

Průběžná zpráva o čerpání institucionální podpory v roce 2024

Úvod

Příjemce podpory: Fakultní Thomayerova nemocnice
IČ: 00064190
Sídlo: Vídeňská 800, Praha 4, 140 59
Odpovědný řešitel: doc. MUDr. Roman Zazula, Ph.D.
Číslo podpory: RVO-TN/2024
Výše podpory: 9 913 132 Kč

Projekty - Výzkumná část

Institucionální podpora poskytnutá Fakultní Thomayerově nemocnici v roce 2024 byla využita na úhradu nákladů spojených s 30 projekty vybranými na základě interní grantové soutěže.

	Název projektu	Řešitel	Od	Typ projektu
Víceleté projekty ukončené v roce 2024				
1	Hmotnostně spektrometrická analýza konfenzátu dechu v diagnostice zánětlivých stavů lidského organismu	doc. MUDr. Roman Zazula, Ph.D.	2022	Interní soutěž, víceletý
2	Detekce původce akutní pyelonefritidy pomocí bakteriálních metaloforů	MUDr. Jan Hrbáček Ph.D.	2022	Interní soutěž, víceletý
3	Zavedení a validace metod pro stanovení 5 fluorouracilu, uracilu a dihydrouracilu v plazmě	Mgr. Ilona Burianová, Ph.D.	2022	Interní soutěž, víceletý
4	Koexprese 3R a 4R izoformy proteinu tau u komorbidit tauopatií s Alzheimerovou nemocí a tzv. „nových“ tauopatií	MUDr. Tomáš Olejár, Ph.D.	2022	Interní soutěž, víceletý
5	Genové a proteinové markery subtypů primárně plicního malobuněčného neuroendokrinního karcinomu a neuroendokrinního tumoru s vyšší mitotickou aktivitou/vyšším indexem Ki-67	prof. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.	2022	Interní soutěž, víceletý
6	Sekundární prevence ICHS ve vybraném vzorku populace – česká část studie EUROASPIRE VI.	Doc. MUDr. Jan Bruthans, CSc., FESC	2022	Interní soutěž, víceletý
7	Poměr pohlaví u narozených dětí v České republice u vybraných typů vrozených vad	MUDr. Antonín Šípek, CSC.	2022	Interní soutěž, víceletý
8	Nově diagnostikovaný diabetes 2. typu s těžkou dekompenzací: dosažitelnost a udržitelnost remise na metforminu, vliv běžně sledovaných faktorů, rizikové faktory kardiovaskulárních komplikací diabetu.	MUDr. Magdalena Lejsková	2022	Interní soutěž, víceletý

	Retrospektivní observační kohortová studie, pilotní projekt			
Pokračující projekty				
9	Hodnocení rutinných a experimentálních biomarkerů kardiotoxicity po radioterapii levostranných karcinomů prsu	MUDr. Eva Mazaná	2021	Postgraduální studium
10	Bezdrátová telemetrická monitorace v pooperační péči s cílem včasné diagnostiky kardiorespiračních komplikací	MUDr. Martin Müller, Ph.D.	2023	Interní soutěž, víceletý
11	Vliv vybraných epileptických syndromů na konsolidaci paměťových stop v průběhu spánku - pilotní studie	Mgr. Michal Voldřich, Ph.D.	2023	Interní soutěž, víceletý
12	Kinetika koncentrace glukózy a metabolické změny v průběhu léčby ketogenních dietou u dětí s farmakorezistentní epilepsií a její vliv na efekt terapie a kognitivní funkce pacientů	MUDr. Ondřej Kočí	2024	Interní soutěž, víceletý
13	Monitorování pacientů s p16-pozitivním karcinomem hlavy a krku pomocí analýzy HPV-cfDNA	MUDr. Aleš Čoček Ph.D.	2023	Interní soutěž, víceletý
14	Screening hexanukleotidové repetice v genu C9orf72 u pacientů se sporadickou Creutzfeldovou-Jakobovou nemocí	Ing. Hana Šulcová	2024	Interní soutěž, víceletý
15	Molekulárních klasifikace melanomů na základě signatury genové exprese k odhadu efektivity protinádorové léčby a minimalizaci jejich nežádoucích účinků	RNDr. Eva Parobková	2024	Interní soutěž, víceletý
16	Imunohistochemická a molekulárně biologická analýza malobuněčných karcinomů plic pacientů netypicky dlouhodobě přežívajících	MUDr. Klára Pavlíčková	2024	Interní soutěž, víceletý
17	Prediktory kompletní odpovědi na stratifikovanou totální neoadjuvantní léčbu u karcinomu rekta se záměrem non-operativního managementu	MUDr. Anna Opluštilová	2024	Interní soutěž, víceletý
18	Molekulární profilování refrakterních testikulárních geminálních nádorů jako podklad pro návrh nových účinných léčebných postupů	MUDr. Ludmila Boublíková Ph.D.	2024	Interní soutěž, víceletý
19	Komorbidní neurodegenerativní choroby: Neuropatologické, molekulárně-genetické, biochemické a klinické korelace	MUDr. Nikol Jankovská, Ph.D.	2023	Interní soutěž, víceletý
20	Sonografická diagnostika zlomenin u dětí	MUDr. Jakub Krutský	2024	Interní soutěž, víceletý
21	Prevalence plného a částečného kojení po propuštění z porodnice v prvních šesti měsících života.	MUDr. Iva Burianová, Ph.D.	2024	Interní soutěž, víceletý

22	Imunologický test odlišující tuberkulózní infekci a nemoci. Ověření výsledku pilotní studie.	MUDr. Karolína Doležalová, Ph.D./MUDr. Ibrahimová	2024	Interní soutěž, víceletý
23	Délka telomér a syndrom krátkých telomér u českých pacientů s intersticiálními plicními procesy	doc. MUDr. Martina Šterclová, Ph.D.	2024	Interní soutěž, víceletý
24	Vliv reflektivní funkce matek vystavených domácímu násilí na emoční regulaci dětí ve věku 5-10 let	PhDr. Markéta Hrdličková, Ph.D	2024	Interní soutěž, víceletý
25	DMT (N,N-dimethyltryptamin) jako možný marker neurologického poškození u pacientů po kardiopulmonální resuscitaci – pilotní studie	MUDr. Jaroslava Kovářová	2023	Interní soutěž, víceletý
26	Detekce kauzálních patogenních variant celoxomovým sekvenováním (WES) u pacientů s podezřením na vzácné choroby	MUDr. Martina Langová, PhD.	2023	Interní soutěž, víceletý
27	Analýza genetických příčin potratů metodou celoxomového sekvenování (WES)	MUDr. Natálie Friedová	2023	Interní soutěž, víceletý
28	Validace české verze dotazníku kvality života EORTC QLQ-ANL27	doc. MUDr. Radka Lohynská, Ph.D.	2023	Interní soutěž, víceletý
29	TOP FIVE Choosing WISELY doporučení pro interní oddělení	MUDr. Dan Rakušan, MHA	2023	Interní soutěž, víceletý
30	Přínos kognitivní rehabilitace u seniorů s poruchou paměti	Mgr. Kvetoslava Hošková	2023	Interní soutěž, víceletý

Závěrečné zprávy projektů ukončených v roce 2024

1. *Název projektu: Hmotnostně spektrometrická analýza kondenzátu dechu v diagnostice zánětlivých stavů lidského organismu*

Hlavní řešitel:

doc. MUDr. Roman Zazula, Ph.D., Anesteziologicko-resuscitační klinika 1. LF UK a FTN

Spoluřešitelé:

prim. MUDr. Michal Moravec, Anesteziologicko-resuscitační klinika 1. LF UK a FTN

MUDr. Martin Müller, Ph.D. Anesteziologicko-resuscitační klinika 1. LF UK a FTN

MUDr. Jan Anton, Pneumologická klinika 1. LF UK a FTN

Doba řešení projektu: 2022 – 2025

Anotace projektu:

Zvýšené hladiny některých těkavých organických látek (volatile organic compounds – VOC) v kondenzátu vydechaného vzduchu (exhaled breath condensate – EBC) pacienta mohou být potencionálním biomarkerem umožňujícím včasné odhalení sepse. K analýze EBC bude použita autorům prakticky známá plynová chromatografie ve spojení s hmotnostní spektrometrií s unikátním způsobem derivatizace chloroformáty, což umožňuje sekundovou derivatizaci všech funkčních skupin sledovaných látek a tzv. rychlou propustnost vzorku v jediné analýze. Na základě uchování hmotnostních spekter se lze kdykoliv k těmto analýzám vrátit a případně dohledat a identifikovat další potenciálně zajímavé substance.

