

# GHC GENETICS

MAGAZÍN PRO LÉKAŘE

04-2023

## Klinický exom v prenatální diagnostice

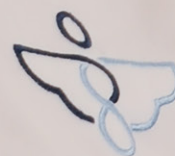
Co je de novo mutace?  
str. 8-9



## MUDr. VIKTOR TOMEK

Vrozené srdeční vady umíme zjistit ještě před narozením a téměř všechny dokážeme léčit

str. 6-7



PRENET



ghcgenetics.cz

# SEXUÁLNĚ PŘENOSNÉ CHOROBY

NABÍZÍME BALÍČEK TESTŮ  
NA NEJČASTĚJŠÍ POHLAVNÍ NEMOCI



**Test STD STANDARD** zahrnuje vyšetření *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* (kapavka), *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*.

**Vzorek pro analýzu se získává stěrem.**

**Výsledky vyhodnocujeme do 3–5 pracovních dnů.**



Bezplatná linka  
+420 800 390 390



Napište nám  
info@ghcgenetics.cz



Ambulance  
V Holešovičkách 1156/29, Praha 8

## OBSAH

### 4

**Rozhovor se zaměstnanci**

Pavλίna Nebeská, Ondřej Řepík

### 6

**Vrozené srdeční vady umíme  
zjistit již před narozením**

MUDr. Viktor Tomek, Ph.D.

### 8

**Klinický exom v prenatalní  
diagnostice**

MUDr. Věra Hůrková

### 10

**Česká asociace pro vzácná  
onemocnění navázala spolupráci  
s GHC Genetics**

Bc. Anna Arellanesová

### 16

**Farmakogenetika  
v chemoterapii solidních nádorů**

Mgr. Hana Sládková Kavínová

### 19

**Zajímavosti**

## REDAKCE

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

Redakci tvoří:

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



## Úvodní slovo

Vážení kolegové a partneři,

rok se s rokem sešel a my Vám přinášíme poslední letošní číslo magazínu zaměřeného na genetiku a informace s ní spojené. I přes dramatické změny, které se odehrávají ve společnosti, pevně věříme, že Váš rok byl klidný a přinesl Vám mnoho pěkných chvil, ať už v profesním, nebo soukromém životě.

Genetika je velmi dynamický obor, který zasahuje prakticky do všech medicínských oborů. A my Vám v tomto čísle přiblížíme některé z nich. Problematiku prenatalní kardiologie představí vedoucí lékař echokardiografie a prenatalní kardiologie Dětského kardiocentra FN Motol MUDr. Viktor Tomek, Ph.D. Neméně zajímavé bude téma věnované klinickému exomu, které nastíní MUDr. Věra Hůrková.

Naše kolegyně Mgr. Hana Kavínová Sládková se bude věnovat chemoterapii 5-fluorouracilu (5-FU) a vlivu genetiky na jeho dávkování.

Během letošního léta naše společnost navázala spolupráci s Českou asociací pro vzácná onemocnění. O vlivu genetiky, sdílení informací a o nových diagnostických metodách a léčebných postupech bude i toto číslo.

Dovolte, abych Vám za celý tým GHC Genetics popřála před nadcházejícími Vánoce mnoho klidu a pohody. Zároveň Vám chci poděkovat za spolupráci a čas, který nám věnujete po odborné stránce. Zpětné informace, které od Vás dostáváme, jsou pro nás velmi cenné a důležité. Na jejich základě můžeme prohlubovat odbornost, profesionalitu a zlepšovat servis, který je s tím spjatý.

Během následujícího roku se na Vás budeme těšit na kongresech, obchodních schůzkách i přátelských setkáních, jež jistě přinesou mnoho nových témat a námětů k diskuzím.

S úctou

**Zuzana Červenková,**  
obchodní ředitelka pro ČR  
GHC Genetics  
*Jsmo Váš partner pro genetiku.*



# Rozhovor se zaměstnanci

Pavla Nebeská, Ondřej Řepík

Baví mě pestrost činností, kterou tato pozice nabízí.

## JAK DLOUHO PRACUJETE PRO GHC GENETICS?

**O:** Ve společnosti GHC Genetics pracuji třetím rokem, původně jsem měl na starosti covid odběrová místa a od února letošního roku jsem součástí obchodního oddělení. Ačkoliv byla předchozí pozice zajímavá a plná nezapomenutelných zkušeností a zážitků, je toto pro mě příjemná a vítaná změna a zároveň nová výzva, takže nad nabídkou jsem nemusel absolutně přemýšlet a s radostí ji přijal.

**P:** Pracuji ve firmě od července roku 2018, vlastně je to přesně pět let, co jsem byla na pohovoru. Dostala jsem test, který se skládal jak z vědomostní části, tak simulace situací, které mohou v zaměstnání nastat a jak bych je řešila. Poté jsem šla s paní ředitelkou Červenkovou do kanceláře za panem ředitelem a zde probíhal pohovor mezi 6ti očima. Na ten den nikdy nezapomenu a na to, co mi pan ředitel kladl na srdce, jak moc je důležité na této pozici být důsledný a nedělat chyby, zvláště při zpracovávání kvartálních výsledků a vše, co se k této tématice váže.

## CO VŠE JE NÁPLNÍ VAŠÍ PRÁCE A JAK VYPADÁ VÁŠ BĚŽNÝ DEN V PRÁCI?

**O:** Jsme plnou podporou pro naši obchodní ředitelku a celý obchodní tým, vypracováváme obchodní statistiky, úzce spolupracujeme s marketingovým oddělením a zajišťujeme koordinaci svozů a servis pro zdravotnická zařízení. Také zařizujeme účast na významných seminářích a odborných kongresech.

Každý den je úplně jiný a snažíme se si s kolegyní role rozdělit tak, aby každá z povinností byla prioritou a my měli klid na další a další, ne vždy je to samozřejmě úplně možné.

**P:** Má hlavní náplň práce je podpora obchodního týmu a obchodní ředitelky společnosti, komunikace se spolupracujícími lékaři, koordinace svozů spolu s kolegou Ondřejem, s marketingovým oddělením vytváříme propagační materiály a žádanky pro vyšetření. Zajišťuji také účast na odborných kongresech a každé tři měsíce zpracovávám kvartální výsledky.

## S KÝM V RÁMCI FIRMY NEJVÍCE SPOLUPRACUJETE?

**O:** V první řadě samozřejmě s kolegyní Pavlou Nebeskou, která má můj obrovský obdiv za to, s jakým klidem a nadhledem veškeré úkoly a povinnosti zvládá. Dále jsme v každodenním kontaktu s obchodní ředitelkou, paní Zuzanou Červenkovou a našimi obchodními manažery, kterým vytváříme maximální komfort pro zjednodušení jejich náročné práce a také se svozovými pracovníky, které podle potřeb koordinujeme na daná místa. S marketingovým týmem se například podílíme na podobě propagačních materiálů či žadanek pro lékařská vyšetření a jsme samozřejmě v častém kontaktu také s naší laboratoří, která nám je vždy nápomocna s jakýmkoliv dotazem.

**P:** Nejvíce jsme v kontaktu s mým kolegou Ondřejem, celým obchodním týmem a obchodní ředitelkou společnosti, komunikace se svozovými pracovníky. Dále na denní bázi komunikujeme také s marketingovým oddělením.

## CO VÁS NA TÉTO PRÁCI NEJVÍCE BAVÍ?

**O:** Ze všeho nejvíc bych vyzdvihl firemní kulturu, což osobně považuji za jeden z nejdůležitějších faktorů, díky které je práce zároveň i prostředím, ve kterém se cítíte absolutně přirozeně a komfortně. Baví mě pestrost činností, která tato pozice nabízí a zároveň i prostor pro vlastní kreativitu a nápady. Přidanou hodnotou je pro mě rozhodně skutečnost, že se díky této profesi mohu dostat ke skutečným profesionálům a inspirativním lidem.

**P:** Nejvíce mě baví ta různorodost, jak jsem již zmínila, tak každý den je jiný, není to žádná nuda. Ráda komunikuji s dodavateli, zařizuji tisky marketingových materiálů, vybírám vánoční dárky pro klienty. Je toho

mnohem více, ale celkově mě má práce velice baví a naplňuje. A to jsem si vždy říkala, že nechápu, jak může někdo pracovat v kanceláři.

## JAKÉ NEJVĚTŠÍ VÝZVĚ V RÁMCI SVÉ PRÁCE ČASTO ČELÍTE?

**O:** Výzvou můžou být i zdánlivé drobnosti, které ve finále může pomoci k požadovanému výsledku, takže je potřeba ke všemu přistupovat jako k tomu nejpodstatnějšímu.

