

19. SVK 2018

souhrn abstraktů

SEKCE POSTGRADUÁLNÍ

A – prezentace ústní

B – prezentace formou posteru

C – sborník

SEKCE POSTGRADUÁLNÍ

A – prezentace ústní

A201

Pokles cerebrální oxygenace u dialyzovaných pacientů je spojen zejména s hemodynamickou nestabilitou

Anna Valeriánová, Lucie Kovářová, Tereza Kmentová, Jan Malík

III. Interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Úvod: Chronické srdeční selhání je spojeno s orgánovou hypoperfuzí; ta se manifestuje i postižením mozku při tzv. kardiocerebrálním syndromu, jenž je spojen s kognitivním deficitem. Dle naší studie mají i dialyzovaní pacienti častější výskyt kognitivního deficitu než běžná populace. U obou těchto skupin se v postižení mozku uplatňuje tkáňová mozková hypoxie, tu lze neinvazivně kvantifikovat pomocí blízké infračervené spektroskopie (NIRS). Dialyzovaní pacienti mají nižší hodnoty tkáňové cerebrální oxygenace (rSO₂) než zdravá populace. Příčiny tohoto poklesu nejsou známy. Cílem této studie bylo nalézt faktory, které u dialyzovaných pacientů ovlivňují hodnotu rSO₂.

Metodika: Do studie byli zařazeni pacienti v chronickém dialyzačním programu naší nemocnice. Hodnota rSO₂ byla měřena přístrojem INVOS 5100C (Medtronic, Essex, UK). Dále jsme hodnotili změny v laboratorních a hemodynamických parametrech.

Výsledky: Nižší hodnoty rSO₂ byly zjištěny u pacientů se srdečním selháním (45.2 ± 8.3 % vs. 54.1 ± 7.8 %, $p = 0.006$), s nižší reziduální diurézou ($r = 0.32$; $p = 0.03$), u starších pacientů ($r = -0.30$; $p = 0.04$), u pacientů s nižší sérovou koncentrací albuminu ($r = 0.30$; $p = 0.04$), nižším pCO₂ ($r = -0.49$; $p = 0.008$), vyšším pH ($r = -0.44$; $p = 0.02$) a vyšším RDW ($r = -0.53$; $p < 0.001$).

Závěr: Nižší hodnoty rSO₂ mají pacienti se srdečním selháním, s nižší reziduální diurézou a u starších pacientů. Tyto výsledky naznačují, že hemodynamická nestabilita spolu s cévními změnami mohou vest k horší oxygenaci mozku.

Klíčová slova: cerebrální oxygenace, NIRS, srdeční selhání

Ročník: 3.

A202

Fluctuations of pol I and fibrillarin contents of the nucleoli

Matúš Hornáček, Evgeny Smirnov, Dušan Cmarko

Institute of Biology and Medical Genetics, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital in Prague

Nucleoli are formed on the basis of ribosomal DNA (rDNA) clusters called Nucleolus Organizer Regions (NORs). Each NOR contains multiple genes coding for RNAs of the ribosomal particles. The prominent components of the nucleolar ultrastructure, fibrillary centers (FC) and dense fibrillar components (DFC), together compose FC/DFC units. These units are centers of rDNA transcription by RNA polymerase I (pol I), as well as the early processing events, in which an essential role belongs to fibrillarin. Each FC/DFC unit probably corresponds to a single transcriptionally active gene. In this work, we transfected Human-derived cells with GFP-RPA43 (subunit of pol I) and RFP-fibrillarin. Following changes of the fluorescent signals in individual FC/DFC units, we found two kinds of kinetics: 1) The rapid fluctuations with periods of 2–3 min, when the pol I and fibrillarin signals oscillated in anti-phase manner, and the intensities of pol I in the neighbouring FC/DFC units did not correlate. 2) Fluctuations with periods of 10 to 60 min, in which pol I and fibrillarin signals measured in the same unit did not correlate, but pol I signals in the units belonging to different nucleoli were synchronized. Our data indicate that a complex pulsing activity of transcription as well as early processing is common for ribosomal genes.

Klíčová slova: nucleolus, FC/DFC units, rRNA, transcription, fluctuations

Ročník: 4.

A203

Hereditární gelsolinová amyloidóza (HGA) a její projevy

Pavína Skalická, Ľubica Ďudáková, Martin Forgáč, Petra Lišková

Oční klinika, 1. LF UK a VFN v Praze

CÍL: Popsat klinické nálezy a identifikovat molekulárně genetickou příčinu onemocnění manifestujícího se lineárními depozity v rohovkách.

METODY: Jedenáct jedinců (6 žen, 5 mužů) podstoupilo detailní oční, neurologické, nefrologické a kardiologické vyšetření. U probandky z rodiny 1 byl proveden screening exonů 4, 11 - 14 genu TGBI a exonu 4 genu GSN, u druhé probandky byl na základě předchozích šetření cíleně sekvenován pouze exon 4 genu GSN. Přítomnost zjištěné patogenní mutace byla ověřena u dostupných rodinných příslušníků.

VÝSLEDKY: V genu GSN jsme v rodině českého původu detekovali u 7 jedinců mutaci c.640G > T; p.(Asp214Tyr), u probandky slovenského původu byla detekována heterozygotní varianta c.640G > A; p.(Asp214Asn). Nálezy na rohovkách a další projevy onemocnění korelovaly s věkem. U dvou mužů ve věku 24 a 14 let byly rohovky bez známek ukládání amyloidu. U jedinců ve 4. dekádě života dominovala v klinickém obraze kromě rohovkových depozit cutis laxa. U dvou nejstarších pacientů ve věku 65 a 68 let byly přítomny i další typické známky HGA: paréza nervus facialis a odstávající dolní ret. U 68 letého muže byla dále zjištěna těžká periferní polyneuropatie, poruchy převodního rytmu, splenomegalie, hepatopatie a perniciózní anémie.

ZÁVĚR: HGA je třeba zahrnovat do diferenciální diagnózy nevysvětlených neuropatií. Vzhledem k tomu, že ukládání amyloidu v rohovkách je snadno detekovatelné biomikroskopií, má oční vyšetření nezastupitelnou úlohu v diagnostickém procesu.

Klíčová slova: hereditární gelsolinová amyloidóza; polyneuropatie, paréza nervus facialis, poruchy převodního rytmu

Ročník: 3.

A204

Functional characterization of fibroblasts isolated from donors of different ages

Karolína Strnadová, Veronika Živicová, Jana Křížová, Lukáš Lacina

Institute of Anatomy, First Faculty of Medicine, Charles University, BIOCEV, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital in Prague

It is well known that fibroblasts play the key role in the healing process as well as in tumour growth and spreading. We had an unique opportunity to analyze skin samples from neonates with cleft lip as well as from older children. There was no significant difference in phenotype of fibroblasts isolated from these two age groups. However, both groups were significantly different from adult donors. These results stimulated us to compare the age dependent phenotype and growth characteristics of fibroblasts (isolated from patients of various age – ranging from 0 to 90 years). To exclude site-specific features, all fibroblasts were isolated from skin samples from face (assuming their origin from neural crest). Adult skin samples were therefore obtained from residual facial skin from plastic surgery or from nasolabial flap. In all fibroblast lines we detected proliferative capacity, metabolic and mitochondrial activity and their phenotype. The cells differed in the growth rates and cell spreading. The biggest differences were found in expression of nestin. In the case of neonatal fibroblasts we found changes in TGF beta cascade, which can be probably due to cleft lip origin of neonatal skin. This study showed functional characterization of dermal fibroblasts isolated from head and neck region divided to three age groups. Based on the results neonatal dermal fibroblasts are more plastic with better healing ability than adult dermal fibroblasts. Supported by the project AZV 16-29032A

Klíčová slova: dermal fibroblasts, nestin, TGF beta, age

Ročník: 2.

A205

Redukce infekitivity a inaktivace prionů působením ftalocyaninu fotoaktivovaného červeným světlem

Marie Kostelanská, Jaroslav Freisleben, Jiří Mosinger, Karel Holada

Ústav imunologie a mikrobiologie, 1. LF UK a VFN v Praze

Prionové choroby jsou smrtelná neurodegenerativní onemocnění vyvolaná autokatalytickou konverzí nativního PrPC v jeho patologickou formu PrPTSE. Vysoká odolnost PrPTSE vůči běžným sterilizačním procedurám a jeho afinita k různým materiálovým povrchům zvyšují riziko nozokomiálního přenosu prionů v průběhu invazivních lékařských zákroků. V naší studii popisujeme fotodynamickou inaktivaci prionů (PDI) v suspenzi pomocí ftalocyaninů jako metodu implementovatelnou mezi používané dekontaminační procesy. Pro PDI prionů byl vyroben světelný zdroj osazený LED diodami s emisí pokrývající absorpční oblast ftalocyaninů pro dosažení maximální fotoaktivace. PDI byl obsah PrPTSE v mozковém homogenátu (MH) snížen pod detekční limit western blot metody. Inaktivace 50% PrPTSE ve výchozím materiálu bylo dosaženo již za 7.3 min při použití 0.5 ug/mL disulfonovaného hydroxyhlinitého ftalocyaninu (PcDS). Prokázali jsme také výrazné snížení infekitivity 1% MH (2.8 log; 10 ug/mL PcDS; 90 min) pomocí priony propagující CAD5 buněčné linie. Dále jsme identifikovali singletový kyslík jako primární agens zodpovědné za inaktivaci prionů.

Navržená strategie inaktivace prionů výrazně redukuje jejich infekitivity, je časově i ekonomicky nenáročná a využívá netoxické ftalocyaniny. Celý proces probíhá za pokojové teploty a při standardním tlaku, je energeticky nenáročný a kompatibilní s většinou materiálů používaných v medicíně.

Za podpory GA UK-140215 a GA ČR 16-15020S.

Klíčová slova: prion, ftalocyanin, fotodynamická inaktivace, infekce

Ročník: 4.

A206

Význam získané uniparentální disomie 17p ve vývoji patologického klonu u nemocných s myelodysplastickými syndromy a del(5q)

Karla Svobodová, Halka Lhotská, Monika Belíčková, Kyra Michalová, Zuzana Zemanová

Centrum nádorové cytogenetiky, ÚLBDL, 1. LF UK a VFN v Praze

Nejčastější cytogenetickou aberací u nemocných s myelodysplastickými syndromy (MDS) je delece dlouhých ramen chromosomu 5 - del(5q). Získání dalších aberací během evoluce klonu vede k proliferaci patologických buněk, potlačení apoptózy a zhoršuje prognózu pacienta. Cílem práce bylo podrobně analyzovat získané genetické změny u pacientů s del(5q) a prokázat klonální vývoj.

Kombinací molekulárně cytogenetických metod (aCGH/SNP, FISH, mFISH/mBAND) jsme provedli detailní celogenomovou analýzu buněk kostní dřeně pěti nemocných s MDS, u kterých jsme detekovali patologický klon se samostatnou del(5q) a příbuzné subklony s del(5q) a dalšími změnami. Rozsah intersticiální delece se pohyboval v oblasti 5q13.4 až 5q35.2. V důsledku klonálního vývoje došlo u jednoho pacienta k duplikaci del(5q) a u jednoho nemocného byl chromosom 5 zahrnut do nově vzniklé translokace t(X;5)(q13;q12). U 4/5 nemocných jsme detekovali získanou uniparentální disomii (UPD) 17p a s tím související homozygotní mutací genu TP53 (velikost klonu s mutací TP53 v rozsahu 60 - 89 %).

Získání UPD vede k duplikaci oblastí nesoucí heterozygotní mutace genů a dochází tak k inaktivaci jejich tumor supresorové funkce. Předpokládáme, že výskyt UPD 17p a homozygotních mutací genu TP53 u nemocných s del(5q), může být jedním ze spouštěcích mechanismů evoluce patologického klonu a příčinou progresu onemocnění u pacientů s MDS.

Podpořeno granty RVO-VFN64165, GA ČR P302/12/G157, PRVOUK-P28/LF1/1.

Klíčová slova: MDS, delece 5q, uniparentální disomie, mutace TP53

Ročník: 5.

A207

Metabolické a transkriptomické koreláty působení kyseliny ellagové v prevenci patologických aspektů metabolického syndromu

Adéla Kábelová, František Liška, Drahomíra Křenová, Vladimír Křen, Ondřej Šeda

Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN v Praze

Účinky kyseliny ellagové (EA) jsou intenzivně studovány v souvislosti s prevencí a terapií metabolického syndromu. Cílem předkládané studie bylo popsat vliv EA na patologické aspekty metabolického syndromu a stanovit její účinek na úrovni transkriptomu. Dospělí samci potkana kmene SHR-Lx/KO byli po dobu 3 týdnů krmeni vysokotukovou dietou (VTD), nebo VTD společně s denní intragastrickou aplikací 0,2 % EA (n = 8/dieta). Kontrolní skupina potkanů byla suplementována čistou vodou. U zvířat byly stanoveny vybrané morfometrické a metabolické parametry. Z RNA jaterní tkáň, hnědé a viscerálního tuku byl stanoven transkriptom technologií microarray a data byla statisticky analyzována v programech Partek Genomics Suite 6.6 a Ingenuity Pathway Analysis. Aplikace EA vedla ke snížení množství viscerálního tuku (p = 0,02), zvýšení množství hnědé tuku (p = 0,002) a detekována byla také nižší hladina inzulínu (p = 0,03), glykémie na lačno (p = 0,009) a lepší glukózová tolerance. Míra oxidačního stresu reprezentovaná poměrem redukováného a oxidovaného glutathionu (p = 0,0003), jakožto i některé parametry lipidového profilu, včetně koncentrací VLDL cholesterolu (p = 0,01) a triacylglycerolů (p = 0,02) byly signifikantně sníženy ve skupině suplementované EA. Nejvýznamnější změny transkriptomu byly detekovány v hnědé tukové tkáni včetně specifických změn v metabolických a signalizačních drahách.

Kyselina ellagová příznivě ovlivňuje některé patologické aspekty metabolického syndromu.
PROGRES Q25

Klíčová slova: kyselina ellagová, metabolický syndrom, oxidační stres, transkriptom

Ročník: 2.

A208

Mutations in SLC25A24 as modifiers of disease penetrance in a family with C9orf72 hexanucleotide repeat expansion

Ivana Jedličková, Viktor Stránecký, Anna Přistoupilová, Kateřina Hodaňová, Hana Hartmannová, Veronika Barešová, Helena Hůlková, Jakub Sikora, Marie Rodinová, Alena Pecinová, Petr Pecina, Tomáš Mráček, Josef Houštěk, Elia Di Schiavi, Bart Dermaut, Jelle van den Aamele, Luigi Palmieri, The Adult NCL Gene Discovery Consortium, Stanislav Kmoč

Research Unit for Rare Diseases, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital in Prague; Laboratory for the Study of Mitochondrial Disorders, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital in Prague, Czech Republic; Institute of Physiology of the Czech Academy of Sciences, Prague, Czech Republic; National Research Council of Italy - Institute of Biosciences and Bioresources, Naples, Italy; Department of Neurology, Ghent University Hospital, Belgium; Department of Biosciences, Biotechnologies and Biopharmaceutics, University of Bari, Italy;

Within the work of The Adult NCL Gene Discovery Consortium studying families and sporadic cases clinically and pathologically suspect to have adult neuronal ceroid lipofuscinosis we identified one extended family carrying C9orf72 hexanucleotide repeat expansion. This prevalent mutation for FTD and ALS has incomplete penetrance and the modifiers of the disease penetrance have not yet been characterized. In our studied family we found that the neuropsychiatric phenotype is expressed only when C9orf72 expanded allele co-segregates with two rare mutations (G253A+L425M) in calcium-dependent mitochondrial ATP-Mg/Pi carrier SLC25A24.

To characterize pathogenicity of the mutations we studied SLC25A24 in affected skin fibroblasts and transiently transfected CAD5 cells. We found that the content of SLC25A24 was decreased in affected fibroblasts, mitochondria showed altered ultrastructure and decreased content of adenine nucleotides and of mtDNA. Transport activity of mutated SLC25A24 was significantly decreased. Subsequent studies in transgenic *C. elegans* model producing human SLC25A24 demonstrated an effect of mutated SLC25A24 on locomotion phenotype caused by alterations in neurotransmission.

Our results link SLC25A24 to neuronal homeostasis, demonstrate an impact of above described mutations in SLC25A24 on neurotransmission and indicate the mitochondrial dysfunction as a potential modifier of disease penetrance in C9orf72 hexanucleotide repeat expansion.

Klíčová slova: SLC25A24, C9orf72, ANCL

Ročník: 4.

Vliv podání modulátorů sirtuinu 1 (SIRT1) a 5' adenosin monofosfátem aktivované proteinové kinázy (AMPK) na polékové poškození hepatocytů in vitro

Lea Njeka Wojnarová, Nikolina Kutinová Canová

Farmakologický ústav 1. LF UK a VFN v Praze

Lékové poškození jater (DILI) je častým nežádoucím účinkem léčiv a jedním z nejčastějších příčin akutního jaterního selhání, jehož možnosti farmakoterapie jsou stále velmi omezené. Naše dosavadní práce s přírodním antioxidantem a nespecifickým aktivátorem SIRT1 a AMPK, resveratrole, prokázaly jeho hepatoprotektivní působení. Cílem této experimentální studie proto bylo stanovit, zda modulace aktivity těchto enzymů může zmírnit polékové poškození hepatocytů in vitro. Akutní (24 hod.) toxické poškození primárních potkaních hepatocytů v buněčné kultuře bylo navozeno podáním paracetamolu (APAP). Následně byly v různých kombinacích aplikovány selektivní modulátory SIRT1 a/nebo AMPK. Na konci experimentu byla stanovena životnost a markery toxického a oxidativního poškození hepatocytů a také aktivita a exprese SIRT1 a AMPK. Paracetamol výrazně potlačil aktivitu SIRT1 a expresi AMPK v hepatocytech. Podání selektivního aktivátoru SIRT1 (CAY10591) vedlo ke zvýšení aktivity SIRT1 a současně ke snížení hepatotoxického působení jak APAP tak kombinace APAP s inhibítorem SIRT1 (EX-527). Přidání CAY10591 nebo aktivátoru AMPK (AICAR) navíc významně zmírnilo negativní účinky inhibítora AMPK (Compound C) na hepatotoxicitu APAP. Naše výsledky naznačují, že toxické polékové poškození hepatocytů je spojeno se sníženou aktivitou a/nebo expresí SIRT1 a AMPK a že aktivátory těchto enzymů působí v tomto smyslu hepatoprotektivně.

Tato práce vznikla za institucionální podpory Progres Q25/LF1.

Klíčová slova: SIRT1, hepatotoxicita, AMPK

Ročník: 6.

A210

The effect of E.coli O83:K24:H34 on human and murine dendritic cells

Lenka Súkeníková, Kristýna Boráková, Jiří Hrdý

Institute of Immunology and Microbiology, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital in Prague

A balanced microbiome is greatly beneficial for host. Any disturbance is associated with various diseases, therefore, a number of experiments is trying to correct dysbiosis by probiotic supplementation. One of the promising probiotics appears to be Escherichia coli O83:K24:H31 (EcO83) but the exact mechanism of its positive effect has not yet been described. To uncover it, we focused on differences between human and murine dendritic cells (DCs) after EcO83 stimulation.

Both human and murine DC-like cells were obtained by in vitro differentiation from progenitor cells in the presence of GM-CSF and IL-4 and then stimulated with probiotics or LPS for 24 hours. The appearance of DC surface markers was analysed by flow cytometry and the relative gene expression (qPCR) and secretion (ELISA) of various cytokines and enzymes were tested.

The expression of DC activation markers CD80, CD86 and MHCII was significantly increased after stimulation by EcO83, indicating that EcO83 is capable to promote DC maturation. Besides that, primed human DCs produce higher amounts of IL-10 and express indole 2, 3-dioxygenase enzyme. A slightly different mechanism occurs in the murine cells expressing also inducible nitric oxide synthase, typical for activated macrophages. Taken together, the positive effect of EcO83 is mediated by the reinforcement of tolerogenic DCs, thus supporting T regulatory cells which induce tolerance to microbiome antigens.

AZV15-26877A, Progres Q25/LF1, SVV 260 369

Klíčová slova: dendritic cells, probiotics, Escherichia coli O83:K24:H31, IL-10

Ročník: 1.

A211

Homozygotní forma variegátní porfyrie: biochemická, molekulárně genetická a klinická charakteristika 5 rodin s dosud nepopsanou mutací v genu PPOX

Karel Medek, Lenka Nosková, Stanislav Kmoch, Pavel Martásek

Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

Úvod: Variegátní porfyrie (VP) je charakterizována deficitem aktivity enzymu protoporfyrinogen oxidázy (PPO). Homozygotní VP (HVP) se manifestuje v dětství kožními projevy, malým vzrůstem, brachydaktylií, neurologickými projevy a psychomotorickou retardací. Popisujeme klinickou, biochemickou a molekulárně genetickou charakteristiku nové mutace u 5 palestinských rodin s HVP.