Hypotézy:

- Ve vydechaném vzduchu jedince jsou přítomny látky, které jsou specifické pro zánětlivou reakci nebo se jejich koncentrace, či spektrum významně mění.
- Ve vydechaném vzduchu pacienta se systémovou zánětlivou reakcí je možné detekovat jednotlivé látky či jejich kombinaci, jejichž přítomnost nebo změny koncentrací mají diskriminační potenciál pro rozlišení etiologie zánětlivé odpovědi.
- V případě infekční etiologie jejich spektrum je obrazem vyvolávajícího agens.

Cíle projektu:

- Pomocí vysoce citlivých analytických metod identifikovat ve vydechaném vzduchu pacientů na umělé plicní ventilaci látky, nebo kombinaci látek specifických pro systémovou zánětlivou reakci.
- Identifikovat látky nebo jejich kombinaci, jejichž přítomnost nebo významné změny koncentrací ve vydechaném vzduchu má diskriminační potenciál pro rozlišení etiologie systémové zánětlivé odpovědi.
- Identifikovat látky nebo kombinaci látek, jejichž stanovení odpovídá etiologii systémové zánětlivé odpovědi.

- Analyzovat spektrum metabolitů v kondenzátu spontánně vydechovaného vzduchu u pacientů s primární plicní fibrózou a případně identifikovat další potenciálně zajímavé substance.

Průběh řešení projektu po celou dobu jeho řešení:

Studie byla zahájena v roce 2022 a v roce 2022 a 2023 probíhala podle plánovaného harmonogramu. Byly odebrány a analyzovány vzorky kondenzátu vydechovaného vzduchu od pacientů na UPV se sepsí a se SIRS neinfekční etiologie. Nad rámec plánovaných vyšetření bylo provedeno širší spektrum analýz, s využitím unikátní metody derivatizace chloroformátem, kterými bylo vytypováno 42 látek, které by mohly mít souvislost se systémovou zánětlivou odpovědí infekční a neinfekční etiologie, a které by mohly mít diskriminační potenciál pro rozlišení etiologie systémové zánětlivé odpovědi.

V roce 2024 musel být postup prací na klinické části studie přerušen. Kvůli vážnému onemocnění člena řešitelského týmu – hlavního analytika a také kvůli snížení rozpočtu institucionální podpory nebylo možné provést plánované množství analýz ve kvalitě potřebné pro vyhodnocení studie.

Výsledky projektu ve srovnání s nastavenými cíli:

Z důvodů uvedených výše byl částečně zpracován pouze první bod cílů studie. Bylo identifikováno 42 látek ve vydechovaném vzduchu pacientů na umělé plicní ventilaci, které mají vztah k systémové zánětlivé odpovědi a které by mohly mít diskriminační potenciál ve vztahu k etiologii systémové zánětlivé odpovědi.

Parciálním výstupem před prováděním rozšíření analýz je studie etiologií septických stavů zpracovaná Nejtkem et al., coby téma disertační doktorandské práce, jejíž výsledky byly publikovány v recenzovaném časopise s impakt faktorem *Microorganisms*, Q2.

Závěry:

Vzhledem k výše uvedenému není možné ze studie vyvozovat žádné závěry. Nicméně se analýza vydechovaného vzduchu jeví velmi nadějnou neinvazivní diagnostickou metodou, zvláště při použití unikátní metody derivatizace chloroformátem při provedení plynové chromatografie/hmotnostní spektrometrie. Během studie bylo detekováno 42 látek, které mají potenciál v diferenciální diagnostice etiologie systémové zánětlivé odpovědi.

Výstupy za celou dobu řešení projektu:

Zahraniční publikace:

1. články v impaktovaných časopisech: 1
 - NEJTEK, Tomáš; MÜLLER, Martin; MORAVEC, Michal; PRŮCHA, Miroslav a ZAZULA, Roman. Bacteremia in Patients with Sepsis in the ICU: Does It Make a Difference? Online. *Microorganisms*. 2023, roč. 11, č. 9. ISSN 2076-2607. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/microorganisms11092357>.

IF 4,1; Q2/2023

Domácí publikace:

2. články v impaktovaném časopise: 0
3. články v recenzovaném časopise: 0

Přednášky:

Vyzvaná přednáška na mezinárodním kongresu 11th Sepsis Update 2023, Weimar 6.-8.9.2023. Martin Müller: Mass-spectrometry analysis of exhaled breath condensate in SIRS/sepsis diagnostics of mechanically ventilated patients—preliminary results.

Vyzvaná přednáška na mezinárodní vědecké konferenci Quo vadis zdravotnictvo VI. Nové trendy v zdravotnických vědách pořádané Fakultou zdravotnických oborů Prešovskej univerzity v Prešově, 7.11.2024. Roman Zazula: Hmotnostně-spektrometrická analýza kondenzátu vydechovaného vzduchu v diagnostice SIRS/sepsy u pacientů na umělé plicní ventilaci—předběžné výsledky.

Postery:

- Zazula R, Pehal F, Moravec J, et al Sepsis Update 2023. Weimar: Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. Berlin, Germany; 2023.

Jiné výstupy/ Ocenění: 0

2. *Název projektu: Detekce původce akutní pyelonefritidy pomocí bakteriálních metaloforů*

Hlavní řešitel:

MUDr. Jan Hrbáček, PhD., Prof. MUDr. Roman Zachoval, PhD., MBA

Spoluřešitelé: Prim. MUDr. Kadlečková, Oddělení klinická mikrobiologie

Prof. ing. Vladimír Havlíček, Mikrobiologický ústav AV ČR

RNDr. Andrea Palyzová, PhD., Mikrobiologický ústav AV ČR

Doba řešení projektu: 2022 – 2025

Anotace projektu: Náplní projektu byla diagnostika etiologických agens akutní pyelonefritidy (AP) a komplikovaných infekcí močových cest (cUTI) hmotnostně spektrometrickou detekcí bakteriálních metaloforů. Tyto sekundární metabolity tvořené mikroorganismy za účelem sekvestrace železa a jiných kovů z organismu hostitele jsou druhově specifické a lze je detekovat v tělesných tekutinách (včetně moči). Cílem projektu bylo zhodnotit možnost stanovení původce uroinfekce detekcí jím vytvářených metaloforů. Význam a aplikace výsledků by spočívaly ve zrychleném stanovení původce uroinfekce metodou nezávislou na kultivaci.

Hypotézy:

H₀: Bakteriální metalofory nejsou prokazatelné v moči pacientů s AP nebo cUTI ani u kontrol bez infekce močových cest nebo u kontrol s akutní nekomplikovanou cystitidou.

H₁: Pacienti s AP nebo cUTI mají na rozdíl od zdravých kontrol nebo subjektů s nekomplikovanou akutní cystitidou v moči detekovatelné bakteriální metalofory.

Cíl projektu:

Zhodnocení možnosti určení etiologického agens AP a cUTI metodou detekce metaloforů v moči.

Průběh řešení projektu po celou dobu jeho řešení:

V r. 2022 jsme zahájili nábor pacientů do všech 3 ramen studie: kontrolní skupina 1: 4 pacienti, kontrolní skupina 2: 30 pacientů, výzkumná skupina: 7 pacientů. Vzorky jsme průběžně zpracovávali na Mikrobiologickém ústavu AV hmotnostně spektrometrickou analýzou, izolací bakteriální DNA z moči a sekvenováním 16S rDNA bakteriálních nukleových kyselin.

V r. 2023 jsme dokončili nábor pacientů s těmito výslednými počty: kontrolní skupina 1: 34 pacienti, kontrolní skupina 2: 69 pacientů, výzkumná skupina: 23 pacientů. Vzorky jsme průběžně zpracovávali na Mikrobiologickém ústavu AV ČR hmotnostně spektrometrickou analýzou, izolací bakteriální DNA z moči a sekvenováním 16S rDNA bakteriálních nukleových kyselin.

V r. 2024 byla prováděna analýza výsledků hmotnostní spektrometrie – detekovaných metaloforů. Výsledky potvrzují předpoklad, že metalofory jsou detekovatelné u pacientů s uroinfekcí, ale ne u zdravých kontrol (tj. osob bez příznaků infekce močového traktu a s negativním kultivačním nálezem v moči). Dále jsme vytvořili hlavní publikační výstup z projektu, jehož recenzní řízení nyní probíhá.

Výsledky projektu ve srovnání s nastavenými cíli:

Předpokládané výsledky projektu (počet):		Skutečnost
Publikace s IF	2	3+2*
Publikace v recenzovaném časopise	4	1+1**
Prezentace na konferenci	5	2
Patent/průmyslový vzor, doporučený postup	0	0

*rukopis v recenzním řízení, další rukopis odeslán do redakce k posouzení

** rukopis v přípravě

Závěry:

Do studie bylo zařazeno 95 účastníků. Zkoumali jsme především tři bílkovinné biomarkery s vysokou diagnostickou přesností pro rozlišení akutní pyelonefritidy a komplikované IMC/akutní pyelonefritidy: pentraxin-3, lipocalin-2 a ceruloplasmin. Všechny z nich sice dokázaly podle své koncentrace s uspokojivou přesností odlišit kontroly od pacientů s infekcí močových cest, avšak odlišit pacienta s cystitidou od pyelonefritidy (resp. cUTI) nedokázaly.