**P:** Výzvou je pro mě vždy zpracovávání kvartálních výsledků, je to práce, ve které není prostor na chyby a zpracování zabere minimálně 2 týdny. V těchto dvou týdnech směřuje veškerá má energie na správné zpracování a vyhodnocení kvartálních výsledků, které pak s celým obchodním týmem diskutujeme na pravidelných poradách.

## BEZ ČEHO SE NA SVÉ POZICI NEOBEJDETE?

**O:** Rozhodně bych se neobešel bez notebooku, telefonu, nabíječky a diáře. Bez excelu si práci představit nedokážu a o kontingenčních tabulkách už se mi nejednou zdálo.

**P:** Na své pozici se neobejdu bez počítače a potřebných programů pro vykonávání svěřených úkolů. Pracuji v programech, jako jsou například Microsoft Word, Excel, Outlook, Galen, OpenLims. Dále nepostradatelnou součástí mé výbavy je mobilní telefon, na kterém jsem stále k dispozici.

## BAVÍ VÁS PRÁCE V KOLEKTIVU, NEBO JSTE SPÍŠE INDIVIDUALISTA?

**O:** Jsem odmala i díky sportu týmový hráč, takže práce v kolektivu je pro mě naprosto běžná a pro dosažení perfektního souladu je ten správný kolektiv nezbytnou součástí. Tím, že si v týmu dokážeme vycházet ve všem vstřícně dostáváte pocit, že na všem pracujeme prakticky společně.

**P:** Já jsem určitě člověk, který rád pracuje v týmu a vždy jsem v týmu pracovala v předchozích zaměstnáních. Jsou ale úkoly, kdy jsem ráda jen sama s počítačem, otevírám si tabulku čokolády a ani nedutám.

## JE NĚCO, CO BYSTE RÁD(A) VE SVÉ PRÁCI ZMĚNIL(A)?

**O:** Je určitě fajn mít pocit z dobře odvedené práce, ale zároveň je vždy prostor ke zlepšení a neustálé-

mu vzdělávání se. Proto je vždy dobré si najít čas a společně se zamyslet nad případnými změnami nebo zefektivněním již zavedeného. Troufnu si říci, že se nám s kolegy vždy daří najít společnou řeč, a to je něco, díky čemuž se do práce vracím s dobrou náladou.

**P:** Ráda bych dokázala kvartální výsledky zpracovat za 1 den, ale to si myslím, že je nemožné vzhledem k náročnosti zpracování dat. Ale třeba se brzy objeví nějaký zázračný program, který to udělá za nás – to by bylo super.

## CO DĚLÁTE VE VOLNÉM ČASE?

**O:** Ve volném čase se snažím být co neaktivnější, stále se ještě alespoň okrajově věnuji fotbalu, chodím běhat, s partnerkou rádi cestujeme, kde ideální jsou pro nás prodloužené víkendy v zahraničí nebo po Čechách.

**P:** Ve volném čase jsem ráda se svou rodinou, mám dvě malé děti (syn 19 měsíců a dcera 4 roky) starám se o domácnost. Snažíme se vymýšlet různé výlety, které by děti bavily. Pokud zbyde prostor opravdu jen pro mě, tak se zavřu do své dílny a šiju. Mojí vášní je vyhledávání potištěných látek a vytváření oblečení pro děti a miminka, které šiju pod svojí malou značkou MIMI HEAVEN.





# Vrozené srdeční vady umíme zjistit již před narozením

MUDr. Viktor Tomek, PRENET

Baví mě komunikace s malými dětskými pacienty. Raduji se z toho, když se uzdravují.

## PANE DOKTORE, CO VÁS V ROCE 1997 PŘIVEDLO DO DĚTSKÉHO KARDIOCENTRA VE FN MOTOL?

Po promoci jsem začal na dětském oddělení v Náchodě. Asi po třech měsících mi došlo, že takovou medicínu dělat nechci, a přes konkurz jsem měl nastoupit na tehdejší 1. dětskou kliniku ve FN Motol. Potřeboval jsem ale dvě doporučení: jedno mi s radostí napsal primář z Náchoda – zřejmě měl za to, že Náchod neztratí a Praha nezíská – a o druhé jsem požádal primáře Dětského kardiocentra. Ten mě znal, protože jsem tam chodil pracovat na JIP v době studia. Místo doporučení mi navrhl, abych šel do Dětského kardiocentra, protože pediatrie je proti tomu málo akční. A na to jsem slyšel. Měl samozřejmě pravdu, bylo to velmi akční, i když začátky byly dost náročné.

## CO PRO VÁS BYLO ROZHODUJÍCÍ, KDYŽ JSTE ZVAŽOVAL MOŽNOST PŮSOBNÍ V PRENETU?

Byla to kombinace mnoha faktorů. Hodně mi leží na srdci správná organizace prenatální péče v ČR. Pan ředitel Michalovský mě oslovil, zda nevím o někom, kdo by ve východních Čechách dělal prenatální kardiologii. O dětské kardiologii, kteří se věnují prenatálnímu vyšetřování, je celkem nouze a uvědomil jsem si, že nikdo takový v této lokalitě skutečně není. Jelikož mě prenatální vyšetřování baví a Pardubice umožňují přijatelné dojíždění vlakem, tak jsem si řekl, že se toho chopím sám. A uvidíme, jak se prenatální kardiologie v PRENETU ujme. Navíc musím jít trochu s dobou. Pořád se říká, jak se mají diverzifikovat různá portfolia, tak proč nemít různá angažmá. Cítím však loajalitu k FN v Motole a Dětskému kardiocentru. V Motole mám ale činnost jinou - dominantně dětské pacienty a vyložené patologické plody. Tak to nijak nekoliduje.

## ČESKÁ REPUBLIKA JE JEDNOU ZE ZEMÍ S NEJVYŠŠÍM ZÁCHYTEM SRDEČNÍCH VAD JIŽ V PRENATÁLNÍM STADIU A NÁSLEDNÁ PÉČE SE DLOUHODOBĚ ŘADÍ K NEJLEPŠÍM NA SVĚTĚ. CO JE PODLE VÁS KLÍČEM K TOMUTO ÚSPĚCHU?

Prenatální péče byla od začátku dobře organizovaná. Vždy bylo jasné, co má být při screeningovém vyšetření viděno a kam těhotnou s podezřením na srdeční vadu odeslat. Velmi pomohl vznik screeningových center, ať již ve fakultních nemocnicích, anebo soukromých. A zřetelná snaha mnoha lidí dělat fetální diagnostiku co nejlépe. Asi máme i štěstí, že zřejmě nikdo ze státní správy nezačal fetální diagnostiku významněji organizovat – to by nastal chaos, tak jako v mnoha jiných státech organizovaných oblastech. Ale absolutně idylické to též není, ne všechny snahy ve fetální diagnostice vnímám jako správné.

Péče o děti se srdeční vadou je centralizovaná, máme jediné dětské kardiocentrum pro celou ČR. Přinejmenším výsledky operační mortality a komplexity vad jsou mezinárodně srovnávány a naše pracoviště patří v těchto jasných číslech mezi ta nejlepší. Dětské kardiocentrum v Motole bylo založeno v roce 1977 a od začátku těžilo z výborné organizace, nadšení mnoha lidí a charizmatu nestora dětské kardiologie prof. Šamánka. A ten má stále zdatné pokračovatele.

## V JAKÉ FÁZI TĚHOTENSTVÍ DOKÁŽE PRENATÁLNÍ KARDIOLOGIE ODHALIT VROZENÉ SRDEČNÍ VADY?

Odhalit se dají již od 14. týdne. Ale přesnou diagnózu je obvykle možné stanovit tak okolo 16. týdne, někdy i později. Přesná diagnóza je nutnou podmínkou správného informování rodičů o prognóze jejich dítěte.

## VROZENÉ SRDEČNÍ VADY PATŘÍ MEZI NEJČASTĚJŠÍ VROZENÉ ANOMÁLIE V POPULACI. S JAKÝMI SRDEČNÍMI PROBLÉMY U DĚTÍ SE SETKÁVÁTE VE SVÉ PRAXI?

Nejčastější srdeční vadou je defekt v komorové přepážce – a tedy i těchto pacientů je nejvíce. Ale

častěji se setkávám s těmi složitějšími vadami dětí, které potřebují opakované intervence, delší a složitější léčbu.