Metody: Klinicky, biochemicky a molekulárně biologicky bylo vyšetřeno 52 jedinců z 5 palestinských rodin. Byla potvrzena VP a nalezena kauzální mutace v genu pro protoporfyrinogen oxidázu (PPOX) v homoalelické podobě.

Výsledky: 20 postižených jedinců mělo nález v přímé fluorometrii plazmy s pro VP typickým vrcholem 626 nm, normální hodnoty fekálních porfyrinů, které u VP bývají zvýšeny a vysoké hodnoty protoporfyrinu v erytrocytech. Klinický nález odpovídá dosud popsáným případům, v několika případech byla přítomna mentální retardace. Sekvenováním genu PPOX byla zjištěna nová mutace – jednonukleotidová delece v intronu 8 v homoalelické formě. Tato mutace významným způsobem zasahuje do sestřihu mRNA a vede ke vzniku nefunkčního proteinu.

Závěr: HVP je vzácná forma VP s dosud popsánými dvěma desítkami případů. Klinický průběh HVP je oproti heterozygotní VP závažnější, s časným nástupem a těžším průběhem s manifestací v dětském věku. Tato studie představuje unikátní formu porfyrie v dobře definovaném etniku s nálezem endofenotypické skupiny s mentální retardací.

Podpořeno granty GA UK 252213 a UNCE 204064

Klíčová slova: homozygotní variegátní porfyrie, gen PPOX, homoalelická mutace

Ročník: 6.

A212

Hedgehog effector proteins Gli1 and Gli2 directly regulate transcription of SLUG gene in melanoma cells

Pavel Horák, Jiří Réda, Jiří Vachtenheim

Department of transcription and cell signaling, Institute of Medical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital in Prague

Phenotypic diversity of tumors presents a serious problem when a targeted therapy is employed. This heterogeneity leads to resistance against targeted treatments. Moreover, a minor cell subpopulation within tumors, called cancer stem cells (CSC), displays exorbitant capacity to regenerate, tendency to metastasize and maintain the oncogenic phenotype. One of the pathways that maintain these CSCs is the Hedgehog/GLI (HH/GLI) signalling pathway, which is active in embryonic stages of development but supposed to be shut down in adult tissues. In this study we aim to present missing links between HH/GLI signalling pathway and a transcriptional regulator SLUG (Snai2). We designed a luciferase reporter plasmid to examine the relation between Hedgehog's effector proteins GLI and their downstream acting factors. We have conducted a series of experiments resulting in a model that shows that the levels of expression of SLUG transcription factor are dependent on the activity of GLI2 and GLI3 in melanoma cells. We have also successfully diminished the production of SLUG by the HH/GLI inhibitors – GANT61 and cyclopamine. GANT61 also repressed the expression of endogenous SLUG gene in several melanoma cell lines. Our results unveil a novel target for Hedgehog signaling pathway and can serve as a basis for further research of phenotype switching and metastasis of cancer cells.

Klíčová slova: Hedgehog, SLUG, GLI

Ročník: 2.

SEKCE POSTGRADUÁLNÍ

B – prezentace formou posteru

B201

Přínos zobrazení sítnice u pacientů s Danonovou chorobou

Bohdan Kousal, Filip Majer, Hana Vlášková, Lenka Dvořáková, Tomáš Paleček, Miloš Kubánek, Veronika Stará, Jakub Sikora, Petra Lišková

Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

Cíl: Danonova choroba je vzácné X-vázané onemocnění způsobené mutacemi v genu pro lysozomální membránový protein 2 (LAMP2). Mezi klinické symptomy patří kardiomyopatie, myopatie kosterního svalu a mentální retardace. Součástí může být oční nález charakteru pigmentové retinopatie. V naší práci popisujeme oční fenotyp u postižených mužů, heterozygotních žen a asymptomatické ženy se somatickým mozaicismem z důvodu přítomnosti de novo mutace.

Metody: Jedenáct pacientů (3 muži, 7 žen a 1 přenašečka se somatickým mozaicismem) s mutacemi v genu LAMP2 absolvovalo komplexní oftalmologické vyšetření.

Výsledky: U 10 pacientů s Danonovou nemocí byla přítomna abnormální distribuce pigmentu v sítnici s oblastmi hyper a hypoautofluorescence. Pomocí optické koherenční tomografie (OCT) jsme našli ložiskové přerušování linie pigmentového epitelu sítnice, chybění a změny ve vrstvě fotoreceptorů. Patologický nález na sítnici byl zjištěn u všech žen, avšak v porovnání s muži byla jeho závažnost menší. U asymptomatické ženy se somatickým mozaicismem byl nález na fundu i vyšetření OCT bilaterálně v normě, nicméně autofluorescence fundu levého oka vykazovala ložiskovou poruchu distribuce.

Závěr: Vyšetření autofluorescence sítnice představuje citlivý screeningový nástroj pro diagnostiku Danonovy nemoci. Posouzení očního nálezu by mělo být součástí diagnostického postupu jak u mužů, tak u žen s podezřením na toto onemocnění.

Podpora projektu: SVV UK 260367/2017, PROGRES-Q25/LF1/2 a MZ ČR 15–33297A

Klíčová slova: Danonova choroba, LAMP2, retinopatie, autofluorescence fundu

Ročník: 5.

B202

Stanovení metylačního a hydroxymetylačního profilu u pacientů s akutní myeloidní leukémií se specifickým genetickým pozadím

Šárka Šestáková, Hana Hájková, Zdeněk Krejčík, Cyril Šálek

Ústav klinické a experimentální hematologie 1. LF UK a Ústav hematologie a krevní transfúze

Pro akutní myeloidní leukémii (AML) jsou typické změny na úrovni hydroxymetylace a metylace DNA. Mutace v genu DNMT3A (30 % AML) je spojována s celkovou hypometylací genomu. Při mutaci v genech IDH1 a IDH2 (19 % AML) naopak dochází k hypermetylaci DNA. Mutace v genech DNMT3A a IDH1/2 se často vyskytují společně.

Cílem bylo analyzovat specifický metylační, hydroxymetylační a expresní profil u AML pacientů s mutacemi v genech DNMT3A a IDH1/2 jednotlivě a v kombinacích. Vzorky AML a zdravých kontrol byly podrobeny bisulfitové a oxidativně bisulfitové konverzi a analyzovány na čipu Infinium MethylationEPIC BeadChip. Pro vyšetření exprese byl použit čip HumanHT-12 v4 Expression BeadChip.

Klastrovací analýza na základě celkového metylačního profilu vzorky rozdělila do 4 skupin: DNMT3A+, IDH1+, IDH2+ a kontroly. Vzorky s mutací v obou genech (DNMT3A+IDH1/2+) klastrovaly různě ke vzniklým skupinám. Dále byly nalezeny CpG lokusy, odlišně hydroxy-/metylované v daných skupinách AML oproti kontrolám. Geny s aberantní hydroxy-/metylací byly nejčastěji spojovány s dráhou apoptózy a imunitní odpovědí. Expresní data žádné specifické klastry dle přítomnosti daných mutací neukázala.

Určité genetické pozadí je spojeno se specifickým hydroxy-/metylačním profilem. Výsledkem kombinace dvou protichůdných mutací u vzorků DNMT3A+IDH1/2+ je směsný epigenetický profil, který nelze přiřadit k jedné určité skupině. Mutace v genech IDH1 a IDH2 mají rozdílný vliv na hydroxy-/metylační profil DNA.

Klíčová slova: Akutní myeloidní leukémie, mutace, metylace DNA, hydroxymetylace DNA

Ročník: 1.

B203

Povědomí o radiační zátěži a dalších rizicích postkontrastních CT vyšetření – význam pro komunikaci s pacienty

Alena Lambertová, Lukáš Lambert, Pavel Harsa

Psychiatrická klinika VFN a 1. LF UK

Cíle: Zmapování znalostí a vnímání rizik spojených s postkontrastním CT vyšetření u pacientů a jejich ovlivnění podáním informací v tištěné podobě.

Metody: Celkem 263 pacientů, kteří přišli na CT vyšetření, vyplnilo dotazník. První strana dotazníku hodnotila znalosti pacientů a jejich strach z vyšetření, zdroje jejich informací. Druhá strana obsahovala Zungův dotazník úzkosti a třetí strana informace o vyšetření. Otázky na poslední straně byly cíleny na to, jak se změnila informovanost pacientů a jejich strach z vyšetření.

Výsledky: Téměř polovina pacientů podhodnotila riziko vzniku sekundární malignity (n = 121, 46 %) či riziko renálního selhání (n = 110, 42 %). Většina pacientů (n = 227, 86 %) uvedla, že nedostala instrukce, že mohou před vyšetřením popíjet tekutiny. Po přečtení informací o vyšetření se informovanost pacientů celkově zlepšila, nicméně většina z nich (74 %) udávala zvýšenou úzkost ($P < 0,0001$). Toto bylo více patrné u mladších žen bez předchozího CT vyšetření. Pacienti se obávali výsledku vyšetření více než samotného vyšetření. Většina pacientů (n = 204, 78 %) uvedla, že bude v nejistotě, než se dozví výsledek vyšetření.

Závěr: Většina pacientů má špatný odhad rizik spojených s CT vyšetřením. Ačkoliv informace v tištěné podobě informovanost zlepšují, vedou k výraznější úzkosti. Časná komunikace výsledků vyšetření by zlepšila pohodu pacientů.

Práce byla podpořena 1. LF UK (Progres Q06/LF1)

Klíčová slova: dotazník, preference, edukace, výpočetní tomografie, radiační zátěž

Ročník: 4.

B204

Přesnější diagnostika percepčních poruch sluchu

Veronika Svobodová, Zbyněk Bureš, Oliver Profant, Milan Jilek, Václav Vencovský, Diana Kuchárová, Josef Syka

Oddělení neurofyziologie sluchu, Ústav experimentální medicíny, Akademie věd České republiky; Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, 1. LF UK a FN v Motole

Běžné audiologické vyšetření zahrnuje nejčastěji tónovou a slovní audiometrii, tympanometrii a otoakustické emise. Poruchy sluchu mohou mít příčiny centrální i periferní, přesto se rutinní audiologické vyšetření většinou soustředí na periferní složku. Ve FN v Motole a na ÚEM AV ČR jsou vyvíjena specializovaná vyšetření, která funkci sluchového systému hodnotí komplexně. Přinášejí informace i o vyšších etážích sluchové dráhy a interakci sluchových a nesluchoových oblastí mozkové kůry.

Experimentální sluchové testy se zaměřují na zpracování časových parametrů zvuku, detekci jeho frekvenčních charakteristik, binaurální interakci a vliv kognitivních funkcí na sluch. Baterie používaných testů zahrnuje babble-noise (řečovou audiometrii v šumu), chopper (vnímání rozkouskované řeči), gap (identifikaci pauzy v šumu), laterogram (interakce časových a intenzitních parametrů zvuku), difference limen intenzity šumu a tónu v šumu (rozlišovací práh pro intenzitu zvuku) a frekvenční modulaci (rozlišovací práh pro změnu frekvence zvuku).

Bylo vyšetřeno 28 starších dospělých (věk > 60 let) a 28 mladých dobrovolníků (kontrolní skupina). Výsledky potvrzují smysl využití uvedených nadprahových testů, které překonávají standardně používanou baterii audiologických vyšetření a přináší nové informace o stavu sluchu. Také naznačují existenci různých stupňů a typů sluchových vad, které mají původ v kombinaci vad periferní a centrální části, event. vad pouze centrální části sluchového systému.

Klíčová slova: sluch, audiologie, audiometrie, vyšetření

Ročník: 3.

B205

Pilotní studie mediálního rámování užívání alkoholu a jeho důsledků

Benjamin Petruželka, Kateřina Zachová, Miroslav Barták

Klinika adiktologie 1. LF UK a VFN v Praze

Cílem pilotní studie bylo zjistit to, jak je v médiích rámováno užívání alkoholu a jeho důsledků. Výsledky studie jsou analyzovány s ohledem na informovanost populace o užívání alkoholu a jeho zdravotních rizicích.

Zprávy o alkoholu byly získány z mediální databáze společnosti Newton media. Datový soubor tvořilo celkem 760 zpráv, které se v médiích objevily v září a říjnu roku 2017. Pro vyhodnocení dat byla použita metoda kvantitativní obsahové analýzy.

O alkoholu se nejvíce psalo v souvislosti s dopravními nehodami/kontrolami a policií (37 % všech článků). Zdrojem článků byli ve 48 % zpráv, u kterých byl uveden zdroj, policejní mluvčí. Důsledky akutní intoxikace alkoholem byly tématizovány pouze ve 44 % všech zpráv, přičemž zdravotní problémy byly zmíněny pouze ve 3 % všech zpráv. Důsledky dlouhodobého pití byly tématizovány pouze ve 22 % všech zpráv, přičemž závislost nebo zdravotní problémy byly zmíněny ve 14 % všech zpráv. Nejlépe informujícím médiem, co se týče zdrojů a zdravotních důsledků, byl rozhlas.

Zdravotní důsledky užívání alkoholu jsou v médiích tématizovány nedostatečně. To je také způsobeno tím, že je relativní nedostatek atraktivních zdrojů informací o zdravotních rizicích užívání alkoholu. Novináři totiž využívají mediálního servisu, který jim nabízí Policie České republiky. Zde se zřetelně otevírá prostor pro mediální intervenci, která může zvýšit informovanost populace o zdravotních rizicích v této oblasti.

Klíčová slova: alkohol, média, obsahová analýza, zdravotní gramotnost

Ročník: 2.

B206

Unidimensionality of the Personality Inventory for DSM-5 facets: Evidence from two Czech-speaking samples

Karel D. Riegel, Albert J. Ksinan, Dita Samankova, Marek Preiss, Pavel Harsa, Robert F. Krueger

Clinic of Addictology, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital in Prague

To date, numerous studies have confirmed empirical relevance of the personality trait model defined in the Alternative DSM-5 Model for Personality Disorders. The supposed single factor structure of its facets and general domains across various samples, however, has not been researched thoroughly. This study focused on evaluating the hypothesized unidimensional factor structure of the lower-order personality trait facets, as well as the validity of the higher-order domains. The Czech version of the Personality Inventory for DSM-5 (PID-5) was used in a sample of 351 community volunteers and 143 psychiatric patients. The fit of the model for 25 facets could not be replicated with the original PID-5, while a shortened version confirmed the single-factor structure of all facets and their relevance to the five proposed domains. The findings support unidimensional structure of the modified DSM-5 personality trait model, and imply discussion of the utility of the proposed PID-5 version.

Klíčová slova: unidimensionality; PID-5; DSM-5; personality disorders; diagnostics

Ročník: 4.

B207

Izolace buněčných mikropartikulí z krevní plasmy pomocí Sepharose CL 2B spin kolonek

Kristýna Vrbová, Daniel Vyoral, Karel Holada

Ústav imunologie a mikrobiologie 1. LF UK a VFN v Praze

Buněčné mikropartikule (MPs) jsou vesikulární tělíška o velikosti cca 100 – 1000 nm, která vznikají odštěpením z plasmatické membrány mnoha buněčných typů a vyskytují se v různých tělních tekutinách včetně krevní plasmy. Jejich zvýšená koncentrace může provázet různá onemocnění, jako je roztroušená skleróza či bakteriální zánět plodových obalů u těhotných žen, a proto mají potenciál diagnostického využití. Detekce MPs v plasmě však bývá komplikována přítomností proteinových agregátů a lipoproteinů, proto je vhodné mikropartikule izolovat. Dosud se k izolaci MPs používala především diferenciální centrifugace, která je však zdlouhavá, vesikuly se během ní deformují a proteiny více agregují. V poslední době jsou k izolaci používány filtrační kolonky, fungující na principu „size exclusion“. Jsou však určené pro velké objemy vzorků a umožňují analýzu jen nízkého počtu vzorků zároveň. Proto testujeme použití Sepharose CL 2B spin kolonek vyrobených z 1,5 ml laboratorních zkumavek Eppendorf, které umožňují relativně rychlé zpracování velkého množství vzorků o malém objemu (50 μ l). Po aplikaci 50 μ l plasmy na spin kolonku získáme stabilně cca 30 μ l eluátu, ze kterého byla odfiltrována většina plasmatických proteinů. Dále vyhodnocujeme množství izolovaných mikropartikulí a čistotu získaného materiálu za pomoci technik western blotu, průtokové cytometrie, TRPS (tunable resistive pulse sensing) a transmisní elektronové mikroskopie. Financováno AZV 17-31403A a AZV 15-32961A.

Klíčová slova: mikropartikule, krevní plazma, Sepharose, spin kolonky

Ročník: 1.

B208

Assessment of CNVs in dilated cardiomyopathies by whole exome sequencing

Lenka Piherová, Filip Majer, Viktor Stránecký, Jakub Sikora, Tereza Nedvědová, Tomáš Paleček, Miloš Kubánek, Stanislav Kmoch

Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

Genetic testing for inherited cardiomyopathies has improved in the last decade using next generation sequencing (NGS). Although CNV of large segments of DNA may significantly affect transcription and translation of cardiomyopathic genes, these abnormalities remain often unrecognized even with the use of NGS.

We have performed whole exome sequencing in a cohort of 323 patients with dilated cardiomyopathy. We used a read-depth coverage strategy to call CNVs from the short-read sequence data. Detected CNVs were validated by q-PCR, RT-PCR and western blot analysis.

The prevalence of major CNVs in the cohort was 2 %. We have found large deletions in DMD, LAMP2, FLNC and MYH7 genes, which were predicted to cause major structural and functional abnormalities of the affected genes. Assessment of CNVs with whole exome sequencing elucidates genetic architecture in a substantial proportion of patients with dilated cardiomyopathy. It should be a routine part of NGS bioinformatics.

Supported by the research grant: AZV-MZ 15-27682A and IKEM 00023001

Klíčová slova: NGS, kardiomyopatie, CNV

Ročník: 6.

B209

Využití diferencované 3D buněčné kultury jako inovativního modelu pro studium prionů a prionové infekce

Zdeňka Bačkovská Hanusová, Zuzana Fremuntová, Karel Holada

Ústav imunologie a mikrobiologie 1. LF UK

Prionové choroby jsou skupinou fatálních neurodegenerativních onemocnění postihujících savce včetně člověka. Prionová infekce je asociována s konformační přeměnou buněčného prionového proteinu PrPC na jeho abnormální variantu PrPTSE. Ke studiu fyziologické úlohy i patogeneze prionů jsou kromě zvířecích modelů hojně využívány také exponenciálně rostoucí tkáňové kultury. Jejich přínos je však limitován absencí toxické akumulace PrPTSE a odlišnou fyziologií buněk pěstovaných v 2D monovrstvě od buněk tkání živého organismu.

Cílem prezentované studie je vyvinutí nové modelové 3D kultury diferencovaných buněk, která bude lépe simulovat podmínky v nervové tkáni. K tomuto účelu byla vybrána myší katecholaminergní buněčná linie CAD5, již lze infikovat priony a in vitro stimulovat k diferenciaci; editací genomu buněk prostřednictvím systému CRISPR/Cas9 byla navíc vytvořena kontrolní linie CAD5KO s vyřazeným genem pro buněčný prionový protein. Kultivace suspenze buněk CAD5 za konstantního kývání vedla ke vzniku sférických mnohobuněčných útvarů, tzv. sferoidů. Při současné inkubaci s infekčním mozkovým homogenátem bylo následně možné detekovat prionovou infekci imunohistochemicky na řezu sferoidem. Výměnou kultivačního média za bezsérové byla u sferoidů indukována diferenciací, což umožnilo jejich dlouhodobou kultivaci po dobu minimálně tří týdnů.

Získané výsledky ukazují na validitu modelu pro studium funkce prionů.

Projekt byl podpořen granty GAUK 530217, SVV 260369 a Progres Q26/LF1.

Klíčová slova: prionový protein, PrPC, PrPTSE, 3D buněčná kultura, sferoidy

Ročník: 6.

B210

Kognitivní výkonnost jako prediktor psychosociálního fungování u schizofrenie

Jiří Michalec, Pavel Harsa

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Cíl: zhodnotit schopnost české verze neuropsychologické baterie MATRICS predikovat úroveň psychosociálního fungování pacientů se schizofrenií (SCH) při zohlednění délky onemocnění a premorbidní inteligence. MATRICS je mezinárodní "zlatý standard" k vyšetření kognice u SCH.

Metoda: 197 pacientů s SCH; věk $35,1 \pm 9,8$; 76 % mužů; délka nemoci: 35 % < 2 roky, 33 % mezi 2 a 10 lety, 32 % > 10 let. Kognitivní výkonnost hodnoceno baterií MATRICS.

Psychosociální fungování - škála PSP. Premorbidní IQ - česká verze NART.