Tuto rozlišovací schopnost však měla hladina mědi v moči.

Kombinací hladiny lipocalinu-2 a právě mědi jsme vytvořili test, který dokázal odlišit jedince s AC od nemocného s AP/cUTI se senzitivitou 78 % a specificitou 65 %. Pokud se do testu jako třetí parametr přidala pozitivita na bakteriální metalofory, stoupla senzitivita na 87 % - ovšem na úkor specificity, která poklesla na 57 %. Samotné bakteriální metalofory se vyskytovaly u 39 % pacientů s AP/cUTI, u 18 % pacientů s AC a u žádné z kontrol, avšak pro diagnostiku infekčních agens IMC neměly (oproti předpokladům na začátku studie) dostatečnou senzitivitu ani specificitu.

Výstupy za celou dobu řešení projektu:

zahraniční publikace:

1. články v impaktovaných časopisech:

- Hrbacek J, Tlaskal V, Cermak P, Hanacek V, Zachoval R. Bladder Microbiota Are Associated with Clinical Conditions That Extend beyond the Urinary Tract. *Microorganisms*. 2022;10(5):1-14. doi:10.3390/microorganisms10050874
IF 4,5; Q2/2022
- Hrbáček J, Tláškal V, Čermák P, Hanáček V, Zachoval R. Bladder cancer is associated with decreased urinary microbiota diversity and alterations in microbial community composition. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2023 Feb;41(2):107.e15-107.e22. doi: 10.1016/j.urolonc.2022.09.018
IF 3,5; Q2/2022
- Hrbáček J, Hanáček V, Kadlečková D, Cirbusová A, Čermák P, Tachezy R, Zachoval R, Saláková M. Urinary shedding of common DNA viruses and their possible association with bladder cancer: a qPCR-based study. *Neoplasma*. 2023 Apr;70(2):311-318. doi: 10.4149/neo_2023_220703N681
IF 3,0; Q3/2023

domácí publikace:

2. články v impaktovaném časopise: 0
3. články v recenzovaném časopise:
 - Hrbáček J, Hanáček V, Tláškal V, et al. Detekce mikrobiomu horních močových cest u pacientů s urolitiázou : studie proveditelnosti. *Ces Urol.* 2022;26(4):242-249. recenzovaný, **bez IF**

Přednášky: 0**Postery:**

Abstrakt prezentovaný na výroční konferenci České urologické společnosti v Olomouci 19.-21.10.2022:

- Hrbáček J, Hanáček V, Tláškal V, Čermák P, Zachoval R: Pacienti s karcinomem močového měchýře mají nižší diverzitu močového mikrobiomu než kontroly s benigním onemocněním. *Ces Urol.* 2022;26(3):38

Abstrakt prezentovaný na 69. výroční konferenci České urologické společnosti v Českých Budějovicích 11.-13.10.2023:

- Hrbáček J, Houšť J, Pluháček T, Luptáková D, Palyzová A, Havlíček V, Zachoval R: Stanovení původce akutní pyelonefritidy/komplikované infekce močových cest pomocí detekce bakteriálních metaloforů. *Ces Urol.* 2023;27(3):89

Jiné výstupy/ Ocenění:

- Mikrobiom močových cest. Kapitola do knihy: Tláškalová H. a kol.: Mikrobiom v kostce, dosud nepublikováno.
- Cena za nejlepší publikaci v kategorii Původní vědecká práce publikovaná v časopise s IF v roce 2022 – 1. místo, udělila Česká urologická společnost ČLS JEP, 13.10.2023

3. *Název projektu: Zavedení a validace metod pro stanovení 5-fluorouracilu, uracilu a dihydrouracilu v plazmě*

Hlavní řešitel:

Mgr. Ilona Burianová Ph.D. (OKB FTN)

Spoluřešitelé: MUDr. Klára Bořecká, Ph.D (OKB FTN), Mgr. Jiřina Mottlová (OKB FTN), RNDr. Veronika Kremláčková (OKB FTN), PharmDr. Lenka Dundelová (Oddělení klinické farmacie, lékárna FTN), RNDr. Karla Možná Bednářová (OKB FTN), MUDr. Lucie Žitňanská (Onkologická klinika 1. LF UK/FTN).

Doba řešení projektu: 2022 – 2024

Anotace projektu:

Evropská agentura pro léčivé přípravky doporučuje stanovení dihydropyrimidin dehydrogenázy (DPD) před nasazením léčby fluoropyrimidiny z důvodu závažných projevů toxicity při nedostatečné aktivitě tohoto enzymu. U pacientů, kteří jsou léčeni kontinuální infuzí, může úprava dávkování pomocí terapeutického monitorování (TDM) 5-fluorouracilu (5-FU) zlepšit výsledky léčby. I přes uvedená doporučení není stanovení aktivity DPD v rutinní praxi běžné, stejně jako TDM. Pro fenotypovou charakterizaci deficiencie DPD se doporučuje přímé měření hladiny uracilu, resp. poměru dihydrouracilu/uracilu v krvi. Předmětem studie je zavedení a validace metody pro stanovení dihydrouracilu, uracilu a 5-fluorouracilu.

Hypotézy:

Poměr koncentrací dihydrouracilu/uracilu v plazmě před léčbou a koncentrace 5-fluorouracilu při léčbě, včetně AUC v rámci TDM, koreluje s aktivitou DPD a rizikem komplikací léčby. Vysoká hodnota AUC uprostřed cyklu by mohla upozornit na pacienta v riziku vyšší toxicity.

Cíle projektu:

- zavedení a validace metody pro stanovení koncentrace 5-fluorouracilu v plazmě
- zavedení a validace metody pro stanovení koncentrace uracilu a dihydrouracilu v plazmě
- terapeutické monitorování (TDM) 5-fluorouracilu (monitorování farmakokinetiky 5-FU, hodnoty AUC, porovnání hodnot s doporučeným referenčním rozmezím) ve spolupráci s klinickým farmaceutem
- korelace výsledků fenotypizace DPD s genotypizací DPYD ve spolupráci s Ústavem patologie a molekulární medicíny 3. LF UK a FTN
- korelace výsledků farmakokinetiky 5-FU (hodnoty AUC) s poměrem dihydrouracil/uracil

Průběh řešení projektu po celou dobu jeho řešení:

- projekt, informované souhlasy a informace pro pacienta byly schváleny Etickou komisí FTN+IKEM
- byl nastaven postup sběru vzorků na Onkologické klinice 1. LF UK a FTN ve spolupráci s klinickým farmaceutem

- u každého pacienta zařazeného do studie byl proveden odběr před plánovanou chemoterapií pro stanovení uracilu a dihydrouracilu a dále odběr během chemoterapie 5-FU v ustáleném stavu, tedy po 18h kontinuální infuzi, a to vždy v prvním cyklu a dále ve čtvrtém cyklu
- byl zahájen sběr vzorků pacientů z Onkologické kliniky 1. LF UK a FTN
- na automatickém analyzátoru cobas® pro (modul c503), Roche byla zavedena metoda pro stanovení 5-fluorouracilu za použití kitu od firmy Saladax (homogenní imunoanalýza)
- v průběhu roku byl vydán firmou nový aplikační protokol validovaný pro modul c503, validační údaje pocházejí z dokumentace výrobce - analytické charakteristiky metody tedy byly řešitelkou na OKB pouze verifikovány
- byla pořízena on-line verze programu MWPharm pro účely TDM
- k 30. 6. 2022 byl na OKB instalován nový kapalinový chromatograf s hmotnostním detektorem typu trojitý kvadrupól (LC-MS/MS) a provedeno základní zaškolení, dále probíhalo speciální školení týkající se implementace nových metod a jejich optimalizace, vlastní měření vzorků však bylo možné až na podzim roku 2022, tj. se zpožděním od původního plánu (nutné vypnutí analyzátoru k zabránění poškození vibracemi a prašností v laboratoři při výměně oken a opravě fasády).
- byly řešeny rozvody plynů pro evaporaci dusíkem a pořízen nový koncentrátor vzorků
- byly připraveny roztoky pro kalibraci, kontrolu, vnitřní standardy, mobilní fáze a ladící roztoky pro zavedení metody na LC-MS/MS, byly nastaveny vhodné MRM přechody a optimalizována kolizní energie na detektoru pro stanovení uracilu a dihydrouracilu
- byl optimalizován postup přípravy vzorků (dvojitá extrakce, evaporace, filtrace) pro stanovení uracilu a dihydrouracilu na LC-MS/MS
- dále byla řešena čistota výsledného extraktu rozpuštěného v mobilní fázi a poté byly pořízeny speciální centrifugační zkumavky s filtry
- byly testovány další typy přípravy vzorků zahrnující klasické srážení proteinů organickými rozpouštědly a dále extrakce pomocí SPE kolonek
- průběžně byla měřena koncentrace 5-FU u vzorků z Onkologické kliniky
- v rámci systému managementu kvality jsme se v roce 2024 úspěšně účastnili cyklu externího hodnocení kvality (Asqualab, Francie) pro 5-FU, uracil a dihydrouracil a dále cyklu CIQ-CIL (interní kontrola kvality s mezilaboratorním porovnáním) pro uracil a dihydrouracil - pomocí tohoto kontrolního materiálu s deklarovanou hodnotou bylo ověřeno, že metoda poskytuje správné výsledky
- v rámci spolupráce s Ústavem patologie a molekulární medicíny 3. LF UK a FTN byla změřena koncentrace uracilu a dihydrouracilu u části vzorků a bylo provedeno porovnání výsledků genotypizace s fenotypizací
- avšak v průběhu měření docházelo k řadě technickým problémům, především nestabilitě kolony, tyto problémy byly konzultovány s aplikačními specialisty výrobce analytického systému, odborníky i se zahraniční laboratoří, kde se metoda rutinně používá
- i přes problémy s kolonou je tato kolona pro tuto metodu stále kolonou první volby co se týče separace polárních látek a její schopnosti oddělit uracil od strukturně podobného uridinu, proto jsme kolonu zkusili dle doporučení výrobce