## CO ZNAMENÁ KRITICKÁ SRDEČNÍ VADA A JAK JE V TOMTO PŘÍPADĚ DŮLEŽITÁ VČASNÁ DIAGNOSTIKA?

Kritickou rozumíme takovou srdeční vadu, která po porodu ohrožuje dítě na životě a vyžaduje neodkladnou léčbu. A včasná diagnóza má významný vliv na prognózu. Když se kritická vada fetálně nepozná, může být odhalena po narození až na základě srdečního selhání a těžkého stavu novorozence. A bylo prokázáno, že iniciálně špatný zdravotní stav pacienta významně zhoršuje výsledky léčby. Což je škoda, protože neléčitelná srdeční vada v dnešní době prakticky neexistuje.

## JAKOU ROLI U TĚCHTO ONEMOCNĚNÍ HRAJE GENETIKA?

To úplně přesně nevíme. U cca 10–20 % srdečních vad se genetická podstata prokáže. Když dnes genetickou etiologii nevíme, neznamená to, že genetika roli nehraje. Zřejmě k srdeční vadě převážně dochází tak, že geneticky vnímavý jedinec je vystaven faktorům, které vznik vady indukují.

## POKUD VSV NENÍ ROZPOZNÁNA PŘED PROPUŠTĚNÍM Z NOVOROZENECKÉHO ODDĚLENÍ, JAKÉ PŘÍZNAKY BY MOHLY RODIČE DÍTĚTE UPOZORNIT NA ONEMOCNĚNÍ SRDCE?

Těch je celá řada. Některé jsou málo nápadné, jiné naopak velmi výrazné. Rodiče by mělo varovat například zrychlené nebo ztížené dýchání dítěte, časté pauzy při kojení, nezájem o jídlo, změna prokrvení a barvy kůže nebo celková ochablost dítěte. Takový chronický a občas přehlížený příznak je neprospívání dítěte, tj. pomalý růst a malý váhový přírůstek.

## JAKÝ JE VÁŠ POHLED NA DALŠÍ VÝVOJ V OBLASTI DĚTSKÉ KARDIOLOGIE?

Jsem velmi zvědavý na postupný průnik stále se zdokonalující umělé inteligence. Reálně si dokážu představit, že zkvalitní a zpřesní diagnostiku tím, že výrazně omezí chybující lidský faktor. AI v okamžiku porovná obrovské množství nálezů, čímž trumfne nedostatečnou zkušenost lékaře. Je jí lhostejné, jestli jsou 3 hodiny ráno, nebude zapomínat, podléhat náladám. Obdobně vyhodnotí správnou léčbu. Těžko se jí bude, zejména bez zkušenosti, konkurovat. Nakonec se pacient vyšetří

sám, prenatální diagnózu si možná uděláte v automatickém ultrazvuku.

Co bychom uvítali, je trvale fungující umělé srdce. Dnes existující mechanické srdeční podpory nefungující srdce dokážou nahradit a dají šanci zvládnout kritický stav srdečního selhání, následně umožní mnoho měsíců čekání na transplantaci. Už to je obrovský pokrok, zachránily nám mnoho pacientů. Ale dlouhodobě se bez srdeční transplantace neobejdeme.

Věřím, že i genové inženýrství pomůže. Představa, že budeme mít k dispozici nově vytvořenou tělu vlastní chlopeň, nebo dokonce myokard, je velmi lákavá.

## MŮŽETE NÁM SDĚLIT NĚJAKÝ INSPIRATIVNÍ MOMENT NEBO PŘÍBĚH Z VAŠÍ PRAXE, KTERÝ VÁS MOTIVOVAL POKRAČOVAT V TĚTO NÁROČNÉ DISCIPLÍNĚ?

Mám dojem, že jsem si díky práci v Dětském kardiocentru zvykl, že „nemožné ihned, zázraky na počkání“. Obtižně se hledá nějaký jeden inspirativní moment. Někdy si ale říkám, že bych si už mohl usnadnit život, odejít do soukromé ordinace a věnovat se ambulantně dětské a prenatální kardiologii. To bych si pomohl časově, finančně a měl podstatně jednodušší pacienty. Práce v Dětském kardiocentru připomíná rozhodnutí cestovatele zvolit si delší a zároveň horší trasu nějaké cesty. Taky to logicky nedává smysl. Ale inspirací je každodenní vědomí, že můj malý příspěvek někomu vylepšil zdraví nebo i pomohl zachránit život a dal novou naději. Neříkám, že ambulantní činnost nemá svůj význam – ale já mám tu cestu jinou. Alespoň teď. A doufám, že nepřijdou nějaké neinspirativní momenty, které by mě motivovaly v této náročné disciplíně dále nepokračovat. Uvidíme.

## CO VÁS NA PRÁCI DĚTSKÉHO KARDIOLOGA BAVÍ NEJVÍC?

Baví mě komunikace s malými dětskými pacienty, raduji se z toho, když se uzdravují. Baví mě vyšetřovat ultrazvukem, těší mě zvláště situace, kdy ultrazvukové vyšetření je tím momentem, který vede k určení diagnózy a ke stanovení léčebné strategie. Baví mě vyšetřovat těhotné. Stále mě fascinuje, kolik ultrazvuk přináší informací o plodu, jeho zdraví a případných problémech. Těší mě, že jsou naše diagnózy téměř vždy natolik přesné, že podle fetálních vyšetření víme, v jakém stavu se dítě narodí, kdy bude potřebovat jaký zákrok a jakou má prognózu.

## ČEMU SE VĚNUJETE VE VOLNÉM ČASE?

Relaxuji u klavíru nebo při sportu. Hrával jsem squash, ale postupně se míčky nějak zrychlovaly, tak jsem přesedlal na badminton. A běhám, specializuji se na krátké tratě v pomalém tempu.



## Klinický exom v prenatální diagnostice

MUDr. Věra Hůrková

Klinický exom (CES) je metoda laboratorní diagnostiky vhodná pro prenatální i postnatální diagnostiku, a to především v případech, kdy máme jasný fenotyp, u kterého předpokládáme genetickou etiologii. Vyšetření může indikovat pouze klinický genetik s odborností 208.

Častou příčinou geneticky podmíněných prenatálně diagnostikovaných genetických onemocnění jsou tzv. de novo mutace. Jde o náhodně vzniklé chyby při prepisu DNA v zárodečných buňkách zdravého rodiče (spermii nebo vajíčku), případně k nim může dojít v raném embryonálním stadiu vývoje plodu. V takovém případě je pak riziko opakování v další graviditě velmi nízké.

Dalším důležitým mechanismem jsou autozomálně recesivně dědičná onemocnění, kdy oba rodiče jsou zdravými přenašeči a riziko opakování v další graviditě je 25 %, a X vázaná onemocnění, kdy žena může být zdravou přenašečkou a vada se objeví při přenosu mutovaného genu na plod mužského pohlaví.

V rámci analýzy klinického exomu dokážeme odhalit de novo mutace, autozomálně recesivní onemocnění i onemocnění s X recesivním typem dědičnosti.

Znalost molekulárně genetické podstaty onemocnění nám umožňuje stanovit riziko opakování v dalším těhotenství a nabídnout páru možnost prenatální diagnostiky nebo preimplantačního genetického testování v rámci metod asistované reprodukce.

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

Vyšetření exomu zahrnuje trio analýzu (postižený jedinec/plod a oba rodiče), která nám pomáhá identifikovat kauzální varianty a k filtraci získaných dat se používají též HPO kritéria dle fenotypu postiženého jedince/plodu.

Získaná sekvenční data jsou analyzována softwarem Sophia DDM. Potenciálně kauzální varianty ověřujeme Sangerovou sekvenací a, pokud lze, i segregací analýzou v rodině.

Omezením při analýze klinického exomu v prenatální diagnostice je především množství a kvalita genetického materiálu, který je pro analýzu k dispozici. S tímto problémem jsme se potýkali také v rámci genetické diagnostiky příčiny postižení plodu v následující kazuistice. Naštěstí díky spolupráci s oddělením patologie Uherskohradištské nemocnice a.s. a také kreativnímu nasazení molekulárních genetiků v laboratoři GHC Genetics, s.r.o., se podařilo diagnózu u plodu odhalit.

### KAZUISTIKA

Ke kombinovanému screeningu I. trimestru se na pracoviště PREDIKO, s.r.o., dostavila v 12+1 t.g. těhotná 29letá žena. Ona i její partner byli zcela zdraví, nepřibuzní a v rodině nebyla žádná významnější genetická zátěž.

Kombinovaný screening na základní chromozomální vady byl negativní, ale již v tomto týdnu těhotenství byla zřetelná patologie v oblasti mozečku, rozšířená 4. mozková komora a nedařilo se zobrazit intrakraniální translucenci.