Výsledky path analýzy: délka nemoci (DN) predikovala nižší psychosociální fungování PSF ($\beta = -0,291$; $p < ,001$). Efekt DN na kognitivní výkonnost ($b = -0,089$; $p = ,183$) a na PSF ($b = -0,089$; $p = ,183$) nebyl signifikantní. Premorbidní IQ predikovalo vyšší kognitivní výkonnost ($\beta = 0,426$; $p < ,001$); efekt premorbidního IQ na PSF ($b = 0,066$; $p = 0,344$) nebyl signifikantní. Dále, vyšší kognitivní výkonnost predikovala vyšší PSF ($b = 0,370$; $p < ,001$). Dále vyšší premorbidní IQ ($b = 0,157$; $p < ,001$) predikovalo vyšší PSF nepřímo, mediováno kognitivní výkonností. Nepřímý efekt DN na PSF ($b = -0,033$; $p = ,216$) nebyl signifikantní. Model vysvětlil 19 % rozptylu kognitivní výkonnosti a 27 % v psychosociálním fungování (PSF).

Závěr: MATRICS predikuje klinicky významné procento rozptylu v úrovni PSF pacientů s SCH. Významný vliv má také DN, ale její efekt není mediován kognitivní výkonností v MATRICS baterii. Aktuálně naměřená kognitivní výkonnost závisí na odhadované premorbidní úrovni inteligence.

Klíčová slova: Kognitivní výkonnost, schizofrenie, psychosociální fungování

Ročník: 6.

B211

Heme-arginate as a latency reversing agent for HIV cure

Michaela Madleňáková, Prakash Shankaran, Věra Hájková, David Jilich, Ladislav Machala, Pavel Martásek, Zora Mělková

Ústav imunologie a mikrobiologie 1. LF UK a VFN v Praze, BIOCEV

Combined antiretroviral therapy (cART) does not lead to virus elimination in HIV-1-infected patients as HIV-1 can establish a highly stable reservoir of latently infected cells. Approaches towards HIV cure involve namely attempts to reactivate and purge HIV-1 latently infected cells with various latency reversing agents (LRA). Our laboratory has previously demonstrated that Normosang (heme arginate) could strongly stimulate reactivation of the latent HIV-1 in cell lines and HIV+ PBMCs by heme- and iron-mediated redox stress (Shankaran et al., 2011; Shankaran et al., 2017).

To confirm our original hypothesis that Normosang could be used as a LRA for human use, we have administered Normosang to HIV+ subjects on cART including integrase inhibitor. Here we describe *in vivo* effects of Normosang on reactivation of the latent HIV-1 at specific time-points after its administration, using quantitation of cell-associated HIV-1 RNA in PBMCs of HIV+ subjects by means of 2-step semi-nested RT-qPCR. To characterize the effects of Normosang on the size of HIV-1 latent reservoir, we determined the percentage of CD32+ T-cells by flow cytometry since CD32a was described as a marker of cells harboring latent HIV-1. Our work defines a new redox-based approach to HIV-1 latency reversal *in vivo* and could provide a basis for new therapeutic approaches to HIV cure.

SVV 260 374/2018

Klíčová slova: HIV, reactivation, latency reversal, heme arginate, Normosang

Ročník: 3.

B212

Vliv deprese na míru analytické ruminace a kognitivní výkon: longitudinální studie

Marcela Ševčíková, Magda Bartošková, Gabriela Věchetová, Martin Paštrnák, Marek Vranka, Pavel Harsa, Marek Preiss

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN v Praze a Národní ústav duševního zdraví

V bezpočtu studií je u jedinců trpících depresí opakovaně prokazován deficit v Neuropsychologických testech. Zároveň narůstá počet výzkumů, které postulují, že depresivní afekt podporuje analytický způsob myšlení. Cílem projektu je prozkoumat vliv depresivních symptomů na výkon v kognitivních testech a na míru analytické ruminace. Metody: V longitudinální studii byli vyšetřeni pacienti s diagnózou deprese celkem 3 x: baseline (N = 53), po 1 měsíci (N = 38) a po 4 měsících (N = 27). Participantům byly administrovány metody měřící míru deprese (MADRS) a ruminace (ARQ, subškály Kauzální analýza-CA a Analýza řešení-PSA). Pro hodnocení kognitivního výkonu byly použity Test cesty (TMT) a Paměťový test učení (AVLT). Hodnocen byl průběh a vzájemné souvislosti sledovaných proměnných.

Výsledky: V průběhu času došlo u části pacientů ke snížení deprese a ke zlepšení výkonu v Neuropsychologických testech. Poměr typu ruminace se v čase změnil, zatímco CA klesala, PSA stoupala. Regresní analýza ukázala jako prediktory změny míry depresivity v čase jednotlivé typy ruminace a jejich poměr. Míra deprese ani depresivní ruminace nekorelovaly s výkony v AVLT a TMT.

Závěr: Přestože se u participantů v čase míra deprese snižuje a výkon v Neuropsychologických testech se zlepšuje, vztah mezi kognitivním výkonem a depresivitou nebyl ve sledovaném souboru zjištěn. Výskyt a poměr typů analytické ruminace na baseline predikuje budoucí vývoj depresivních symptomů.

Podpořeno: Progres = C4 = 8D. Q 06/LF1 = 20

Klíčová slova: deprese, analytická ruminace, kognice

Ročník: 3.

B213

Achromatopsie a její molekulárně genetická příčina u pacienta českého původu

Lucia Hlavatá, Anna Zobanová, Ľubica Ďudáková, Hana Vlášková, Jana Moravíková, Petra Lišková

Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze a Oční klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Východisko: Achromatopsie je vzácné autozomálně recesivní onemocnění. Klinicky se projevuje nystagmem, fotofobií, poklesem zrakové ostrosti a ve většině případů kompletní poruchou barvocitu. Onemocnění je způsobeno mutacemi v 5 genech, které kódují komponenty fototransdukční kaskády. Přibližně dvě třetiny pacientů evropského původu jsou nositelé mutací v genu CNGB3. Cílem práce bylo identifikovat molekulárně genetickou příčinu u 19letého pacienta s podezřením na achromatopsii.

Metody: Pacient a jeho asymptomatictí rodiče podstoupili komplexní oftalmologické vyšetření. Po izolaci DNA z venózní krve byl pomocí Sangerova sekvenování proveden cílený screening nejčastějších mutací asociovaných se vznikem achromatopsie.

Výsledky: Klinické vyšetření probanda prokázalo výrazné snížení zrakové ostrosti až na úroveň 0,1 na obou očích a neschopnost rozeznávat jakékoliv barvy. Molekulárně genetickým vyšetřením bylo zjištěno, že proband je složeným heterozygotem pro mutace c.819_826del; p.(Arg274Valfs*13) a c.1006G>T; p.(Glu336*) v genu CNGB3.

Závěr: Detekce kauzálních mutací u achromatopsie byla provedena u pacienta českého původu poprvé. Ověření klinické diagnózy na úrovni genu má u achromatopsie velký přínos, neboť spektrum fenotypových projevů tohoto onemocnění je široké a stanovení správné diagnózy není jednoduché. Znalost patogenních mutací dává pacientům naději na zapojení do již probíhajících klinických zkoušek genové terapie.

Klíčová slova: Achromatopsie, gen CNGB3, mutace

Ročník: 4.

B214

Role chemokinů v prognóze operabilního nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC)

Marie Drösslerová, Martina Šterclová, Alice Tašková, Martina Vašáková

Pneumologická klinika, 1. LF UK a Thomayerova nemocnice

Cíl: Srovnat koncentrace chemokinů (CCL2, CCL8, CXCL12) v plazmě pacientů s NSCLC a pacientů bez této diagnózy. Zjistit, zda se koncentrace chemokinů liší u NSCLC pacientů na základě stádia.

Metody: Zařadili jsme 40 pacientů s prokázaným/suspektním NSCLC (21 mužů, průměrný věk 67 let, 19 žen, průměrný věk 61 let). Pacienti podstoupili standardní diagnostický proces. NSCLC byl finálně diagnostikován u 25 pacientů, 15 pacientů v kontrolní skupině mělo benigní léze. U dosud neléčených pacientů jsme před operací odebrali plazmu. Koncentrace chemokinů jsme stanovili ELISA LS Bio kity. Výsledky jsou uvedeny v pg/ml (CCL2, CCL8), ng/ml (CXCL12). Pro statistické srovnání byl použit t-test pro nezávislé skupiny.

Výsledky: Nebyl prokázán významný rozdíl v plazmatických koncentracích chemokinů NSCLC a kontrolní skupiny. Koncentrace CCL2, ale nikoliv CCL8 a CXCL12, měly významný negativní vztah se stádiem onemocnění daného TNM klasifikací, tj. nižší stádia měly vyšší koncentrace CCL2 (průměrné hodnoty: stádium I 265.8; SD 16.62; stádium II a IIIa 203.87; SD 17.36; $p = 0.01758$). Překvapivě koncentrace CCL2 ve stádiu I byly vyšší i než v kontrolní skupině (průměrné hodnoty: stádium I 265.8; kontroly 204,35).

Závěr: Prokázali jsme negativní vztah koncentrace CCL2 chemokinů a stádia onemocnění. CCL2 je spojován s angiogenezí, což může vysvětlovat, proč je exprimován časně v průběhu růstu, vývoje tumoru. Hodnoty chemokinů v NSCLC versus kontrolní skupina se nelišily, s výjimkou stádia I NSCLC.

Klíčová slova: nádor, chemokiny, nemalobuněčný plicní karcinom

Ročník: 2.

B215

Dysfunkce HPV 16-specifických T-lymfocytů infiltrujících karcinomy orofaryngu ve vztahu k expresi TIM-3 a PD-1

Vladimír Koucký, Kamila Hladíková, Simona Partlová, Michal Zábrodský, Anna Fialová, Jan Bouček

Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FN v Motole, Sotio a.s. Prokazatelný etiologický vliv infekce rizikovými kmeny HPV je popisován u 10–90% karcinomů orofaryngu (OPSCC). Pacienti s HPV+ OPSCC jsou charakterizováni lepší terapeutickou odpovědí a příznivější prognózou. Významnou roli v tomto fenoménu hraje imunitní odpověď. Cílem práce byla analýza frekvence a funkce HPV 16 E6/E7 specifických tumor-infiltrujících T-lymfocytů v závislosti na expresi checkpoint inhibitorů TIM-3 a PD-1. Pro detekci nádorově-specifických T-lymfocytů byla použita stimulace pepmixy derivovanými z virových onkoproteinů E6 a E7. Ty byly T-lymfocytům prezentovány CD14+ buňkami izolovanými z krve pacienta. Průtokovým cytometrem byl měřen fenotyp a exprese IFN γ , který je produkován v odpovědi na stimulaci antigenem. Sledované parametry byly dále měřeny po inkubaci nádorových T-lymfocytů s anti-PD-1 protilátkou Nivolumabem a solubilním rekombinantním TIM-3 (sTIM-3).

Detekovali jsme IFN γ -produkující CD8+ T-lymfocyty u 73 % vzorků HPV+ nádorů, ale žádné u HPV- OPSCC. Preferenční produkci IFN γ jsme pozorovali u PD-1+Tim-3- (55.1 ± 11.0 %) a PD-1-Tim-3- (29.7 ± 13.6 %) CD8+ T-lymfocytů. Lymfocyty neodpovídající na stimulaci pepmixy měly významně vyšší expresi TIM-3. Navýšení produkce IFN γ pak byla pozorována po blokaci Nivolumabem pouze v kombinaci s sTIM-3.

Výsledky ukazují, že TIM-3 spíše než PD-1 je znakem vyčerpání nádorových T-lymfocytů. Podporují tak myšlenku terapie kombinující blokaci PD-1 s dalšími inhibičními drahami ke zvýšení protinádorové imunitní odpovědi.

Klíčová slova: HPV, checkpoint inhibitor, karcinomy orofaryngu, T-lymfocyty

Ročník: 3.

B216

CAR-T-buněčná terapie

Martin Štach, Pavel Otáhal

Ústav klinické a experimentální hematologie, 1. LF UK a Ústav hematologie a krevní transfúze

Jedna možnost protinádorové imunoterapie je využití T-lymfocytů obohacených o chimerické antigenní receptory (CARy) – tzv. CAR-T-buňky. Tento typ receptoru umožňuje rozeznat povrchový antigen v nativním stavu a zajišťuje tak specifickou cytotoxickou reakci. Běžně jsou CAR-T-buňky vyráběny transdukci retrovirovými nebo lentivirovými vektory a aktivací T-buněk protilátkami proti CD3/CD28 a kultivací s IL-2. Námí jsou CAR-T buňky vyráběny z dárcovských PBMC, které jsou elektroporovány PiggyBac transpozonovými vektory nesoucí CAR. Došlo ke zjednodušení postupu, snížení ceny a zvýšení bezpečnosti. Je porovnávána kultivace v přítomnosti IL-4, IL-7 a IL-21, která vede k méně diferenciovanému fenotypu (lepší proliferační kapacita a protinádorová odpověď) s klasickou kultivací (IL-2, anti-CD3/CD28).

Jsou prováděny in vitro funkční testy s nádorovými liniemi Ramos (CD19+) a LNCaP (PSMA+) – specifická cytotoxicita, exprese aktivačních molekul. Je měřena exprese inhibičních molekul CAR-T-buněk, jejich přežívání a fenotyp po stimulaci antigenem pomocí průtokové cytometrie.

Používáme konstrukty proti CD19 (B-buněčný marker), případně pod indukibilním promotorem. Dále CARy proti PSMA (karcinomu prostaty), PSCA (k. prostaty a slinivky) a bispecifický CAR proti PSMA a CD19 na kterém lze studovat aktivaci CARu současně přes 2 antigeny.

Projekt je financován z grantu Primus / MED / 34 (1. LF) – Geneticky modifikované T-lymfocyty pro adoptivní imunoterapii nádorových onemocnění.

Klíčová slova: imunoterapie, CAR, T-lymfocyt

Ročník: 2.

B217

Loss of both AFG3L2 and YME1L leads to respiratory chain deficiency and impaired mitochondrial dynamics and ultrastructure

Jana Česneková, Marie Rodinová, Hana Hansíková, Jiří Zeman, Lukáš Stibůrek

Laboratory for Study of Mitochondrial Disorders, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital

Mitochondrial protein quality control is crucial for the maintenance of correct mitochondrial homeostasis. It is ensured by several specific mitochondrial proteases located across the various mitochondrial subcompartments. Here we have focused on characterization of functional overlap and cooperativity of proteolytic subunits AFG3L2 and YME1L of the mitochondrial inner membrane complexes m- and i-AAA in the maintenance of mitochondrial structure and respiratory chain activity. We demonstrate that loss of AFG3L2 and YME1L, both alone and in combination, results in reduced cell proliferation, fragmentation of mitochondrial reticulum and defective cristae morphogenesis. The double AFG3L2/YME1L knockdown cells showed severe alteration in OPA1 protein processing, with marked elevation of mainly the short OPA1 protein forms. All three analyzed knockdown cell lines showed marked elevation in OMA1 and severe reduction in SPG7. YME1L silencing alone appears to increase mitochondrial localization of Drp1 in HEK293 cells. Whereas YME1L proteolytically influences biogenesis and function of complex I in HEK293 cells, the m-AAA protease subunit AFG3L2 affects mainly the assembly and function of cytochrome c oxidase (complex IV). Our results reveal cooperative and partly redundant involvement of AFG3L2 and YME1L in the maintenance of mitochondrial structure and respiratory chain integrity.

Klíčová slova: mitochondria, mitochondrial proteases, mitochondrial protein quality control

Ročník: 7.

B218

Mentální vývoj dětí s nízkou porodní hmotností

Lucie Švandová, Michal Göetz, Daniela Marková, Martina Vňuková, Radek Ptáček

Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

Cíl studie: Zmapování mentálního vývoje dětí v předškolním a mladším školním věku s velmi nízkou (VNPH, <1500g) a extrémně nízkou porodní hmotností (ENPH, <999g). Zaměřili jsme se na kognitivní a socioemoční vývoj. Dle dostupných studií představuje nízká porodní hmotnost, zvláště v kategorii VNPH a ENPH, výrazný rizikový faktor pro somatický i psychický vývoj.

Metody: Výzkumný soubor tvořilo 120 dětí (74 předškolního a 46 mladšího školního věku). Zastoupení dětí s VNPH bylo 35 %, s ENPH 65 %. Socioemoční a kognitivní vývoj byl zmapován subtesty IDS a NEPSY II, exekutivní funkce dotazníkem BRIEF. Děti byly sledovány a terapeuticky vedeny v Centru komplexní péče pro děti s perinatální zátěží na KDDL VFN a 1. LF UK.

Souhrn výsledků: Kvantitativní analýza neprokázala statisticky významný rozdíl mezi předškolními dětmi s VNPH a ENPH v kognitivním ($p = 0,71$) a socioemočním vývoji ($p = 0,28$), ani v oblasti exekutivních funkcí ($p = 0,51$). Stejně tak nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi mladšími školními dětmi v kognitivním a socioemočním vývoji ($p = 0,34$, $p = 0,14$), ani v oblasti exekutivních funkcí ($p = 0,18$). Pozorovány jemné odchylky ve vývoji zrakového vnímání, selektivní pozornosti, plánování a organizace, pracovní paměti a kontrole chování, stále však v pásmu širší normy.

Závěr: ENPH a VNPH stále zůstává rizikovým faktorem pro budoucí vývoj dětí. Podpora rodičů a péče dalších odborníků však může napomoci k vývoji v pásmu normy.

Klíčová slova: mentální vývoj, nízká porodní hmotnost, předškolní věk, mladší školní věk

Ročník: 1.

B219

Vyhoření učitelů

Martina Vňuková, Irena Smetáčková, Jiří Raboch, Radek Ptáček

Pedagogická Fakulta UK

Cíl studie: Ve své profesi čelí učitelé dlouhodobému stresu, což může vést k rozvoji závažných symptomů vyhoření. Následky mohou být: absence v práci, slabší pracovní výsledky a horší duševní zdraví. Dodnes se žádná studie nezaměřila na zmapování příznaků vyhoření učitelů základních škol v České republice. Cílem proto bylo zjistit míru vyhoření u učitelů základních škol a identifikovat hlavní zdroje.

Metody: Data byla získána prostřednictvím on-line dotazníků agenturou STENMARK. Příznaky vyhoření byly měřeny standardizovaným dotazníkem - Shirom Melamed Burnout Measure. Dále jsme shromáždili demografické údaje a údaje o životním stylu a pracovních stresorech.

Souhrn výsledků: Celková velikost výběrového souboru činila 2394 učitelů ze základních škol: 358 mužů a 2036 žen. Ačkoli u obou pohlaví většina respondentů uvádí, že se necítí být ohrožena syndromem vyhoření, celkem 18,3 % respondentů se cítí být ohroženo zcela, tyto respondenti mají také nejvyšší míru vyhoření. Byla nalezena asociace mezi kognitivním vyhořením a věkem ($p < .001$) a mezi celkovým vyhořením a spokojeností v práci ($p < .001$). Ukázalo se, že učitelé, kteří nemají dostatek času na svou rodinu a koníčky, mají i nejvyšší míru vyhoření.

Závěr: Riziko syndromu vyhoření by se nemělo podceňovat ani v učitelských profesích.

Učitelé by

měli být informováni o nebezpečích spojených se syndromem vyhoření. Školy by se měly snažit zajistit, aby jejich zaměstnanci měli dostatek času na osobní a rodinný život.

Klíčová slova: vyhoření, učitelé, pracovní spokojenost

Ročník: 2.

B220

Mikro-CT analýza průběhu novotvorby kostní tkáně po implantaci kolagenových tkáňových nosičů do kostních defektů po 3 měsících hojení

Martin Bartoš, Tomáš Suchý, Monika Šupová, Rastislav Ballay, Štefan Juhas, Zbyněk Tonar, Marie Hubálek Kalbáčová, René Foltán

Stomatologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Úvod: Mezi možnosti léčby kostních defektů patří aplikace vhodného resorbovatelného biomateriálu. K charakterizaci těchto nosičů a hodnocení úspěšnosti jejich implantace může být mj. užito mikro-CT, které umožní nedestruktivní hodnocení 3D struktury novotvořené kostní tkáně a degradaci původního nosiče. Tato metoda s výhodou doplňuje konvenční histologickou analýzu.

Metodika: Tkáňové nosiče (na bázi kolagenu I) byly připraveny pomocí elektrostatického zvlákňování a lyofilizace. Část nosičů byla osazena kmenovými buňkami (MSC, miniprase). V proximálních femurech miniprasat byly vytvořeny 4 defekty a každý byl řešen rozdílně: 1) autologní kost (B); 2) prázdný defekt (E); 3) tkáňový nosič (S); 4) tkáňový nosič s autologními kmenovými buňkami (SC). Po 3 měsících byla zvířata usmrcena a oblast původních defektů byla po explantaci analyzována pomocí mikro-CT (SkyScan 1272, Bruker, Belgie).

Výsledky: Nalezeny významné rozdíly v hojení kostních defektů v závislosti na způsobu řešení. B: nejméně úspěšný; E: objem novotvořené kosti podobný B, ale méně pravidelná struktura; S: variabilní výsledky, často nepravidelná struktura; SC: zhojeno měkkými tkáněmi.

Závěr: Byl pozorován významný vliv způsobu léčby na hojení kostního defektu. Nejméně úspěšný se jeví aplikace autologní kostní tkáně a nejméně úspěšná aplikace tkáňového nosiče s autologními kmenovými buňkami.

