

GHC GENETICS



Správný lék ve správné dávce

PharmDr. Ivana Tašková, Ph.D.
s. 12–14

Jak mohou geny pomoci při redukci váhy?

Mgr. Hana Sládková Kavínová
s. 16–18



ghcgenetics.cz



**GENIÁLNÍ ROZHODNUTÍ.
GENIÁLNÍ PREVENCE.**

KOMPLEXNÍ GENETICKÝ TEST



**GENSCAN.
JEDEN TEST
NA CELÝ ŽIVOT.**
ghcgenetics.cz

OBSAH

04

ROZHOVOR S KOLEGYNÍ

Michaela Ludvíková

07

ZAJÍMAVOSTI OD NÁS

08

TŘETÍ ROK PRENATÁLNĚ KARDIOLOGICKÉ PÉČE V PRENETU

MUDr. Viktor Tomek, Ph.D.

12

SPRÁVNÝ LÉK VE SPRÁVNÉ DÁVCE

PharmDr. Ivana Tašková, Ph.D.

15

CIRKADIÁNNÍ RYTMUS A SPÁNEK

Mgr. Eva Jíchová

16

JAK MOHOU GENY POMOCI PŘI REDUKCI VÁHY?

Mgr. Hana Sládková Kavínová

20

KAZUISTIKA: DELECE CLUSTERU GENŮ ATAD3 V RODINĚ SE ZÁVAŽNÝM LETÁLNÍM SYNDROMEM PHRINL

Mgr. Helena Paszeková

24

VÝSKYT DVOU GENETICKÝ PODMÍNĚNÝCH PORUCH SLUCHU

MUDr. Martin Schwarz, Ph.D.



Milí čtenáři,

vítáme vás u dalšího vydání našeho čtvrtletníku, ve kterém vám opět přinášíme zajímavosti ze světa genetiky. Doufáme, že jste do jara vstoupili pravou nohou a že vás i tentokrát inspiroveme k zamyšlení nad tím, jak může genetika ovlivnit naše zdraví a životní styl.

V tomto čísle jsme se zaměřili na propojení genetiky a psychiatrie. PharmDr. Ivana Tašková z Psychiatrické nemocnice Bohnice vám přiblíží, jak může farmakogenetika pomoci v psychiatrii – tedy jak nám genetika napoví, které léky budou nejúčinnější a zároveň nejšetrnější pro konkrétního pacienta.

Naše laboratoř v čele s Mgr. Renatou Michalovskou, Ph.D., si pro vás připravila kazuistiku na téma Delece clusteru genů *ATAD3* v rodině se závažným letálním syndromem PHRINL.

Přinášíme také rozhovor s dětským kardiologem MUDr. Víktorem Tomkem ze společnosti PRENET, který se s námi podělil o zkušenosti ze třetího roku prenatální kardiologické péče v tomto specializovaném centru.

A pokud jste si dali novoroční předsevzetí zhubnout, určitě vás zaujme článek Mgr. Hany Sládkové Kavínové. Ta se podívala na to, jak genetika ovlivňuje metabolismus a jak nám může pomoci vybrat ten nejefektivnější způsob hubnutí přímo na míru.

Přeji vám příjemné čtení!

Zuzana Červenková
Obchodní ředitelka

REDAKCE

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

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



ROZHOVOR S KOLEGYNÍ

Michaela Ludvíková

i BIO

Michaela Ludvíková vystudovala Střední školu pro administrativu EU, dále studovala na České zemědělské univerzitě, pracovala v oblasti obchodu, fitness a zdravého životního stylu. Ve firmě GHC Genetics pracuje jako obchodní zástupce od roku 2022.



MŮŽEŠ NÁM NEJPRVE PROZRADIT, JAK SES DOSTALA K PRÁCI V GENETICKÉ LABORATOŘI?

Pozice obchodního zástupce mi byla nabídnuta obchodní ředitelkou Zuzkou Červenkovou. Zpočátku jsem si nebyla zcela jistá, jestli je tato práce pro mě to správné místo, zda budu schopna se zorientovat v pro mne novém oboru. Přijala jsem to ale jako výzvu a možnost zkusit a naučit se něco nového. Kolegové z obchodního týmu mě přijali s otevřenou náručí, byli a stále jsou mojí oporou za každé situace, tvoříme skvělý a podporující tým. Pracuji zde již třetím rokem a mohu říct, že konečně dělám práci, která mě naplňuje. Rozhodnutí přijmout tuto pozici rozhodně nelituji.



JAK VYPADÁ TVŮJ TYPICKÝ PRACOVNÍ DEN A JAKÉ ÚKOLY V NĚM PŘEVAŽUJÍ?

Každý pracovní den je trochu jiný, ale převážně mám domluvené schůzky s lékaři, které postupně navštívím a hovořím s nimi, ať už se jedná o již spolupracujícího, nebo nového lé-



Pracuji zde již třetím rokem a mohu říct, že konečně dělám práci, která mě naplňuje.



kaře. V mezechase vyřizuji telefonáty, popřípadě e-maily, a domlouvám si schůzky na další dny a týdny. Průběžně také organizuji semináře, které pořádáme pro lékaře na klinikách a v nemocnicích. Součástí mojí prá-

ce je také účast na odborných konferencích po celé republice několikrát během roku. Určitou částí mojí práce je i s ní spojená administrativa. Jak je vidět, je to pestrá, různorodá a zajímavá práce, která vyžaduje dobrou organizaci času a flexibilitu.



S JAKÝMI LÉKAŘI NEJČASTĚJI SPOLUPRACUJEŠ A JAKÝM ZPŮSOBEM JE OSLOVUJEŠ?

Nejčastěji se setkávám s lékaři odborností pediatrie a psychiatrie. Mám různé možnosti, jak je oslovit. Preferuji telefonické dojednání osobní schůzky, případně komunikuji prostřednictvím e-mailu. Kontakty na lékaře si vyhledávám na internetu, na klinikách, v nemocnicích a v ordinacích, kde pracují. Také se mohu s lékaři domluvit na již zmiňovaných konferencích, kde se potkáváme osobně a lékaři dostávají také naše tištěné materiály. Důležitá jsou i osobní doporučení od lékařů, kteří již mají zkušenosti s našimi vyšetřeními. Ti mi pak zprostředkovávají další kontakty s jejich kolegy. Dá se říci, že osobní kontakty a jednání jsou základem práce s lékaři spolupracujícími i nově oslovenými.



JAK SE UDRŽUJEŠ V OBRAZE OHLEDNĚ NOVINEK A TRENDŮ V OBLASTI FARMAKOGENETIKY A GENETIKY OBECNĚ?

Často konzultuji s kolegyní z našeho oddělení vědy a výzkumu Mgr. Hanou Sládkovou Kavínovou, se kterou mohu vše prodiskutovat a aktualizovat si tak informace. Také mi pomáhá účast na odborných seminářích a pravidelných školicích akcích naší firmy. Velmi podnětné jsou pro



mne kazuistiky, na kterých se dá ilustrovat a dobře pochopit, jak genetika a farmakogenetika fungují. Informace, které v průběhu posledních tří let získávám v oblasti celého zdravotnictví i od samotných lékařů, také významně rozšiřují můj vědomostní obzor.



CO POVAŽUJEŠ ZA NEJVĚŠÍ VÝZVU PŘI KOMUNIKACI S LÉKAŘI (KTERÍ NEMAJÍ ZÁKLAD V GENETICE)?

Lékaři mají převážně dobré povědomí o nabízených vyšetřeních. Pokud se jedná o nový produkt nebo změny ve stávajícím, ráda jim vše vysvětlím a poskytnu veškeré dostupné informace. Výzvou je pro mne i organizace odborných seminářů a dalších akcí pro lékaře. Zejména mám radost z toho, když

se lékaři angažují v prezentaci jejich práce s našimi produkty, jako např. PharmDr. Ivana Tašková z Psychiatrické nemocnice Bohnice.



JAKÉ VLASTNOSTI NEBO DOVEDNOSTI POVAŽUJEŠ ZA NEJDŮLEŽITĚJŠÍ PRO PRÁCI OBCHODNÍHO ZÁSTUPCE GENETICKÉ LABORATOŘE?

Za nejdůležitější profesní i lidské vlastnosti a dovednosti v této práci považuji především empatii v kontaktu s lidmi, dobré vystupování, pracovitost, spolehlivost, zodpovědnost, flexibilitu a umění improvizace, chuť učit se novým věcem a v neposlední řadě schopnost pracovat v týmu. A podle mého názoru dobrý obchodní zástupce musí věřit tomu, co nabízí a doporučuje. Jinak by

nebyl věrohodný a přesvědčivý. Domnívám se, že cílem mojí práce není jen prodat co nejvíc produktů, ale mnohem víc se cítím motivovaná k tomu, abych zprostředkovala co nejširší odborné veřejnosti nové možnosti, jak pomáhat co největšímu počtu pacientů. A právě zmíněný obor umožňuje tuto podmínku beze zbytku naplnit.



JAK SI UDRŽUJEŠ ROVNOVÁHU MEZI PRACOVNÍM A OSOBNÍM ŽIVOTEM? MÁŠ NA TO NĚJAKÉ OSVĚDČENÉ TIPY?

Je pravdou, že moje práce je někdy náročná a psychicky vyčerpávající, jsem permanentně mezi lidmi a na cestách v někdy složitém dopravním provozu, nicméně mi to nebrání v osobním a rodinném životě, neboť mám velkou podporu mojí rodiny a přátel. Jedním z mých největších zdrojů životní energie je otevřená komunikace s mými blízkými a kontakt s přírodou a zvířaty. Někdy také potřebuji takzvaně vypnout v tichu a samotě s dobrou knihou nebo u filmu. Je ale obtížné dávat nějaké univerzální tipy. Myslím, že každý člověk má individuální zdroje, které mu umožňují regenerovat fyzickou a psychickou kondici. Pro mne jsou rodina, přátelé, práce a koníčky pevnými body, které se vzájemně doplňují a dávají mému životu smysl a pestrost.



CO TĚ NA TVÉ PRÁCI NEJVÍCE BAVÍ A MOTIVUJE?