Následná kontrola vývoje mozku plodu byla provedena v 13+6 t.g., kdy byla viditelná dilatace cisterna magna na 6 mm, hyperelorumismus (oči daleko od sebe) a bylo vysloveno podezření na Dandy-Walker abnormalitu. Byl již přítomen oligohydramnion (malé množství plodové vody). Placenta byla v nepříznivé poloze nízko vzadu za plodem a nebylo tak technicky možné provedení odběru choriových klků (CVS). Vzhledem k nepříznivému vývoji mozku plodu byl proveden časný odběr plodové vody (AMC). Analýza QF PCR neodhalila některou z nejčastějších chromozomálních vad a následně i karyotyp plodu byl fyziologický.

Při odběru časné AMC je v odebraném materiálu koncentrace DNA natolik nízká, že pro další genetickou

diagnostiku již nebyla žádná DNA plodu k dispozici a nebyla tak možná ani analýza arrayCGH na mikrodeleční/mikroduplikační syndromy.

Při kontrole v 15+1 t.g. byl zjištěn anhydramnion (prakticky nulové množství plodové vody) a potvrzena vada mozku plodu. Vzhledem k anhydramnionu bylo detailní UZ vyšetření plodu limitované a nebyl možný ani další odběr plodové vody. Prognóza pro plod byla vzhledem k anhydramnionu infaustní. Těhotná se tedy rozhodla v graviditě dál nepokračovat a gravidita byla ukončena. Jako příčina se zvažovala také možná infekční etiologie.

Z pitvy plodu provedené v Uherskohradištské nemocnici a.s. na oddělení patologie následně vyplynul překvapivý nále. Byly potvrzeny vývojové vady mozku plodu, které byly popsány při prenatálním UZ vyšetření – ageneze vermisse mozečku, dilatace 4. mozkové komory, ageneze corpus callosum. Byly ale nalezeny také zvětšené ledviny s mnohočetnými cystičkami – oboustranná polycystóza ledvin.

Nález oboustranné polycystózy ledvin byl odpovědní na oligo- a následný anhydramnion a kombinace vrozené vývojové vady mozku s polycystózou ledvin jednoznačně ukazovala na možnou monogenní příčinu. Bylo nutné začít pátrat po příčině vad u plodu. Problémem byla absence DNA plodu.

Na oddělení patologie Uherskohradištské nemocnice byla k dispozici tkáň plodu v parafinových bločcích. Z minulosti víme, že je možné z těchto preparátů DNA extrahovat a vyšetřit. Tyto analýzy jsou prováděny např. ze vzorků nádorů cíleně na konkrétní geny. Analýza je obtížná, protože naložením tkáně do formalínu a následně zalitím parafínem vede k fragmentaci DNA, a v tomto případě bylo nutné vyšetřit velké množství genů, abychom se dobrali ke konečné diagnóze.

Analýza byla tedy provedena z tkáně plodu a také ze vzorku DNA od obou rodičů a byla provedena jak analýza klinického exomu, tak celoexomové sekvenování (WES). Data se následně skládala dohromady.

Tímto složitým a časově náročným postupem se nakonec podařilo odhalit příčinu postižení plodu v genu *CEP290*, kde byla v DNA plodu zjištěna přítomnost dvou variant genu *CEP290* (NM\_025114) v trans pozici. První variantou byla patogenní varianta c.4962\_4963delTT (p.Glu1656AsnfsTer3, rs764309755) v heterozygotním stavu zděděná od matky a druhou



variantou byla pravděpodobně patogenní varianta c.1225delT (p.Ile409PhefsTer5, rs1287628446) zděděná od otce.

Gen *CEP290* je genem s autozomálně recesivním typem dědičnosti a kóduje centrozomální protein vyskytující se v různých typech buněk. Ačkoliv jeho funkce není zcela objasněna, studie naznačují, že má důležitou roli v centrozomech a řasinkách. Centrozomy se podílejí na buněčném dělení, sestavování mikrotubulů sloužících k transportu uvnitř buněk a udržování tvaru buňky. Řasinky (cilie) jsou výběžky na povrchu buněk sloužící k pohybu a podílejí se na přenosu chemických signálů. Jsou také nezbytné pro smyslové vnímání.

Bialelické patogenní varianty v genu *CEP290* jsou spojeny s několika závažnými autozomálně recesivními syndromy (Joubertův syndrom 5, Senior-Lokenův syndrom 6, Meckel syndrom 4, Bardet-Biedl syndrom 14). Tyto syndromy mají řadu příznaků, postihují mnoho částí těla a mezi pacienty se liší. Charakteristický je abnormální vývoj mozku (Dandy-Walker malformace – chybějící cerebelární vermisse, dilatace 4. mozkové komory, zvětšení zadní jámy mozkové), očí (retinální dystrofie, kolobom), ledvin (polycystické onemocnění, nefronoftiza), jater, kostry (polydaktylie) a hormonálního systému.

Fenotyp plodu odpovídal tomu, že jde o kauzální příčinu zjištěných vad. Vzhledem k tomu, že oba partneři byli zdravými přenašeči variant, bylo riziko opakování v další graviditě 25 %.

Partnerům byly výsledky vysvětleny a byla s nimi probrána možnost plánování další gravidity. Partneři se rozhodli pro další graviditu pomocí IVF cyklu s provedením preimplantačního genetického testování na toto monogenní onemocnění (PGT-M), kdy pomocí analýzy metodou karyomappingu budou vyřazena embrya, která by měla obě patogenní varianty, aby se naprosto minimalizovalo riziko opakování v dalším těhotenství.

V případě přirozeného otěhotnění je možné provedení invazivní prenatální diagnostiky (CVS/AMC) s případným ukončením gravidity při průkazu přítomnosti obou variant u plodu.

Vzhledem k tomu, že oba partneři byli zdravými přenašeči variant, bylo riziko opakování v další graviditě 25 %.



# Česká asociace pro vzácná onemocnění navázala spolupráci s GHC Genetics

Bc. Anna Arellanesová

## KDY VZNIKLA VAŠE ASOCIACE A CO JE JEJÍM POSLÁNÍM?

Je to více než deset let, co jsme se sešli s několika lidmi z patientských organizací, které zastupovaly různé vzácné diagnózy. Bavili jsme se o tom, že ačkoliv každý z nás zastupuje jinou diagnózu, řešíme velmi podobné problémy – opožděné stanovení diagnózy, nedostupnost odborníků i léků, obtíže v sociální oblasti. Příběhy lidí se zkrátka napříč diagnózami dost podobaly. A tak jsme si řekli, že bychom měli o zlepšení usilovat společně, a založili jsme asociaci.

Od začátku jsme si ovšem byli vědomi toho, že nejsme jen asociací patientských organizací, protože takové specifické organizace existují jen pro některé vzácné diagnózy. Je velice mnoho nemocí, pro které žádné patientské organizace nejsou a vlastně ani být nemohou, protože takových lidí je jen pár. Proto jsme od začátku byli otevření i jednotlivcům a máme status jak kolektivního člena – organizace, tak individuálního člena – jednotlivce. Právě tito lidé neměli do doby vzniku ČAVO vlastně žádné zastání.

Naším cílem je, aby lidé se vzácnými onemocněními i ti, kdo o ně pečují, mohli žít nejlépe, jak jim jejich zdravotní stav a současná medicína umožňují. Usilujeme o to, aby zdravotní i sociální systém byly pro lidi se vzácnými onemocněními uzpůsobeny, snažíme se, aby se o vzácných onemocněních více vědělo a aby byla brána v potaz při rozhodování o zdravotní i sociální péči.

## JAK JE V ČESKÉ REPUBLICE DEFINOVÁNO VZÁCNÉ ONEMOCNĚNÍ? LIDSKY ŘEČENO, KTERÉ JEŠTĚ VZÁCNÉ NENÍ A KTERÉ JIŽ ANO? A PROČ?

Je to celkem jednoduché: jako vzácná označujeme v celé Evropské unii ta onemocnění, která postihují méně než pět lidí z deseti tisíc. Je to samozřejmě uměle stanovená hranice, která vznikla diskusemi odborníků. Třeba v USA mají hranici pro vzácná

onemocnění stanovenou absolutně vzhledem k počtu obyvatel. Jde zkrátka o nemoci, které se vyskytují zřídka. A takových je hodně, víc než šest tisíc! Většinou jde o málo známé a málo probádané nemoci. Účinná kauzální léčba je dostupná jen pro malou část z nich, asi pro šest procent. Velkým problémem je už samo stanovení správné diagnózy: lékaři se s těmito nemocemi setkávají jen málokdy a stanovení diagnózy může trvat roky. Tím se ovšem snižuje šance na efektivní využití dostupných způsobů léčby.