Podpořeno MZČR (reg. č. 15-25813A), MŠMT (Progres Q29/LF1) a OpVaVpl, ERDF a MŠMT (reg. č. CZ.1.05/4.1.00/16.0346).

Klíčová slova: Kostní regenerace, mikro-CT, tkáňové nosiče

Ročník: 3.

B221

Identification of immunodominant antigens in excretory-secretory products from *Toxocara canis* L3 larvae

Kateřina Skulinová, Jan Novák, Libuše Kolřov, Martin Kašny

stav imunologie a mikrobiologie 1. LF UK a VFN v Praze, Katedra parazitologie PřF UK

Larval toxocarosis is a parasitic zoonosis which is caused by larvae of nematodes *Toxocara canis* and *Toxocara cati*, intestinal parasites of dogs and cats. Human become infected by consumption of eggs with contaminated soil or unwashed fruits and vegetables. The soil contamination with *Toxocara* spp. eggs is in our conditions relatively frequent, despite the effective and regular treatment of animal hosts. Although the risk of infection is high, the spectrum of diagnostic methods for human toxocarosis is limited. There are available several commercial kits based on excretory-secretory products isolated from in vitro cultivated *T. canis* L3 larvae (TES) and used as “mixed antigen” in routine serological diagnostics by ELISA. The aim of our research is the identification of particular proteins in TES, especially the appropriate candidates for the development of “recombinant form of protein antigen” usable for reliable *Toxocara* serodiagnostics. TES were collected, purified and separated by 1-D SDS-PAGE electrophoresis. Western Blot with TES was performed and PVDF membrane strips incubated with negative/positive mice sera in order to detect the antigen-antibodies reaction. Corresponding protein bands were cut off from the polyacrylamide gel and analyzed by mass spectrometry. The data analysis is in process and until now we have identified at least one promising immunodominant protein. The study was supported by the Charles University, projects GA UK 902217 and SVV 260 369.

Klıcov slova: *Toxocara*, toxocarosis, TES, recombinant protein

Ročník: 2.

B222

Stanovení referenčních hodnot pro intermediáty de novo purinové syntézy v moči a suché krevní kapce technikou LC-MS/MS

Matyáš Krijt, Václava Škopová, Veronika Barešová, Olga Součková, Marie Zikánová

Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

De novo purinová syntéza (DNPS) zahrnuje deset kroků, během kterých je z výchozí molekuly fosforibosylpyrofosfátu vytvořen inosinmonofosfát. V dnešní době jsou známy dvě poruchy této dráhy, které se na diagnostické úrovni projevují akumulací substrátu pro defektní enzym a na klinické úrovni nespecifickými neurologickými symptomy. Sekvenční data poskytovaná databází ExAC nevyklučují možnost výskytu dalších poruch v dráze DNPS. Tyto poruchy mohou být dosud nepopsané i z důvodu absence komerčně dostupných intermediátů DNPS.

Nejprve jsme pomocí rekombinantních enzymů exprimovaných v *E. Coli* připravili jednotlivé intermediáty DNPS ve formě ribotidů. Následnou defosforylací jsme intermediáty získali také v ribosidické formě. Připravené látky jsme využili k tvorbě diagnostických metod založených na technice LC-MS/MS a následně k analýze vzorků připravených z moči a suché krevní kapky.

DNPS pravděpodobně skrývá zatím nepopsané neurologické poruchy. K jejich odhalení scházejí diagnostické metody. My jsme pomocí enzymatických esejí připravili intermediáty DNPS, které posloužily jako standardy při tvorbě diagnostických metod technikou LC-MS/MS. Následný screening vzorků moči a suchých krevních kapek poskytl data k určení referenčních hodnot jednotlivých intermediátů DNPS obsažených v tělních tekutinách. Projekt byl financován granty AZV 15-28979A MZ, ČR, grantem GAUK 818416 a programy: PROGRES-p24/LF1/3, SVVUK 260256/2016 Karlovy Univerzity, ČR, grantem LQ1604 NPU II MŠMT.

Klíčová slova: de novo purinová syntéza, LC-MS/MS, intermediáty, suchá krevní kapka, moč

Ročník: 5.

B223

Kvantifikace makrofágů v pravé síni, epikardiálním a subkutánním tuku u pacientů podstupujících kardiologické operace

Aneta Pierzynová, Tomáš Kučera

Ústav histologie a embryologie 1. LF UK

Cílem této práce je detekce a stereologická kvantifikace CD68+ makrofágů ve vzorcích myokardu pravé síně, epikardiálního a subkutánního tuku u pacientů s obezitou (BMI > 30), diabetem 2. typu a ischemickou chorobou srdeční (ICHS).

K analýze jsme použili materiál získaný během kardiologických operací pacientů, kteří poskytli informovaný souhlas. Celkem bylo odebráno 31 vzorků pravých síní, 44 vzorků epikardiálního tuku a 47 vzorků subkutánního tuku. Kvantifikaci makrofágů jsme provedli manuálně po imunohistochemické vizualizaci CD68-PGM1 za použití programu ImageJ.

Výsledky jsme porovnali pomocí Mann-Whitneyova testu.

Po vzájemném srovnání všech typů tkání bylo signifikantně více makrofágů pouze v epikardiální tukové tkáni ve srovnání se subkutánní tukovou tkání ($p = 0.01459$).

V myokardu pravých síní u obézních pacientů bylo signifikantně více makrofágů než u neobézních pacientů ($p = 0.0449$). Podobný trend, nikoliv však signifikantní, jsme pozorovali také v myokardu pravých síní u diabetiků. U pacientů s ICHS byl zjištěn signifikantně vyšší počet makrofágů v subkutánním tuku ve srovnání s pacienty bez ICHS ($p = 0.0123$). Naopak u pacientů bez ICHS oproti nemocným byl počet makrofágů zvýšen v epikardiálním tuku. V myokardu pravých síní nebyl mezi oběma skupinami výraznější rozdíl. Obézní a diabetičtí pacienti mají zvýšené počty makrofágů ve všech typech tkání.

Tato práce byla podpořena výzkumným projektem AZV 15-26854A a PROGRES

Klíčová slova: makrofágy, myokard, tuk

Ročník: 3.

B224

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace. Možná alternativní léčba psychogenního přejídání?

Katarína Jaššová, Jakub Albrecht, Hana Papežová

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Psychogenní přejídání (PP) patří do spektra poruch příjmu potravy. Onemocnění vede k častým psychickým i somatickým komplikacím (např. morbidní obezita až u 27 % případů). Současné terapeutické možnosti poruch příjmu potravy mají omezenou účinnost a úmrtnost zůstává kolem 5-10%. Proto probíhá celosvětový výzkum alternativních terapeutických přístupů. V posledním desetiletí se jako slibná metoda jeví repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS).

Na Psychiatrické klinice 1. LF UK a VFN v Praze probíhá od roku 2013 studie zabývající se účinkem rTMS na zmírnění bažení po jídle u pacientek s PP. Cílem studie je porovnání účinnosti rTMS se skupinovou psychoterapií.

Jde o randomizovanou, placebem kontrolovanou, dvojitě zaslepenou studii. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin, jedna byla stimulována reálnou a druhá shamovou cívkou. Délka stimulace byla 14 dní. Všichni účastníci zároveň jednou týdně navštěvovali skupinovou psychoterapii. Míru bažení po jídle hodnotili prostřednictvím dotazníků (Food Craving Questionnaires) před stimulací, na konci stimulace a po měsíci.

Z celkového počtu 44 vyšetřených pacientů studii dokončilo pouze 12. Z předběžných výsledků vyplývá, že u skupiny stimulované reálnou cívkou dochází k významnému poklesu bažení po jídle proti kontrolní skupině.

Výsledky bezprostředního účinku po stimulaci rTMS a jeho přetrvávání po měsíci jsou zajímavé, ale vyžadují další studie k jejich potvrzení a implementaci do klinické praxe.

GAUK 173915, PRVOUK P26/LF1/4

Klíčová slova: psychogenní přejídání, bažení po jídle, rTMS

Ročník: 5.

B225

Možnosti měření změny v léčbě závislých osob rodinnou terapií

Jarmila Tolimatová, Pavel Harsa

Klinika adiktologie 1. LF UK a VFN Praze

Cíl studie: Rodinná terapie je doporučený postup léčby závislých osob a jejich blízkých. Výzkum se věnuje převážně výsledkům symptomatické léčby (omezení či ukončení užívání), méně proměně rodinného systému, které umožní nové řešení životních situací bez použití návykové látky či činnosti. Závislost je chronické onemocnění. Z Výroční zprávy o stavu ve věcech drog v ČR v r. 2015 vyplývá, že do kategorie rizikového či škodlivého pití spadá 640 tis. dospělých, nejčastěji v období zakládání rodiny a výchovy dětí. Cílem práce je ověřit, zda psychodiagnostický nástroj SCORE-15 hodnotí změny v rodině závislého pacienta v procesu údravy.

Metody: Experimentální soubor tvoří 15 pacientů s diagnózami závislosti, kontrolní soubor bude tvořit zdravé osoby z validizační studie. Hodnocení dotazníkem SCORE-15 bude probíhat před terapií a na 4. sezení, kdy je již dotazníkem možné zachytit změnu. V případě možnosti i po ukončení terapie a na katamnestickém sezení ½ roku po ukončení terapie. **Výsledky:** Z výsledků je patrné zlepšení fungování rodin, které na terapii docházely. Jako nejzávažnější hodnotí oblast Zatížení obtížemi. Potvrzuje se, že již na 4. sezení je možné zachytit zlepšení fungování. **Závěry:** Praktická fáze výzkumu ověřuje možnosti užití SCORE-15 jako metody diagnostické a diagnosticko-prognostické specificky u pacientů se závislostí a přispívá k analýze procesu žádoucí změny – fungování rodinného systému. Vznik tohoto článku byl podpořen programem Progres = C4 = 8D.Q06/LF1 = 20.

Klíčová slova: závislost, rodina, systémová změna, rodinná terapie závislosti

Ročník: 6.

B226

Význam proteinu ACBD3 v energetickém metabolismu různých buněčných liniích

Tereza Daňhelovská, Hana Štufková, Marie Rodinová, Jana Sládková, Tomáš Honzík, Hana Hansíková, Jiří Zeman, Markéta Tesařová

Klinika dětského a dorostového lékařství, laboratoř pro studium mitochondriálních poruch
1. LF UK a VFN v Praze

Protein ACBD3 (Acyl-CoA binding domain contain) má v buňce mnoho různých funkcí od dělení neuronálních buněk, přes neurodegeneraci, lipidovou homeostázu, má funkci v odpovědi na buněčný stress anebo v apoptóze. Mimo jiné má protein ACBD3 důležitou roli v replikaci některých plus RNA virů a ve steroidních buňkách je nepostradatelným hráčem při transportu cholesterolu do mitochondrií. V těchto buňkách se protein ACBD3 vyskytuje v multiproteinovém komplexu zvaném transduceosom spolu s proteiny VDAC1, TSPO, PKA regulační podjednotkou α (PKAR1 α), ANT, ...) na vnější mitochondriální membráně. Protein ACBD3 zde má funkci tzv. scaffold proteinu mezi proteinem TSPO a PKAR1 α . Bylo ukázáno, že knockdown proteinu ACBD3 zabraňuje hormonem indukované steroidogenezi (Li et al., 2003).

U pacienta s homozygotní mutací v genu ACBD3 jsme pozorovali změněnou distribuci cholesterolu v kožních fibroblastech a zvětšené a zmnožené mitochondrie ve svalové tkáni spolu se sníženým množstvím komplexů I, III a IV dýchacího řetězce a se sníženým množstvím ATP syntázy.

Cílem projektu je charakterizovat dopad úplné absence proteinu ACBD3 v linii HeLa a později i v dalších buněčných liniích. Pomocí systému CRISPR/CAS9 jsme vytvořili knockout buněčné linie ACBD3 a následně jsme studovali dopad nepřítomnosti tohoto proteinu na mitochondriální metabolismus pomocí proteinových, funkčních a mikroskopických analýz. Podpořeno výzkumnými projekty: GAUK 542217, GAČR 14-36804G, RVO VFN64165/2012 a SVV 260367.

Klíčová slova: mitochondrie, ACBD3, CRISPR/CAS9

Ročník: 2.

B227

Genové skóre predikuje hladinu triglyceridů v České populaci

Martin Šatný, Jaroslav A. Hubáček, Věra Adámková, Richard Češka, Michal Vrablík

Centrum experimentální medicíny, Institut klinické a experimentální medicíny 1. LF UK, 3. interní klinika - klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

Hypertriglyceridemie (HTG) je častou poruchou metabolismu lipidů. Předpokládá se, že těžké HTG (TG nad 10mmol/l) mají silný genetický základ. Vzácné mutace v genech pro LPL, APOA5, APOC2, GPIHBP1, LMF1 vysvětlují monogenní formy těžkých HTG. Většinou však předpokládáme kumulaci rizikových, ale běžných alel řady DNA variant - polygenní podstatu onemocnění.

Běžné genové polymorfismy byly analyzovány pomocí PCR-RFLP nebo Taq-man sond u 203 pacientů s těžkou HTG a u 506 kontrol s nízkými TG (TG při 3 měřeních <1,8mmol/l).

Analyzovány byly geny pro APOA5, FRMD5, GCKR, CAPN3, TRIB1, MLXIPL, LPL, LIPC, TYW1B, ANGPTL3, COBLL1, CILP2, NAT2D, PLTP, FADS1-2-3, TIMD4, CETP, GALNT2.

Vyjma genů pro FADS a GALNT2 byl detekován významný vztah mezi jednotlivými polymorfismy a HTG (všechna OR nad 1.8 a $P < 0.01$). Průměrný počet rizikových alel byl signifikantně vyšší ve skupině s těžkou HTG (12.2 ± 2.2) oproti skupině s nízkými TG (9.9 ± 1.9). Genové skóre získané analýzou variant v pěti nejsilnějších genových prediktorech HTG (APOA5, NAT2, LIPC, LPL, TRIB1) ukázalo, že nositelé více než 5 rizikových alel mají 15x vyšší riziko rozvoje HTG než nositelé maximálně 3 alel (OR 14,9, $P < 0.00000001$).

Výsledky potvrzují, že HTG má silný polygenní základ podmíněný akumulací rizikových alel běžně se vyskytujících genových polymorfismů modifikujících metabolismus na TG bohatých lipoproteinových částic. Analýza genového HTG skóre identifikuje osoby s rizikem významné elevace TG.

Podpořeno MZČR, grant 15-28876A.

Klíčová slova: hypertriglyceridemie, genové skóre, genové polymorfismy

Ročník: 2.

B228

Rozvoj neuromotorických poruch v průběhu experimentální neurotoxokarózy

Nicol Bernardová, Marta Chanová

Ústav imunologie a mikrobiologie 1. LF UK a VFN v Praze

Toxocara canis je celosvětově rozšířený parazit psovitých šelem, jehož infekčními stádii se po náhodném pozření může nakazit i člověk. Séroprevalence u lidí je vysoká (někde až 36 %), mnohem nižší je prevalence diagnostikovaných symptomatických onemocnění známých jako larvální toxokaróza. Klinické příznaky jsou důsledkem komplexního, ale doposud nedostatečně prozkoumaného působení dlouhodobě perzistujících migrujících larev. Dle lokalizace larev a souvisejících příznaků rozlišujeme larvální toxokarózu několika typů, přičemž nejzávažnější je neurotoxokaróza (cerebrální toxokaróza) jako možný důsledek invaze CNS. Její rozvoj je však extrémně vzácný a přítomnost larev ve tkáních včetně CNS je obecně pokládána za bezpříznakovou. Přesto někteří autoři spojují dlouhodobé působení larev parazita v nervové soustavě s vývojem chronických neurodegenerativních a neuropsychiatrických chorob.

U experimentálních infekcí dochází často po dlouhém asymptomatickém období k rozvoji závažných neurologických stavů. Cílem práce bylo zhodnocení projevů předcházejících těmto stavům. Myši infikované larvami *T. canis* byly pravidelně podrobovány testům motorických schopností. Byť myši při běžné aktivitě v normálních podmínkách nejevily žádná zjevná poškození, postupně se u nich vyvíjely a progredovaly problémy s rovnováhou a koordinací končetin. Tyto výsledky potvrzují, že dlouhodobá přítomnost larev *T. canis* ani u zdánlivě zdravých myší vskutku není bezpříznaková.

Podpořeno SVV 260 369, Progress Q25.

Klíčová slova: parazit, *Toxocara canis*, neurotoxokaróza, neuromotorické poruchy, CNS

Ročník: 2.

B229

Molekulární změny v ledvinách při chronickém srdečním selhání – proteomická analýza.

Matěj Běhounek, Martin Chmel, Tereza Havlenová, Vojtěch Melenovský, Luděk Červenka, Jiří Petrák

Biocev, 1. LF UK, IKEM

Chronické srdeční selhání (CHSS) ovlivňuje funkci ledvin a vede k rozvoji kardiorenálního syndromu, který dále přispívá k progresi srdečního selhání. Abychom popsali molekulární změny v ledvinách při CHSS, provedli jsme detailní proteomickou analýzu ledvin v potkaním modelu CHSS. CHSS bylo u pokusných zvířat navozeno chronickým objemovým přetížením srdce v důsledku chirurgicky vytvořené aorto-venózní píštěle (AVF). AVF potkani vykazovali po 21 týdnech znaky srdečního selhání (hypertrofie srdce a vyšší váha plic v důsledku plicní kongesce). V ledvinách AVF zvířat byla zachována glomerulární filtrace, byl však snížen průtok krve a tvorba moči s proteinurií a sníženou exkrecí sodíku. Na vzorcích ledvin byla provedena kvantitativní LC-MS proteomická analýza pomocí iTRAQ izobarických značek. Identifikovali jsme téměř 4000 proteinů, z nichž 67 bylo diferencially exprimováno. Mezi proteiny s nejvýznamnějším zvýšením exprese byl angiotensin-konvertující enzym, který se zřejmě podílí na zvýšené lokální signalizaci angiotenzinem II s následnými efekty na funkci ledvin. Významně byla zvýšena exprese receptoru Ager (RAGE) jehož aktivace vede k prozánětlivé odpovědi a podílí se zřejmě na poškození ledvin. Dalšími bílkovinami se zvýšenou expresí byly proteiny caveolů (caveolin-1, cavin1, 2 a 3) či proteiny asociované s ECM a fibrózou (periostin, MFAP4, fibrillin, galectin 1 a 3, filamin A aj.), poukazující na další významné molekulární změny v ledvinách během CHSS.

Klíčová slova: Srdeční selhání, kardiorenální syndrom, ledviny, proteomika

Ročník: 2.

B230

Interaural Level Difference-Based Model of Speech Localization in Multi-Talker Environment

Peter Tóth, Peter Maršálek

Ústav patologické fyziologie 1. LF UK

Horizontal localization is based on extraction of the interaural time and level differences (ITD, ILD). Even in complex scenes with multiple talkers and reverberation, the auditory system is remarkably good at estimating the individual talker locations. Several previous models proposed mechanisms that stressed the importance of ITD in the localization process. Here, we examine whether azimuth estimation in complex scenarios can be based solely on ILD.

We implemented a model (based on Faller and Merimaa, 2004) in which azimuth estimation was based on ILDs of signal parts with high interaural correlation and with spectral profile matching that of the target. Comparison with experimental data (Kopco et al., 2010) showed that highly correlated parts of the signal, if available, provide reliable ILD estimates sufficient for precise target localization. However, for lateral target positions, at which the target dominates one ear but not the other, interaural correlation was too low to guide ILD extraction. In such cases, a new model based on finding maximum ILD provided good estimates even if maskers dominated in the worse ear. The combined model predictions matched the experimental data with target locations between -50° and 50° and for 4 maskers in reverberation.

Klíčová slova: sound localization, model, multi-talker

Ročník: 7.

B231

Příprava sulfatovaných žlučových kyselin jakožto analytických standardů pro LC-MS detekci

Čížková Barbora, Žížalová Kateřina, Leníček Martin, Brůha Radan

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN v Praze

V rámci postgraduálního projektu bychom rádi objasnili souvislost spektra endogenních žlučových kyselin (ŽK) a jejich derivátů s metabolickými onemocněními jater. Pro detekci jednotlivých ŽK v biologických vzorcích je zapotřebí celého spektra standardů. Například pro sulfatované ŽK však standardy nejsou k dispozici. Cílem této práce je in vitro příprava sulfatovaných derivátů ŽK.

Pomocí PCR jsme amplifikovali cDNA, kódující hlavní lidskou jaterní sulfotransferázu, kterou jsme vnesli do expresního vektoru a transformovali do bakterií. Pomocí IPTG jsme indukovali bakteriální expresi fúzního proteinu s His-tag. Následně jsme enzym purifikovali pomocí afinitní chromatografie. Vlastní sulfatace probíhala po přidání enzymu ke ŽK ve fosfátovém pufru za přítomnosti MgCl₂ a donoru sulfátové skupiny 3'-fosfoadenosin 5'-fosfosulfátu (PAPS) při teplotě 37°C. Vznik sulfatovaných ŽK jsme potvrdili pomocí LC-MS/MS.