Genetika je mladý a dynamicky se vyvíjející obor, jsem ráda, že i já toho mohu být součástí. Baví

mě poznávání nových věcí, lidí a prostředí, pestrost a flexibilita mojí práce. Velmi mě motivuje, že tato práce je užitečná a jejím prostřednictvím se dostává pomoci těm nejpotřebnějším v oblasti zdraví a kvality života. Každý úspěch je pro mne velkým povzbuzením a hnacím motorem. Nemožu opomenout i náš tým složený z báječných lidí a fungování celé naší firmy napříč všemi odděleními. Takové zázemí pracovního kolektivu je pro mne důležitým předpokladem toho, abych se cítila dobře a bezpečně, ale je také zdrojem motivace, humoru a pohody.

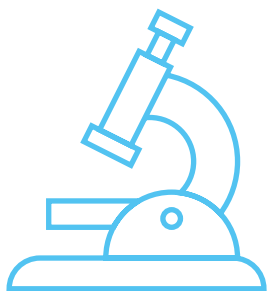


JAK TRÁVÍŠ VOLNÝ ČAS A JAKÉ MÁŠ KONÍČKY?

Jsem vděčná za to, že mám kolem sebe lidi, kteří mě mají rádi, a chvíle prožité s nimi jsou pro mě důležité a cenné. Ať už to jsou společně strávené dovolené, sportovní činnosti, kulturní akce, nebo jen posezení a povídání, to všechno je podstatnou součástí mého života. Volný čas, který netrávím s mojí rodinou a přáteli, věnuji převážně mým koníčkům. Jsou to koníčky v přeneseném i pravém slova smyslu, jedná se o teplokrevnou kobylu a mini shetlandského ponyho, jsou to skutečně skvělí terapeuti. Pomáhají mi odreagovat se od každodenních starostí a obnovit fyzickou i psychickou pohodu. Říká se, že nejkrásnější pohled na svět je z koňského sedla. Nemusí se mnou každý souhlasit, ale pro mě je jízda na koni skutečně povznášející a uvolňující a pomáhá mi to vyčistit si hlavu, utřídit si myšlenky. Když mám čas, věnuji se také výuce ježdění dětí a hippoterapii.



ZAJÍMAVOSTI OD NÁS



ZAVEDLI JSEM VYŠETŘENÍ PCR Z KRVE A DALŠÍCH MATERIÁLŮ

Laboratoř GHC GENETICS již dlouhodobě nabízí pro těhotné ženy vyšetření TORCH – stanovení hladiny protilátek třídy IgG a IgM proti vybraným patogenům (*Toxoplasma gondii*, EB virus, Rubeola, Cytomegalovirus, Herpes simplex virus). Nyní je nabídka rozšířena o přímý průkaz přítomnosti Cytomegaloviru, Parvoviru B19 a *T. gondii* z plodové vody či choriových klků (v případě CMV infekce) a také periferní krve. Vyšetření je založeno na izolaci nukleové kyseliny patogenu z vybraného primárního vzorku a následný průkaz pomocí Real-Time PCR. Výsledek vyšetření lékař obdrží do 3 pracovních dní od přijetí vzorku do laboratoře, aby mohla být v případě potřeby co nejdříve zahájena adekvátní léčba a zmírněny ty nejzávažnější dopady probíhající infekce.

Vyšetření: **Cytomegalovirus (CMV), Parvovirus B19, Toxoplasma gondii PCR**

Vyšetřovaný materiál: **Krev (EDTA), AMC, CVS**

Doba dodání výsledku: **do 3 pracovních dní**

ZÚČASTNILI JSME SE PSYCHOFARMAKOLOGICKÉ KONFERENCE

S radostí jsme se zúčastnili 67. česko-slovenské psychofarmakologické konference, která se konala ve dnech 15.–19. ledna 2025 v Mariánských Lázních. Tato tradiční odborná akce sdružuje špičkové odborníky z oblasti psychiatrie, neurologie, farmakologie a souvisejících vědních oborů.

Letošní ročník nesl název „Labyrinty psychofarmakologie“ a zaměřoval se na komplexní pohled na využití psychofarmak v léčbě duševních a neurologických poruch. Diskutovala se témata jako individuální odpověď na léčbu, nové terapeutické přístupy, výzkum účinnosti a bezpečnosti léků či dopad psychofarmak na kvalitu života pacientů.





i BIO

MUDr. Viktor Tomek, Ph.D., se specializuje na dětskou kardiologii a má bohaté zkušenosti v oblasti prenatální echokardiografie. Absolvoval Lékařskou fakultu Univerzity Karlovy v Hradci Králové v roce 1996. Po získání atestace z dětského lékařství (1999) se nadále profiloval v oblasti dětské kardiologie. Od roku 2006 je vedoucím lékařem echokardiografie a prenatální kardiologie Dětského kardiocentra FN Motol. Je členem významných odborných společností, včetně České kardiologické společnosti, Evropské asociace dětských kardiologů (AEPC) a dalších.

TŘETÍ ROK PRENATÁLNĚ KARDIOLOGICKÉ PÉČE V PRENETU

MUDr. Viktor Tomek, Ph.D.

NÁŠ TÝM PRENATÁLNÍ KARDIOLOGIE MÁ POSILU – NA POZICI ODBORNÉHO GARANTA A DĚTSKÉHO KARDIOLOGA NASTOUPILA MUDR. HANA ČERNÁ. MŮŽETE NÁM PŘIBLIŽIT VAŠI SPOLUPRÁCI?

Paní doktorku Černou znám již delší dobu, myslím, že jsem vybral pro východní Čechy správného kandidáta. Paní doktorka s námi strávila rok dojížděním do Prahy na stáže prenatální kardiologie, potom mi v Pardubicích v PRENETU asistovala a následně vyšetřovala pod mým dohledem pacienty.

DALŠÍ ZÁSADNÍ NOVINKA SE TÝKÁ VYBAVENÍ, NA KLINICE MÁME K DISPOZICI ULTRAZVUKOVÝ PŘÍSTROJ VOLUSON™ EXPERT 22. JAKÉ KONKRÉTNÍ BENEFITY PŘINÁŠÍ Z POHLEDU KARDIOLOGA?

Je to posun kvality zobrazení, což je skvělé, myslím, že nic lepšího aktuálně není k dispozici. Jde opravdu o upgrade ultrazvukové diagnostiky, který umožňuje lepší a detailnější zobrazení zejména v nižších gestačních týdnech.

TAKŽE DETEKCE PŘÍPADNÝCH VROZENÝCH VAD JE MOŽNÁ JEŠTĚ DŘÍVE NEŽ DOSUD, TEDY PŘIBLIŽNĚ VE 14. TÝDNU?

Domnívám se, že níže už se nedostaneme, to asi v tuto chvíli není potřeba, ale Voluson™ Expert 22 hlavně zkvalitňuje zobrazení a lepší kvalita nám dává přesnější diagnózu. Ne vždy můžeme v 14–15. týdnu sdělit úplně vše, protože něco zkrátka nevidíme, ale tento ultrazvuk posunuje diagnostiku do nižšího týdně.

ne s větším rozlišením. To znamená s větší přesností diagnózy.

JAK VNÍMÁTE SPOLUPRÁCI S GYNEKOLOGY, KTEŘÍ POSÍLAJÍ PACIENTKY DO PRENETU?

Hodně pracujeme na tom, abychom zjednodušili a zpřehlednili indikace k vyšetření prenatálním kardiologem, to je momentálně ve fázi projednávání mezi Českou kardiologickou společností a Českou gynekologickou a porodnickou společností. Ale zároveň vnímám, že když

“

Voluson Expert 22 zkvalitňuje zobrazení a lepší kvalita nám dává přesnější diagnózu.

”

mají gynekologové na něco podezření, tak je to ve velké míře podezření oprávněné.

MÁTE NĚJAKÝ ZAJÍMAVÝ PŘÍPAD Z PRAXE?

Vzpomínám si na případ manželského páru, který čekal dítě, a už v útlém těhotenství, myslím, že to byl 15. týden, byla velmi pravděpodobná diagnóza komplexní srdeční vady. Proběhlo genetické vyšetřování a potom za měsíc další konzultace u nás, a i když ta genetika nevyšla nijak zvlášť pozitivně, manželé se rozhodli v těhotenství nepokračovat. Myslím si, že ty dvě návštěvy a dvě konzultace i s nějakou časovou dimenzí sehrály roli.

PŘIDÁTE JEŠTĚ DALŠÍ KAZUISTIKU?



Vybavuji si ještě jeden případ, kdy jsme řešili věc vyplývající z většího zaměření gynekologů i na jiné části krevního oběhu. To znamená nejen na srdce, ale i na projekci tzv. tří cév a trachey, což je velmi doporučovaná projekce, kdy opravdu v té horní části mediastina je patrný průběh tepen a jejich vztah k dýchacím cestám, což umožňuje diagnostiku cévních prstenců. A právě díky tomuto záchytu se podařilo diagnostikovat cévní prstenec, který už byl nebo v nejbližší době bude operován.

KAM SE POSUNULA ORGANIZACE PRENATÁLNÍ PÉČE V ČESKÉ REPUBLICĚ A V PARDUBICKÉM KRAJI V UPLYNULÝCH DVOU LETECH?

Celá prenatální diagnostika, způsob její organizace a financování, respektive nefinancování, zdravotními pojišťovnami jsou okolnosti komplikující těhotenskou péči. Obecně totiž není žádné konkretizované doporučení na způsob zobrazení srdce pro registrujícího gynekologa tak, aby on se v tom vyznal a dokázal správně rozlišit, co je a co není patologie. Základní ultrazvukový screening to

vlastně úplně neříká. Definované je pouze podrobné hodnocení morfologie plodu, což je ovšem pojišťovnami nehrazený zdravotní výkon.

PROČ TO VNÍMÁTE JAKO PROBLEMATICKÉ?

Problematické je to zejména v tom, že když gynekolog, pakliže takový existuje, doufám, že ne, ale mohlo by se stát, nemá úplně potřebu té přímé zodpovědnosti k vyšetření, tak ho vlastně nic nenutí, aby posílal těhotnou na další specializované prohlídky, přestože nemusí mít možnost dostatečného vyšetření těhotné. Občas se to děje, nemyslím si, že přímo v Pardubickém kraji, ale máme určité regiony v České republice, kde se v posledních letech začaly objevovat častěji komplexní vady, na což jsme předtím zvyklí nebyli.

ČÍM SI TO VYSVĚTLUJETE?