Vzácná onemocnění jsou velice rozmanitá, pacienti a jejich rodiny se však často setkávají se společnými problémy, mimo jiné s nedostatkem informací o nemoci, nejasnou prognózou, dlouhou cestou k diagnóze, problémy s vyhledáním péče či problémy v oblasti vzdělávání nebo sociální podpory.

## JAK SE NA VÁS MOHOU LIDÉ OBRÁTIT A V ČEM VŠEM JIM DOKÁŽETE POMOCI?

Způsobů, jak se na nás mohou lidé obracet, je několik. Provozujeme například help linku, což je konzultační mail pro pacienty, jejich rodiny i lékaře primární péče. Spolupracujeme s týmem odborníků a spolu s nimi se snažíme nalézat odpovědi na otázky, s nimiž se na nás lidé obracejí. A jsou to otázky velice různorodé. Může jít o pomoc s vyhledáním odborníka na konkrétní diagnózu, pomoc v orientaci ve zdravotním nebo sociálním systému nebo třeba pomoc s vyhledáním rodiny s podobnou nebo stejnou diagnózou. Lékaři se na nás zase mohou obracet v případech, kdy se dostanou do nejasné situace, a my je propojíme se specializovanými odborníky. Mnoho lidí k nám přichází, protože se o nás dozvědí třeba od lékařů nebo jiných podpůrných organizací.

A ptáte-li se, jak jim dokážeme pomoci, je to velice různé. Sdružujeme lidi, kterým do života vstoupilo vzácné onemocnění, naše zkušenos-

ti se v mnohém podobají, mnohým jsme prošli, zkusili jsme řešit spoustu různých životních situací, vyzkoušeli jsme mnoho slepých uliček. Vyměňujeme si mezi sebou navzájem zkušenosti, podporujeme se. Zkrátka si pomáháme navzájem. To je jedna linie naší činnosti.

V té druhé se snažíme, aby s námi zdravotní a sociální systém počítal, aby byl uzpůsoben také pro lidi se vzácnými diagnózami. Ať už jde o organizaci péče, její centralizaci a specializaci, nebo třeba dostupnost přeshraniční péče, pokud v Čechách není odpovídající odborník. Takových témat je spousta. A my se snažíme na ně upozorňovat a ukazovat, jaké změny by bylo potřebné a účelné provést.

## KOLIK EVIDUJETE U NÁS OSOB SE VZÁCNÝM ONEMOCNĚNÍM? JAKOU ČÁST TVOŘÍ ONEMOCNĚNÍ GENETICKÁ?

Počet lidí se vzácným onemocněním je pro nás zatím velká neznámá. Sice máme pojem vzácného onemocnění dobře a přesně definovaný a uvedený v legislativě, ale v praxi vůbec není jasné, kolik lidí s nimi žije a léčí se s nimi. Je to dáno tím, že v současnosti používaná klasifikace nemocí (MKN ve verzi 10) není dostatečně podrobná a většina vzácných onemocnění spadá do kolonky „ostatní“. V sou-

časné době tedy není nikdo – ani zdravotní pojišťovny, které mají velice podrobná data o péči – schopen říct, kolik u nás je pacientů se vzácným onemocněním. To se snad s rozšířením MKN 11 a zavedením ORPHA kódů (klasifikace vzácných nemocí vytvořená a aktualizovaná konsorciem Orphanet) změní. Nicméně to bude ještě trvat.

Přesná čísla tedy nemáme a ještě nějaký čas mít nebudeme. Máme jen odhady, které říkají, že se vzácná onemocnění týkají asi 5 % populace. Jen u hrstky vzácných diagnóz máme data poměrně přesná, a to hlavně díky existujícímu novorozeneckému screeningu a s tím spojené cílené léčbě nebo díky velmi aktivní patientské organizaci, jež intenzivně spolupracuje s odborníky na dané onemocnění a má validní informace o počtu lidí, kteří jím trpí.



Počet lidí se vzácným onemocněním je pro nás zatím velká neznámá.

Nejčastěji nám chodí dotazy zaměřené na vyhledávání odpovídající péče.

Pokud jde o podíl genetických onemocnění, jde asi o tři čtvrtiny všech vzácných onemocnění. Ostatně s genetiky naše asociace spolupracuje od samého začátku a za mnohé jim vděčíme.

#### JAKÁ VZÁCNÁ ONEMOCNĚNÍ VNÍMÁTE JAKO NEJČASTĚJŠÍ V NÁVAZNOSTI NA KLIENTY, KTERÝM POMÁHÁTE?

Ta nejčastější vzácná onemocnění jsou vlastně hraničními případy. Existují pro ně často relativně silné pacientské organizace, víc se o nich ví u veřejnosti i mezi lékaři, a tím pádem se relativně snáze dostávají třeba k diagnóze. Nám jde o to, aby podporu našel každý, i kdyby byla jeho nemoc sebevzácnější.

#### CO OBECNĚ NEJVÍCE TRÁPÍ OSOBY SE VZÁCNÝM ONEMOCNĚNÍM Z HLEDISKA PÉČE, PODPORY STÁTU A PODOBNĚ?

Z hlediska péče jde například o stanovení diagnózy. Často nespecifické příznaky mnoha vzácných nemocí a nízké povědomí o těchto nemocech jsou příčiny komplikovaného stanovení diagnózy. Ale to není specifikum České republiky – v celoevropských

průzkumech dlouhodobě vychází průměrná doba ke stanovení diagnózy 5 let. To je velmi dlouhé období nejistoty.

Komplikovaná je také dostupnost péče. Je velice složité projít zdravotním systémem na to správné místo, kde člověku dokážou pomoci. Dlouho jsme usilovali o vznik sítě vysoce specializovaných center pro vzácná onemocnění. Nyní je zapotřebí, aby byly nastaveny standardy péče v nich a také, aby bylo nastaveno jejich fungování ve vztahu k ostatním úrovním zdravotní péče – tedy, aby se na jedné straně pacienti, kteří to potřebují, dostali k vysoce specializované péči snadno a včas a na druhé straně, aby tato centra nebyla přehlcena a nemusela řešit vše, co se týká daného pacienta, a byla schopna část péče, u níž je to možné, delegovat na lokální poskytovatele. K tomu se samozřejmě váže také problematika adekvátních úhrad za tuto vysoce specializovanou péči. A k úhradám se zase váže vykazování a kódování nemocí – a jsme zase na začátku, tedy, že potřebujeme vědět, kde se naši vzácní pacienti ve zdravotním systému nacházejí a kolik jich je.

Další kapitolou je sociální systém, který v mnoha ohledech s lidmi se vzácným onemocněním nepočítá a nejrůznější oblasti podpory jsou obtížně dostupné.

Ještě další kapitolou jsou služby na sociálně-zdravotním pomezí. Problémů a složitostí je tedy dost. My se snažíme postupovat od těch nejnaléhavějších. Proto jsme začínali u zdravotnictví a postupně se snažíme řešit také ostatní oblasti.

#### PROVOZUJETE HELP LINKU. S JAKÝMI DOTAZY SE NEJČASTĚJI SETKÁVÁTE? JSOU NA LINCE I LÉKAŘI?

Help linku provozujeme od roku 2014. Se vzácnými onemocněními se pojí nedostatek informací a také spousta nejistot. Byla to jedna z prvních věcí, jež jsme chtěli udělat. Nejčastěji nám chodí dotazy zaměřené na vyhledání odpovídající péče. Ale hodně se na nás obracejí lidé, kteří hledají někoho dalšího se stejnou, nebo alespoň podobnou nemocí. V situaci, kdy se o vaší nemoci málo ví, je možnost s někým dalším probrat zkušenosti nebo vyhlídky velice cenná.

A pokud jde o lékaře, vytvořili jsme postupně panel expertů, kteří s námi spolupracují. Jde o špičkové odborníky v různých specializacích medicíny, ale i mimo ni. Jde nám o to, abychom poskytovali co nejkvalitnější informace, aby ti, kteří se na nás obracejí, k nám mohli mít důvěru. Linku provozujeme od samého začátku pod odbornou garancí Národního koordinačního centra pro vzácná onemocnění (NKCVO) při FN v Motole a společně nastavujeme veškeré procesy a sestavujeme odborný tým expertů.

#### JAKÝ PŘÍNOS MÁ PRO ČAVO ČLENSTVÍ V EURORDIS – MEZINÁRODNÍ ORGANIZACI S CÍLEM UPOZORŇOVAT NA POTŘEBY PACIENTŮ SE VZÁCNÝM ONEMOCNĚNÍM?