vyčistit a regenerovat promytím danými rozpouštědly a docílit tak nižšího a stabilního tlaku

- byly pořízeny jiné typy kolon vhodných pro stanovení uracilu a dihydrouracilu a optimalizovány parametry (průtok, gradient atd.) pro daný typ kolony

Výsledky projektu ve srovnání s nastavenými cíli:

- na automatickém analyzátoru Cobas® pro byla zavedena metoda pro stanovení 5-fluorouracilu a provedena verifikace této metody, metoda je vhodná pro použití pro daný účel
- během roku 2022 a 2023 bylo provedeno celkem 38 odběrů u 15 pacientů podstupujících léčbu 5-FU, 73 % pacientů podstoupilo chemoterapii v režimu FOLFOX, 20 % v režimu FUFA a 7 % v režimu FLOT
- u tohoto souboru pacientů (n=15), kteří podstoupili první cyklus chemoterapie byla změřena koncentrace 5-FU a vypočtena plocha pod křivkou AUC: průměrná hodnota AUC byla $20,92 \pm 8,4$ mg.h/l; 47 % pacientů mělo hodnoty AUC pod spodní hranicí doporučeného rozmezí hodnot AUC, 40 % pacientů bylo v doporučeném rozmezí a 13 % se nacházelo nad horní hranicí doporučeného rozmezí hodnot AUC
- pro zhodnocení výsledku terapeutického monitorování 5-FU by bylo vhodné do studie zařadit více pacientů, žádali jsme opakovaně Onkologickou kliniku 1. LF UK/FTN o lepší spolupráci týkající se odběru vzorků pacientů
- byla zavedena metoda pro stanovení uracilu a dihydrouracilu v plazmě metodou LC-MS/MS
- bylo zjištěno, že příprava vzorku metodou extrakce z kapaliny do kapaliny poskytuje největší výtěžnost a výsledný extrakt je možné uchovat a rozpustit v mobilní fázi dle aktuální metody
- v roce 2024 jsme dále změřili část vzorků pacientů v rámci spolupráce s Ústavem patologie a molekulární medicíny 3. LF UK a FTN:
 - u celkem 19 vzorků pacientů byla zjištěna průměrná koncentrace uracilu $20,62 \pm 10,34$ mg/L. Koncentrace uracilu nad 16 mg/L je považována za částečný deficit DPD, hodnota nad 150 mg/L značí úplný deficit DPD projevující se závažnou toxicitou. Částečný deficit DPD byl zjištěn u téměř 58 % našich pacientů, 42 % pacientů mělo normální funkci DPD, avšak výsledky jsou značně zkresleny malým souborem pacientů.
 - Zároveň byly sledovány 4 mutace v genu DPYD (detekce mutací provedena metodou StripAssay na Ústavu patologie a molekulární medicíny 3. LF UK a FTN). Sledovány byly tyto mutace:
 - c.1236G>A (HapB3)
 - c.1679T>G (DPYD*13)
 - c.1905+1G>A (DPYD*2A)
 - c.2846A>T
 - u pacientů ve studovaném souboru nebyla zjištěna žádná mutace, zároveň žádný z pacientů neměl úplný deficit DPD na základě zjištěné hladiny uracilu
- v průběhu času se však ukázalo, že během měření dochází k postupnému nárůstu tlaku na koloně, nestabilitě retenčních časů a rozšiřování píků a tedy i nemožnosti exaktně vyhodnotit koncentrace měřených analytů. Byla proto

optimalizována příprava vzorku pro eliminaci interferujících látek, problémy s kolonou však přetrvávaly, byla pořízena kolona nová včetně předkolony, následně další kolony od jiného výrobce vhodné pro stanovení uracilu a dihydrouracilu.

Závěry:

Na automatickém analyzátoru Cobas® pro byla zavedena a verifikována metoda pro stanovení

koncentrace 5-fluorouracilu a bude nabízena pro rutinní stanovení. Bylo zahájeno zpracování výsledků koncentrace 5-FU v rámci TDM. U metody pro stanovení uracilu a dihydrouracilu nebylo možné zatím splnit všechny naplánované cíle studie a plně validovat metodu včetně změření celé sady vzorků pacientů, neboť jsme se potýkali s řadou technických problémů a vývoj a validace nové metody je velmi náročný proces.. Podařilo se však plně optimalizovat přípravu vzorků pro stanovení těchto látek. Budeme dále testovat nové kolony a plánujeme i nadále pokračovat ve sběru vzorků po domluvě s Onkologickou klinikou. Ve spolupráci s Ústavem patologie a molekulární medicíny 3. LF UK a FTN by při dosažení stabilního měření a validaci metody pro stanovení koncentrace uracilu a dihydrouracilu bylo možné srovnání genotypizace *DPYD* (je již rutinní zavedená metoda) s fenotypizací u dalších vzorků pacientů. Výsledky plánujeme publikovat v odborném časopise.

Výstupy za celou dobu řešení projektu:

zahraniční publikace:

1. články v impaktovaných časopisech: 0

domácí publikace:

2. články v impaktovaném časopise: 0
3. články v recenzovaném časopise: 0

Přednášky: 0

Postery: 0

Jiné výstupy/ Ocenění: 0

4. *Název projektu: Koexprese 3R a 4R izoformy proteinu tau u komorbidit tauopatií s Alzheimerovou nemocí a tzv. „nových“ tauopatií*

Hlavní řešitel: MUDr. Tomáš Olejář, Ph.D.

Spoluřešitelé: MUDr. Nikol Jankovská, Ph.D., Mgr. Alena Poláková, Prof. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.

Doba řešení projektu: 2022 – 2024

Anotace projektu:

Charakteristickým znakem tzv. tauopatií jsou intracelulární depozita proteinu *tau* ve dvou základních izoformách (3R nebo 4R), predominantně podle typu onemocnění. Málo je však známo o zastoupení uvedených izoform v komorbiditách jako např. s Alzheimerovou chorobou, anebo v případě tzv. nových tauopatií. Podstatou navrhovaného projektu bylo proto primárně pomocí konfokálního mikroskopu analyzovat vzájemnou koexpresi obou izoform tau u „čistých“ 3R nebo 4R tauopatií v komorbiditách s Alzheimerovou nemocí i tzv. novými tauopatiemi. V rámci projektu byly analyzovány vzorky archivní mozkové tkáně zemřelých pacientů z archivu pracoviště řešitele.

Hypotéza:

V rámci projektu byla testována hypotéza, že v komorbiditách se mění predominance obou izoform (3R a 4R) v kompozici intracelulárních depozit proteinu *tau*.

Cíle projektu:

Cílem navrhovaného projektu je pomocí vícekanálové konfokální mikroskopie analyzovat koexpresi jednotlivých izoform proteinu *tau* u „čistých“ 3R nebo 4R tauopatií samostatně, anebo v komorbiditách s Alzheimerovou nemocí nebo tzv. novými tauopatiemi. Dále byla sledována koexprese obou izoform proteinu *tau* s dalšími známými komponenty intracelulárních depozit (ubiquitin, p62).

Průběh řešení projektu po celou dobu jeho řešení:

1. rok - výběr a testování primárních protilátek a pilotní analýza vytypovaných vzorků mozkové tkáně z archivu pracoviště:

- a. Do praxe byla zavedena vícekanálová fluorescenční a konfokální mikroskopie mozkové tkáně pacientů s Alzheimerovou nemocí v komorbiditě s dalšími 3R+4R tauopatiemi v rámci stávající spolupráce s 3. LF UK a pracovištěm světelné mikroskopie ÚMG AVČR.
- b. Byly testovány králičí protilátky proti izoformě 4R paralelně s běžně používanou myší protilátkou proti izoformě 3R. Byla zavedena metodika simultánního sledování obou jmenovaných izoform spolu s dalšími známými intracelulárními agregáty, konkrétně ubiquitin a p62.