Vysvětluji si to tím, že chybí návaznost doporučení rizikových těhotných do prenatálních screeningových center.



BIO

MUDr. Hana Černá pracuje jako lékařka již 18. rokem. Má atestaci z pediatrie, její specializací se stala dětská kardiologie, které věnuje většinu svého profesního času. Před ukončením atestační zkoušky strávila 12 měsíců na stáži v Dětském kardiocentru ve Fakultní nemocnici v Praze-Motole. Děti s chorobami kardiovaskulárního systému vyšetřuje od roku 2016, a to jak v nemocniční sféře na dětském a novorozeneckém oddělení Pardubické nemocnice, tak ambulantně. Věkové spektrum jejích pacientů je široké – od novorozenců po adolescenty a mladé dospělé. Od roku 2024 se v PRENETU věnuje prenatální echokardiografii, jejím školitelem byl MUDr. Viktor Tomek.

Z tohoto důvodu vnímám PRENET jako důležitý, protože v rámci Pardubického kraje poskytuje komplexní péči o těhotnou. Domnívám se, že je opravdu vhodné využívat pracoviště tzv. vyššího typu, která se zaměřují konkrétně na screeningový program. Dokážu si představit a chápu to, že portfolio činnosti registrujícího gynekologa je opravdu velké a v rámci toho těžko může mít možnosti zobrazení, která jsou dostupná ve screeningových centrech, konkrétně v PRENETU. Zmínili jsme Voluson™ Expert 22, což je opravdu naprosto špičkový ultrazvuk. Je jasné, že technický rozdíl v zobrazení je obrovský.

Podle mých představ by takhle měla fungovat prenatální péče – od základu, tedy primární péče o těhotnou, až po snahu těhotným ženám umožnit co nejvíce fetální diagnostiky. V součtu jsou to relativně nízké finance, které musí těhotná žena vložit, nebo nakonec i gynekolog, protože do určité míry riskuje, že přijde o bodové zhodnocení. Přesto zjistit diagnózu nějakého problému fetálně považuji za klíčové a nesmírně důležité.

JAKÉ JSOU NEJVÝZNAMNĚJŠÍ NOVINKY V ODBORNÝCH GUIDELINES Z POHLEDU SPOLUPRÁCE GYNEKOLOGŮ A KARDIOLOGŮ?

Nám se podařilo finalizovat velký dokument definující, jak by měla vypadat péče o tzv. fetální srdce – to znamená spolupráce primárně gynekologa, který má zodpovědnost za těhotnou, a následně návazná péče na prenatální kardiologii. V tom dokumentu, který je podle mého názoru velmi precizně sestaven, je komplexně představeno, jak má vypadat vyšetření srdce gynekologem, jak má vypadat vyšetření srdce dětským kardiologem, také jsou tam definována indikační kritéria, která těhotná by měla být poslána k dětskému kardiologovi. Jak už jsem zmínil, všechno vzniká ve spolupráci mezi Českou kardiologickou společností a Českou gynekologickou a porodnickou společností, a já věřím, že tento dokument se podaří schválit.

KDY PŘÍBLIŽNĚ BY K TOMU MOHLO DOJÍT?

To zatím nevím, naše odborná společnost tento dokument schválí v podstatě kdykoliv, protože jsme se na tom dohodli. My jsme ale v rámci prenatální péče jen taková „popelka“. Čili teď je na tahu zejména Česká gynekologická a porodnická společnost, která na fórum tohoto dokumentu vyslala své významné zástupce, mimo jiné paní profesorku Kacerovskou. Věřím, že se to podaří. Myslím, že je to prospěšné primárně pro těhotnou, ale i pro všechny gynekology. V dokumentu je jasné definováno, a to včetně obrazové dokumentace,

čeho je třeba v rámci prenatální diagnostiky docílit, jsou přesně stanoveny postupy, co je špatně a co je dobře. Řekl bych, že je to velmi návodný dokument, edukativní, se spoustou literárních odkazů tak, jak se tvoří zahraniční guidelines.

JAK ČASTO SE SETKÁVÁTE S POZDNÍ DIAGNÓZOU VROZENÝCH SRDEČNÍCH VAD?

Nestává se to často, momentálně nemám nejaktuálnější data z loňského roku, ale publikovali jsme údaje do roku 2022–2023 a víme, že v těchto letech je diagnostika významných srdečních vad přibližně 80 %. Je opravdu velmi vysoká na to, že bereme komplexně celou Českou republiku. Obecně je péče výborná, ale mám dojem, nepodložený daty, že se objevují diagnózy podle mého názoru dříve diagnostikovatelné, ale odhalí se buď ve 3. trimestru fetálně, nebo až po narození. Rád bych podotknul, že nesměřuji kritiku ke gynekologům, my sami víme, že i my dětské kardiologové děláme v prenatální diagnostice chyby. I proto vzniká výše zmiňovaný dokument společné péče o srdce plodu jako pomoc pro gynekology, ale zejména definuje, co má dětský kardiolog opravdu povinnost nabídnout.





SPRÁVNÝ LÉK VE SPRÁVNÉ DÁVCE

PharmDr. Ivana Tašková, Ph.D.



BIO

Ivana Tašková je absolventka Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové a doktorského programu na katedře Bezpečnost a kvalita léčiv Masarykovy univerzity v Brně.

V roce 2015 nastoupila do Psychiatrické nemocnice Bohnice jako klinický farmaceut, kde působí dodnes a vede oddělení i ambulanci klinického farmaceuta.

V letech 2018–2021 byla členkou výboru České odborné společnosti klinické farmacie (ČOSKF) ČLS JEP a je také členkou redakční rady časopisu Remedica. Dále vede mezinárodní skupinu SIG Mental Health v rámci Evropské společnosti klinické farmacie. Věnuje se také lektorské a publikační činnosti. Za monografii Psychofarmaka v kazuistikách (Grada, 2021) získala Kuffnerovu cenu.

CO VÁS INSPIROVALO K TOMU STÁT SE KLINICKÝM FARMACEUTEM?

K rozhodnutí stát se klinickým farmaceutem mě přivedla souhra životních okolností. V určité fázi své kariéry jsem si uvědomila, že práce v lékárně mě již nenaplnuje tak, jak bych si přála. Během vysokoškolského studia na farmaceutické fakultě jsme poslouchali, že lékárník je největším odborníkem na léky, učili jsme se připravovat různé lékové formy, a to i technologicky složité, syntetizovat léčiva, ta posléze analyzovat a dokazovat. Důraz byl kladen na znalosti z oboru farmakologie, anatomie, patologie, toxikologie aj. V praxi se nakonec veškerá diskuze s pacientem točila kolem poplatků a doplatků. Chyběla mi klinická část práce. V tu dobu (kolem roku 2013) jsem se dozvěděla o začínajícím oboru klinické farmacie, který mě okamžitě zaujal svou zaměřeností na práci s medikací konkrétního pacienta a možností spolupracovat přímo s lékaři na optimalizaci farmakoterapie. Znělo to jako řešení celé mé profesní nespokojenosti.

JAKÝ BYL VÁŠ PROFESNÍ VÝVOJ A JAKÉ VZDĚLÁNÍ NEBO SPECIALIZACE JSOU PRO TUTO ROLI KLÍČOVÉ?

Záhy po rozhodnutí změnit obor jsem měla příležitost nastoupit na roční stáž na jedno z prvních oddělení klinické farmacie (v nemocnici na Bulovce). Tam jsem pod vedením doktorky Jany Gregorové začala zjišťovat, co to vlastně obnáší být klinickým farmaceutem. Hlavní výzvou bylo naučit se klinicky přemýšlet, dále se zorientovat v lékařské

dokumentaci, opravdu do hloubky pochopit farmakokinetické zákonitosti léčiv. Po roce přišla nabídka jít pracovat do Psychiatrické nemocnice Bohnice (PNB). Ačkoliv jsem neměla v té době tolik zkušeností, kolik bych si přála, výzvu jsem přijala. Začala jsem se na plno věnovat psychofarmakům, průběžně si doplňovat znalosti z oboru psychiatrie, připravovat se na atestaci v oboru Klinická farmacie.

Farmaceut, který se chce po pregraduálním studiu stát klinickým farmaceutem, musí projít poměrně náročnou předatestační přípravou. Ta obsahuje mnoho hodin povinných stáží a kurzů. Celkem je to 5 let studia a praxe. Současně je to obor, který se nenaučíte z učebnice farmakologie. Až stovky odřešených případů z vás udělají zkušeného klinického farmaceuta, který má takovou erudici, že může lékařům pomoci při rozhodování o farmakoterapii jejich pacientů.

Naším cílem není někomu opravovat chyby v ordinaci, ale kolegiálně upozorňovat na možná rizika medikace a navrhnout její úpravy tak, aby výsledkem byla bezpečná a účinná farmakoterapie u konkrétního pacienta, při znalosti všech jeho charakteristik a po pečlivém prostudování jeho dokumentace.

JAK VYPADÁ VÁŠ BĚŽNÝ PRACOVNÍ DEN?

Moje práce vlastně spočívá v tom být trvale na telefonu a současně mít přístup do lékařské dokumentace pro případ, že by některý z lékařů potřeboval konzultovat medikaci svého pacienta. Požadavky tedy přicházejí většinou telefonicky,

případně e-mailem nebo přes informační systém. Mám také svoji ambulanci, kde mohu konzultovat medikace svých pacientů i ambulantní psychiatrii mimo PNB. Je to péče hrazená pojišťovnou.

Asi třikrát týdně pak chodím na primářské vizity, které trvají v PNB téměř celé dopoledne. Během nich se snažím proaktivně vyhledávat lékové problémy v medikaci pacientů nebo řešíme už vzniklé lékové problémy. Konziliární činnost mi zabere naprostou většinu pracovní náplně. Ve zbytku času se věnuji vzdělávání, publikační a vědecké činnosti.

S JAKÝMI VÝZVAMI SE NEJČASTĚJI SETKÁVÁTE PŘI OPTIMALIZACI FARMAKOTERAPIE?

Nejčastěji řeším otázky nastavení správné dávky a výběru vhodného léčiva při komorbiditách pacientů. Pacient hospitalizovaný na psychiatrii může současně přicházet např. se srdečním selháním, nádorovým onemocněním, po transplantaci nebo je třeba dialyzován, může být morbidně obézní nebo mít v medikaci dalších 15 léčiv. Nastavit bezpeč-

nou psychiatrickou medikaci pro takového pacienta může být někdy celkem výzva.