Pomocí rekombinantní sulfotransferázy se nám doposud podařilo připravit 11 sulfoderivátů ŽK, které lze použít jako standard pro LC-MS/MS.

Klíčová slova: sulfatované žlučové kyseliny, LC-MS/MS standardy, rekombinantní sulfotransferáza

Ročník: 1.

B232

Impact of DNM1L mutation in GTPase domain on mitochondrial network

Nikol Volfová, Lukáš Alán, Tereza Daňhelovská, Marie Rodinová, Jana Sládková, Jana Křížová, Hana Hansíková, Jiří Zeman, Markéta Tesařová

Laboratoř pro studium mitochondriálních poruch, Klinika dětského a dorostového lékařství
1. LF UK a VFN v Praze

DNM1L gene encodes the dynamin 1-like protein (Drp1), which is crucial in the mitochondrial and peroxisomes fission process. Several mutations in DNM1L gene were described. Most of the cases were de novo missense mutations in middle domain, which is important for the self-assembly of the protein and its oligomerization, and few cases were in GTPase domain.

We identified novel de novo mutation c.176C>T (p.Thr59Ile) in DNM1L gene, that affects highly conserved Thr59 in the GTPase domain of the protein. Thr59 has been previously shown to be indispensable for GTPase reaction, since it is involved in the positioning of the catalytic water molecule and Mg²⁺ coordination (Wenger et al 2013). In patient cells, regular occurrence of “mega-mitochondria” along elongated mitochondrial network was found in cultured myoblasts and fibroblasts confirming impaired mitochondrial dynamic. Moreover, immunocytochemistry staining with catalase antibody revealed disturbances of peroxisomal fission. The dominant-negative effect of the mutation on DNM1L function was confirmed in cultured skin fibroblasts, where protein analysis revealed decreased amount of some complex IV subunits, decreased amount of Mitofilin protein and different distribution of OPA1 isoforms. Furthermore, we compared impact of DNM1L mutations localized in GTPase domain and middle domain on mitochondrial network and ultrastructure.

Supported by research projects GAČR 14-36804G, AZV 17-30965A, RVO-VFN64165/2012, SVV 260367.

Klíčová slova: DNM1L, Drp1, mitochondria

Ročník: 1.

B233

Časové hledisko v rámci hodnocení testů verbální fluence

Monika Dokoupilová, Tomáš Nikolai

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Úvod: Testy verbální fluence (VF) jsou z nejrozšířenějších metod posuzování kognitivní výkonnosti. Cílem studie je zhodnotit výsledky pacientů s SCD, MCI oproti zdravým osobám (KS) a následná korelace těchto výsledků s neuropsychologickými testy.

Metodika: Testy VF administrované v rámci neuropsychologické baterie Czech Brain Aging Study byly užity od 665 osob (189 SCD, 411 MCI a 65 kontrol), z toho 370 žen a 295 mužů. Při jejich evaluaci je přihlíženo k věku, pohlaví a vzdělání. Ve studii je průměrný věk pacienta 67.96 let (SD = 11,43), délka vzdělání 14,49 let (SD = 3,28). Testy VF zahrnují hodnocení produkce slov v kategorii sémantické (zvířata, zelenina) a fonemické (písmena N, K, P). Zohledňuje se počet správných odpovědí, perseverací a dalších chyb v časových úsecích po 15 vteřinách.

Výsledky: Skupiny pacientů se výrazně liší v počtu správných odpovědí ($p < .001$), ale u perseverací nedochází k větším rozdílům ($p > .05$) až na poslední časový úsek v kategorii zelenina ($p = .006$). Korelace s ostatními neuropsychologickými testy byla vyšší u skupin pacientů s aMCI a naMCI oproti KS a pacientům s SCD.

Závěr: Testy VF jsou klinicky užitečným nástrojem k rozlišení pacientů s MCI od zdravých osob, a to ve všech zkoumaných parametrech. Pro zpřesnění další diagnostiky je nutné doplnit analýzu o kvalitativní aspekty týkající se způsobu generace jednotlivých slov.

Klíčová slova: neuropsychologická diagnostika, subjective cognitive decline, verbální fluence

Ročník: 2.

B234

Kognitivní deficit u pacientů po první atace schizofrenie

Miriama Chlebovcová, Lucie Kališová

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Východiska: Kognitivní deficit patří k základním symptomům schizofrenie. Objektem zájmu je i sledování průběhu kognitivního deficitu v čase trvání onemocnění. Komplexní baterie MATRICS, vyvinuta pro hodnocení kognice u nemocných schizofrenií, pokrývá sedm klíčových kognitivních funkcí. Hlavním cílem tohoto příspěvku je zhodnotit kognitivní výkon pacientů po první atace schizofrenie s ročním odstupem.

Metoda: Do studie bylo zahrnuto 18 pacientů po první atace onemocnění. Srovnávací skupinu tvořilo 120 pacientů s déledobějším průběhem onemocnění. Účastníkům byla administrována baterie MATRICS, Český test čtení a škála PANSS – po zaléčení první ataky onemocnění a po 12měsících.

Výsledky: S pomocí uvedených metod byl u sledovaného i srovnávacího souboru pacientů v různé míře zachycen celkový kognitivní deficit, přičemž jako nejvíce problematická se jevila rychlost zpracování. U pacientů po první atace schizofrenie byl trend podobný. V rámci aktuálního vzorku byl dále zachycen trend mírného zlepšení po roce od první ataky onemocnění, avšak stále pod jednu standardní odchylku od průměru.

Závěr: Předběžná analýza rozpracovaných dat ve shodě s výzkumy naznačuje přítomnost kognitivního deficitu u pacientů s diagnózou schizofrenie. Zdá se, že tento deficit vzniká po první atace onemocnění a dále je stacionární. Prvotní výsledky naznačily mírné zlepšení výkonu i přes celkový kognitivní výkon pod jednu standardní odchylku. Pokračujeme v zařazování pacientů k rozšíření výzkumného souboru.

Klíčová slova: Kognitivní deficit, Schizofrenie, MATRICS

Ročník: 2.

B235

POLR3B-associated leukodystrophy: clinical, neuroimaging and molecular-genetic analyses in 4 patients: clinical heterogeneity and novel mutations in POLR3B gene

Jan Kulhánek, Klára Brožová, Hana Hansíková, Alžběta Vondráčková, Viktor Stránecký, Jan Šenkyřík, Stanislav Kmoch, Jiří Zeman, Markéta Tesařová, Tomáš Honzík

Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

We present clinical, neuroimaging and molecular-genetic characterisation of 4 patients from 3 families suffering from rare genetic leukoencephalopathy. 2 severely affected siblings, P1 and P2, 11 and 7 years of age, manifested profound developmental delay, cerebellar symptomatology, microcephaly, failure to thrive and delayed abnormal teeth eruption with hypodontia. P3 and P4, 28 and 19 years old, suffer from substantially less serious impairment dominated by moderate developmental delay and cerebellar symptomatology, with delayed eruption of abnormal dentition or epilepsy in either of them. Magnetic resonance imaging (MRI) showed cerebellar atrophy and supratentorial hypomyelination in all patients.

Results: Whole-exome (P1,P2,P3) and targeted (P4) sequencing disclosed pathogenic variants in POLR3B, gene encoding 1 of 17 subunits of DNA-dependent RNA polymerase III—all patients were compound heterozygotes for point mutations. 3 novel mutations were found—c.727A>G(p.Met243Val) and c.2669G>A(p.Arg890His) (P1,P2); and c.1495G>A(p.Met499Val) (P3). MRI confirmed typical radiological pattern of POLR3-leukodystrophies in all patients.

Conclusion: Diagnosis of POLR3-leukodystrophies can be forwarder using combined clinical and radiological recognition pattern of high sensitivity and specificity. Molecular-genetic analyses are indispensable for swift diagnosis confirmation in cases of clear clinical suspicion and for diagnostic search in patients with less pronounced symptomatology.

Klíčová slova: POLR3, hypomyelination, leukodystrophy

Ročník: 2.

B236

Diskriminační potenciál čtyř screeningových testů kognice u mírné kognitivní poruchy u Parkinsonovy nemoci

Adéla Fendrych Mazancová, Robert Jech, Filip Růžička, Evžen Růžička, Jan Roth, Ondřej Bezdíček

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Cíl studie: U části pacientů s Parkinsonovou nemocí (PN) pozorujeme kognitivní deficit již v počátcích onemocnění. Cílem bylo analyzovat diskriminační potenciál tří screeningových testů globální kognitivní výkonnosti: Mini-Mental State Examination (MMSE), Montrealský kognitivní test (MoCA), Mattisova škála demence, 2. vydání (DRS-II) a měřítka exekutivních funkcí: Škála frontálního chování (FAB). Metody: 21 pacientů s PN bylo zařazeno do skupiny PN bez kognitivního deficitu (PN-ND) a 38 pacientů s PN do skupiny PN s mírnou kognitivní poruchou (PN-MKP; klasifikováno na úrovni II dle kritérií Movement Disorders Society). Kontrolní skupinu tvořilo 43 jedinců vázaných dle věku a vzdělání s klinickými skupinami. Souhrn výsledků: Výkon v MoCA, DRS-II i FAB se liší mezi skupinami ($p < .001$), v MMSE ($p = .001$). Post-hoc analýza ukázala rozdíly mezi PN-MKP a PN-ND: MMSE ($p = .003$), MoCA ($p = .004$), DRS-II ($p < .001$) a FAB ($p = .001$), a mezi PN-MKP a kontrolami (všechna $p \leq .002$). Dále neexistují rozdíly mezi PN-ND a kontrolami v MMSE ($p = .714$), MoCA ($p = .874$), DRS-II ($p = .862$), zatímco existují ve FAB ($p = .002$). U DRS-II byla dle ROC analýzy velikost plochy pod křivkou 85 % (95 % IS 75-94) pro PN-MKP versus PN-ND. Závěr: Screeningové testy MMSE, MoCA, DRS-II i FAB odlišují PN-MKP od PN-ND. Pro měřítko s nejlepším diskriminačním potenciálem DRS-II uvádíme ROC analýzu naznačující dobrou klasifikační přesnost tohoto testu.

Práce byla podpořena v rámci Progres = C4 = 8D. Q 06/LF1 = 20.

Klíčová slova: kognitivní screening, mírná kognitivní porucha, Parkinsonova nemoc

Ročník: 3.

B237

Mikrovezikuly přenášejí infekční prionový protein v tkáňové kultuře účinněji než exosomy

Jakub Soukup, Sami Kereiche, Karel Holada

Ústav imunologie a mikrobiologie 1. LF UK a VFN v Praze; Ústav biologie a lékařské genetiky, 1. LF UK a VFN v Praze

Změna buněčného prionového proteinu (PrPC) na patologickou formu (PrPTSE) způsobuje neuropatii a smrt. Ke konverzi PrPC na PrPTSE dochází při kontaktu, změnou sekundární a terciální struktury PrPC. K patogenezi je nutné šíření PrPTSE v organismu. Způsob šíření není dosud objasněn. V tkáňových kulturách se PrPTSE šíří třemi způsoby – buněčným kontaktem, pomocí "tunneling nanotubes" anebo extracelulárními vezikuly (EV). EV mají schopnost přenést PrPTSE na velkou vzdálenost a přes hematoencefalickou bariéru. EV se dají rozdělit do tří skupin na apoptická tělíčka, mikrovezikuly (MV) vznikající pučením buněčné membrány a exosomy vznikající v multivezikulárních těliscích. V našem projektu jsme se zaměřili na přenos PrPTSE pomocí MV a exosomů produkovaných v kultuře myších buněk CAD5 infikovaných priony. Pro oddělení exosomů o velikosti 30 – 100 nm od MV o velikosti 100 – 1000 nm jsme použili diferenciální centrifugaci. Zjistili jsme, že izolované frakce mají rozdílné proteinové složení a odlišili jsme je proteinovými markery. Experimenty, kdy jsme infikovali CAD5 buňky izolovanými EV, ukázaly, že infekce MV je efektivnější i přes nižší množství proteinů ve frakci. Při infekci kondicionovaným médiem, kdy jsme postupně odstraňovali jednotlivé frakce EV, jsme dosáhli stejného výsledku. Naše výsledky naznačují, že pro šíření PrPTSE v organismu mohou být MV důležitější než exosomy, které jsou na rozdíl od MV rozsáhle zkoumány. Výzkum je podpořen grantem GA UK (360216).

Klíčová slova: Extracelulární vezikuly, Exosomy, mikrovezikuly, Prionový protein

Ročník: 3.

B238

Přítomnost tenascinu a porovnání expresního profilu nádorové tkáně a tkáně z blízkosti tumoru

Štěpán Novák, Veronika Živicová, Zdenek Fík, Peter Gál, Hans-Joachim Gabius, Hynek Strnad, Michal Kolář, Alžběta Mifková, Pavol Szabo, Karel Smetana Jr.

Anatomický ústav 1. LF UK, Katedra biomedicínského výzkumu Východo-slovenský ústav kardiovaskulárních chorob Košice, Katedra farmakologie Lékařská fakulta Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košicích, BIOCEV 1. LF UK, Institute of Physiological Chemistry Faculty of Veterinary Medicine Ludwig-Maximilians University Munich, Oddělení genomiky a bioinformatiky Ústavu molekulární genetiky AV ČR, Klinika ORL a chirurgie hlavy a krku FN v Motole

V naší práci jsme provedli analýzu vzorků z 80 pacientů, která zahrnovala vlastní nádorovou tkáň, tkáň z blízkosti nádoru a zdravou tkáň získanou z orální mukózy. Odebraný materiál pocházel vždy od jednoho pacienta, chirurgicky léčeného na Klinice ORL a chirurgie hlavy a krku FN v Motole. Následně jsme pomocí imunofluorescence zjišťovali přítomnost tenascinu (Ten), fibronektinu (Fn) a galektinu 1 (Gal 1). Tyto výsledky byly v posledním kroku srovnané s microarray genovou expresí, která byla provedena ve spolupráci s Oddělením genomiky a bioinformatiky Ústavu molekulární genetiky AV ČR v.v.i. Výsledky prokázaly zvýšenou koexpresi Ten+Fn+Gal-1+ u vzorků z nádorové tkáně (55 %) na rozdíl od nízké incidence u vzorků orální mukózy (9 %), kde se na druhé straně vyskytoval ve zvýšené míře fenotyp Ten-Fn+Gal-1- (45 %) a Ten-Fn-Gal-1- (39 %) (v nádorové tkáni jen 3 % a 4 %). U tkáně z blízkosti tumoru byly jednotlivé fenotypy zastoupeny rovnoměrněji (Ten+Fn+Gal-1+=24 %; Ten-Fn+Gal-1-=36 %; Ten-Fn-Gal-1-=33 %). Na podkladě microarray analýzy byla u vzorků Ten+ nádorové tkáně a tkáně z blízkosti tumoru prokázána zvýšená exprese mnoha genů deregulovaných u nádorového bujení. U Ten- vzorků byla zjištěna zvýšená exprese genu, který se podílí na lipidovém metabolismu. Expresní profil byl nezměněn u vzorků z mukózy Ten+ /Ten-.

Klíčová slova: tenascin, microarray, nádorová tkáň, tkáň z blízkosti tumoru

Ročník: 3.

B239

Vliv non-motorických symptomů na kvalitu života u pacientů s funkčními poruchami hybnosti

Gabriela Věchetová, Matěj Slovák, Pavel Dušek, Tomáš Nikolai, David Kemlink, Zuzana Hanzlíková, Evžen Růžička, Tereza Serranová

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. LF UK a VFN v Praze

Cíl: Cílem této práce je studovat vliv tíže motorických a non-motorických symptomů (deprese, úzkost, únava, bolest, apatie a subjektivní kognitivní stížnosti) na kvalitu života u pacientů s funkční poruchou hybnosti (FPH).

Metody: U 61 pacientů s klinicky stanovenou FPH a 61 vázaných kontrol byly použity metody: Beckova škála deprese, Dotazník na měření úzkosti a úzkostlivosti, Dotazník subjektivních kognitivních stížností, Stupnice tíže únavy, hodnocení bolesti PainDetect, Starksteinova škála apatie a hodnocení kvality života 12-Item Short Form Health Survey. Tíže motorických symptomů byla u pacientů měřena škálou The Simplified Functional Movement Disorders Rating Scale.

Výsledky: Oproti kontrolní skupině pacienti udávali zhoršenou kvalitu života a vyšší míru všech sledovaných non-motorických symptomů kromě apatie ($p < .001$). Kvalita života pacientů s FPH negativně korelovala s depresí, úzkostí, kognitivními stížnostmi, únavou, bolestí a apatií ($p < .05$). Prediktory kvality života byly úzkost a kognitivní stížnosti.

Závěr: Tato práce potvrzuje vyšší míru subjektivně referovaných non-motorických symptomů a zhoršenou kvalitu života u pacientů s FPH. Na rozdíl od tíže motorických symptomů, všechny sledované non-motorické symptomy korelovaly se sníženou kvalitou života pacientů s FPH. Zhoršenou kvalitu života u pacientů predikuje vyšší míra úzkosti a kognitivních stížností. Výsledky svědčí pro důležitost mapování non-motorických příznaků a jejich cílenou léčbu u pacientů s FPH.

Klíčová slova: funkční poruchy hybnosti, non-motorické symptomy, kvalita života

Ročník: 2.

B240

Left main bronchus compression by aneurysm and kinking of the descending aorta.

Andrey Slautin, Vladimír Mikulenka, Jaroslav Hlubocký, Jaroslav Lindner

2. chirurgická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

We hereby present a case report of airway compression due to descending aortic aneurysm occurred to 71-years-old female with 1-month progressive dyspnea, hemoptysis, and cough without any fever. Her past medical history included repeated respiratory infections, chronic cough, an admission to the hospital 2 years ago due to left-side pneumonia. A dilatation of the ascending aorta and kinking of the descending aorta with compression of the left main stem bronchus was discovered on the computed tomography. Stenting of the bronchial lumen had failed, and the patient was indicated for surgery, the descending aorta prosthetic replacement was provided.

Left main stem bronchus compression of descending aorta kinking is a very rare pathology. Surgery was the only possible treatment.

Klíčová slova: aneurysm of descending aorta, kinking of aorta, Vascular tracheobronchial compression syndrome

Ročník: 3.

B241

Přirozené a indukované regulační T lymfocyty v pupečnickové krvi dětí alergických a nealergických matek

Viktor Černý, Olga Novotná, Petra Petrásková, Jiří Hrdý

Ústav imunologie a mikrobiologie 1. LF UK a VFN v Praze

Alergická onemocnění patří pro svou vysokou incidenci ke kritickým problémům dnešní medicíny. Jednou z hlavních příčin rozvoje alergie je dysbalance mezi větvemi imunitní reakce, zejména nežádoucí převaha Th2 odpovědi. Klíčovou populací buněk, zodpovědných za vytvoření a udržení fyziologické rovnováhy mezi jednotlivými složkami imunitního systému, jsou regulační T lymfocyty (Treg). Funkční nedostatečnost Treg, způsobená nezralostí imunitního systému, může být jedním z faktorů, podporujících rozvoj alergie u dětí alergických matek, které představují skupinu se zvýšeným rizikem.

Použili jsme průtokovou cytometrii k analýze CD4+CD25+FoxP3+ Treg v pupečnickové krvi novorozenců zdravých a alergických matek. Porovnávali jsme proporční zastoupení Treg v CD4 populaci, poměr mezi indukovanými (Helios-) a přirozenými (Helios+) Treg a expresi intracelulárních (IL-10, TGF-beta) i povrchových (GITR, PD-1, CTLA-4) znaků charakterizujících funkci Treg. Z pupečnickové krve jsme magneticky separovali Treg a získané buňky použili k analýze exprese efektorových molekul (IL-10, TGF- β , p35 podjednotka IL-35) na úrovni mRNA.

V pupečnickové krvi dětí alergických matek jsme zjistili vyšší zastoupení Treg doprovázené sníženou expresí funkčních markerů a nižším počtem indukovaných Treg. Výsledky mohou poukazovat na nižší funkční kapacitu této klíčové populace a sníženou míru zralosti imunitního systému u novorozenců alergických matek.

Práce byla podpořena AZV CR15-26877A, SVV 260 369 a Progres Q25/LF1.

Klíčová slova: T regulační buňky, alergie, průtoková cytometrie, pupečnicková krev

Ročník: 2.

B242

Kombinace metodických přístupů k vyšetření X-inaktivace u heterozygotek pro Fabryho chorobu

Martin Řeboun, Alena Černá, Martin Magner, Lubor Goláň, Lenka Dvořáková

Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

Fabryho choroba (FD) je X vázané onemocnění způsobené nedostatečnou aktivitou alfa-galaktosidázy A (alfa-galA) v lyzozomech. Jedná se o vzácné multisystémové onemocnění s dominantním postižením srdce a ledvin. Příznaky onemocnění manifestuje i řada žen – heterozygotek, v literatuře však nepanuje jednotný názor na vliv inaktivace chromosomu X (XCI) na tíži klinických příznaků.