2. a 3. rok - systematická analýza vzorků mozkové tkáně z archivu pracoviště i aktuálně řešených kazuistik, publikace pilotních výsledků:

- c. Systematická analýza pomocí vícekanálové fluorescenční a konfokální mikroskopie mozkové tkáně pacientů s Alzheimerovou nemocí v komorbiditě s 3R+4R tauopatiemi a nově navíc s Creutzfeldt-Jakobovou nemocí v rámci stávající spolupráce s pracovištěm světelné mikroskopie ÚMG AVČR.
- d. Finální zpracování dat.
- e. Příprava publikace.

Výsledky projektu ve srovnání s nastavenými cíli:

Výsledky systematického pozorování ukázaly, že agregace proteinu *tau* v rámci „smíšené“ 3R a 4R tauopatie, jakou je např. Alzheimerova nemoc, ale i uvedené tzv. nové tauopatie, je primárně vázána primárně na cytoplasmatickou membránu, zatímco „čisté“ zejména 3D tauopatie jsou vázány spíše na intracelulární subcelulární struktury buněčných organel. Informace získané v rámci systematické analýzy exprese „smíšených“ i „čistých“ 3R a 4R tauopatií umožnily formulovat nový pohled na vznik a rozvoj Alzheimerovy nemoci jako „smíšené“ tauopatie ve vztahu k obecně akceptované „amyloidové kaskádové hypotéze“.

Nově byla u Creutzfeldt-Jakobovy v komorbiditě s Alzheimerovou nemocí kromě koexprese s amyloidem β pilotně analyzována i koexprese patologického prionového proteinu (PrP^{Sc}) s intracelulárními agregáty proteinu *tau*.

Závěry:

V rozsahu testované hypotézy jsme identifikovali, že agregáty proteinu *tau* u „smíšené“ a „čisté“ formy tauopatií jsou v odlišné míře vázány na cytoplasmatickou membránu neuronů a subcelulární intracelulární struktury buněčných organel. Získané výsledky nám umožnily upřesnit základní postuláty „amyloidové kaskádové hypotézy“ ve vztahu ke vzniku a rozvoji Alzheimerovy nemoci. Detailní informace rozvíjející výše uvedené poznatky o koexpresi PrP^{Sc} s jednotlivými (3R a 4R) isoformami proteinu *tau* u Creutzfeldt-Jakobovy nemoci v komorbiditě s Alzheimerovou nemocí jsou předmětem dalšího výzkumu. Výstupem naší práce prezentující uvedené výsledky jsou přiložené impaktované publikace publikované v časopisech Q1 a Q2.

Výstupy za celou dobu řešení projektu:

zahraniční publikace, články v impaktovaných časopisech:

- Olejar T, Jankovska N, Matej R. Alzheimer's Disease as a Membrane Dysfunction Tauopathy? New Insights into the Amyloid Cascade Hypothesis. *Int J Mol Sci.* 2024 Sep 7;25(17):9689. doi: 10.3390/ijms25179689. PMID: 39273636; PMCID: PMC11396199.
IF 4,9; Q1/2023
- Jankovska N, Rusina R, Keller J, Kukal J, Bruzova M, Parobkova E, Olejar T, Matej R. Biomarkers Analysis and Clinical Manifestations in Comorbid Creutzfeldt-Jakob Disease: A Retrospective Study in 215 Autopsy Cases. *Biomedicines.* 2022 16;10(3):680. doi: 10.3390/biomedicines10030680. PMID: 35327482; PMCID: PMC8944998.

IF 4,757; Q2/2021

- Mareček D, Kopecká V, Matěj R, Strýček O. Bilateral thalamic glioblastoma presenting as parkinsonism: A case report. *Parkinsonism Relat Disord.* 2024 Nov;128:107147. doi: 10.1016/j.parkreldis.2024.107147. Epub 2024 Sep 11. PMID: 39276721.

IF 3,1; Q2/2023

domácí publikace, články v recenzovaných časopisech:

- Jankovská N, Matěj R. Lidské prionové nemoci v ČR: 22 let zkušeností Národní referenční laboratoře pro diagnostiku lidských prionových chorob. *Neurol. praxi.* 2024;25(1):9-14 doi.org/10.36290/neu.2024.002
- Jankovská N, Waishaupt J, Holada K, Matěj R. Komorbidní Creutzfeldtova-Jakobova choroba jako diagnostická svízel: kazuistické sdělení kombinace čtyř různých neurodegenerací a pokročilých vaskulárních změn. *Neurol. praxi.* 2024;25(1):41-44 <https://doi.org/10.36290/neu.2024.001>
- Kalinová M, Valterová T, Matěj R. Současné standardy molekulárně-patologického testování nádorů centrálního nervového systému *Neurol. praxi.* 2024;25(4):282-286 <https://doi.org/10.36290/neu.2024.016>
- Parobková E, Šuhaj P, Šulcová H, Matěj R. Analýza genů asociovaných s neurodegenerativními onemocněními: praktické zkušenosti neurodegenerativního centra ve FTN. *Neurol. praxi.* 2024;25(4):289-294 <https://doi.org/10.36290/neu.2024.044>

5. *Název projektu: Genové a proteinové markery subtypů primárně plicního malobuněčného neuroendokrinního karcinomu a neuroendokrinního tumoru s vyšší mitotickou aktivitou/vyšším indexem Ki-67.*

Hlavní řešitel: prof. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.

Spoluřešitelé: MUDr. Blanka Rosová/MUDr. Klára Pavlíčková, Mgr. Alena Poláková, RNDr. Eva Parobková, Ph.D.

Doba řešení projektu: 2022 – 2024

Anotace projektu:

Malobuněčný neuroendokrinní karcinom (SCLC) je vysoce maligní nádor s extrémně špatnou prognózou zcela odlišnou od low grade neuroendokrinních nádorů (NET). V nové klasifikaci WHO byla ustanovena nová jednotka neuroendokrinního tumoru se zvýšenou mitotickou aktivitou/vyšším Ki-67, jejíž přesné biologické vlastnosti nejsou dosud známy. Cílem projektu bude porovnání spektra genových aberací genů asociovaných s onkogenezí solidních nádorů a s proteinovými biomarkery neuroendokrinní diferenciace (nejm. INSM1, NEUROD1, YAP1, POU2F3) i potenciálně využitelných biomarkerů pro moderní biologickou protinádorovou léčbu (PD-L1, N-TRK, TKI atd.) u SCLC a NET.

Hypotézy a cíle projektu:

Hlavním cílem studie je nalezení genomických a proteomických biomarkerů umožňujících subtypizaci malobuněčného neuroendokrinního karcinomu a porovnání těchto znaků u nádorů v nově vzniklé kategorii neuroendokrinních karcinomů s vyšší mitotickou aktivitou/proliferačním indexem Ki-67. Předpokládáme využití některých z těchto znaků ke zpřesnění diagnostiky a jejich zavedení do rutinní diagnostické praxe.

Dalším cílem je retrospektivní analýza přežití pacientů a korelace s jednotlivými expresními profily subtypů malobuněčného neuroendokrinního karcinomu. Tato zjištění mohou pomoci lépe stratifikovat pacienty do prognosticky významných skupin, a vést k případným odlišným léčebným modalitám.

Dalším významným cílem bude pátrání po případných "drugabilních" biomarkerech s cílem zlepšení přežívání pacientů s různými subtypy malobuněčného neuroendokrinního karcinomu. Takové znaky mohou přinést velmi důležitou prediktivní informaci cílené využití moderní léčby "šité na míru"

Průběh řešení projektu po celou dobu jeho řešení: Imunohistochemická detekce proteinových markerů na připravených tkáňových řezech byla provedena na 50 NET s vyšší mitotickou aktivitou a 20 smíšených nádorech stejně jako na 200 SCLC a 200 malobuněčných karcinomů primárně mimoplicních. Užity byly konstrukce tkáňových mikroeréj /TMA) i biotické vzorky.

Izolace DNA a RNA ze vzorků nádorů a jejich genetická analýza metodou masivního paralelního sekvenování nové generace (NGS) byla kompletně provedena, některé případy vzhledem k nedostatku tkáňového materiálu musely být zopakovány a následně bylo vybráno dalších 35 případů.

Proběhla analýza raw dat expresní a genové analýzy a je podkladem podrobné biostatistické analýzy.

Shromáždění dostupných klinických dat se zaměřením na přežití, odpovědi na léčbu, doby dogrese byla provedena pro soubor sclc, smíšených tumorů a NET s vyšší mitotickou aktivitou.