Psychiatrická medikace může dále zhoršovat projevy některých onemocnění, somatická medikace může mít zas psychiatrické nežádoucí účinky. To vše je potřeba dát dohromady s farmakoanamnézou, přáním pacienta a představou lékaře. Snažíme se společně s lékaři nastavit léčbu pacientovi na míru.

Někdy jsou to speciality. Nastavení správných dávek u pacienta se syndromem krátkého střeva, kterému se léky velmi špatně absorbují, nebo úprava dávek a nastavení monitorace vankomycinu, nefrotoxického antibiotika, u pacienta s těžším stadiem chronické renální insuficience. Profesní výzvy takového charakteru mám ráda. Ještě raději jsem, když se podaří najít způsob, jak pacientům ulevit.

JAKÉ NÁSTROJE NEBO SOFTWARE APLIKACE VYUŽÍVÁTE PŘI ROZHODOVÁNÍ O LÉČBĚ V POSLEDNÍCH LETECH?

Dnes v době technologických vymožeností

máme k dispozici spoustu pomocníků. Jsou to lékové interakční softwary, aplikace na modelování lékových hladin a různé kalkulátory. Nicméně člověk musí mít dostatečnou klinickou zkušenost, aby odhadl, že interakce, která svítí u pacienta červeně, pro něj nemusí představovat takové riziko, protože jsem si např. ověřila, že je podání bezpečné provedením EKG nebo změřením lékové hladiny. Člověk nesmí těmto nástrojům slepě důvěřovat a vždy musí jejich výstup kriticky zhodnotit. Beru je jako podpůrné, nikoliv samospasné. Stejně je to se zdroji dat. Také musím umět vyhodnotit, zda je zdroj relevantní a data dostatečně robustní, abychom se na základě nich mohli rozhodnout.

JAK SE VÁM DAŘÍ SKLOUBIT PRACOVNÍ POVINNOSTI S OSOBNÍM ŽIVOTEM?

Někdy se to daří lépe a jindy méně. Čas se snažím dělit mezi rodinu a práci nejlépe, jak dokážu. Někdy je to o precizním „time managementu“, aby vše klaplo. Ale nyní je to už jednodušší, než když byly děti opravdu malé a nebyla možnost home office. V tomto vidím pozitivní přínos doby covidové, která nám vzdálený přístup do dokumentace přinesla. Možnosti pracovat částečně z domova si velmi vážím. Jen díky ní nemám pocit dluhu vůči práci ani rodině.

CO POVAŽUJETE ZA NEJVĚTŠÍ ÚSPĚCH VE SVÉ KARIÉŘE?

Nikdy jsem na svou kariéru touto optikou nenahlížela. Spíš si vážím toho, že mám práci, která mě baví, dává mi velký smysl a užívá mě. Chodím do práce ráda, nejen kvůli náplni samotné, ale i kvůli milým kolegům. To vše je pro mě životní jackpot.

Největší radost mám, když se díky mojí intervenci nebo doporučení pacientovi skutečně uleví. Taková zpráva od psychiatra, že po tom, co medikaci upravil dle mého návrhu, se pacient stabilizoval, je schopen práce nebo studia, je pro mě asi ten největší úspěch. Pak si říkám, že to vše má smysl, a mám chuť v práci pokračovat a dál se vzdělávat.

JAKOU ROLI HRAJE FARMAKOGENETIKA VE VAŠÍ PRAXI KLINICKÉHO FARMACEUTA?

O farmakogenetice jsem slyšela už dávno před tím, než jsem měla možnost se s ní v praxi setkat. Měla jsem teoreticky nastudováno, proč u některých pacientů nemusí být efekt určitých léčiv dostatečný nebo proč u jiných mohou být přítomny projevy toxicity léčiva už při nízkých dávkách. Ale bez možnosti toto vyšetření u našich pacientů realizovat je to jako věštit z křišťálové koule.

V PNB jsme se v posledních letech začali více věnovat individualizaci farmakoterapie, zejména ve větší míře monitorovat plazmatické hladiny léčiv a minulý rok nově provádět právě farmakogenetické vyšetření. Tyto dva nástroje, ideálně v kombinaci, jsou klíčové pro výběr vhodného léčiva a nastavení dávky. Bez nich může být nastavování medikace takový postup „pokus-omyl“, což není v dnešní době nutné, když máme možnost léčit efektivněji.

MŮŽETE POPSAT KONKRÉTNÍ PŘÍPAD, KDY FARMAKOGENETICKÉ TESTOVÁNÍ OVLIVNILO ROZHODOVÁNÍ O LÉČBĚ?

Během minulého roku jsme si vedli statistiku vyšetřených pacientů. Výsledek vyšetření měl dopad na medikaci pacientů asi v 75 % případů. Např. byl u nás opakovaně hospitalizovaný pacient (14krát), nebral perorální medikaci, a proto byl zajištěn dvěma depotními preparáty antipsychotik. Během poslední hospitalizace jsme u něj na základě výsledku plazmatických hodnot provedli i farmakogenetické vyšetření. Pacient byl rychlý metabolizátor CYP2D6 a důvodem opakovaných hospitalizací byl zřejmě i fakt, že antipsychotika, která během celé doby užíval, se ve větší míře metabolizují právě tímto enzymem (tj. risperidon, haloperidol, flupentixol). Změnili jsme depotní preparát a věřím, že by to mohlo k jeho stabilizaci přispět.

JAKÉ BARIÉRY VNÍMÁTE PRO ŠIRŠÍ IMPLEMENTACI FARMAKOGENETIKY DO KLINICKÉ PRAXE?

Vnímám dva hlavní faktory, které částečně brání širšímu zavedení tohoto přístupu. Prvním je ekonomická náročnost – vyšetření není levné, ačkoli jeho cena postupně klesá. Pro nemocnice tak zůstává obtížně dostupné. Druhým faktorem je nutnost osvojení těchto postupů v praxi – zdravotníci se musí naučit vyšetření správně využívat a interpretovat výsledky. To vyžaduje čas, zkušenosti a adekvátní vzdělávání, zkrátka informovanost. K rozvoji v této oblasti se snažím přispívat například svou publikační a prezentační činností.



CIRKADIÁNNÍ RYTMUS A SPÁNEK

Již je to osm let, co Nobelovu cenu za fyziologii nebo lékařství společně získali Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash a Michael W. Young za své objevy molekulárních mechanismů, které řídí cirkadiánní rytmus. V roce 1984 totiž objevili gen *period* u ovocných mušek. Tento gen reguluje denní biologické rytmy prostřednictvím oscilační exprese proteinu PERIOD, který se v buňkách hromadí v noci a během dne degraduje.

Od tohoto průlomového objevu bylo zjištěno mnohem více o biologických hodinách a molekulárním mechanismu, který je řídí, a to nejen u ovocných mušek, ale i u dalších organismů včetně člověka. Výzkum cirkadiánního rytmu zasahuje do vývojové a buněčné biologie, fyziologie zvířat i výzkumu nemocí. Jak se tedy cirkadiánní rytmus a spánek navzájem ovlivňují?

1. SPÁNKOVÝ REŽIM

- Nepravidelný spánkový režim narušuje cirkadiánní rytmus, což vede k únavě, zhoršené imunitě a vyššímu riziku chronických onemocnění.
- Tělo funguje nejlépe, když **chodíme spát a vstáváme ve stejnou dobu každý den**, včetně víkendů.

2. OPTIMÁLNÍ DÉLKA SPÁNKU

- Nedostatek spánku zvyšuje hladinu stresového hormonu kortizolu a ovlivňuje metabolismus, což může vést i k přibývání na váze.
- Dospělí by měli spát **7–9 hodin denně**.

3. VLIV SVĚTLA NA SPÁNEK

- Ranní sluneční světlo pomáhá synchronizovat cirkadiánní rytmus a zlepšuje kvalitu spánku.
- Modré světlo z obrazovek (mobil, počítač, televize) potlačuje produkci **melatoninu**, hormonu spánku.
- Ideální je **omezit modré světlo aspoň 1–2 hodiny před spaním** a večer používat teplejší osvětlení (případně si pořídit tzv. červené brýle proti modrému světlu).

4. NAČASOVÁNÍ JÍDLA A SPÁNKU

- Jíst by se mělo **minimálně 2–3 hodiny před spaním**, protože pozdní jídlo narušuje spánkovou kvalitu a trávení.
- Konzumace kofeinu odpoledne a večer prodlužuje dobu usínání a zkracuje hluboký spánek.

5. SPÁNKOVÉ PROSTŘEDÍ

- Ložnice by měla být **chladná (16–20 °C), tmavá a tichá**.
- Použití zatemňovacích závěsů a eliminace rušivých zvuků pomáhá dosáhnout hlubšího spánku.

6. DOPORUČENÝ SPÁNKOVÝ REŽIM PODLE CIRKADIÁNNÍHO RYTMU

- Nejlepší čas na usnutí je mezi **22:00–23:00**, kdy tělo přirozeně začíná produkovat melatonin.
- Probuzení by mělo být **po 7–9 hodinách**, ideálně s přirozeným světlem.



Pravidelnost a správné načasování spánku jsou klíčové pro dlouhodobé zdraví. Kombinace **kvalitního spánku, správného načasování jídla a vystavení přirozenému světlu** pomáhá optimalizovat cirkadiánní rytmus a zlepšuje celkovou pohodu.



Ke studiu výživy ji přivedl sport a potřeba podpořit výkonnost pomocí kvalitní stravy. Tato tematika ji natolik zaujala, že se rozhodla věnovat se výživě a zdravotní prevenci i v profesním životě. Její srdeční záležitostí je nutrigenetika a nutrigenomika (obory zabývající se interakcí mezi geny a výživou), které nabízejí úžasný prostor k cílené prevenci u osob, které mají o své zdraví zájem.