Obrovský. EURORDIS je velká a silná organizace. Má experty na řadu oblastí, shromažďuje množství informací. V mnohém se od nich učíme, v mnoha otázkách se radíme. Třeba v loňském roce při příležitosti českého předsednictví se v Praze uskutečnila velká expertní konference zaměřená na vzácná onemocnění. Pracovali jsme na ní všichni, my v ČAVO, naši odborní garanti, ministerstvo zdravotnictví, naše stálé zastoupení v Bruselu, ale bez spolupráce s EURORDIS bychom to měli velice těžké. Navíc v loňském roce jsem byla jmenována do boardu EURORDISu, což je pro mě osobně velká čest a je to zřejmě též odraz toho, že v ČAVO děláme dobrou práci, která je vidět i za hranicemi naší země.

#### PROVOZUJETE ROVNĚŽ PORTÁL VZACNI.CZ. CO JE JEHO POSLÁNÍM?

Náš web vzacni.cz má ukazovat lidem, co vzácná onemocnění znamenají, jak s nimi lidi žijí, jak je zvládají. Myslíme si, že příběhy lidí, o kterých tam píšeme, jsou inspirací ostatním pacientům. Myslíme si, že má smysl, aby se o vzácných onemocněních vědělo co nejvíce. S neznalostí se často pojí obavy a nepochopení, jež mohou vést lidi se vzácnými onemocněními do sociální izolace, která pak ještě ztěžuje jejich osud. Vyprávíme skutečné příběhy lidí bez přikrašlování a bez senzací.

Původně jsme začínali s příběhy pacientů a jejich rodin. Přidali jsme odborné popisy onemocnění, se kterými žijí. Pak jsme doplnili ještě rozhovory s odbor-



níky – lékaři. A nakonec jsme začali publikovat také zprávy, které se oblasti vzácných onemocnění týkají.

#### JAKÉ NEDOSTATKY SPATŘUJETE V SOUČASNÉ LEGISLATIVĚ, KTERÁ MÁ VLIV NA LÉČBU PACIENTŮ SE VZÁCNÝM ONEMOCNĚNÍM? LIDÉ ČASTO VNÍMAJÍ NEGATIVNĚ, ŽE SE POŘADAJÍ SBÍRKY V HODNOTÁCH AŽ DESÍTEK MILIONŮ KORUN, PŘITOM TYTO NÁKLADY NA NÁKLADNOU LÉČBU A PÉČI BY MĚL PLATIT STÁT. JAK SE NA TUTO PROBLEMATIKU DÍVÁTE?

Česká legislativa v oblasti vzácných onemocnění se nedávno významně změnila. Vznikla síť vysoce specializovaných center (Evropská referenční síť pro vzácná onemocnění, ERN) a také nový systém pro vstup léků na vzácná onemocnění do úhrad (tzv. třetí cesta). To je podle mého názoru veliký krok vpřed. Do té doby tu byla tato léčiva prakticky jen v režimu individuálních výjimek pro konkrétní pacienty (neboli „na paragraf 16“). Dnes máme tento systém a možnost vstupu prostřednictvím standardní úhrady. Novým systémem prošlo zatím jen pár léků, jsme ale rádi, že je u nás možnost systémově posoudit a rozhodnout o úhradách těchto nákladných léků.

**CHYSTAJÍ SE V SOUČASNÉ DOBĚ NĚJAKÉ VÝZNAMNÉ ZMĚNY, KTERÉ SE MOHOU POZITIVNĚ ODRAZIT V PĚČI O VAŠE KLIENTY? AŤ UŽ JDE O NOVOU LÉČBU, NEBO O JAKÝKOLIV JINÝ ASPEKT.**

Významná změna bude, až se podaří nastartovat a plně integrovat nově vzniklou síť center vysoce specializované péče pro vzácná onemocnění. To je klíčový moment. Jde o to, aby se vysoce specializovaná péče dostala k co největšímu počtu vzácných pacientů. Tedy aby nikdo nezůstal mimo péči – to je náš hlavní cíl.

**POVAŽUJETE ZA DŮLEŽITÉ ŠÍŘIT OSVĚTU O TOM, ŽE JE MOŽNÉ VELMI VÁŽNÝM NEMOCNĚM PŘEDEJÍT GENETICKÝM TESTOVÁNÍM JEŠTĚ PŘED POČETÍM, BYŤ PRAVDĚPODOBNOST VÝSKYTU JE VELMI NÍZKÁ? TŘEBA VE FORMĚ MOŽNOSTI FINANČNÍ PODPORY ZDRAVOTNÍCH POJIŠŤOVEN NA TAKOVÝ TEST, KTERÝ BY NABÍZELI NAPŘÍKLAD GYNEKOLOGOVÉ?**

Myslím si, že genetické testování má velký význam, ale pro vzácná onemocnění, kterých je více než šest tisíc, by to byl příliš náročný úkol. Domnívám se, že pokud existuje vzácné onemocnění v rodinné anamnéze, měly by se páry plánující rodinu určitě jít poradit k odborníkovi. A pokud ten uzná za vhodné, provést genetické testování.

Péče o osobu se vzácným onemocněním je náročná nejen pro samotného pacienta, ale i pro pečující. Dokážete pomoci i jim? Musí být velmi náročná na psychiku, může s ní souviset ztráta práce a podobně. Máte pravdu, že vzácná onemocnění dopadají na celé rodiny. Často je to tak, zvláště v případě dětí, že propuknutí nemoci úplně změní životní situaci celé rodiny. Změní se vyhlídky do budoucna, představy, co vaše dítě dokáže, jak bude vypadat jeho dospělost i vaše stáří. Ano, je to velice náročné. Proto se snažíme, aby v našich vysoce specializovaných centrech byli také lidé, kteří rodinám s jejich údělem pomohou a poskytnou podpůrnou paliativní péči. Přímou pomocí v takových případech se již zabývají například Centra provázení nebo organizace, jež poskytují tzv. ranou péči, ale v některých nemocnicích již existují a nově vznikají specializované podpůrné týmy. Také pacientské organizace, které se věnují jednotlivým diagnózám, mají programy podpory pro pacienty i rodiny. My se snažíme tuto problematiku opět řešit systémovými změnami, které budou mít pozitivní vliv na všechny takové rodiny.

**JAK FUNGUJE VAŠE SPOLUPRÁCE S LÉKAŘI-GENETIKY? JE DNES PODLE VÁS ZAJIŠTĚNÍ GENETICKÉHO TESTOVÁNÍ POTŘEBNÝCH OSOB DOSTATEČNĚ RYCHLÉ?**

Naše spolupráce s genetiky je nadmíru dobrá a spolupracujeme velice blízce. Vnímáme také, že jejich postavení v rámci nemocnic není jednoduché a testování je finančně náročné. A pokud jde o čekací lhůty, je to velká bolest asi všech specializací, genetiku nevyjímaje.

**LZE U NÁS TESTOVAT VŠECHNA VZÁCNÁ ONEMOCNĚNÍ? U KTERÝCH JE DIAGNOSTIKA VELMI OBTÍŽNÁ?**

Testovat všechna vzácná onemocnění není při jejich množství reálné. Jsme ale moc rádi, že u nás máme dobře nastavený novorozenecký screening, kdy nyní testujeme miminka na 20 vzácných onemocnění. Jsou to nemoci, které lze léčit, a pokud bychom je odhalili až v pozdější fázi, mají vážný zdravotní dopad. U některých je dosažení diagnózy obtížné, někdy se lidé svoji diagnózu nikdy nedozví a hledají ji po celý život. Proto jsme v ČAVO založili platformu pro ultra-vzácné a nedagnostikované, abychom zde mohli sdílet zkušenosti a informace a potkávat se mezi sebou.

**JAK MŮŽE OBYČEJNÝ ČLOVĚK LIDEM SE VZÁCNÝM ONEMOCNĚNÍM NEJLÉPE POMOCI, POKUD NĚJAKÉ ZNÁ VE SVĚM OKOLÍ?**

Myslím si, že je velice důležité, aby se lidé nebáli a neodvraceli se, nedělali, že tu s námi nejsou ti, kteří mají onemocnění, jehož název skoro nejde vyslovit. Myslím si, že první věcí, kterou může udělat každý, je vzít osobu se vzácným onemocněním na vědomí a respektovat je. Vzpomínám si třeba na jednu mladou ženu: zdánlivě působí zdravě, může stát, může chodit jako zdravá, ale jen chvíli, a tak se někdy pohybuje na vozíku. A představte si pohledy některých lidí, když se z něj zvedne! Anebo si představte holčičku, která vypadá na první pohled velice neobvykle, jaké jsou reakce ostatních na hřišti. K obtížím, jež se se vzácnými onemocněními pojí, patří nedůvěra, obavy a ostych – a ty nemocné často vedou k izolaci. Myslím si, že bychom se jako společnost neměli stranit lidí, kteří jsou něčím zvláštní; v našem případě jsou to zvláštnosti zdravotní povahy. Poznala jsem jednoho mladého muže se vzácnou svalovou nemocí, který je upoután na vozík. Řekl: „Já jsem vždy moc rád, když ke mně lidé přijdou a ptají se mě, co mi je. Moc rád si s nimi o tom promluvíme a pomůžu prolomit bariéru nedůvěry a obav.“

Naše spolupráce s genetiky je nadmíru dobrá.