Dodané údaje jsme navíc porovnali s kohortou malobuněčných karcinomů jiné než primárně plicní lokalizace.

Navíc jsme provedli za částečné podpory projektu expresní a proteomickou analýzu případů skvamocelulárních karcinomů penisu a kolorektálních karcinomů.

Výsledky projektu ve srovnání s nastavenými cíli:

V souladu se zadáním jsme zjistili, že transkriptomická heterogenita malobuněčného karcinomu je vysoká jak u primárně plicních nádorových subtypů, tak u malobuněčných nádorů primárně mimoplicních. Navíc jsme zjistili, že i tyto dvě skupiny lézí mají významnou odlišnost v transkripci genů, včetně těch nejdůležitějších, jakými jsou geny TP53, RB1. Rovněž nádorové léze spadající do kategorií neuroendokrinních karcinomů s vyšší mitotickou aktivitou/proliferačním indexem Ki-67 jsou heterogenní populací, lišící se expresním profilem a jejich prognóza je velmi špatná a blíží se neuroendokrinním karcinomům spíše než neuroendokrinním tumorům. U skupiny smíšených nádorů byla potvrzena hypotéza, že jde o heterogenní nádorové entity jak ve složce malobuněčné, tak nemalobuněčné.

Z hlediska pátrání po prognostických a „drugabilních“ aberacích jsme jednak zjistili zásadní roli stanovování mutací genu TP53 stejně jako určování exprese proteinu p53, avšak byla nalezena i vyšší incidence aberací v genu HER-2, potenciálně ovlivnitelné terapií.

Oproti původním cílům jsme navíc zjistili zásadní asociaci prognostických markerů morfologických (tumor budding, p53), imunopatologických (tumor infiltrující lymfocyty) i souvisejících s infekcí (HPV, p16) i „drugabilních“ (PD-L1) u karcinomů penisu a kolorektálního karcinomu.

Závěry:

1. Malobuněčný plicní karcinom i karcinom malobuněčný primárně mimoplicní jsou heterogenní nádory s dramaticky rozdílným typem genetických změn i expresním profilem s různou dobou přežití.
2. Kategorie neuroendokrinních karcinomů s vyšší mitotickou aktivitou/proliferačním indexem Ki-67 je heterogenní skupina onemocnění s špatnou prognózou
3. Smíšené malobuněčné a nemalobuněčné nádory vykazují různé typy aberací v obou komponentách.
4. Při pátrání po prognostických a „drugabilních“ aberacích jsme u malobuněčných karcinomů jednak zjistili zásadní roli stanovování mutací genu TP53 stejně jako určování exprese proteinu p53, avšak byla nalezena i vyšší incidence aberací v genu HER-2, potenciálně ovlivnitelné terapií.
5. Existuje zásadní asociaci prognostických markerů morfologických (tumor budding, p53), imunopatologických (tumor infiltrující lymfocyty) i souvisejících s infekcí (HPV, p16) i „drugabilních“ (PD-L1) u karcinomů penisu a kolorektálního karcinomu.
6. Pro skvamocelulární karcinom penisu je zřejmé, že existují dvě zcela odlišné cesty kancerogeneze. Jednak závislá na infekci HPV a druhá asociovaná s vysokou mutační náloží.

Výstupy za celou dobu řešení projektu:

zahraniční publikace:

1. články v impaktovaných časopisech:

- Hrudka J, Prouzová Z, Kendall Bártů M, Hojný J, Čapka D, Zavillová N, Matěj R, Waldauf P. Immune cell infiltration, tumour budding, and the p53 expression pattern are important predictors in penile squamous cell carcinoma: a retrospective study of 152 cases. *Pathology*. 2023 Aug;55(5):637-649. doi: 10.1016/j.pathol.2023.03.010.
IF 5,335; Q1/2023
- Suhaj P, Do D, Olejar T, Pichova R, Lang O, Matej R. PPY-cell hyperplasia accompanying NENs: Immunohistochemical and nuclear medicine analysis. *Pathol Res Pract*. 2023 Nov 14;253:154941. doi: 10.1016/j.prp.2023.154941.
IF 3,309; Q2/2023
- Hrudka J, Hojný J, Prouzová Z, Kendall Bártů M, Čapka D, Zavillová N, Matěj R, Waldauf P. High tumour mutational burden is associated with strong PD-L1 expression, HPV negativity, and worse survival in penile squamous cell carcinoma: an analysis of 165 cases. *Pathology*. 2024 Apr;56(3):357-366. doi: 10.1016/j.pathol.2023.10.010.
IF 5,335; Q1/2024
- Hrudka J, Kalinová M, Fišerová H, Jelínková K, Nikov A, Waldauf P, Matěj R. Molecular genetic analysis of colorectal carcinoma with an aggressive extraintestinal immunohistochemical phenotype *Sci Rep*. 2024 Sep 27;14(1):22241. doi: 10.1038/s41598-024-72687-3.
IF 3,8; Q1/2024
- Hojný J, Hrudka J, Prouzová Z, Bártů MK, Krkavcová E, Dvořák J, Michálková R, Čapka D, Zavillová N, Matěj R, Waldauf P. Altered TP53, CDKN2A, ATM, EPHA7, POT1, CHEK1, GRIN2A, and EGFR Predict Shorter Survival in Penile Squamous Cell Carcinoma. *Mod Pathol*. 2024 Dec 16:100689. doi: 10.1016/j.modpat.2024.100689
IF 7,1; Q1/2024
- K. Pavlíčková, J. Hojný, P. Waldauf, M. Švajdler, P. Dundr, P. Fabian, E. Krkavcová, J. Dvořák, R. Michálková, I. Staniczková Zambo, N. Hájková, M. Flídrová, J. Laco, H. Hornychová, P. Delongová, J. Škarda, J. Hrudka and R. Matěj. Molecular and Immunohistochemical Classification of Extrapulmonary Small Cell Neuroendocrine Carcinomas: A Study of 181 Cases.
Accepted in Laboratory Investigation.
IF 5,1
- K. Pavlíčková, J. Hojný, P. Waldauf, M. Švajdler, P. Dundr, P. Fabian, E. Krkavcová, J. Dvořák, R. Michálková, I. Staniczková Zambo, N. Hájková, M. Flídrová, J. Laco, H. Hornychová, P. Delongová, J. Škarda, J. Hrudka and R. Matěj. Correlation between p53 immunoexpression and TP53 mutation status in extrapulmonary small cell neuroendocrine carcinomas and its association with patient survival.
Accepted in Virchow Archives.
IF 3,5

domácí publikace:

2. články v impaktovaném časopise: -
3. články v recenzovaném časopise:
 - Matěj R. Současné možnosti odlišení histopatologického obrazu idiopatické plicní fibrózy od fibrotické hypersenzitivní pneumonie: Jak na to? *Cesk Patol.* 2023 Spring;59(1):10-17.
 - Pavlíčková K., Matěj R. Malobuněčný karcinom plic – nové poznatky o biologii nádoru. *Cesk Patol.* 2023 Spring;59(1):18-22.

Přednášky:

- R. Matěj: Prionové nemoci v ČR: 20 let zkušeností NRL pro diagnostiku lidských prionových nemocí.
- R. Matěj: Praktické aspekty diagnostiky a subtypizace malobuněčného neuroendokrinního karcinomu plic.
- R. Matěj, H. Hornychová: Diferenciální diagnóza granulomatózních lézí v plicích
- R. Matěj: Užití NGS v běžné praxi patologa: Kdy? Proč? Jak? Kde? Za kolik?
- K. Pavlíčková: Neuroendokrinní tumory se zvýšenou mitotickou aktivitou a / nebo proliferační aktivitou stanovenou Ki-67: Imunohistochemická a molekulárně patologická studie 50 případů.
- R. Matěj: Návrhy revize TNM klasifikace nádorů dle IASLC budou součástí připravovaného 9. vydání TNM klasifikace zhoubných novotvarů UICC/AJCC.

Postery:

- 7th Pannonia Congress of Pathology 7.3.-9.3. 2024, Vídeň Rakousko. K. Pavlíčková, J. Hojný, P. Waldauf, M. Švajdler, P. Dundr, P. Fabian, I., Staniczková Zambo, N. Hájková, M. Flídrová, J.Laco, H. Hornychová, P. Delongová, J. Škarda, R. Matěj – Complex analysis of 181 cases of extrapulmonary small cell carcinomas
- Molecular Analysis for Precision Oncology Congress 2024 (MAP 2024) 16.10.-18.10. 2024, Londýn, Velká Británie
J. Dvořák, J. Hojný, E. Krkavcová, R. Michálková, N. Hájková, P. Dundr, K. Pavlíčková, R. Matěj. - HER2 aberration as a potential predictive biomarker for extrapulmonary small cell neuroendocrine carcinoma

Jiné výstupy/ Ocenění: -

6. *Název projektu: Sekundární prevence ICHS ve vybraném vzorku populace – česká část studie EUROASPIRE VI.*

Hlavní řešitel: Doc. MUDr. Jan Bruthans, CSc, FESC, Centrum kardiovaskulární prevence 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha.