JAK MOHOU GENY POMOCI PŘI REDUKCI VÁHY

Mgr. Hana Sládková Kavínová

Svádět obezitu na geny a dědičnost je častá výmluva u osob, kterým se nedaří zhubnout. A samozřejmě u části osob tomu tak skutečně je, ale monogenně podmíněnou obezitou trpí asi jen 1 % všech obézních osob. Ty nesou patogenní variantu nejčastěji v některém z genů, které působí v centrech sytosti a příjmu potravy v mozku. Tyto varianty jsou však poměrně vzácné. Mnohem častěji vzniká obezita jako následek interakce mezi geny a prostředím. Výskyt obezity se za posledních několik desítek let ztrojnásobil, ale naše geny se tak rychle nemění. A žádný významný posun v genech nebyl pozorován již několik set let.

To, co se změnilo, je náš životní styl a dostupnost energicky bohatých jídel. Toto působení prostředí ovlivňuje expresi mnoha genů, které podléhají regulaci pomocí živin, jež konzumujeme. A tak např. druh mastných kyselin (tedy tuků, které sníme) rozhoduje o tom, jakým způsobem bude např. gen *PPARG2* pro stejnojmenný jaderný receptor v tukové tkáni působit na spalování energie. Také se v našich genech běžně vyskytují benigní varianty, které sice nezpůsobují nemoc, ale umožní např. vstřebat mnohem více mastných kyselin ze stravy. A tato vrozená vlastnost se projeví jako velká nevýhoda v prostředí, kde je nadbytek tučné stravy, jak se tomu děje dnes.

Zpracování energetických substrátů, působky řídící příjem a výdej energie, hormony i cirkadiánní biorytmy, to vše ovlivňuje balanc mezi příjmem a výdejem energie, a tak i naši tělesnou hmotnost. Varianty v genech zapojených do těchto procesů tedy mohou ovlivňovat riziko obezi-

ty. Mnoho z těchto variant jsou tzv. „nutriční senzory“, což znamená, že výsledné působení genu je určováno interakcí s nějakou živinou (nebo faktorem životního stylu).

GENY OVLIVŇUJÍ VSTŘEBÁVÁNÍ TUKŮ

Bylo popsáno několik polymorfních genů, jejichž produkty mají na stabilitě vstřebávání mastných kyselin (tuků). Gen *CD36*, který kóduje membránový transportér přenášející mastné kyseliny z lumen střeva, se u čtvrtiny populace vyskytuje ve variantě, která vede ke snížené aktivitě transportéru. Tato varianta je mimo jiné spojena se sníženou schopností vnímat tuky (jejich strukturu, chuť). Aby u nositelů této varianty došlo k „uspokojení“ chuťového vjemu, musí zkonzumovat mnohem větší množství tuků. To je samozřejmě rizikové vzhledem k přibírání i vzestupu krevních lipidů. Pokud si však daná osoba příjem tuků ohlídá a nebude ho zvyšovat, je varianta naopak metabolicky protektivní, protože daný transportér se nachází i na monocytech a jeho nízká aktivita také brání vstupu mastných kyselin. To působí jako prevence vzniku pěnových buněk a potažmo rozvoje aterosklerózy.

Další fázi vstřebávání mastných kyselin a jejich transport přes enterocyty zajišťuje protein *FABP2*, kódovaný stejnojmenným genem. I v tomto genu existuje častý polymorfismus, který se vyskytuje asi u poloviny populace a který zvyšuje afinitu enzymu k mastným kyselinám dvojnásobně. To vede k vyšší expozici organismu mastným kyselinám, a pokud si nositelé této varianty nehlídají příjem tuků (zejména

živočišných), snadněji u nich dochází k vzestupu triglyceridů v krvi, nadváze, ale také tvorbě žlučových konkrementů a zánětům žlučníku. Naopak konzumace olivového oleje či avokáda vede k dobrému využití metabolicky protektivních mastných kyselin v organismu.

OMEZIT SACHARIDY, NEBO TUKY?

I odpověď na tuto otázku je u každého jiná a je ovlivněna častými genovými variantami. Zejména v genu PLIN, který kóduje protein perilipin zodpovědný za spouštění lipolýzy v tukových buňkách, se vyskytuje častá varianta, která snižuje efektivitu spalování tuků. U nositelů této varianty je výhodnější strava s vyšším obsahem sacharidů (minimálně 50 % denního energetického příjmu), navíc není vhodná ani velmi přísná nízkokalorická dieta, protože vlastní lipolýza má omezenou kapacitu a tato dieta je extrémně náročná a pacientovi by nepřinesla požadovaný účinek. Naopak u osob s „wild type“ variantou spalování tuků z tukových buněk funguje efektivně, a tak je výhodnější omezit v jídelníčku spíše sacharidy.

Obezita a příjem nasycených tuků jsou rizikovými faktory pro rozvoj jaterní steatózy (nealkoholové). Glukokinázový receptor v játrech kontroluje spalování glukózy a hospodaření s tuky. Je kódovaný genem GCKR, jehož častá varianta způsobuje, že jakékoliv vyšší hladiny glukózy se začnou intenzivně využívat a současně přeměňovat na tuky a ukládat v játrech. Navíc dojde k zastavení využívání mastných kyselin jako energetického zdroje a ty dále přispívají ke kumulaci v játrech. U nositelů variantní alely je proto vhodné omezit konzumaci cukrů a sacharidů. Cukry tak nejsou u těchto osob ani dostatečným zdrojem energie při dlouhodobém sportovním zatížení. Zde je třeba doplňovat energii i z tuků a bílkovin.

SPRÁVNÉ NASTAVENÍ CIRKADIÁNNÍCH RYTMŮ BRÁNÍ NÁRŮSTU TĚLESNÉ HMOTNOSTI

Gen CLOCK, který je epigeneticky řízen naším stravovacím režimem (zejména dobou snídane jako prvního jídla dne), má ústřední roli v řízení našich vnitřních biologických hodin, které se dotýkají i energetického

metabolismu. Více než polovina naší populace nese variantu, která je citlivější na mnoho drobných „prohřešků“ v našem stravovacím chování. Např. jedení pod vlivem emocí („řešení stresu jídlem“), neustálé požívání drobností během celého dne, rychlé jedení, jedení z nudy apod. u nositelů této varianty vede k přepnutí hospodaření s energií směrem na ukládání do zásob, což přirozeně zvyšuje riziko obezity. Pro tyto osoby je potom mnohem důležitější upravit stravování do pravidelného režimu s časnou snídaní (max. 2 hodiny po probuzení), aby gen *CLOCK* vyslal správný signál a tělo bylo připraveno energií spalovat, a ne ukládat.

Gen pro melatoninový receptor *MTNR1B* ovlivňuje využití energie (glukózy) přijaté v noci. Nositelé variantní alely mají totiž zvýšené riziko přibírání, pokud se stravují v době, kdy tělo vyplavuje melatonin. Dochází zde k interakci, kdy varianta v receptoru snižuje využití glukózy jako zdroje energie a ta je následně ukládána v tukové tkáni. Stejný efekt má i exogenně přijatý melatonin (jako doplněk stravy) společně s jídlem.

KDO PŘIBÍRÁ VE STRESU?

Gen *NR3C1* kóduje receptor pro glukokortikoidy a jeho varianty způsobují prodloužené působení hormonů na buňky. Stresové hormony mění energetický metabolismus v těle. U osob s variantními alelami se zvyšuje citlivost na glukokortikoidy, což vede k narušení metabolické rovnováhy, zejména zvýšení lipolýzy a proteolýzy na periférii, zvyšování hladin lipidových látek v krvi (za účelem dostupnosti energie) a redistribuce tuků centrálně,

což přispívá k rozvoji abdominální obezity. Pro takové osoby je potom velmi důležitou součástí snahy zhubnout i behaviorální terapie a naučit se omezit a zvládat stres.

POHYBOVÁ AKTIVITA POMŮŽE KAŽDÉMU

Ačkoliv je zvýšení pohybové aktivity hlavní způsob, jak zvýšit energetický výdej, a tudíž se dostat do negativní energetické bilance, i zde panují mezi lidmi rozdíly. Mohou za to geny ovlivňující signální látky v mozku (zejména: *ADRB3*, *LEP* či *REV-ER-Balpha1*), kdy jejich varianty mění dopad této intervence. To, že nositelé některých variant v těchto genech zhubnou více, je pro ně výhoda. Mnohem zajímavější je ale fakt, že tito lidé při absenci pohybové aktivity mají riziko obezity až 3× zvýšené. Pravidelná pohybová aktivita je tak pro ně pro udržení správné tělesné hmotnosti základ.

PERSONALIZOVANÉ ZMĚNY ŽIVOTNÍHO STYLU VYDRŽÍ DÉLE

Jak je z uvedených příkladů vidět, naše geny v sobě nesou mnoho variant, které mají funkční dopad na naši tělesnou hmotnost a konstituci. Znalost toho, jak na nás faktory životního stylu či složky stravy působí, umožní zacílit prevenci nejen obezity, ale i dalších metabolických onemocnění u každého člověka. Taková prevence se mnohem snadněji dodržuje a hlavně je spojena s úspěchem a viditelnými změnami. A to je pak ta největší motivace, aby člověk setrval v započatých úpravách životního stylu.



ZE SVĚTA GENETIKY

OBJEV PROTEINU ARDF U MIKROORGANISMU *PYROCOCCUS FURIOSUS*

V lednu 2025 vědci z brněnského institutu CEITEC Masarykovy univerzity identifikovali nový protein aRDF u pradávného mikroorganismu *Pyrococcus furiosus*. Tento protein pomáhá buňkám přežít v extrémních podmínkách, což může mít významné aplikace v genetice a biotechnologiích.

OBJEVENÍ NOVÉ TECHNIKY K ZÍSKÁVÁNÍ INFORMACÍ O DNA ORGANISMŮ

V prosinci 2024 mezinárodní tým vědců úspěšně aplikoval novou metodu analýzy starobylé sedimentární DNA na lokalitě Velký Mamučák v Českém ráji. Tato technika umožňuje získávat genetické informace přímo ze sedimentů, aniž by bylo nutné nalézt zachovalé organické zbytky, jako jsou kosti či zuby. Díky tomu mohou vědci identifikovat přítomnost různých organismů v dané lokalitě a období, což poskytuje detailnější obraz o ekosystémech a lidské činnosti v minulosti.