V naší studii byla vyšetřena kohorta 32 žen z 22 rodin, u nichž byla XCI sledována v leukocytech a buňkách sliznice (BS). Ke stanovení byla využita kombinace nepřímých metylačních (AR, RP2, CNKSR2) a transkripčních (SNP v genech LAMP2 a IDS) sond. V leukocytech bylo stanoveno poměrné zastoupení alel v transkriptu příčinného genu GLA. Získaná data byla následně porovnána s enzymovou aktivitou měřenou v leukocytech. U 8 pacientek byl zjištěn výrazný posun XCI v leukocytech (>80%), v BS však byla XCI náhodná. V případě SNV jsou výsledky poměrného zastoupení alel v GLA srovnatelné s mírou zešíkmení stanovenou pomocí nepřímých sond a korelují s enzymovou aktivitou alfa-galA. Korelace selhává u variant ovlivňujících stabilitu transkriptu, např. u sestřihové mutace. Vyšetření transkriptu v kombinaci s nepřímými sondami vedlo u 6 pacientek k identifikaci crossing – over.

Použití metylačních a nepřímých transkripčních sond může vést z důvodu crossing - over k chybným výsledkům. Pro správnou interpretaci dat XCI je potřeba korelace s analýzou transkriptu GLA a/nebo s enzymovou aktivitou alfa-galA.

GAUK: 580716

Klíčová slova: Fabryho choroba, X-inaktivace, crossing-over

Ročník: 5.

B243

Tělesné složení a časné změny biochemických markerů kostní remodelace ve vztahu ke změnám kostní denzity u postmenopauzálních žen s karcinomem prsu léčených inhibitory aromatázy

Ivana Palatková, Martina Zimovjanová, Jaka Příbylová, Dana Michalská, Vít Zikán

3. interní klinika a Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Inhibitory aromatázy (AI) jsou standardem léčby u většiny postmenopauzálních žen s karcinomem prsu s pozitivními estrogenovými receptory. Mezi nežádoucí účinky léčby AI patří vznik osteoporózy. Cílem naší studie bylo zhodnotit změny denzity kostního minerálu (BMD) a tělesného složení u žen s nemetastazujícím karcinomem prsu v průběhu léčby AI. Do studie bylo zařazeno 73 postmenopauzálních žen s karcinomem prsu. BMD a parametry tělesného složení byly hodnoceny metodou dvouenergií rentgenové absorpciometrie (DXA) před zahájením léčby AI a po roce léčby. Biochemické markery kostní remodelace (betaCTX, PINP) a sklerostin v séru byly hodnoceny před zahájením léčby a po 6 měsících léčby AI. Výsledky: Léčba AI byla spojena se signifikantním zvýšením koncentrace betaCTX a sklerostinu v průběhu prvních 6 měsíců léčby AI a s významným poklesem BMD v páteři a v proximálním femuru po roce léčby. Změny biochemického markeru kostní resorpce betaCTX v séru po 6 měsících léčby AI významně negativně asociovaly se ztrátou BMD v oblasti bederní páteře a krčku femuru po roce léčby AI. Během 1. roku léčby AI jsme prokázali významný nárůst tukové tkáně. Závěr: Časné změny biochemického markeru kostní resorpce betaCTX by se mohly uplatnit v predikci ztráty BMD při dlouhodobé léčbě AI. Nárůst koncentrace sklerostinu při léčbě AI může přispívat k útlumu kostní novotvorby. Další studie jsou nezbytné pro zhodnocení účinnosti preventivních opatření, zejména fyzické aktivity a nutričních faktorů.

Klíčová slova: tělesné složení, osteoporóza, sklerostin, inhibitory aromatázy

Ročník: 2.

B244

ALKB-8 in *Caenorhabditis elegans*: beyond the DNA repair

Johana Kollárová, Zdeněk Kostrouch

BIOCEV, 1. LF UK

The *E. coli* protein AlkB was identified as a DNA repair enzyme that catalyzes direct removal of alkyl groups from nucleobases by oxidation reaction. It belongs to 2-oxoglutarate- and Fe(II)-dependent dioxygenase superfamily. Mammals have nine AlkB homologues (ALKBH1-8 and FTO). In the *C. elegans* genome, five homologues of AlkB protein are found by homology searches. We focused on the homologue 8 which contains in addition to its central AlkB domain an N-terminal RNA recognition motif (RRM) and a C-terminal methyltransferase domain. It was shown that ALKBH8 is involved in hypermodification of uridine at the wobble position in some tRNAs but no phenotype was found in *Alkbh8* null mice. In our work we characterize the expression of *C. elegans alkb-8* using a *gfp*-fusion transgene. This transgene is widely expressed in all cell types in embryos and L1 larvae but in adults, the expression is restricted to a limited number of cells, especially neurons and somatic gonad cells. Partial inhibition of *alkb-8* function by RNA interference leads to increased internalization of Nile red in gut cells. This indicates some general metabolic function of ALKB-8 in nematodes. The total disruption of *alkb-8* in homozygous mutant nematodes leads to sterility and severe defects in gonad development, suggesting distinct function of ALKB-8 during *C. elegans* development.

Klíčová slova: AlkB, *alkb-8*, *C. elegans*, DNA/RNA modification

Ročník: 8.

B245

Webová aplikace poskytující podporu správného výběru a realizace statistické metody

Lubomír Štěpánek, Čestmír Štuka, Martin Vejražka, Pavel Kasal

Oddělení výpočetní techniky 1. LF UK

Problematika výběru statistické metody vhodné pro analýzu dat je klíčovou součástí přípravy a realizace vědecké práce. Navigaci celým procesem může zjednodušit webová aplikace podporující výběr i zpracování statistického modelu.

Jádro aplikace je napsáno v jazyce R, což je programovací jazyk a prostředí pro statistické výpočty a grafiku. Aplikace je volně dostupná na R serveru 1. LF UK na

http://shiny.statest.cz:3838/statisticke_nastroje/. Jazykem aplikace je čeština. Vývojový diagram integrovaný do aplikace pomáhá učinit správná rozhodnutí v závislosti na použitých datech a zamýšlených hypotézách. Statistické metody, které jsou dosud implementovány, pokrývají metody parametrické (t- a F-testy, ANOVA) i neparametrické (Wilcoxonův, Kruskal-Wallisův či Friedmanův test).

Klíčovou částí aplikace je zmíněný vývojový diagram. Umožňuje výzkumníkovi vybrat statistickou metodu nejvíce odpovídající jeho datům a hypotézám. Výzkumník projde diagramem v naznačeném směru shora dolů na základě odpovědí na pokládané otázky. Zodpovězení otázky v koncovém bodu navede ke statistické metodě, ta umožní provést celou analýzu. Otázky v rozhodovacích uzlech diagramu se týkají datových typů a struktur, rozložení dat či počtu porovnávaných výběrů.

Prvním krokem statistické analýzy je volba správného statistického modelu. Tento krok je trikovaný, ale uživatelsky přátelská aplikace propojující konkrétní statistickou metodu doporučenou diagramem se záložkou realizující výpočty metody jej může usnadnit.

Klíčová slova: biostatistika, webová aplikace, jazyk R, statistické rozhodování, vývojový diagram

Ročník: 5.

B246

Depresivní a úzkostné symptomy u pacientů s roztroušenou sklerózou s kognitivním oslabením

Lucie Kadrnožková, Jiří Motýl, Jana Blahová Dušánková, Michaela Andělová, Barbora Beňová, Karolína Kučerová, Klára Novotná, Eva Kubala Havrdová, Dana Horáková, Tomáš Uher

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN v Praze

Cíl: Rychlost zpracování informací (RZI) a epizodická paměť (EP) jsou nejčastěji narušené kognitivní domény u roztroušené sklerózy. V klinické praxi je však kognice často hodnocena pouze jako narušená bez popisu zasažení jednotlivých domén. Cílem studie bylo porovnat depresivní a úzkostné symptomy u pacientů s oslabením RZI a EP.

Metody: 1038 pacientů po první demyelinizační příhodě svědčící pro RS či s klinicky definitivní RS (69 % žen, na počátku studie: trvání nemoci $9,6 \pm 7,1$ let; medián EDSS 2,0) absolvovalo vyšetření kognitivní baterií skládající se z 2 paměťových testů, 2 testů hodnotících RZI, a dotazníků hodnotících depresivní a úzkostné symptomy. Kognitivní doména byla hodnocena jako oslabená, pokud byl výkon v 2 testech posuzujících stejnou doménu nižší než 1,5 standardní odchylky populační normy. Pro porovnání skupin byl použit Kruskal-Wallis a Mann-Whitney U test.

Výsledky: Oslabení minimálně v jedné doméně bylo přítomno u 113(11 %) pacientů, z čehož bylo u 92 (81 %) přítomno v RZI, u 5 (4 %) v EP a 16 (14 %) pacientů bylo oslabeno v obou doménách.

Depresivní a úzkostná symptomatika byla signifikantně vyšší u pacientů s oslabením RZI a RZI+EP než u pacientů bez kognitivního oslabení ($p \leq 0.000-0,036$).

Závěr: Kognitivní oslabení v rychlosti zpracování informací a v epizodické paměti je spojeno s vyšší mírou úzkostných a depresivních symptomů. Tyto symptomy by měly být vzaty v úvahu při posuzování pacientů s oslabením kognitivních funkcí.

Podpořeno projektem Progres Q27/LF1.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, kognice, deprese, úzkost

Ročník: 2.

B247

Stigmatizace elektrokonvulzivní terapie v české republice (Stigma of electroconvulsive therapy in the Czech republic)

Kateřina Mádlová, Markéta Zajícová, Lucie Kališová

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Cílem studie bylo zjistit, jak vnímá veřejnost v České republice používání elektrokonvulzivní terapie (EKT) v psychiatrii.

METODA: Nově vytvořený dotazník obsahuje 8 otázek, které monitorují znalost EKT a jejího používání v současné době v moderní psychiatrii. Dotazník byl sdílen pomocí webových stránek, případně distribuován v papírové formě mezi lékaře mimo obor psychiatrie, studenty medicíny před absolvováním stáže na psychiatrii a laickou veřejnost.

VÝSLEDKY: Soubor je tvořen celkem 556 respondenty, jejichž průměrný věk je 28 let, z toho 61 % žen, poměrně počty vysokoškolsky vzdělaných osob a ostatních. Byli dotazováni zdravotníci mimo obor psychiatrie, studenti medicíny před začátkem stáže na psychiatrii, laická veřejnost, tedy náhodně dotázané osoby. Většina respondentů o metodě již slyšela a jen 7 % z nich si myslí, že už se metoda nepoužívá. Většinou lidé informace o EKT získávali z médií (film, tisk, internet). Přibližně třetina dotázaných nevěří v účinnost metody, stejně tak přibližně 30 % respondentů si myslí, že je metoda psychiatrie zneužívána (např. ji používají za trest).

ZÁVĚR EKT je účinná metoda v léčbě závažných duševních poruch. Do dnešní doby je však pohled na EKT ovlivněn médii, zejména filmovým zpracováním. Lidé se obávají, že metoda může nevratně poškodit mozek, paměť, změnit navždy osobnost. Zajímavým faktem je skutečnost, že řada pracovníků ve zdravotnictví a studentů medicíny je též ovlivněna veřejným stigmatem EKT.

Klíčová slova: Elektrokonvulzivní terapie, stigma, veřejnost, média

Ročník: 4.

B248

Osobnostní struktura a adherence k léčbě přístrojem CPAP u pacientů s obstrukční spánkovou apnoí: pilotní multicentrická studie

Veronika Dostálová, Donna Fairley, Martin, Pretl, Renata Riha, Ondřej Bezdíček

1. Neurologická ambulance a spánková poradna Inspamed, s. r. o., Praha, Česká republika,
2. Centrum klinických neurověd, Neurologická klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze a VFN, Česká republika, 3. Oddělení spánkové medicíny, Universita v Edinburghu, Královská nemocnice Edinburgh, Scotland

Adherence k léčbě je jednou z určujících podmínek účinnosti léčby přetlakem v dýchacích cestách přístrojem CPAP u pacientů s obstrukční spánkovou apnoí. Dosud neexistují uspokojivé nástroje pro odhad míry adherence k léčbě přístrojem CPAP. Cílem studie je posoudit užitečnost zkrácené verze osobnostního dotazníku Mini-IPIP1 u pacientů s obstrukční spánkovou apnoí v souvislosti s longitudinálně sledovanou mírou užívání přístroje CPAP.

Sběr dat multicentrické studie probíhal v letech 2010 - 2016 v Neurologické ambulanci a spánkové poradně Inspamed v Praze a na Oddělení spánkové medicíny v Královské nemocnici v Edinburghu. Do výzkumného vzorku bylo zařazeno 72 pacientů s obstrukční spánkovou apnoí dlouhodobě léčených přístrojem CPAP, kterým byl administrován dotazník Mini-IPIP1.

Na základě korelační analýzy bylo zjištěno, že míra nadměrné denní spavosti významně souvisí s průměrným počtem hodin užívání přístroje CPAP ($r = -0.28$, $p = 0.03$). Zároveň denní spavost významně souvisí s mírou neuroticismu měřeného dotazníkem Mini-IPIP ($r = 0.38$, $p = 0.001$). Ženy byly na základě osobnostního dotazníku přívětivější (13.9 ± 3.12 vs. 11 ± 3 , $p = 0.003$) a neurotičtější ($r = 0.38$, $p = 0.001$) než muži, což ale nesouviselo s mírou užívání přístroje. U adherentních uživatelů přístroje CPAP bylo možné sledovat trend vyšší míry extroverze, přívětivosti a nižší míry neuroticismu a svědomitosti ($p > 0.05$).

Klíčová slova: obstrukční spánková apnoe, CPAP, adherence, osobnostní charakteristiky

Ročník: 3.

B249

Ultrasonographic Evaluation of the Femoral Cartilage, Achilles Tendon and Plantar Fascia in Young Women Wearing High-heeled Shoes

Kamal Mezian, MD, Ayşe Merve Ata, MD, Murat Kara, MD, Associate Professor, Şule Şahin Onat, MD, Associate Professor Eda Gürçay, MD, Associate Professor, Aslı Çalışkan, MD, Maria Ines Taboas Simoes, MD, Ayşen Akıncı, MD, Professor, Levent Özçakar, MD,

Leoš Navrátil

Institute of Biophysics and Informatics, First Faculty of Medicine, Charles University

Background: The aim was to investigate whether the distal femoral cartilage, Achilles tendon (AT), and plantar fascia (PF) were different in women wearing high-heel shoes (HHS).

Methods: A total of 91 healthy women participated in this observational cross-sectional study.

Women wearing shoes with a heel height of > 5 cm were enrolled in the exposed group, and those wearing shoes with a heel height of < 1.4 cm were included in the control (flat shoe) group. Femoral cartilage from the lateral femoral condyle, intercondylar area and medial femoral condyle (MFC), and AT and PF thicknesses were measured by using ultrasound.

Results: There were 34 women (median age, 31.1 years; range, 24.7-37.5 and median body mass index, 21.6 kg/m²; range 19.3-23.9) in the exposed group and 57 women (median age, 29.5 years; range, 22.2-36.8 and median body mass index, 22.5 kg/m²; range, 19.1-25.9) in the control group (both $P > .05$). When comparing the right and left lower extremities within the exposed group, thicker right MFC and left AT were obtained in the exposed group (both $P < .05$). Comparing the exposed group to the control group yielded thicker left AT in the exposed group than the control group ($P < .05$). Plantar fascia thicknesses were similar both within and between group comparisons (both $P > .05$).

Conclusion: We found a thickening of the right MFC and left AT in women wearing HHS and these changes might be interpreted as secondary to chronic overload.

Level of Evidence: 3

Klíčová slova: Key words: Cartilage; Flat Shoe; Footwear; High-Heel; Knee; Tendon; Ultrasound

Ročník: 7.

B250

Overexpression of Isl1 under Pax2 promoter results in impaired sound processing and increased inhibition in the inferior colliculus.

Diana Kuchárová, Tetyana Chumak, Gabriela Pavlínková, Iva Mácová, Josef Syka

Institute of Experimental Medicine CAS

The overexpression of Isl1 under Pax2 promoter leads to abnormal development of the inner ear and medial olivocochlear system (MOC) resulting in early onset of the age related hearing loss. These defects were accompanied by impaired development of the inferior colliculus (IC) in Pax2Isl1 transgenic mice (Tg) represented by reduced amplitude of the late waves of the auditory brainstem responses. In the present study we investigated whether the

sound processing in neurons of the IC differs between wild type (WT) and Tg animals. Based on the characteristic frequency neurons were divided into 2 groups- low (LFN, 3-15 kHz) and high frequency neurons (HFN, 15- 32 kHz). Neurons of both groups showed elevated thresholds and worse frequency tuning in the Tg mice. Tg animals showed higher inhibition in the IC reflected in the increased inhibitory strength, decreased spontaneous rate, prolonged first spike latency and increased proportion of upward selective neurons compared to WT animals. These changes appeared to be more pronounced in the LFN. Functional changes were accompanied with a decreased number of parvalbumin and calretinin positive interneurons in the dorsal part (LFN) of the IC in Tg mice. Our results suggest that the sound processing in the IC of Pax2Isl1 Tg mice is impaired partially due to abnormal development of the inner ear and MOC, but also due to defective intracollicular inhibition.

Klíčová slova: inferior colliculus, hearing loss, inhibitory interneurons

Ročník: 3.

B251

Functional proteomics for analysis of specific gene expression in the model organism *Caenorhabditis elegans*

Petr Yilma, Zdenek Kostrouch

BIOCEV, 1. LF UK

We are studying regulation of gene expression by nuclear receptors and we focus on evolutionarily conserved receptors and their interacting proteins that regulate development of *Caenorhabditis elegans*. The major category of proteins interacting with transcription factors are proteins forming the Mediator complex, a multiprotein complex which connects transcription factors with basal transcription machinery. We have shown earlier that cofactors of nuclear receptors interact with proteins that fall to the category of structural proteins and we propose a concept that proteins forming the free-protein proteome participate on the regulation of gene expression and connect the cell structural states with the regulation of gene expression (Kostrouch D. et al. SKIP and BIR-1/Survivin have potential to integrate proteome status with gene expression. *J Proteomics* 110:93-106. [10.1016/j.jprot.2014.07.023](https://doi.org/10.1016/j.jprot.2014.07.023)). I will present our new experimental strategy for identification of protein interactors in living organisms using animals with edited genomes. Our strategy allows effective identification of protein interactors that can be subsequently studied functionally.

Klíčová slova: *C. elegans*, mediator, proteins

Ročník: 8.

SEKCE POSTGRADUÁLNÍ

C – sborník

C201

Paracetamol and 5-oxoproline serum quantification by capillary electrophoresis

Miroslava Bursová, Radomír Čabala

Institute of Forensic Medicine and Toxicology, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital in Prague

High anion gap metabolic acidosis frequently complicates acute paracetamol overdose and is generally attributed to lactic acidosis or compromised hepatic function. However, metabolic acidosis can be also caused by organic acid 5-oxoproline. Paracetamol toxic intermediate N-acetyl-p-benzoquinoneimine irreversibly binds to glutathione and its depletion leads to subsequent disruption of the gamma glutamyl cycle and an excessive 5-oxoproline generation.

This is undoubtedly an underdiagnosed condition because measurement of serum 5-oxoproline level is not readily available. A simple, cost effective, and fast capillary electrophoresis method with diode array detection for simultaneous measurement of both paracetamol and 5-oxoproline in serum was developed and validated.

This method is highly suitable for clinical toxicology laboratory diagnostic, allowing rapid quantification of acidosis inducing organic acid 5-oxoproline present in cases of paracetamol overdose. The calibration dependence of the method was linear in the range of 1.3 - 250 $\mu\text{g mL}^{-1}$, with accuracy (96.4 – 107.8 %) and precision (12.3 %).

However, since the measurement of 5-oxoproline is not routine toxicological/biochemical practice, and the presenting acidosis is generally attributed solely to lactic acid acidosis, the incidence of 5-oxoprolinemia and its role in the severity of paracetamol overdose may be greatly underappreciated.

This work was supported by the Charles University (project GAUK 598217 and SVV).

Klíčová slova: paracetamol, 5-oxoproline, acidosis

Ročník: 3.

C202

Nízkosacharidové režimy a jejich vliv na sportovní výkon a tělesné složení

Pavel Kysel, Zdeněk Vilikus

Ústav tělovýchovného lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

Úvod: Moderní ketogenní diety (KD) mají rychle optimalizovat tělesné složení (TS) s výrazným úbytkem podkožního tuku při maximálním zachování svalové hmoty a sportovní výkonnosti (SV). Pro sportovce jsou použitelné především ty KD, které zcela nevylučují sacharidy (S) ve stravě, ale přidávají je formou sacharidové superkompenzace (SS).

Cíl: Provést rešerši současné odborné literatury a zjistit účinnost takových diet na kardiorespirační zdatnost a TS.

