici a lékaři zajistí prvotřídní péči a doporučí vhodný postup.

 ghcgenetics.cz

 info@ghcgenetics.cz

 +420 800 390 390