KAZUISTIKA: Delece clusteru genů **ATAD3** v rodině se závažným letálním syndromem **PHRINL**

Mgr. Helena Paszeková



Úvod:

Sekvenování nové generace (next-generation sequencing, NGS) za pomoci kitů firmy Sophia Genetics se v naší laboratoři využívá k vyšetření závažných dědičných onemocnění či geneticky zděděných syndromů, a to u jednotlivců i v rodinách v rámci tzv. trio analýzy (rodiče a proband). Jedná se o panelové sekvenování vybraných genů, jejichž narušení je příčinou rozvoje vzácných vrozených onemocnění a syndromů. Výhodou trio analýzy, kdy jsou společně s probandem vyšetřováni také zdraví rodiče, je snadnější odhalení variant vzniklých u probanda nově (takzvané de novo mutace), typu dědičnosti (nejčastější jsou autozomálně dominantní, recesivní či X-vázané). U autozomálně recesivně děděných onemocnění se toto onemocnění projeví až ve chvíli, kdy je od obou rodičů zděděna patogenní varianta. Takový pacient je pak složeným heterozygotem a obě alely genu má poškozené, což způsobí rozvoj onemocnění, zatímco jeho rodiče jsou zdravými přenašeči tohoto onemocnění. Pravděpodobnost zdědění obou poškozených alel od obou rodičů je 25%.

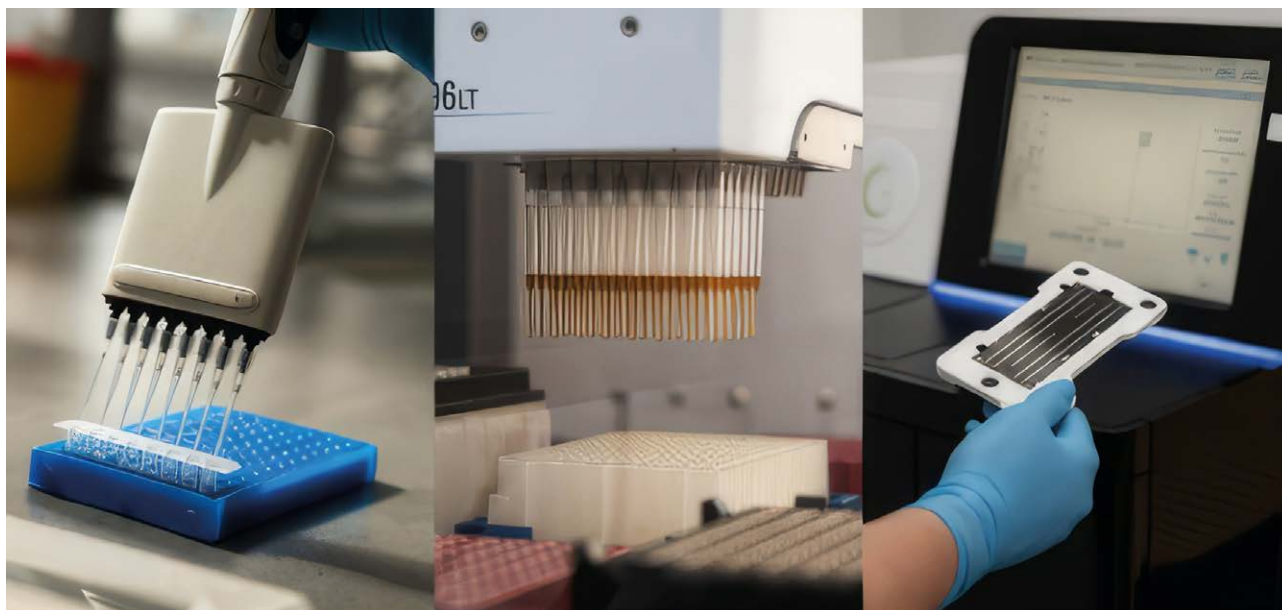
Prvním krokem celého postupu NGS je izolace DNA ze vstupního materiálu, kterým je ideálně periferní krev, může být použit i bukální stěr, část tkáně nebo kosti. Izolace probíhá pomocí automatizované pracovní stanice MagCore® (RBC Bioscience) za využití technologie magnetických kuliček. Dostatečná kvalita a množství získané DNA jsou následně fluorometricky ověřeny.

Následuje příprava sekvenační knihovny, tedy souboru všech vzorků, které budou analyzovány. DNA je nejprve chemicky naštěpena na jednotlivé sady molekul/fragmentů o definované délce, tzv. amplikony. Ty jsou v dalším kroku označeny speciálními indexovacími adaptory, což jsou krátké oligonukleotidy navázané na konce jednotlivých fragmentů, které umožňují vzorky vzájemně odlišit. Do jedné sekvenační reakce je proto možné zahrnout vzorky více pacientů. Automatizace procesu přípravy sekvenační knihovny je provedena za využití robotického přístroje Bravo (Agilent Technologies).

V případě sekvenování exomu jsou pro zachycení požadovaných genomických oblastí využívány hybridizační sondy, které se vážou pouze na specifické úseky genomu, ve kterých leží geny, jež chceme analyzovat. SOPHiA DDM™ Clinical Exome Solution v3 pokrývá kódující oblasti (± 5 bp intronových oblastí) 5,500 genů, celý mitochondriální genom a nekódující varianty, a to i v rámci hlubokých intronů/enhancerů/promotorů, o kterých je známo, že jsou spojeny se vzácnými a dědičnými poruchami. Whole Exome Solution v2 pokrývá kódující oblasti 19,425 genů a celý mitochondriální genom. Design sond je vysoce optimalizovaný, aby zaručoval vysoké procento čtení a jednotnost pokrytí i v oblastech bohatých na GC, včetně prvního exonu. Po přečištění je vytvořená knihovna amplifikována, tedy jednotlivé fragmenty jsou namnoženy na tisíce přesných klonů, což je důležité pro zvýšení přesnosti identifikace jednotlivých bází během procesu sekvenování. Sekvence probíhá na přístroji NextSeq 550 (Illumina). Značené fragmenty DNA jsou přichyceny pomocí adaptorové sekvence na flow-cell sekvenátoru (skleněná deska s miliony fixovaných oligonukleotidů komplementárních k adaptorovým sekvencím). Následnou replikací DNA (tj. tvorba kopie DNA) s fluorescenčně značenými deoxyribonukleotidtrifosfáty (dNTPs) přístroj opticky zaznamenává barevné signály pro jednotlivé báze v přesně definovaném pořadí, a postupně tak sestavuje vznikající sekvenci DNA.

Bioinformatické zpracování dat zahrnuje kontrolu kvality a odstranění nekvalitních sekvencí, artefaktů či kontaminací. Základním principem je mapování osekvenované DNA (tzv. readů) k referenčnímu genomu a odhalení odlišností, což mohou být jednonukleotidové varianty (single nucleotide variant, SNV), krátké delece a inserce (INDELs) či strukturní varianty (delece/duplikace celých exonů, copy number variation, CNV). Pro vizualizaci nalezených variant slouží software Alamut Visual Plus (Sophia Genetics).

Obr. č.1– Metodika NGS



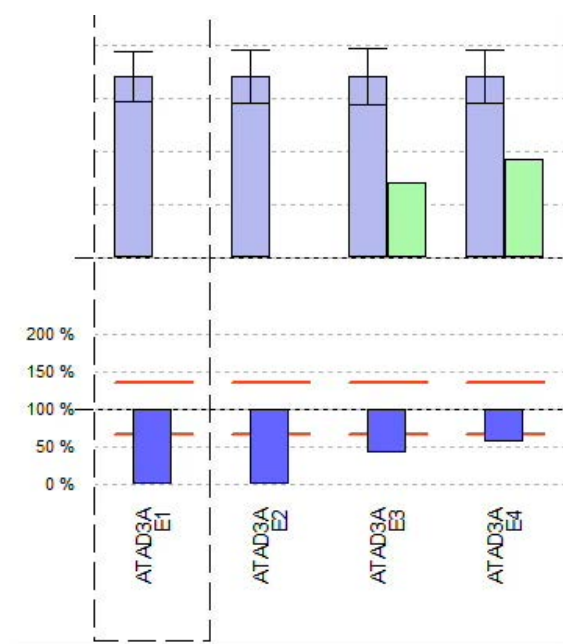
Kazuistika:

Žadatelkou o vyšetření byla 38letá žena, t. č. gravidní se stejným partnerem, dotazující se na genetická rizika a došetření probanda z předchozího těhotenství. Před 5 lety se narodil syn, v graviditě proběhlé screeniny byly negativní, test NIPT negativní, ultrazvukové vyšetření bez známek vrozených vývojových vad. Porod byl ukončen akutním císařským řezem v 38. týdnu těhotenství. Novorozenec byl výrazně hypotrofičtý, prokazoval známky těžké hypertonie horních i dolních končetin, pro nepřítomnost dechové aktivity byl zaintubován a uložen do inkubátoru s umělou plicní ventilací. V průběhu hospitalizace zůstal v kómatu, následně se objevily tonicko-klonické křeče, abnormální nález na EEG, závažná trombocytopenie a petechie bez jiných projevů krvácení. V sedmý den života došlo pro respirační selhání k úmrtí novorozence. Patologická pitva prokázala přítomnost vývojových vad mozku. Na žádost ošetřující lékařky bylo indikováno sekvenování klinického exomu.

Provedenou analýzou se u vzorku DNA zemřelého probanda podařilo zachytit patogenní delecii clusteru genů *ATAD3* na krátkém raménku chromozomu 1 v homozygotním stavu. Oblast, ve které se tato delecie nachází, obsahuje několik vysoce homologních sekvencí, což ztěžuje mapování přesných bodů zlomu, dle analýzy CNV v softwaru Sophia DDM se jednalo o homozygotní delecii zahrnující exony 6-16 genu *ATAD3B* (NM_031921.6) a exony 1-2 genu *ATAD3A* (NM_001170535.3). Delecce podobné té, která zde byla identifikována, byly v literatuře popsány jako homozygotní nebo složené heterozygotní velké bíalelické delecce v oblasti kódující geny *ATAD3C*, *ATAD3B* a *ATAD3A* u jedinců postižených různými neurologickými syndromy. Mezi tyto syndromy se řadí neonatální letální pontocerebelární hypoplazie, hypotonie a syndrom respirační insuficience (*PHRINL*), což je autosomálně recesivní multisystémové onemocnění s nástupem in utero a úmrtím v novorozeneckém období. Postižení kojenci vykazují respirační insuficienci, minimální spontánní pohyby při narození a mohou vyžadovat mechanickou ventilaci. Mezi další rysy patří zákal rohovky, záchvaty, dysmorfní facies, kontraktury a progresivní pontocerebelární hypoplazie se zjednodušeným gyrálním vzorem a abnormalitami bílé hmoty. Někteří pacienti mohou mít srdeční anomálie nebo srdeční hypertrofii. Fenotypové projevy tohoto syndromu se shodují s nálezem u zemřelého probanda (Tab. 1).