Spoluřešitelé: Doc. MUDr Jitka Mlíková Seidlerová, PhD, II. Interní klinika Fakultní nemocnice Plzeň a Prof. MUDr Otto Mayer, CSc, II. Interní klinika Lékařské fakulty UK v Plzni

Doba řešení projektu: 2022-2024 (žádost o prodloužení do 31.12.2025)

Anotace projektu: Zjistit, jak jsou u pacientů s potvrzenou ICHS - pacienti po prodělaném AIM a/nebo po provedené katetrizační nebo chirurgické revaskularizaci myokardu (základní soubor) aktuálně dodržována doporučení KV (kardiovaskulární) prevence a jaké kontroly rizikových faktorů je dosaženo. Metodika vychází z mezinárodních studií EUROASPIRE I-V (1995-1996, 1999-2000, 2006-2007, 2012-2013 a 2017-2018). Všechny těchto studií se ČR zúčastnila, je možné mezinárodní i longitudinální srovnání výsledků/trendů. Budou analyzována hospitalizační data a data získaná ambulantním vyšetřením. Dále bude analyzována primární KV prevence v souboru pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem ve spolupráci s praktickými lékaři u jimi léčených pacientů.

Hypotézy: Lze předpokládat, též s ohledem na předchozí studie EUROASPIRE, že nebude dosaženo optimálního stavu ani v primární, ani v sekundární prevenci ICHS, a to v ČR i celoevropsky. Při kontrole KV rizikových faktorů lze předpokládat další pokrok v medikamentózní léčbě rizikových faktorů (arter. hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus, též antiagregační a antikoagulační medikace), v léčbě ICHS a doprovázejících onemocnění. Kontrolu rizikových faktorů životního stylu (obezita, kouření, nedostatečná pohybová aktivita) ale předpokládáme horší a dosažený pokrok v adherenci k doporučením omezený a adherenci nadále nedostatečnou.

Cíle projektu: Vyšetření a analýza 400 respondentů v souboru pacientů s prokázanou ICHS („nemocniční soubor“) a 300 respondentů v souboru se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem („soubor primární kardiovaskulární prevence“).

Průběh řešení projektu po dobu jeho řešení:

Zahájení studie bylo výrazně zpožděno odsouváním jejího zahájení celoevropskými koordinátory studie, zejména v důsledku covidové pandemie a opakovaných odkladů souhlasu Evropské kardiologické společnosti (ta, respektive její orgány v Nice, Côte d'Azur, se zdá recentně preferovat studie na základě centrálních registrů před klasickými klinickými epidemiologickými studiemi). Zahájena byla až v roce 2024. Sestavili jsme soubor pacientů a započali s analýzou nemocničních dat pacientů s prokázanou ICHS (soubor pacientů s anamnézou hospitalizace v IKEM pro AIM a/nebo koronární revaskularizaci, ve spolupráci s dr. Wohlfahrtem). Vytvořili jsme protokol vyšetření nemocničního souboru, vychází závazného centrálního Protokolu a Case Record Form zahájené studie EUROASPIRE VI. Centrální školení proběhlo elektronickou formou prostřednictvím internetu. Prim. Němec dále připravil dotazník pro pacienty s KV rizikem sledované v ambulantní péči.

Dále jsme ve spolupráci s Katedrou demografie a geodemografie Přírodovědecké fakulty UK Praha (Prof. RNDr J. Rychtaříková, CSc) a Ústavem zdravotnických

informací ČR (RNDr J. Jarkovský, PhD) analyzovali vývoj kardiovaskulární morbidity a mortality v průběhu covidové pandemie v ČR. Analýzu řešitel publikoval v European Heart Journal a přednesl na konferenci České asociace preventivní kardiologie v říjnu 2023 v Praze.

Byla nám předána data Centrálního registru studie EUROASPIRE IV a V která dále analyzujeme.

Pokračovali jsme v analýzách našich dat předchozích studií EUROASPIRE a v publikování výsledků těchto analýz.

Pokračujeme ve spolupráci a publikační činnosti s plzeňským pracovištěm (prof. Mayer, prof. Filipovský).

Výstupy projektu v roce 2024:

zahraniční publikace

- MAYER, Otto; BRUTHANS, Jan; JIRÁK, Josef a FILIPOVSKÝ, Jan, 2024. The long-term impact of increased red blood cell distribution width detected during hospitalization for heart failure. Online. Biomarkers in Medicine. Roč. 18, č. 19, s. 831-842. ISSN 1752-0363. Dostupné z: <https://doi.org/10.1080/17520363.2024.2395237>.
IF 1,9; Q3/2024
- MAYER, Otto; BRUTHANS, Jan a FILIPOVSKY, Jan, 2024. THE ASSOCIATION BETWEEN HIGH LEPTIN STATUS AND MAJOR CARDIOVASCULAR OUTCOMES IN STABLE CORONARY ARTERY DISEASE. 395. [Amsterdam]: Elsevier Science. ISSN 0021-9150.
Meeting abstract
- INTERNATIONAL SOCIETY OF HYPERTENSION, 2024. Early vascular damage in retinal microcirculation in arterial hypertension: the Czech post-MONICA study. Online. Journal of hypertension. Roč. 42, č. 3, s. 557-563. ISSN 0263-6352. Dostupné z: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003637>.
IF 3,3; Q1/2024
- MAYER JR, Otto; BRUTHANS, Jan; BILKOVA, Simona; MAYER, Jr; BRUTHANS, Jan et al., 2024. The Prognostic Impact of Renal Function Decline during Hospitalization for Heart Failure. Online. Kidney & blood pressure research. Roč. 49, č. 1, s. 48-59. ISSN 1420-4096. Dostupné z: <https://doi.org/10.1159/000535901>.
IF 2,3; Q2/2024

Přednášky, prezentace na konferencích:

- Bruthans J, Mayer O, Herle P, De Bacquer D, Kotseva K.. Primární kardiovaskulární prevence u osob s vysokým kardiovaskulárním rizikem.XXXII výroční sjezd ČKS Brno, 9. 5. 2024

- Bruthans J, Němec J, Bruthans J jun. Může nekardiolog ve své ambulanci rozpoznat (a zahájit léčbu) srdečního selhání? XLI. KONFERENCE ČESKÉ SPOLEČNOSTI PRO HYPERTENZI, XXXIII. KONFERENCE ČESKÉ ASOCIACE PREVENTIVNÍ KARDIOLOGIE ČKS, BLOK ČESKÉ ASOCIACE SRDEČNÍHO SELHÁNÍ ČKS; 3. 10. 2024
- Účast na Kongresu Evropské kardiologické společnosti, Londýn, 30.8.-2.9.2024. Schůze řídicího výboru studie EUROASPIRE VI – závěrečná schůze k zahájení studie.

7. Název projektu: Poměr pohlaví u narozených dětí v České republice u vybraných typů vrozených vad.

Hlavní řešitel:

MUDr. Antonín Šípek, CSc.

Spoluřešitelé:

MUDr. Antonín Šípek Jr, Ph.D.

MUDr. Vladimír Gregor v období 2022 - 2023

MUDr. Natálie Friedová v roce 2022

Doba řešení projektu: 2022–2024 (z důvodu prezentování výsledků na tuzemských a zahraničních kongresech a publikování článku žádost o prodloužení do 31.12.2025)

Anotace projektu:

Od počátku lidské teratologie a lidské genetiky byla známa převaha jednoho pohlaví nad druhým u některých typů vrozených vad. Teoreticky lze předpokládat, že primární poměr pohlaví se zakládá v poměru 1:1 a sekundární poměr pohlaví je pozorovanou realitou ovlivněnou celou řadou faktorů. Literárně uváděný sekundární poměr pohlaví se nejčastěji pohybuje v rozmezí 1040 - 1060 narozených chlapců na narozených 1000 dívek. První literární údaje o těchto rozdílech v poměru pohlaví u některých typů vrozených vad (VV) se datují na přelomu šedesátých a sedmdesátých let minulého století (Källén 1969), v České republice Kučera (1971). Poměr pohlaví se většinou zvyšuje ve prospěch chlapců u VV s větší celkovou četností (Kučera 1971). Teoreticky lze vyložit převahu jednoho pohlaví nad druhým (bez ohledu na typ a četnost VV) takto: 1) Konstelace pohlavních chromozomů XY (nebo XX) je proti určitému typu teratogeneze rezistentnější (VV nevznikne) než zygota s opačným pohlavím (VV vznikne). V případě rezistence vůči teratogenu u jednoho pohlaví bude v sekundárním poměru pohlaví převládat opačné pohlaví.