Metoda: Podle klíčových slov jsme v internetových databázích našli 354 článků, z nichž plně validních bylo 28. Výsledky: U vytrvalců se od 7. dne tělo adaptuje na stravu bohatou na tuky (T) a obecně oxidace T poskytuje dostatek energie (přes VMK v plasmě a IM triacylglyceroly), čímž se šetří svalový glykogen. U silových sportovců zvýšená T oxidace nepokryje poptávku po energetických substrátech a vlivem nedostatečné SS dojde k poklesu SV. Obecná doporučení jsou dodržovat vysoko tukovou dietu 5 dní, následovanou 1 dnem SS v návaznosti na vytrvalostní SV.

Diskuze: Vrcholoví sportovci budou mít s KD problém, neboť ignorováním anabolického efektu inzulínu na syntézu svalového proteinu, jež je závislý na příjmu S, nedochází k progresi SV.

Závěr: KD bez jakéhokoliv přísunu S zlepší tělesné složení, ale SV po 3-4 týdnech klesá. Strava bohatá na S (60% E) zůstává nejvýhodnější dietou pro výkonnost sportovce. KD má nesporný pozitivní účinek na TS, avšak po její 6 měsíční aplikaci jsou výsledky srovnatelné s konvenční redukční dietou.

Klíčová slova: ketogenní dieta, nízkosacharidové režimy, tělesné složení, sportovní výkon

Ročník: 1.

C203

Neutrophil to lymphocyte count ratio v diferenciální diagnostice akutní gastroenteritidy

Eva Bartáková, Michal Holub

Klinika infekčních nemocí 1. LF UK a ÚVN

Poměr počtu lymfocytů a neutrofilních granulocytů - neutrophil to lymphocyte count ratio (NLCR) je dostupný laboratorní ukazatel v diagnostice infekčních onemocnění. Vysoké hodnoty NLCR jsou považovány za biomarker závažné bakteriální infekce. Akutní gastroenteritida dospělých je většinou sebe limitující onemocnění s dobrou prognózou, nicméně v některých případech probíhá jako závažný systémový zánět a včasná diagnóza a terapie je určující pro další osud nemocného.

Cílem práce je porovnat NLCR u pacientů s virovou a bakteriální infekcí a posoudit přínos biomarkeru v diagnostice akutního průjemového onemocnění.

Retrospektivní studie zahrnuje dospělé pacienty hospitalizované na infekční klinice v období od 1. 6. 2014 do 31. 10. 2017 s akutním průjemovým onemocněním. Diagnóza byla stanovena na podkladě klinického nálezu, kultivačního nálezu či positivity antigenu virů ve stolici. NLCR bylo stanoveno na podkladě rutinního hematologického vyšetření při příjmu pacienta. Pacienti s akutní virovou gastroenteritidou (n=46) neměli statisticky významně odlišný NLCR (medián 4.84, interkvartilové rozpětí (IQR) 4.73) od pacientů s akutním bakteriálním průjemovým onemocněním (n=91; medián 5.08, IQR 5.1). Mezi skupinami pacientů s rotaviry (n=29), noroviry (n=17), salmonelózou (n=50) a kampylobakterií (n=41) nebyl v NLCR statisticky významný rozdíl.

NLCR se u daného souboru nemocných s akutní gastroenteritidou neosvědčil jako biomarker bakteriální infekce.

Podpořeno SVV 260 369.

Klíčová slova: infekce, gastroenteritis acuta, biomarker, NLCR

Ročník: 4.

C204

Kognitivní funkce u pacientů s nízkostupňovými gliomy

Kateřina Schönová, Pavel Harsa, Marek Preiss

Psychiatrická klinika 1. LF a VFN v Praze

Příspěvek přibližuje a shrnuje problematiku kognitivních funkcí u pacientů s nízkostupňovými gliomy. Etiologie kognitivních deficitů je komplexní.

Kromě neurologického poškození způsobeného gliomem samotným, se podílí zvolený způsob terapie a délka trvání onemocnění, medikace a další léčba.

Poškození kognitivních funkcí u pacientů s nízkostupňovými gliomy nebývají závažná, přesto mají negativní dopad na kvalitu života pacientů. Subjektivně vnímané deficity kognitivních funkcí patří mezi nejčastější problémy pacientů s mozkovým tumorem. Pokles kognitivních funkcí je často zjistitelný před biologickými změnami. Poškození kognitivních funkcí u pacientů s nízkostupňovými gliomy do jisté míry závisí na gradingu gliomu, lokalizaci a léčbě.

Pro objektivní zlepšení kognice i subjektivní vnímání kognitivního deficitu by pravděpodobně měla pozitivní vliv kognitivní rehabilitace, která se používá u pacientů s různými kognitivními poškozeními.

Grantová podpora: Progres = C4 = 8D. Q 06/LF1 = 20

Klíčová slova: kognitivní funkce, nízkostupňové gliomy, poškození kognitivních funkcí

Ročník: 4.

C205

Paradoxní embolizace do truncus brachiocephalicus u pacienta s akutní plicní embolií

Matúš Nižnanský, Rudolf Špunda, Jaroslav Lindner

II. chirurgická klinika kardiovaskulární chirurgie 1. LF UK a VFN v Praze

Plicní embolie je akutní stav, který může vést k život ohrožujícímu selhání pravé komory a zhroucení oběhu. Současná přítomnost defektu septa síní může vést k paradoxní embolizaci do systémového oběhu s řadou následných závažných komplikací.

Prezentujeme kasuistiku 64 letého pacienta, který byl vyšetřen na chirurgické ambulanci pro náhle vzniklou bolest pravé horní končetiny doprovázenou poruchou cití a hybnosti.

Pro podezření na akutní končetinovou ischemii byla provedena CT angiografie s nálezem embolizace do truncus brachiocephalicus a současně plicní embolie, která byla klinicky bez dopadu na hemodynamiku. Pacient byl odeslán na naši kliniku, echokardiografií byla potvrzena dysfunkce pravé komory a současně foramen ovale patens, které bylo důvodem paradoxní embolizace. Pro vysoké riziko zhroucení oběhu při uvolnění embolů v plicním řečišti a zároveň pro vysoký embolizační potenciál do systémového oběhu byla provedena embolektomie plicnice, sutura foramen ovale patens a embolektomie z truncus brachiocephalicus při současném zasvorkování a. carotis communis k prevenci embolizace do mozkových tepen.

Operační výkon proběhl bez komplikací, pacient byl po operaci hemodynamicky stabilní, bylo obnoveno prokrvení periferie pravé horní končetiny s následným zlepšením hybnosti a cití. Uvedený potup vedl k úspěšné léčbě vysoce rizikového pacienta ohroženého zhroucením oběhu při akutní plicní embolii a paradoxní embolizací do systémového oběhu, zejména tepen zásobujících mozek.

Klíčová slova: akutní končetinová ischemie, plicní embolie, paradoxní embolizace

Ročník: 5.

C206

Development of an optimal method for the targeted mutagenesis of *Streptococcus Zooepidemicus*

Matouš Čihák, Stanislav Pepeliaev, Zbyněk Černý, Sofia Chatzigeorgiou, Vladimír Velebný, Jan Bobek

Contipro a.s. and Institute of Immunology and Microbiology, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital in Prague

Streptococcus equi subsp. *zooepidemicus* is a pathogenic gram-positive bacterium of the Lancefield group C streptococci. It is known to produce a hyaluronic acid capsule that resists the host's immune defence. Hyaluronic acid is a linear polysaccharide of high molecular weight. It occurs naturally in the human body, where it is applied as a connective tissue organizer and hydrating substance.

The essential characteristic of hyaluronan is its enormous water-binding capacity which results in remarkable biological properties and predestines the bio-polysaccharide to many applications in pharmaceutical and other industries. *S. zooepidemicus* is currently the most exploited bacterium in the biotechnological production of hyaluronic acid. However, its production is still limited.

One way to increase the yield and quality of hyaluronan lies in the genetic modification of its producer. The aim of my work is to develop new mutagenesis methods that can be applied to *S. zooepidemicus* and to compare them with existent methods in terms of technical and time demands, as well as transformation efficiency.

The methods are validated with the help of the genes associated with hyaluronic acid biosynthesis. The recombinant strains will be fermented in a lab in order to characterize their production capacities.

Acknowledgments: This study is supported by Contipro a.s.

Klíčová slova: streptococcus, hyaluronic acid, biopolymer, mutagenesis, biotechnology

Ročník: 1.

C207

Institucionalizovaná ústavní léčba závislosti na alkoholu ve Velkých Kunčicích – základ moderního léčebného přístupu

Jaroslav Šejvl, Michal Miovský

Klinika adiktologie 1. LF UK a VFN v Praze

Východiska: Institucionalizovaná ústavní protialkoholní léčba má na území ČR od roku 1948 kontinuální tradici. V současné době je zpravidla aplikován tzv. „Apolinářský model léčby závislosti“, jehož vznik je spojen s osobou Jaroslava Skály a Apolinářem. Před Apolinářem existovala na našem území tři institucionalizovaná ústavní zařízení specializovaná na léčbu závislosti na alkoholu – Velké Kunčice, Tuchlov a Istebné nad Oravou, na které Apolinářský model navazoval.

Cíle: Zmapování historie vzniku, fungování a zániku nejstaršího specializovaného lůžkového zařízení pro léčbu závislosti na alkoholu na našem území ve Velkých Kunčicích formou případové studie.

Metody: Pro sběr dat byla použita obsahová kvalitativní analýza fixovaných historických dokumentů, které byly sestaveny podle vzájemného tematického vztahu v kontextu vzniku a vývoje fenoménu institucionalizované ústavní léčby.

Výsledky a závěr: K problematice závislosti na alkoholu a nadměrnému užívání alkoholu se Bedřich Konařík věnoval již od roku 1901. Jeho struktura a pojetí jsou srovnatelné s později vzniklými programy po druhé světové válce. V roce 1911 toto zařízení zahájilo provoz a zaniká v roce 1915. Kvalitativní analýza historických dokumentů potvrdila existenci a funkčnost plně hodnotného institucionalizovaného léčebného zařízení, které se v letech 1911-1915 ve Velkých Kunčicích zaměřovalo na léčbu závislosti na alkoholu pro mužské pacienty. Autorem unikátního léčebného přístupu byl Bedřich Konařík.

Klíčová slova: Bedřich Konařík, závislost na alkoholu, historie léčby, léčebný program

Ročník: 2.

C208

Efekt karnosinové suplementace na tělesné složení, rychlostně-vytrvalostní výkon a maximální aerobní kapacitu u výkonnostních fotbalistů

Jan Švimberský, Zdeněk Vilikus

Ústav tělovýchovného lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

Úvod: Karnosin je v současné době velmi populárním suplementem výkonnostních i vrcholových sportovců. Karnosin je dipeptid skládající se z beta-alaninu a histidinu. Hlavní mechanismus účinků je připisován oddálení únavy díky intracelulárním pufrovací schopnostem karnosinu, které jsou nezávislé na bikarbonátovém systému.

Metodika: Pro naši meta-analýzu jsme použili databáze odborných prací Google Scholar a PubMed. Dle klíčových slov jsme vybrali práce publikované po roce 2000. Vybírali jsme jen práce dvojité zaslepené studie s kontrolní skupinou a placebem zaměřené na sporty s intermitentním zatížením.

Výsledky: Nalezli jsme celkem 114 prací požadované kvality a 5 review. Nejlepší efekt lze očekávat při submaximálních intenzitách 75-85% VO₂max u krátkodobých vytrvalostních výkonů trvajících 60–240 sekund. U sportovců s intermitentním nebo intervalovým zatížením dochází k maximálnímu zlepšení při výkonech trvajících 30-90 sekund. Studie ukázaly významnou pozitivní korelaci mezi karnosinovou koncentrací a výkonem.

Závěry: Poslední odborné práce ukazují, že u trénovaných sportovců může β-alanin zvýšit sportovní výkon především nepřímo: zvýšením anaerobního prahu (AT), zvýšením VO₂ na úrovni AT, oddálením svalové únavy, či prodloužením doby do vyčerpání; vytrvalostní výkon se tak může zlepšit bez navýšení maximální aerobní kapacity. β-alanin zlepšuje při vytrvalostních výkonech spurterské schopnosti. Některé účinky β-alaninu na sportovní výkon přesto zůstávají i nadále sporné.

Klíčová slova: aerobní kapacita, fotbal, karnosin, tělesné složení, výkon

Ročník: 1.

C209

Aktivní uhlí: model aplikace nemocničního konceptu v domácí péči

Alžběta Svobodová, Petr Mitáš, Jan Hrubý, Radka Lainková, Jaroslav Lindner

II. Chirurgická klinika kardiiovaskulární chirurgie 1. LF UK a VFN v Praze

Prezentujeme kazuistiku 68 letého pacienta s defektem pravé plosky, při ischemické chorobě dolních končetin (ICHDK) a diabetické mikroangiopatii a koncept jeho ošetřování v domácím prostředí.

Na kazuistice demonstrujeme úspěšnost péče o defekt ve všech stádiích hojení pomocí jednoho druhu absorpčního obvazu s aktivním uhlím, a to i v terénu nedostatečného prokrvení.

Na zavedené terapii v domácím prostředí dochází k regresi defektu na ½ velikosti za 102 dní a kompletnímu zhojení za 270 dní.

Vzhledem k dlouhodobé absenci nemocničních lůžek pro chronické pacienty, se zdá tato metoda použitelná pro domácí péči, jak z pohledu spolupráce pacienta, tak dokumentovaných výsledků. Vlhké krytí s aktivním uhlím patří mezi materiál moderní podiatrické péče.

Klíčová slova: vlhké hojení, aktivní uhlí, podiatrická péče, defekt

Ročník: 1.

C210

Role morálního vyvázání v antisociálním chování

Veronika Juríčková, Marek Preiss, Kateřina Příhodová, Tereza Příhodová

Národní ústav duševního zdraví

Cílem prezentace bude představit koncept morálního vyvázání a jeho roli v agresivním a antisociálním chování. Morální vyvázání se (klíčový pojem Alberta Bandury) umožňuje zahrnout většinu otázek, které jsou spojeny s tematizací morálky, a je také jeden z klíčových pojmů, který nabízí určitou perspektivu, jak uchopit problém morálního selhání bez pocitu viny a výčitek.

Morální vyvázání se má praktické implikace do klinické psychologie a psychiatrie a nabízí potenciál pro pochopení intrapsychických mechanismů, které jsou základem pro vývoj antisociálního a kriminálního chování. Práce si klade za cíl zmapovat a porovnat frekvenci a intenzitu morálního vyvázání se u pachatelů trestné činnosti a kontrolní skupiny z běžné populace. Zároveň práce porovnává využívané mechanismy morálního vyvázání měřené pomocí dotazníkových metod.

Výsledky pilotní studie budou sloužit jako vodítko k tvorbě strukturovaného rozhovoru detekujícího morální vyvázání a jeho mechanismy.

Klíčová slova: morální vyvázání, antisociální chování, pachatelé trestné činnosti

Ročník: 1.

C211

Vztah sociální kognice a objektivních vztahů ke kognitivní výkonnosti u pacientů se Schizofrenií

Zuzana Velkoborská, Jiří Michalec, Pavel Harsa

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Tematický apercepční test je projektivní metoda používaná standardně v rámci psychologické praxe mimo jiné k diagnostice sociální kognice a tzv. "objektivních vztahů", což je koncept vycházející z psychodynamické teorie. Nejrozšířenějším systémem vyhodnocení je v současnosti SCORS v rámci něhož se hodnotí následující dimenze v příbězích pacientů: a) komplexnost reprezentace druhých, b) afektivní kvalita reprezentací, c) kapacita k emočnímu vkladu do vztahů, d) emoční vklad do hodnot a morálních norem, a e) porozumění sociální kauzalitě. Administrace a vyhodnocení jednoho protokolu trvá přibližně dvě a půl hodiny.

Cílem studie bylo zjistit, zda výše uvedené dimenze SCORS souvisejí u pacientů se schizofrenií (SCH) s: i) se závažností kognitivního deficitu měřeného komplexní baterií MATRICS pokrývající v 9 testech 6 kognitivních domén.

Soubor tvořen 32 pacienty s SCH; použity Pearsovy korelace k ověření vztahu a vytvořena korelační matice rozměru 5 (dimenze SCORS) x 6 (kognitivní domény), tj. bylo explorováno 30 vztahů.

Po korekci hladiny statistické významnosti pro mnohačetná srovnání nebyl zjištěn žádný signifikantní vztah, nicméně lze konstatovat trend k významnosti u pozitivního vztahu paměti pro verbální materiál a dimenzí SCORS komplexnost (popisu) reprezentace druhých lidí ($r=0,41$; $p=0,0197$).

Podpořeno (Progres = C4 = 8D . Q 06/LF1 = 20)

Klíčová slova: Tematický apercepční test, kognitivní výkonnost, schizofrenie

Ročník: 4.

C212

Buccal respiratory chain complexes I and IV quantities in Huntington's disease patients

Pavel Dušek, Marie Rodinová, Irena Lišková, Jiří Klempíř, Jiří Zeman, Jan Roth, Hana Hansíková

Laboratory for Study of Mitochondrial Disorders, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital

Alterations in mitochondrial parameters are an important hallmark of Huntington's disease (HD). Given the ubiquitous expression of mutant huntingtin raises the prospect that mitochondrial disturbances can be detected and monitored also in buccal epithelial cells.

In a group of 34 patients with Huntington's disease and a group of 22 age-related healthy volunteers, respiratory complex I and IV protein quantities in buccal epithelial cells were measured using dipstick immunocapture assay.

The protein quantity of respiratory complex I is correlated with age ($r=0.427$, $p=0.026$, FWE- $p=0.156$) in the patient group, but not in the group of healthy subjects. Our non-invasive approach allows to obtain valuable materials for studies on mitochondrial biochemical parameters in patients with neurodegenerative diseases and could be useful in epidemiological studies.

Klíčová slova: Huntington's disease, mitochondria, buccal epithelium, OXPHOS, dipstick Immunoassay

Ročník: 4.

C213

Vliv tréninku volní změny těžiště na rovnováhu seniorů

Karla Kotková, Yvona Angerová

Klinika rehabilitačního lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

Udržení rovnováhy těla je základní posturální dovedností organismu. Vliv na ni mají systémy vizuální, vestibulární a somatosenzorické. Schopnost udržet rovnováhu se mění s věkem.

Zajímalo nás, jaký vliv má trénink stability volní změnou těžiště s pomocí vizuální zpětné vazby na rovnováhu a podíl jejího ovlivnění jednotlivými systémy.

Skupina probandek (starší šedesáti let) cvičila 1x týdně po dobu 10 týdnů na stabilometrické plošině s vizuální zpětnou vazbou, tj. mohly sledovat na obrazovce pohyb průmětu svého těžiště v tréninkovém poli. Nacvičovaly rychlost a přesnost pohybu vychýlením těla k jednotlivým cílům tréninkových sekvencí. Rovnováha byla měřena před a po ukončení série nácviků, testovány byly stoje na pevné ploše s otevřenými a zavřenými očima a stoje na měkké podložce s otevřenými a zavřenými očima. Tyto parametry dovolují popsat schopnost organismu využít somatosenzorické složky (stoje na pevné ploše s otevřenými a zavřenými očima), vizuální složky (stoje s otevřenými očima na pevné versus měkké podložce) a vestibulární složky (stoje na pevné podložce s otevřenými očima a měkké podložce se zavřenými očima).

Probandky zlepšily stabilitu stoje z pohledu všech řídicích systémů, nejvíce se efekt tréninku projevil v oblasti zrakové regulační složky. Výsledky potvrdily schopnost motorického učení i ve vyšším věku, zachování využití vizuální zpětné vazby a řídicích mechanismů rovnováhy. Umožní specifitější přípravu rehabilitačního programu pro seniory ohrožené pádem.

Klíčová slova: rovnováha, motorické učení, senioři

Ročník: 5.

C214

Deficit fosfomanomutázy 2: klinická, biochemická a molekulárně genetická charakteristika 22 pacientů diagnostikovaných v České republice

Anna Čechová, Nina Ondrušková, Markéta Tesařová, Hana Hansíková, Jiří Zeman, Tomáš Honzík

Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

Cíl, metody: Deficit fosfomanomutázy 2 je nejčastějším typem poruch N-glykosylace s popsányi >900 pacienty. Onemocnění je AR dědičné a projevuje se encefalopatií, neuropatií, typickou dysmorfii, atrofií mozečku a koagulopatií. Práce prezentuje výsledky klinických, biochemických a molekulárních vyšetření pacientů diagnostikovaných v naší laboratoři.