GHC GENETICS SK

## AKO SA VYVÍJAJÚ DENTÁLNE DNA TESTY NA SLOVENSKU?

Dentálne DNA testy (DentalDuo) predstavujú vyšetrenie zamerané na pacientov s paradontitídou. Prvé vyšetrenie DentalGen je zamerané na genomické DNA markery, polymorfizmy (SNP), ktoré na základe štúdií zvyšujú riziko paradontitídy, a to cez zvyšovanie zápalovej reakcie organizmu a procesu odbúravania kosti. Druhé vyšetrenie DentalBac deteguje 12 potenciálne rizikových parapatogénnych baktérií, ktoré napomáhajú rozvoju paradontitídy a môže ovplyvňovať aj iné celkové ochorenia. Pomocou uvedených testov vie paradontológ identifikovať cieľovú skupinu rizikových pacientov, napr. ktorí nie sú vhodní na implantologickú liečbu.

V Laboratóriu genomickej medicíny GHC GENETICS SK sme testy zaviedli v roku 2018 v spolupráci s ambulanciou HYG-DENT docentky Kovaľovej. V prvom roku sme spolupracovali iba s piatimi ambulanciami a priemerne sme vyšetřili 100 dentálnych DNA testov. Stále sme sa však vzdelávali, úzko komunikovali s klientami a zisťovali potenciál vylepšenia procesov. Stále sme verili, že tieto testy majú vyšší potenciál. Neskôr sa nám podarilo prezentovať výsledky testovania na konferencii Dentálny týždeň, čo napomohlo rozvoju testov v ďalších rokoch. V roku 2019 sme už spolupracovali s 30 ambulanciami a vyšetřili 500 testov. V covidových rokoch 2020–2021 sme napriek lock-downu navýšili spoluprácu na 75 ambulancií a približne 1300 testov. Neustále sme komunikovali s top klientami a ich pripomienky zapracovávali do našich procesov, či už to boli

grafické zmeny žiadaniek a výsledkových listov, elektronická komunikácia výsledkov, príp. zmeny metodík za účelom vyššej senzitivity.

Rozvoju napomohla aj zdravotná poisťovňa Union, ktorá s nami v r. 2021 začala exkluzívnu spoluprácu. V roku 2022 sme naďalej zaznamenávali nárast spolupráce na 100 ambulancií a 2000 vzoriek ročne. Preto sme sa rozhodli aktívne zapojiť do organizácie paradontologických workshopov s Doc. Kovaľovou. Začiatkom roku 2023 sme v priestoroch Vedeckého parku UK zorganizovali dva dvojdné workshopy, ktoré mali obrovský ohlas. Výsledkom je aktuálne spolupráca so 125 ambulanciami a vyšetřených 2400 vzoriek.

Napriek úspechom sme sa neuspokojili, ponúkame klientom technické zlepšenia, napr. elektronické žiadanky cez WebLims, znovu upgradujeme naše testy. V roku 2022 sme pridali dva markery, parapatogénnu baktériu *Filifactor alocis* a SNP v géne *TNF*, pričom sme nezvyšili ceny testov. Aktuálne pripravujeme veľký upgrade testu DentalGen o ďalšie 4 markery a v rámci vyšetřenia baktérií sa plánujeme zamerať na celkový orálny mikrobióm. Stále dbáme na spätnú väzbu od klinikov, vzdelávame ich. Vnímame, že existujú limity rozvoja testov, ako aj konkurencia, a práve preto sa snažíme zostať aktívni a prinášať trendy do praxe, resp. publikovať výsledky našej práce.



Bezplatná linka  
+421 949 009 763



Napište nám  
ambulancia@ghc.sk



Ambulance  
Hviezdoslavova 1, 949 01 Nitra





## Farmakogenetika v chemoterapii solidních nádorů

Mgr. Hanka Sládková Kavínová

Analog pyrimidinu 5-fluorouracil (5-FU) je používán v chemoterapii solidních nádorů, především kolorekta a dalších nádorů trávicího traktu, karcinomu prsu, hlavy/krku, vaječníků a kůže. 5-fluorouracil je odbouráván enzymem DPD (dihydropyrimidin dehydrogenázou), který přemění 80–95 % léčiva na neaktivní metabolity. Při snížené funkci tohoto enzymu se však v těle hromadí aktivní látka, která je přeměňována jinou cestou na toxické metabolity. To vede k rozvoji hematologických, neurologických či gastrointestinálních nežádoucích účinků, které mohou být až letální. Mezi nejčastější příčiny snížené funkce enzymu DPD patří genetická predispozice. Podobně aktivitu enzymu snižuje také léčivo brivudin, který je inhibitorem enzymu DPD, a současně podávání s 5-fluorouracilem vede taktéž k závažné toxicitě.

Enzym DPD je kódován genem *DPYD*, v němž bylo popsáno přes 80 mutací a polymorfismů. Z toho 21 mutací způsobuje nulovou

aktivitu enzymu a šest variant aktivitu sníženou. Americká, kanadská, holandská, francouzská a španělská farmakogenetická odborná společnost proto vydaly klinická doporučení, která doporučují u pacientů před nasazením 5-fluorouracilu testovat gen *DPYD* za účelem predikce aktivity enzymu DPD. U pacientů, kteří nesou mutantní alely, je pak dle nalezené alely doporučeno zvolit alternativní lék nebo snížit dávku léku s následným terapeutickým monitorováním hladiny léčiva.

V Evropě se nejčastěji vyskytují následující varianty v genu *DPYD*:

- c.1236G>A (HapB3), aktivita enzymu 0,5,
- c.1679T>G (DPYD\*13), aktivita enzymu 0,
- c.1905+1G>A (DPYD\*2A, IVS14+1G>A), aktivita enzymu 0,
- c.2846A>T (p.D949V), aktivita enzymu 0,5.

Tyto varianty se vyskytují dohromady cca u 5 % populace s nejvyšší četností právě u evropské populace. Právě tyto mutace je doporučeno u pacientů před léčbou 5-FU vyšetřit.

### VÝSLEDKY STUDIÍ

Souvislost mezi toxicitou 5-FU a genetickou predispozicí aktivity DPD byla popsána již na konci 80. let minulého století. Od té doby máme k dispozici poměrně velké množství dat, které hodnotí přínosy a rizika spojená s genetickým testováním genu *DPYD* včetně hodnocení ekonomické náročnosti vyšetření.

Koncem roku 2021 byla publikována meta-analýza, která sledovala mortalitu spojenou s léčbou 5-FU u onkologických pacientů. Do této meta-analýzy bylo zahrnuto 35 studií s 13 929 pacienty. U 4,1 % pacientů byla prokázána varianta genu *DPYD*, která snižovala jeho funkci v heterozygotním i v homozygotním stavu. Nosiči rizikové varianty genu měli 25,6× vyšší riziko úmrtí souvisejícího s léčbou při standardním dávkování léku. Konkrétně mortalita u pacientů bez patogenních variant byla 0,1 % a u pacientů s patogenní variantou byla 2,3 %.

Jiná meta-analýza z roku 2015 hodnotila riziko roz-

voje závažných nežádoucích účinků u nosičů rizikových alel. Pacienti s patogenními alelami měli 1,6–4,4× vyšší riziko rozvoje závažné toxicity oproti pacientům s nemutovanou alelou. Riziko je závislé na tom, jakou mutaci nesou, kdy nejčastější variantní alela (HapB3) byla spojena s rizikem nejméně zvýšeným. Pokud se provedlo před nasazením léčby 5-FU genetické stanovení aktivity enzymu DPD s následným individuálním nastavením dávkování, rizika vzniku závažných nežádoucích účinků byla prakticky eliminována a výskyt nežádoucích účinků byl stejný jako u pacientů s nemutovanými alelami.