Následovalo sekvenování celého exomu u žadatelky-matky, otce a aktuálního plodu (DNA izolovaná z plodové vody). U otce byla prokázána heterozygotní delecce zahrnující exony 4-16 genu *ATAD3B* a exony 1-4 genu *ATAD3A*. Matka je přenašečkou heterozygotní delecce postihující exony 10-12 genu *ATAD3C* (NM_001039211.3), celý gen *ATAD3B* (exony 1-16) a exony 1-2 *ATAD3A* genu. Oba rodiče jsou zdravými přenašeči onemocnění. Překryv heterozygotních delecí prokázaných u otce a matky odpovídá nálezu homozygotní delecce v oblasti exonů 1-2 genu *ATAD3A* (Obr. 2), který je dle odborné literatury příčinou rozvoje neurologických syndromů s rozdílnou závažností (viz Reference). U plodu

Obrázek 2: Proband z prvního těhotenství – Homozygotní delece zahrnující exony 6-16 genu ATAD3B a exony 1-2 genu ATAD3A.

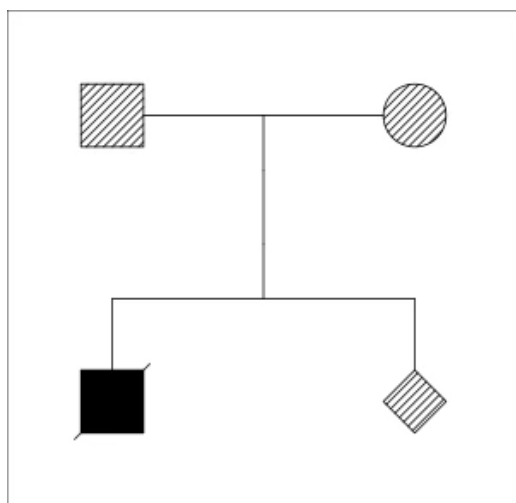


Type	Gene	Chromosome	Inner Start ▲	Inner End	Consequence	GnomAD frequency	Noise	IGV	dbVar	CHV
Loss	ATAD3C	1	1468214	1468452	Loss		low	open		2 2 2 2 2 2 2 1
Loss	ATAD3B	1	1471678	1509344	Loss		low	open	open	1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
Loss	ATAD3A	1	1512104	1516199	Loss		low	open	open	0 0 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2

Obrázek 3: Probíhající těhotenství – Maternálně zděděná heterozygotní delece clusteru genů ATAD3 v rozsahu exon 10-12 genu ATAD3C, celý gen ATAD3B (exony 1-16) a exony 1-2 ATAD3A genu. Jedná se o zdravého přenašeče AR onemocnění.

Loss	ATAD3C	1	1460707	1468608	Loss	low	open	open	2 2 2 2 2 2 2 2 1 1 1
Loss	ATAD3B	1	1471865	1495814	Loss	low	open	open	1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1
Loss	ATAD3A	1	1512269	1516109	Loss	low	open	open	1 1 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2

Obrázek 4: Rodokmen



z probíhajícího těhotenství byla nalezena heterozygotní delece stejného rozsahu jako u matky, jednalo se tedy o maternálně zděděnou variantu od zdravé matky a druhé dítě páru bylo tedy zdravým přenašečem autozomálně recesivního onemocnění (Obr. 3).



Reference:

Desai R, Frazier AE, Durigon R, Patel H, Jones AW, Dalla Rosa I, Lake NJ, Compton AG, Mountford HS, Tucker EJ, Mitchell ALR, Jackson D, Sesay A, Di Re M, van den Heuvel LP, Burke D, Francis D, Lunke S, McGillivray G, Mandelstam S, Mochel F, Keren B, Jar-del C, Turner AM, Ian Andrews P, Smeitink J, Spel-brink JN, Heales SJ, Kohda M, Ohtake A, Murayama K, Okazaki Y, Lombès A, Holt IJ, Thorburn DR, Spinazzola A. ATAD3 gene cluster deletions cause cerebellar dysfunction associated with altered mitochondrial DNA and cholesterol metabolism. Brain. 2017 Jun 1;140(6):1595-1610. doi: 10.1093/brain/awx094. PMID: 28549128; PMCID: PMC5445257.

Harel T, Yoon WH, Garone C, Gu S, Coban-Akdemir Z, Eldomery MK, Posey JE, Jhangiani SN, Rosenfeld JA, Cho MT, Fox S, Withers M, Brooks SM, Chiang T, Duraine L, Erdin S, Yuan B, Shao Y, Moussallem E, Lamperti C, Donati MA, Smith JD, McLaughlin HM,

Eng CM, Walkiewicz M, Xia F, Pippucci T, Magini P, Seri M, Zeviani M, Hirano M, Hunter JV, Srour M, Zanigni S, Lewis RA, Muzny DM, Lotze TE, Boerwinkle E; Baylor-Hopkins Center for Mendelian Genomics; University of Washington Center for Mendelian Genomics; Gibbs RA, Hickey SE, Graham BH, Yang Y, Buhas D, Martin DM, Potocki L, Graziano C, Bellen HJ, Lupski JR. Recurrent De Novo and Biallelic Variation of ATAD3A, Encoding a Mitochondrial Membrane Protein, Results in Distinct Neurological Syndromes. Am J Hum Genet. 2016 Oct 6;99(4):831-845. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.08.007. Epub 2016 Sep 15. PMID: 27640307; PMCID: PMC5065660.

Tabulka 1: Fenotypové projevy neonatální letální pontocerebelární hypoplazie, hypotonie a syndrom respirační insuficience shodující se s nálezem u probanda

FENOTYP	PROJEVY	PŘÍTOMNOST U PROBANDA
RŮST	intrauterinní růstová retardace	? 2000 g porodní váha
HLAVA	malý obvod hlavy	✓
RESPIRAČNÍ	respirační selhání, neonatální (vyžadující mechanickou ventilaci)	✓
OČI	zakalená rohovka, šedý zákal, malé palpebrální štěrby	✓
KARDIOVASKULÁRNÍ	vrozené srdeční vady, bradykardie, hypertrofie, patent ductus arteriosus, patent foramen ovale	✓
GENITOURINÁRNÍ	mikropenis, kryptorchismus	✓
KOSTERNÍ	kontraktury	✗
SVALY, MĚKKÉ TKÁŇ	hypotonie	✓
NEUROLOGICKÉ	žádné spontánní pohyby, křeče, abnormální EEG, pontocerebelární hypoplazie, abnormality bílé hmoty	✓
PRENATÁLNÍ	snížený pohyb plodu, polyhydramnion	✓
SMÍŠENÝ	nástup in utero, smrt v novorozeneckém období, většina pacientů má bialelické chromozomální delece ovlivňující shluk genů <i>ATAD3</i>	✓



Zavolejte nám
+420 800 390 390



Napište nám
info@ghcgenetics.cz



Ambulance
V Holešovičkách 1156/29, Praha 8



BIO

MUDr. Martin Schwarz, Ph.D., MBA, vystudoval 1. lékařskou fakultu Univerzity Karlovy, obor všeobecné lékařství. Po promoci nastoupil ve FN Motol na oddělení klinické genetiky, kde následně atestoval v prosinci roku 2020 v oboru Lékařská Genetika. Od roku 2022 pracuje v PRENET jako vedoucí genetické ambulance. V roce 2024 ukončil doktorské studium (Ph.D.) na 2. lékařské fakultě Univerzity Karlovy v oboru Molekulární a buněčná biologie, genetik a virologie. Ve své klinické praxi se věnuje všem kategoriím genetických pacientů.

VÝSKYT DVOU GENETICKY PODMÍNĚNÝCH PORUCH SLUCHU V JEDNÉ RODINĚ

MUDr. Martin Schwarz, Ph.D.

Ztráta sluchu (ZS) je nejčastější senzorický deficit s odhadovanou prevalencí jedna až dva na 1000 novorozenců. Toto číslo se zvyšuje na téměř tři na 1000 dětí školního věku a tři a půl na 1000 adolescentů, jedná se o případy spojené s pozdním nástupem nebo progresivními genetickými stavy. Přibližně 70 % prelingválních (ZS přítomna před rozvojem řeči dítěte) ZS je genetických a většina dětí je diagnostikována prostřednictvím různých programů novorozeneckého screeningu. ZS je heterogenní; dospívající a dospělí pacienti s postlingvální (ZS začala po rozvoji řeči dítěte/dospělého) ztrátou sluchu však podstupují genetická vyšetření výrazně méně často než mladší děti. Nicméně i dospívající a dospělí pacienti profitují z genetické diagnózy na molekulární úrovni.

Patogenní varianty genu *TBC1D24* (MIM: 613577) jsou zodpovědné za vrozenou „autosomální recesivní hluchotu 86“ (MIM: 614617) a také způsobují mírnější progresivní „autosomální dominantní hluchotu 65“ (MIM: 616044), která se vyvíjí ve druhé až třetí dekádě života. Dohromady je v literatuře popsáno 57 pacientů s nesyndromickou ZS na podkladě mutace v genu *TBC1D24*.

Stereocilinový gen (*STRC*), známý také jako *DFNB16* (MIM: 603720), je naopak jedním z častých významných genetických faktorů, který přispívá k oboustranné lehké až středně těžké ZS. Jedná se o autosomálně recesivní nemoc, ZS u těchto pacientů je s největší pravděpodobností stabilní, bez zhoršení i po 50. roce věku. *STRC* vázaná ZS je druhá nejčastější geneticky podmíněná ZS po ZS způsobené patogen-

ními variantami genu *GJB2*. Existence *STRC* pseudogenu, který je z 98 % homologní s hlavním *STRC* genem, znesnadňuje interpretaci sekvenčních výsledků. Nástup příznaků je obvykle mezi 0–18 lety, nejvíce však v časném dětství. V genu se často vyskytují delece, výskyt delecí *STRC* byl v předchozích publikacích odhadnut na 1 až 5 % v populaci neslyšících. Tyto delece se vyskytují samostatně, nebo bývají součástí tzv. „deafness-infertility“ syndromu (MIM: 611102).