Výsledky: od roku 2002 bylo diagnostikováno 22 pacientů z 18 rodin. Dvě děti zemřely v kojeneckém věku. Věk žijících 20 pacientů je v rozpětí 9 měsíců až 29 let (medián 14 let). U všech našich pacientů je přítomný hypotonický a mozečkový syndrom, strabismus, deformity skeletu, koagulopatie a mentální retardace. Typická dysmorfie (atypické rozložení tuku a invertace mammil) nebyla zjištěna u 4 dětí. U všech 16 pacientů, u kterých byla provedena MRI CNS, jsme prokázali atrofii mozečku. 8 pacientů je léčeno pro epilepsii, u 3 pacientů se vyskytly iktu podobné příhody. Izoelektrická fokusace transferinu v séru prokázala u všech pacientů zvýšené zastoupení nízkosialovaných forem. Diagnóza byla potvrzena enzymologicky detekcí snížené aktivity PMM2 v lymfocytech a/nebo molekulárně geneticky. V našem souboru pacientů bylo zastoupeno 10 mutací v PMM2, všichni pacienti jsou složeni heterozygoté, 80% mutovaných alel obsahovalo jednu ze 4 nejčastějších mutací.

Závěr: V plánu je zařazení pacientů do prospektivní multicentrické studie hodnotící přirozený průběh onemocnění a ev. zařazení do klinické studie s léčebnou molekulou LipoM1P.

Klíčová slova: dědičné poruchy glykosylace, těžká psychomotorická retardace, epilepsie, atrofie mozečku, mutace PMM2 genu, glykosylace transferinu

Ročník: 1.

C215

Je transkraniální stimulace stejnosměrným proudem nová naděje v léčbě mentální anorexie?

Silvie Čerešňáková, Tadeáš Mareš, Jakub Albrecht, Martin Anders, Jiří Raboch, Hana Papežová

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, Národní Ústav Duševního Zdraví

Cíl studie: Mentální anorexie (AN) je závažné, často život ohrožující onemocnění a úspěšnost jeho léčby stále není uspokojivá. Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS) je neuromodulační metoda, která má podle pilotních studií slibný potenciál v léčbě některých psychiatrických chorob. Cílem naší studie je ověření účinku tDCS v léčbě AN.

Metody: Do studie zařazujeme pacienty s diagnózou mentální anorexie léčené v Centru pro poruchy příjmu potravy Psychiatrické kliniky 1. LF UK a VFN. Účastníci studie jsou náhodně rozděleni do 2 skupin – 1. dostává reálnou stimulaci s intenzitou 2 mA, 2. stimulaci „shamovou“. Stimulace probíhají každý všední den po dobu 2 týdnů a trvají 30 minut. Závažnost stavu je hodnocena pomocí dotazníků EDE-Q a ZUNGOvy sebesposuzovací škály deprese, které pacient vyplňuje před zahájením stimulace, po ukončení série stimulací a následně po 14 a 28 dnech. Ve stejných intervalech hodnotíme BMI a měříme práh bolestivosti.

Výsledky: Uvádíme kazuistiku pilotní stimulace pacientky, která se již 3 roky léčila s diagnózou AN. Její subjektivní i objektivní stav se výrazně zlepšil.

Závěr: tDCS je léčebná metoda s nízkým počtem nežádoucích účinků a je doposud velmi dobře přijímána a tolerována. Efekt tDCS v léčbě mentální anorexie byl poprvé prokázán v roce 2014, ale zatím není uznán jako oficiální varianta léčby. Další ověření dlouhodobého účinku tDCS je předmětem naší studie.

Podpořeno projekty: NPU I (LO1611), MZ ČR – RVO VFN64165 a Q27/LF1

Klíčová slova: Mentální anorexie, tDCS

Ročník: 2.

C216

Vyhoření a deprese u duchovních

Tibor Brečka, Jiří Raboch, Martina Vňuková, Radek Ptáček

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Syndrom vyhoření a deprese je stále důležité téma napříč různými profesemi. Profese duchovního je velice specifická, avšak i ona je ohrožena syndromem vyhoření.

Sběr dat byl proveden v roce 2016 na vzorku duchovních Církve československé husitské ze tří diecézí, jako metoda bylo použito dotazníkové šetření složené z úvodní část (pohlaví, věk, odsloužená léta, vzdělání, rodinný stav), Beck Depression Inventory – Second Edition (BDI II), Shirom-Melamed Burnout Measure (SMBM) a 4 otevřené kvalitativní otázky.

Jsou popsány významné souvislosti mezi zkoumanými soubory a tím zjištěny významné faktory, které se podílí na výskytu syndromu vyhoření a deprese u duchovních. Jako zásadní se objevuje (ne)schopnost uvědomit si příčinu fyzických obtíží, v rámci BDI II se objevují zejména minimální či mírné projevy ohrožení, často se objevuje jako problém byrokracie a administrativa spojená s výkonem povolání. Objevily se také významné rozdíly mezi pohlavími a to zejména v celkovém vyhoření ($p=0,01$). Celkově duchovní vykazují spíše velmi mírné či mírné projevy syndromu vyhoření a depresí v rámci normy bez rozdílu mezi pohlavími.

Klíčová slova: Syndrom vyhoření, deprese, duchovní

Ročník: 2.

C217

Analýza mikrovaskulárního vzoru v histologickém řezu tukové tkáně založená na odhadu fraktální dimenze

Jaromír Šrámek, Tomáš Kučera

Ústav histologie a embryologie 1. LF UK

Na patogenezi metabolického syndromu a diabetu 2. typu se podílí řada mechanismů, jedním z nich je chronický zánět v tukové tkáni. Chronický zánět může vést ke strukturním změnám v kapilární síti, průkaz těchto změn je poměrně obtížný. Analýza kapilární sítě v histologickém řezu je obvykle založena na hodnocení mikrovaskulární denzity. Nevýhodou je citlivost na smrštění tkáně v průběhu zpracování.

Cílem bylo nalézt deskriptor mikrovaskulárního vzoru, který by nebyl citlivý na smrštění tkáně.

Necitlivost na změnu měřítka je přirozenou vlastností fraktální dimenze, použili jsme fraktální dimenzi bodového vzoru. Jako testovací data jsme použili vzorky podkožní a epikardiální tukové tkáně získané od pacientů podstupujících kardiochirurgický zákrok. Vzorky byly zality do parafinových bločků a nakrájeny na 7 μm tlusté řezy. K vizualizaci kapilár byla použita lektinová histochemie. Z každého řezu jsme pořídili několik snímků, ve kterých jsme manuálně označili střed kapiláry. Výpočet fraktální dimenze jsme realizovali jako skript v jazyce Octave.

Fraktální dimenze mikrovaskulárního vzoru je užitečný nástroj použitelný při pátrání po rozdílech v kapilární síti různých vzorků tukové tkáně, protože je přirozeným způsobem rezistentní na změny velikosti vzorku při zpracování. To je ale současně slabina takového deskriptoru, protože nese informaci toliko o nepravidelnosti distribuce, nikoliv o množství kapilár.

Tato práce byla podpořena výzkumným projektem AZV 15-26854A a PROGRES Q25.

Klíčová slova: tuková tkáň, mikrovaskulární denzita, point-pattern analysis

Ročník: 2.

C218

Zmírnění neglekt syndromu a zlepšení posturální stability po CMP pomocí prizmatické adaptace: popis probíhající studie

Tomáš Vilimovský, Peii Chen, Jakub Pětioký, Kristýna Hoidekrová, Pavel Harsa

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Úvod: Neglekt syndrom (NS) patří k nejčastějším deficitům po cévní mozkové příhodě (CMP) a vyskytuje se u 30-50% pacientů v akutní až postakutní fázi. Přítomnost NS významně ovlivňuje kromě výsledků rehabilitace a následné kvality života pacientů také posturální stabilitu. Nadějnou intervencí k rehabilitaci NS se ukazuje být léčba pomocí prizmatické adaptace (LPA), kdy jsou za použití brýlí posouvajících zrakové pole prováděny vizuomotorické úkoly a dochází k přetrvávajícímu posunu pozornosti k opomíjené straně.

Cílem studie je ověření schopnosti LPA zmírnit NS a zlepšit posturální stabilitu.

Metody: Randomizovaná, dvojitě zaslepená (pacient i hodnotitel) studie zahrnuje 40 CMP pacientů s NS náhodně rozdělených do LPA a placebo (procedura bez prizmatických brýlí) skupiny. Pacienti absolvují 10 procedur za současné participace v rehabilitačním programu. Hodnocení probíhá před intervencí (T1), po 10 procedurách (T2), a dále po 2 (T3) a 4 týdnech (T4) po skončení intervence.

Nástroje hodnocení jsou: Škála Catherine Bergego (CBS) ke zhodnocení NS, Bergova funkční škála rovnováhy (BBS) a systém Wii balance board (WBB) ke zhodnocení posturální stability, Test funkční míry nezávislosti (FIM) a neuropsychologické metody k zachycení NS: Bells test (BT), Line bisection test (LBT) a Scene copying test (SCT).

Výsledky: Studie probíhá od srpna 2017 a její ukončení je očekáváno na konci roku 2018. (Progres = C4 = 8D. Q 06/LF1 = 20)

Klíčová slova: Neglekt syndrom, CMP, prizmatická adaptace

Ročník: 4.

C219

Spolehlivost kitu pro enzymatické stanovení žlučových kyselin

Kateřina Žížalová, Martin Leníček

Laboratoř pro výzkum nemocí jater a metabolismu hemu, Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN v Praze

Cíl studie: Kity pro stanovení celkové koncentrace žlučových kyselin (ŽK), běžně používané v rutinním provozu, jsou založeny na reakci s 3 α -hydroxysteroid dehydrogenasou (3 α -HSD). Cílem této práce bylo zjistit, zda se afinita tohoto enzymu k jednotlivým ŽK liší a zda by to mohlo mít vliv na spolehlivost analýzy.

Metody: Jednotlivé komerčně dostupné standardy ŽK o různých koncentracích byly přidány do kontrolního séra a inkubovány s 3 α -HSD. Rychlost reakce byla sledována spektrofotometricky. Koncentrace a zastoupení jednotlivých ŽK bylo ověřeno pomocí LC-MS.

Souhrn výsledků: Enzymatická reakce probíhá u jednotlivých ŽK s výrazně odlišnou rychlostí, nejrychleji s kyselinou glykocholovou, zhruba 3x pomaleji pak s kyselinou glykolithocholovou. Klíčovým faktorem určujícím rychlost reakce se zdá být konjugace. Nejrychleji probíhá reakce u většiny nekonjugovaných ŽK, následují glyko- a nakonec taurokonjugáty. Například kyselina taurodeoxycholová tak reaguje zhruba s poloviční rychlostí, glykodeoxycholová pak asi o třetinu pomaleji než nekonjugovaná kyselina deoxycholová.

Závěr: Afinita 3 α -HSD k jednotlivým ŽK se značně liší. Komerčně dostupný kit je kalibrován na kyselinu glykocholovou, což ale výrobce neuvádí, a tak budou ostatní kyseliny více či méně podhodnocené. Při analýze vzorků s výrazně odlišným spektrem ŽK (například s převahou taurokonjugátů v séru hlodavců) musíme počítat s výraznou odchylkou, nebo si musíme připravit vlastní kalibrátory.

Klíčová slova: žlučové kyseliny, 3 α -hydroxysteroid dehydrogenasa, enzymatické kity

Ročník: 3.

C220

Efekt kognitivní rehabilitace na zlepšení mnestických funkcí u pacientů s Parkinsonovou nemocí: pilotní studie

Vladimíra Malíková, Daniela Enström, Monika Dokoupilová, Tomáš Nikolai

Laboratoř neuropsychologie, Neurologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Východiska: Kognitivní deficit se objevuje u 30 % pacientů s Parkinsonovou nemocí (PN) v časných fázích nemoci. Projevuje se v pozornosti, exekutivních a vizuospeciálních funkcích, až polovina pacientů s PN reflektuje zhoršené fungování paměti. Kognitivní rehabilitace (KR) je nefarmakologický přístup ke zmírňování progresu kognitivního deficitu.

Metody: Pacienti s PN (n = 16) byli na základě neuropsychologického vyšetření náhodně rozděleni na experimentální a kontrolní skupinu. Do experimentální skupiny (n = 8) byli zařazeni 4 ženy a 4 muži, průměrný věk 68,1 let, průměrná délka vzdělání 15,6 let, průměrný skóre v DRS-II 140,9. Do kontrolní skupiny (n = 8) byli zařazeni 4 muži a 4 ženy, průměrný věk 65,6 let, průměrná délka vzdělání 15 let, průměrný skóre v DRS-II 141. Jednostranně zaslepená pilotní randomizovaná studie srovnává efekt KR (experimentální skupina) oproti relaxační terapii (kontrolní skupina). Oba typy intervencí probíhaly skupinově 1 x týdně 60 minut 12 týdnů. Experimentální skupina absolvovala KR, kontrolní skupina pouze relaxační terapii.

Výsledky: U obou skupin bylo prokázáno zlepšení v doméně mnestických funkcí. Experimentální skupina se oproti kontrolní skupině navíc zlepšila v retenci verbálních informací (p = ,044), kontrolní skupina v paměti pro neverbální materiál (p = ,012).

Závěr: Výsledky pilotní studie naznačují pozitivní efekt KR na mnestické funkce pacientů s PN. Pro potvrzení efektu je třeba longitudinálního sledování a rozšíření experimentálního souboru.

Klíčová slova: kognitivní rehabilitace, kognitivní deficit, Parkinsonova nemoc

Ročník: 2.

C221

Mezioborová studie syndromu vyhoření u studentů vysokých škol v České republice

Michaela Kalužný Kříčková, Radek Ptáček, Pavel Harsa

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Na základě analýzy dat zahraničních studií je možné říci, že problematika syndromu vyhoření není téma týkající se pouze lidí v pracovním prostředí, nýbrž jeho základy mohou být položeny již během studia.

Studenti nemají plně rozvinuté funkční copingové strategie a nemají tak vhodné strategie pro zpracování stresu, se kterým na vysokých školách potkávají. (Wilczek – Ruzyczka, Jableka, 2013, Fowler, 2015). Zahraniční studie se primárně soustřeďují na studenty medicínských a ošetrovatelských oborů, ovšem proběhly již studie zaměřené na nehumanistické obory a ve všech případech byla u významné části studentů prokázána přítomnost dílčích symptomů přímo souvisejících se syndromem vyhoření, či přímo syndrom vyhoření (Tereszko, Drozdowicz, Tuleja, et al. 2015, Deary, Watson, Hogston, 2003). Obecně již studenti v prvních ročnících vykazovali vysokou míru stresu a v průběhu studia docházelo k proměňování míry výskytu symptomů syndromu vyhoření s ohledem na životní a studijní události a také schopností studentů vypořádat se se stresem.

V České republice již dochází k mapování syndromu vyhoření u studentské populace, avšak se soustřeďuje pouze na studenty lékařských fakult. V současné době chybí pohled na tuto problematiku v mezioborovém kontextu, což je právě cílem plánované studie.

V plánovaném výzkumu se soustřeďujeme na mapování přítomnosti syndromu vyhoření u studentů vysokých škol a jeho dlouhodobý průběh v mezioborovém kontextu.

Podpořeno: (Progres = C4 = 8D. Q 06/LF1 = 20).

Klíčová slova: syndrom vyhoření, SVF-78, SMBM, BDI – II, studenti

Ročník: 1.

C222

Deliriantní mánie a její léčba

Marek Hajný, Lucie Kališová, Petr Maršálek

Psychiatrická klinika VFN a 1. LF UK a VFN v Praze

Deliriantní mánie je závažné psychiatrické onemocnění, pro něž zatím nebyl definován optimální postup léčby.

Proto naším cílem bylo prozkoumání a porovnání léčebných postupů u tří pacientů s tímto onemocněním, kteří se vyskytli v posledních letech na mužském akutním lůžkovém oddělení Psychiatrické kliniky VFN a 1. LF UK.

Zpracovali jsme přehled o klinickém stavu těchto pacientů, použití omezovacích prostředků, odpovědi na léčbu medikamenty a elektrokonvulzivní terapií (EKT) během hospitalizace.

Podávání léčiv nevedlo ke zlepšení stavu. Pacienti vykazovali značnou farmakorezistenci na běžná atypická antipsychotika. Nasazení typických antipsychotik vedlo k rozvoji extrapyramidové symptomatiky, bez výraznějšího efektu na klinický stav. Jako účinná se často uvádí léčba klozapinem, ale jeho nevýhodou je pozvolný nástup účinku a pomalá titrace. Lithium a valproát měli v tomto akutním stavu sporný efekt vzhledem k pozdnímu nástupu účinku. Užití benzodiazepinů ve vysokých dávkách sice může vést k částečnému zklidnění, ale má nepříznivý vliv na průběh EKT, která se jeví jako neúčinnější způsob léčby a bylo k ní nakonec přistoupeno ve všech 3 případech.

Jelikož jsme si vědomi malého vzorku pacientů, porovnali jsme námi použité léčebné postupy se závěry obdobných studií uveřejněných v odborné literatuře. Výsledkem je, že deliriantní mánie vyžaduje dlouhotrvající omezení pacienta v pohybu a intenzivní kombinovanou léčbu, která by rozhodně měla zahrnovat EKT.

Klíčová slova: Delirium, mánie, elektrokonvulzivní terapie, klozapin

Ročník: 2.

C223

Autogenní trénink – potenciál autogenního tréninku v léčbě cervikální dystonie

Veronika Víchová, Petr Dušek, Tereza Serranová, Anna Fečíková, Pavel Harsa

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Východisko: Výzkum využití AT u cervikální dystonie, což je onemocnění projevující se mimovolným stáčením hlavy způsobené abnormální aktivitou šíjového svalstva.

Předpokládáme, že metoda autogenního tréninku ovlivní dystonické symptomy signifikantně více než placebo. Dále očekáváme redukcí prožívaného stresu pomocí tělesného/psychického uvolnění, které sníží subjektivní vnímání negativních projevů onemocnění a pozitivně ovlivní kvalitu života.

Metody: Cvičení probíhá v malé skupině pacientů (10 a 8 osob) s cervikální dystonií. Jedna skupina nacvičuje autogenní trénink a druhá skupina cvičení bederní páteře dle L. Mojžíšové (placebo). 8 setkání v trvání 60 minut. Proběhne testování za použití následujících metod: Stress profile, BDI-II - Beckův inventář depresivity, DŽS - Dotazník životní spokojenosti a HAMA - Hamiltonova škála úzkosti.

Výsledky/hodnocení efektu: Celkové skóre a jednotlivé subskóre v TWSTRS. Vyšetření celkem 2 x, před zahájením AT a za 6 měsíců po proběhnutí AT. Vyšetření proběhne vždy těsně před aplikací botulotoxinu (tedy v nejhorším stavu). VAS - Vizuální analogová škála bolesti.

Závěr: Při porovnání párovým t-testem vyšlo, že celkové TWSTRS skóre je po nácviku AT signifikantně nižší, zatímco po nácviku cvičení dle Mojžíšové nikoliv. Díky nácviku AT se zlepšilo 6/9 a po Mojžíšové 5/8 pacientů. Při analýze jednotlivých TWSTRS subskóre je patrné, že zlepšení celkového TWSTRS po AT je dáno hlavně snížením subskóre bolesti.

Klíčová slova: Klíčová slova: autogenní trénink, relaxace, stres, cervikální dystonie, neurologie, psychiatrie, psychoterapie

Ročník: 6.

C224

Význam hodnotenia procesov organizácie osobnosti pre diferenciálnu diagnostiku ADHD a hraničnej štruktúry osobnosti v adolescencii

Andrea Takáčová, Marek Preiss

Neurochirurgická a neuroonkologická klinika 1. LF UK a ÚVN

Práca sa zaoberá skúmaním a zachytením procesov organizácie osobnosti u adolescentov.

Namiesto kategorického prístupu porúch osobností sa opierame o dimenzionálny prístup, ktorý nevyklučuje prekrývanie prezentovaných symptómov medzi klinickými syndrómami.

Tento model zahrňuje skúmanie: častí fungovania osobnosti - ich úroveň zhoršenia v konkrétnych oblastiach a patologických osobnostných charakteristík. Sústreďujeme sa na hraničnú organizáciu osobnosti podľa Kernbergovho modelu, ktorý popisuje konkrétne organizácie osobnosti a to, neurotickú, hraničnú vyššiu, hraničnú nižšiu, a psychotickú úroveň. Viacerí autori poukázali na možné detekovanie hraničnej dynamiky osobnosti už aj v adolescencii. Kvôli tomu Ammaniti a kol. vytvorili nástroj Interview of personality organization processes in adolescence (IPOP-A), ktorý má napomáhať klinikom jednoduchšie určiť problémové oblasti a zmapovať procesy osobnosti u adolescentov. Je to pološtruktúrovaný rozhovor, ktorý obsahuje 41 otázok a skúma 3 dimenzie osobnosti: identitu, objektné vzťahy a reguláciu afektov.

Cieľom našej práce je predstavenie nástroja IPOP-A ako validného a reliabilného nástroja na zisťovanie procesov organizácie osobnosti adolescentov a zároveň využitie nástroja v kontexte odlišenia "normálnej" adolescentnej krízy a hraničnej patológie organizácie osobnosti v rámci diferenciálnej diagnostiky ADHD na báze neurotickej štruktúry osobnosti a symptómov ADHD na úrovni štruktúrne narušenej osobnosti.

Kľúčová slova: hraničná organizácia osobnosti, adolescencia, ADHD

Ročník: 2.