### INDIVIDUALIZACE DÁVKOVÁNÍ DLE GENOTYPU

Aktuální doporučení dle mezinárodní asociace CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) jsou vydána od roku 2018 následovně:

	Skóre aktivity enzymu	Genotyp	Důsledek fenotypu	Klinické doporučení	Úroveň důkazů
<b>DPYD normální metabolizátor</b>	2	nositel dvou normálních alel	normální aktivita enzymu DPD a normální metabolismus léku	není třeba měnit dávkování dle genotypu; začněte léčbu se standardními dávkami	silná
<b>DPYD intermediární metabolizátor</b>	1; 1,5	nositel jedné normální alely a jedné s nulovou/sníženou aktivitou nebo dvou alel se sníženou funkcí	snížená aktivita enzymu DPD o 30–70 %. Riziko závažných nežádoucích účinků je zvýšené	je doporučeno snížení počátečních dávek o 50 % a následná titrace dle toxicity či monitorování hladiny léku	střední až silná
<b>DPYD intermediární metabolizátor</b>	1	nositel dvou alel (c.2846A>T) se sníženou funkcí	snížená aktivita enzymu DPD o 30–70 %. Riziko závažných nežádoucích účinků je zvýšené	je možné, že bude třeba snížit počáteční dávku o více než 50 % a následná titrace dle toxicity či monitorování hladiny léku	silná
<b>DPYD pomalý metabolizátor</b>	0,5	nositel jedné alely se sníženou a jedné s nulovou aktivitou	úplný deficit aktivity enzymu DPD; riziko závažných nežádoucích účinků je zvýšené	zvolte alternativní lék; v případě, že pacient nese alespoň jednu alelu se sníženou funkcí a není možné podávat alternativní lék, snižte výrazně počáteční dávky a je doporučeno časně monitorování hladiny léku	silná
<b>DPYD pomalý metabolizátor</b>	0	nositel dvou alel s nulovou aktivitou	úplný deficit aktivity enzymu DPD; riziko závažných nežádoucích účinků je zvýšené	zvolte alternativní lék	silná



Kromě benefitů pro samotného pacienta se ukazuje také ekonomický přínos genotypizace *DPYD*. Například španělská studie z roku 2016 uvádí, že pokud pomocí vyšetření genu *DPYD* zabráníme rozvoji závažné neutropenie alespoň u 2,1 pacienta na 1000 testovaných, bude tento přístup také ekonomicky výhodný. A to je vzhledem k frekvenci výskytu patologických variant v evropské populaci vysoce pravděpodobné.

#### Závěrem

Vzhledem k relativně četnému výskytu rizikových alel v evropské populaci spojených se závažnými nežádoucími účinky, velkému objemu podporujících dat i několika farmakoekonomickým analýzám máme v rukou relativně ucelenou argumentaci ve prospěch rutinního testování genu *DPYD* před nasazením léčby 5-fluorouracilem (či jeho prekurzorů). Na tyto podklady již ve světě reflektovalo mnoho odborných společností, které tyto informace zanesly do klinických doporučení, jež usnadňují aplikování genotypizace *DPYD* do denní praxe. V roce 2020 na toto zareagoval i český Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL), jenž taktéž vydal podporující stanovisko, které doporučuje stanovit aktivitu *DPD* u pacientů před nasazením terapie 5-FU, kapecitabinem či tegafurem. To lze pomocí výše popsané genotypizace *DPYD* či fenotypizací *DPD*.

VÍCE  
INFORMACÍ  
NA WEBU



## ZA JÍMAVOSTI

### ZÚČASTNILI JSME SE DIGITAL MARKETING WORLD FORUM GLOBAL V LONDÝNĚ

Ve dnech 21. a 22. června se v Londýně konalo Digital Marketing World Forum Global, prestižní akce zaměřená na nejnovější trendy v digitálním marketingu, která přitáhla odborníky z celého světa. Naše marketingové oddělení zde načerpalo mnoho podnětů pro svoji další práci.

Na konferenci se sešli přední světoví odborníci z oblasti digitálního marketingu včetně specialistů na sociální média, SEO, PPC, analytiku a inovativní strategie digitálního marketingu. V rámci jednotlivých přednášek představili nejnovější trendy a inovace v digitálním marketingu, například umělou inteligenci, chatboty a personalizaci obsahu.



### NAŠI ODBORNÍCI NA KONGRESU V GLASGOW PREZENTOVALI VÝZNAM KLINICKÉHO EXOMU V DIAGNOSTICE DĚTÍ S AUTISMEM

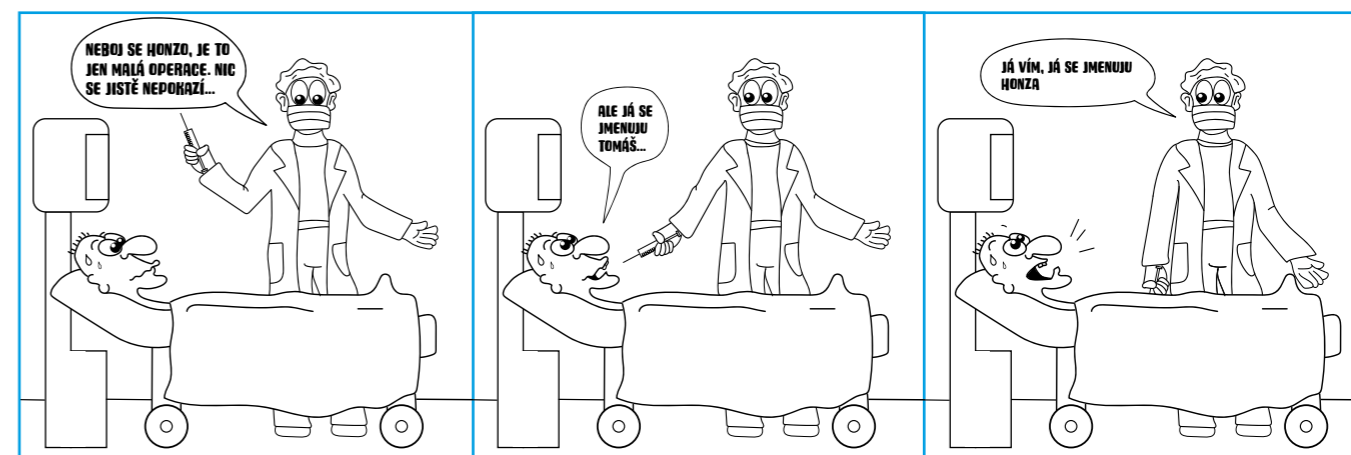
Letošní největší evropské konference ESHG (European Society of Human Genetics) ve skotském Glasgow se z laboratoře GHC Genetics zúčastnily Mgr. Renáta Michalovská, Ph.D., Mgr. Kristýna Hanuláková a Mgr. Helena Paszeková. Na konferenci jsme měly příspěvek na téma významu klinického exomu v diagnostice dětí s autismem a opožděným vývojem.

Tímto tématem se detailně zabýváme společně s klinickým genetikem MUDr. Hořínovou. Konference se zúčastnily více než čtyři tisíce osob z celého světa, hlavním tématem bylo exomové a genomové sekvenování a jeho využití v diagnostice nejrůznějších onemocnění. Jsme rádi, že GHC Genetics nejen sleduje nejnovější trendy a směry v genetice, ale také je má aktivně převedeny do své praxe.



### ZÚČASTNILI JSME SE NEJVĚTŠÍHO KONGRESU PRO GYNEKOLOGY V ČR

V Karlových Varech se ve dnech 1. až 4. 6. 2023 uskutečnil v hotelu Thermal kongres České gynekologické a porodnické společnosti ČLS JEP s mezinárodní účastí, jehož součástí byl bohatý odborný i společenský program. Na našem stánku jsme lékařům-gynekologům představovali spektrum našich vyšetření, která jim pomohou v péči o jejich pacientky.



## 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](https://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

#### Bc. Ivo Židek

Key Account Manager  
Praha, Středočeský kraj  
zidek@ghcgenetics.cz  
+420 601 062 310

#### Romana Krátká

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

## VYŠETŘENÍ BRCA1,2 SCREEN

Říjen je na celém světě měsícem prevence rakoviny prsu a podpory nemocných žen.

Pravděpodobnost, že ženy se zděděnou mutací v *BRCA1* genech onemocní karcinomem prsu, je **79,5 %**, při mutaci v *BRCA2* genech je pak riziko kolem 88 %.

V GHC Genetics provádíme analýzu BRCA1,2 Screen, která vyšetřuje **24 nejčastějších mutací v genech BRCA1 a BRCA2**, které u žen způsobují rakovinu prsu a vaječníku, u mužů zvyšují riziko vzniku rakoviny prostaty. Tyto geny se dědí nezávisle na pohlaví, prevence je proto naprosto klíčová napříč populací.

Tento test doporučujeme podstoupit v rámci základní prevence.

**Výsledky garantujeme do 15 dní od obdržení vzorku.**



Bezplatná linka  
+420 800 390 390



Napište nám  
info@ghcgenetics.cz



Ambulance  
V Holešovičkách 1156/29, Praha 8



GHC GENETICS