V PRENETu jsme popsali dva případy, syna (H1) a jeho otce (H2), s pozdním nástupem ZS. ZS se projevila u obou pacientů během dospívání a oba měli středně těžkou senzori-neurální ztrátu sluchu. Probandem č. 1 (H1) byl 51letý Čech, který v 15 letech zaznamenal postupné zhoršování sluchu a začal používat naslouchátka. H1 nebyl léčen pro žádné jiné zdravotní problémy. Klinické ORL vyšetření nezjistilo žádné další abnormality. H1 má zdravého, slyšícího bratra.

Jeho otec (H2) byl 76letý Čech, který také trpěl sluchovým postižením od střední školy. Byl přerušovaně léčen naslouchátky. H2 byl poprvé vyšetřen na spolupracujícím ORL oddělení v 59 letech pro zhoršení sluchu a tinnitus. H2 byl léčen vazodilatačními látkami a vitamíny, což jeho tinnitus zlepšilo. Klinické ORL vyšetření bylo bez jakýchkoliv abnormalit. V molekulárně genetické analýze rovněž figuroval zdravý slyšící bratr od H1.

Vzorky žilní krve H1, H2 a slyšícího bratra H1 byly odebrány z periferní žíly a byla extrahována genomová DNA. Bylo použito vícero metod molekulárně genetické laboratorní dia-

agnostiky: MLPA P461, panelové masivní paralelní sekvenování (MPS), MPS – klinický exom a klasické Sangerovo sekvenování. Všechny nálezy byly ověřovány i u zdravého bratra H1.

V minulosti byly u pacientů H1 a H2 standardním Sangerovým sekvenováním všech exonů vyloučeny patogenní varianty v *GJB2* genu. My jsme iniciálně pomocí MLPA detekovali heterozygotní delecii genu *STRC* u H1 i H2. U slyšícího bratra H1 nebyla delecce detekována. Vzhledem k tomu, že hluchota související s *STRC* je autozomálně recesivní porucha a existuje relativně vysoká frekvence (cca 2,6 %) heterozygotů jak u pacientů se ztrátou sluchu, tak u zdravých kontrol, iniciálně jsme zastávali názor, že je vysoce nepravděpodobné, že by se tato delecce podílela na ztrátě sluchu našich pacientů, protože níže popsané MPS žádnou druhou patogenní variantu v genu *STRC* nezachytilo (*STRC* byl na panelu vyšetřen).

Pomocí MPS jsme panelem detekovali heterozygotní variantu NM_001199107.1: c.448G>A p. Glu150Lys genu *TBC1D24* u otce i syna. Varianta byla dříve hlášena v databázi ClinVar jako varianta nejasného významu. V dostupné literatuře není v současné době popsána. Tato varianta nebyla nalezena cílenou Sangerovou sekvenací analýzou u zdravého bratra H1 s normálním sluchem. Na základě klinických dat a segregací analýzy jsme měli silné podezření, že varianta je potenciálně kauzální pro rozvoj ZS u našich pacientů.

Vzhledem k přece jen ne úplně jisté kauzalitě této varianty bylo následně provedeno i exomové sekvenování u H1 a H2. To k našemu překvapení prokázalo u H1 pravděpodobně patogenní variantu typu indel NM_153700.2(*STRC*):c.4917_4918delinsCT p.(Leu1640Phe). Retrospektivní analýzou dat byl tento indel prokázán i v původním NGS panelu, kde však nebyl softwarem reportován, nejspíše z důvo-

du, že se nachází v pozici vedle druhého, benigního indelu. Analýza indelové varianty u zdravého bratra H1 a u H2 tuto variantu neprokázala.

U H2 předpokládáme kauzalitu varianty v genu *TBC1D24*. U H1 předpokládáme ZS pravděpodobně založenou na souhře varianty v genu *TBC1D24* a dvou variant v genu *STRC*. Dvě varianty v genu *STRC* by samy o sobě stačily na vyvolání ZS. Gen *TBC1D24* byl již dříve spojován s různými formami genetických forem ZS. Publikace o korelacích genotypu a fenotypu *TBC1D24* ZS však stále chybí, a proto věříme, že údaje od našich pacientů přispějí k porozumění *TBC1D24* ZS.

Oba pacienti měli izolovanou ztrátu sluchu, tj. bez dalších souvisejících zdravotních problémů. Jejich ZS začala v jejich dospívání a byla středně závažná u obou pacientů. U H2 ZS progredovala do hraničně těžké poruchy. Taková hloubka ani progresse ZS není pro *STRC* ZS typická. Kdyby nebylo atypické konstelace dvou indel variant v genu *STRC*, byla by u H1 zachycena složená heterozygocie v genu *STRC* již iniciálním panelovým MPS a MLPA vyšetřením. V našem případě proběhla diagnostika v atypickém pořadí, a vzhledem k tomu, že klinický obraz není obvyklý pro ZS způsobenou pouze patogenními variantami v *STRC*, předpokládáme u H1 souhru obou genů *STRC* a *TBC1D24*. Tento případ dále demonstruje důležitost celoexomového sekvenování, jelikož panelové sekvenování iniciálně selhalo v zachycení indel varianty v genu *STRC*.

Oba pacienti používali naslouchadla s vynikajícími výsledky. Progrese ztráty sluchu u H2 může nakonec splňovat kritéria pro kochleární implantát. Naše pozorování jsou v souladu s publikovanými případy o *TBC1D24* ZS, tj. při diagnóze mají pacienti různý stupeň závažnosti ZS a všichni autoři uvádí progresivní průběh onemocnění. Tento gen zasluhuje další výzkum.



TIPY A TRIKY NA ZDRAVÝ ŽIVOTNÍ STYL

JAKÝ PŘÍNOS MAJÍ PRO NAŠE TĚLO POLYFENOLY?

Polyfenoly jsou známé pro své prospěšné účinky na zdraví, včetně podpory kardiovaskulárního zdraví, zlepšení kognitivních funkcí a protizánětlivých vlastností. Kromě toho mají značný přínos pro střevní mikrobiom, kde podporují růst prospěšných bakterií, zatímco zároveň vykazují antimikrobiální vlastnosti, které inhibují růst patogenních a škodlivých mikroorganismů.

Polyfenoly se hojně vyskytují v ovoci, jako jsou jablka, borůvky a hrozny, a také v zelenině, například v cibuli, brokolici a paprice. Další zdroje zahrnují ořechy, kávu, tmavou čokoládu a olivový olej, který je známý svými blahodárnými účinky na zdraví. Při výběru potravin je klíčové dbát na jejich kvalitu; například u čokolády a olivového oleje může být rozdíl v obsahu polyfenolů až desetinásobný, což zdůrazňuje význam volby kvalitních potravin pro maximální nutriční přínos.

- ✓ DBEJTE NA TO, ABYSTE JEDLI RŮZNORODOU BAREVNOU STRAVU
- ✓ KUPUJTE KVALITNÍ POTRAVINY NEJLÉPE Z LOKÁLNÍCH ZDROJŮ NEBO V BIO KVALITĚ
- ✓ ZAŘAĎTE DO STRAVY OŘECHY A FERMENTOVANÉ POTRAVINY

NEJEDNÁ SE O LÉKAŘSKOU RADU A NEMUSÍ BÝT APLIKOVATELNÁ NA KAŽDÉHO. ZMĚNU V ŽIVOTNÍM STYLU VŽDY KONZULTUJTE SE SVÝM OŠETŘUJÍCÍM LÉKAŘEM.

zdroj: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2835915/>

PRO VAŠE POBAVENÍ

KŘÍŽOVKA

... JSOU LÁTKY NEBO FAKTORY, KTERÉ ZVÝŠUJÍ
PRAVDĚPODOBNOST VZNIKU MUTACÍ.

POMŮCKA: ALMA MATER, BOGA, LAY, MIA, TARA	ZNAČKA RUSKÝCH TAHAČŮ	ULICE SLOVENSKY	STAV BEZ SVĚTLA	CHEM. ZN. RADIA		ORCHESTR	NABĚHNOUT	POLSKÝ BÁSNÍK S. J. ???	ARTUR DOMÁCKY
MOTOROVÉ PLAVIDLO S PLACHTOU					KRUHY				
					TAJENKA				
OZNAČENÍ UNIVERZITY									
JMÉNO HEREČKY FARROWOVÉ				ZHOTOVIT V PECI					
				NEPATRNÝ OBNOS					
ATLETICKÝ KLUB ANGL. ZKR.			TÁTA					ŘIDIČ TRUCKU	STÁT V USA
			POSTIŽENÝ ČLOVĚK						
OPATŘITI OBALEM									
	MANŽELKA SYNA	RUMUNSKÉ SÍDLO					ROZHLAS. NOV. ZKR.		
		ČES. BÁSNÍK JIRÍ ???					PRVNÍ TŘÍDA GYMNÁZIA		
ODVÁŽNĚ						ZÁKLADNÍ INSTINKT			
						PRACOVAT S PLUHEM			
ČÁST KOŘENOVÉ ZELENINY				VODNÍ SELMY					
				POLOŽIT ANGLICKY					
ZNAČKA AMPÉR- HODINY			DRUH POEZIE						
			INIC. HERCE DEJDARA						
BÝVALÝ PODNIK V PARDU- BICÍCH					KONEC MODLITBY				
JIHO- AMERICKÉ POHOŘÍ					CIZÍ ŽENSKÉ JMÉNO				



GHC Genetics, s.r.o.

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

REGIONÁLNÍ OBCHODNÍ ZASTOUPENÍ

Zuzana Červenková

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

Petr Janíček

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

Zdeněk Krejčí

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

David Šeptun, Dis.

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

Martin Vavřinec, Dis.

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

Helena Morysová

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

Michaela Ludvíková

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

Romana Krátká

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



SEXUÁLNÍ ZDRAVÍ

ZAČÍNÁ PREVENCÍ.

OTESTUJTE SE NA STD.



ŠPIČKOVÍ
LÉKAŘI



OSOBNÍ
PŘÍSTUP



PRÉMIOVÁ
PÉČE



RYCHLÉ
OBJEDNÁNÍ



+420 466 611 203



info@prenet.cz



Masarykovo náměstí 2667, Pardubice