2) Konstelace XY (nebo XX) je vůči určitému typu teratogeneze citlivější než u opačného pohlaví. V případě vyšší citlivosti vůči teratogenu bude výsledné sekundární pohlaví právě opačné, než vysvětleno - viz. Kučera (1971).

Samozřejmě jsou také popisovány VV bez výraznější afinity k jednomu či druhému pohlaví (Källén 1982, Kučera 1971). Z pohledu populační teratologie se ke stanovení poměru pohlaví jeví jako nutnost soustředit více než 1000 případů z konsekutivních porodů. V souhrnu lze říci, že vrozené vady registrované u narozených častěji postihují chlapce než dívky (prevalence of major defects u narozených byla 3.9 % u chlapců a 2.8 % u dívek - Lary, 2001). Podobné výsledky našel i Cui (2005).

Hypotézy:

Hypotéza 1: Je ve skupině narozených dětí s VV jiný poměr pohlaví než u narozených dětí bez VV?

Hypotéza 2: Je odchýlný poměr pohlaví u narozených dětí s VV i ve skupině Q00-Q07?

Hypotéza 3: Je odchýlný poměr pohlaví u narozených dětí s VV stejný u všech diagnóz ze skupiny Q00 – Q07?

Hypotéza 4: Jsou případné rozdíly závislé na věku matky?

V roce 2022 bude provedena první analýza – viz Hypotéza 1. Dále bude pokračovat zpracování dle harmonogramu – Hypotézy 2, 3 a 4 pro skupinu VV Q00-Q07.

V roce 2023 bude provedena analýza skupiny: Vrozené vady oběhové soustavy.

V roce 2024 bude provedena analýza skupin Defekty břišní stěny a Rozštěp rtu a patra. Statistické analýzy budou založeny z větší části na použití běžných matematicko-statistických metod (včetně odhadů středních hodnot, resp. relativních četností, jejich středních chyb a konfidenčních intervalů). Stěžejními nástroji budou metody analýzy diskrétních dat, zejména poissonovská a logistická regrese (zobecněné lineární modely – GLM) a analýza loglineárních modelů. Dále budou využity standardní statistické metody známé ze statistické analýzy přežití (survival analysis), tedy zejména Coxova regrese. V případě že bude detekován problém s některými z předpokladů tohoto modelu (např. proporcionalitou rizik), bude použita některá z alternativ (včetně např. parametrického Weibullovskeho modelu či některých z modelů pro neproporcionální rizika). Dosažené výsledky budou publikovány a dle možností prezentovány na tuzemských i mezinárodních konferencích.

Cíle projektu:

Hlavní těžiště výzkumu bude zaměřeno na analýzu sekundárního poměru pohlaví všech narozených v České republice za období 1994 - 2020. Tato celostátní data především umožní komparovat děti narozené s a bez vrozené vady. Zkoumanými proměnnými bude diagnóza vrozené vady a její vazba na pohlaví a možné asociace s proměnnými biologického (týden těhotenství při narození, věk matky).

V projektu půjde o retrospektivní epidemiologickou analýzu sekundárního poměru pohlaví (sex ratio) u dětí narozených v ČR s vrozenou vadou. Hlavním cílem bude analýza dvou souborů: děti narozené s vrozenou vadou a děti narozené bez vrozené vady. V první etapě projektu se v roce 2022 zaměříme na skupinu vrozených vad Q00-Q07 – Vrozené vady nervové soustavy dle X. revize MKN. V dalších letech budou následovat analýzy skupin VV – Vrozené vady oběhové soustavy (2023), Defekty břišní stěny a Rozštěp rtu a patra (2024).

Data budou získána z oficiální povinné národní registrace – z Národního registru vrozených vad vedeného v Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) ČR.

Průběh řešení projektu po celou dobu jeho řešení:

Postup prací/metodika a výsledky v roce 2022

V průběhu řešení projektu se nám podařilo získat data z ÚZIS pro zpracování a analýzy vrozených vad skupiny Q00-Q07 – Vrozené vady nervové soustavy dle MKN -X. revize. Následně jsme analyzovali data o prvních třech plánovaných diagnózách: anencefalie, spina bifida, encefalokéla za období 1994–2020 z oficiálních dat získaných z ÚZIS. Některé z našich výsledků byly prezentovány na odborných konferencích, tuzemských i zahraničních. Pro zvýšení robustnosti souboru a pro dosažení možnosti podrobnějších analýz jsme k souboru dat za období 1994–2020 doplnily údaje z ÚZIS za starší období, 1961–1993.

Dosažené výsledky: V případě anencefalie jsme prokázaly trendové změny poměru pohlaví. V prvních dekádách celkového období 1961–2020 jsme prokázali, že procento dívek mezi dětmi narozenými s anencefalií bylo vysoce statisticky významně vyšší než mezi dětmi bez VV. Tento stav se však změnil s nástupem prenatální diagnostiky této vady. Zastoupení pohlaví mezi dětmi narozenými s anencefalií se v 90. letech lišilo

nevýznamně od populace dětí bez VV. U druhé sledované diagnózy – spina bifida (rozštěp páteře) jsme opět prokázali, že v prvních 30 letech bylo procento dívek mezi dětmi narozenými se SB vysoce významně vyšší než ve skupině bez VV (i když zde převaha dívek není tak výrazná jako u anencefalie). Tento abnormální poměr však je ve všech 6 hodnocených dekádách, a i při menších absolutních počtech, než v prvních dekádách je rozdíl oproti skupině zdravých dětí statisticky významný. I v případě třetí analyzované diagnózy bylo procento dívek mezi dětmi narozenými s encefalokélou vysoce statisticky významně vyšší než mezi dětmi bez VV. Tento poměr se mění v devadesátých letech, rozdíl oproti populaci dětí bez vrozené vady přestává být statisticky významný a v poslední dekádě je ve skupině narozených s encefalokélou výrazně více chlapců (2/3) než v populaci bez VV, vzhledem k celkově malým počtům je ale rozdíl statisticky nevýznamný. V závěru roku jsme zahájili práce na analýzách dalších diagnóz ze skupiny Q00-Q07 – Vrozené vady nervové soustavy dle MKN -X. revize, konkrétně na diagnóze hydrocefalu a mikrocefalie.

Postup prací a výsledky v roce 2023

V roce 2023 se nám podařilo doplnit data za rok 2020 a aktualizovat našeho náš základní soubor. Po aktualizaci a doplnění dat jsme znovu analyzovali incidence a poměr pohlaví u defektů neurální trubice (anencefalie, spina bifida, encefalokéla). Ve zpracování jsme dále pokračovali analýzou další vady – vrozený (kongenitální) hydrocefalus ze skupiny vrozených vad Q00-Q07 – Vrozené vady nervové soustavy dle MKN-10. Následovala analýza poměru pohlaví a změn incidence pro vrozenou vadu – brániční kýla. V další fázi jsme se zaměřili na další skupinu vrozených vad – defekty břišní stěny, které sice měly být analyzovány až v roce 2024, místo vrozených vad srdečních, které jsme přesunuly z roku 2023 na rok 2024. Zpracovali jsme kompletní analýzu pro incidence a poměr pohlaví pro VV – gastroschíza. Při zpracování další vady z této skupiny – omfalokély jsme zjistili v datech do roku 1993 nedostatky, které nám bránily v analýze dat. Z tohoto důvodu jsme zahájili práce na analýzách pouze z datového souboru 1994–2020. Výsledky analýz budou brzy k dispozici a budou prezentovány. Mimo plán jsme provedli navíc analýzy a zpracování dat pro vrozené vady kůže a pro vadu ze skupiny vad urogenitálního traktu – cystické postižení ledvin. I v těchto skupinách vad jsme analyzovali poměr pohlaví a zjistili statisticky významné odchylky od populace dětí narozených bez vrozené vady.

Dosažené výsledky:

V naší aktualizované analýze jsme prokázali významné snížení incidencí u narozených dětí v případě defektů neurální trubice, a to díky narůstající úspěšnosti prenatální diagnostiky. Nicméně celkové četnosti těchto vad se v populaci nesnížily. Dále jsme popsali trend, kdy původně popsany vyšší podíl postižených dívek oproti chlapcům se v případě anencefalie a změnil v posledních dvaceti letech a nyní diagnostikujeme tyto vady častěji u chlapců. V případě spina bifida je vyšší podíl postižených dívek oproti chlapcům v průběhu celého analyzovaného období.

V naší analýze věnované vrozenému hydrocefalu jsme prokázali, že do roku 1991 docházelo k poklesu celkové incidence. V dalších letech se incidence této vady opět zvyšuje na podobné hodnoty jako na začátku sledovaného období, ale díky zvyšujícímu se počtu prenatálně diagnostikovaných případů. V období 2001-2005 podíl prenatální diagnostiky stoupl významně oproti dvěma předchozím pětiletým hodnotám a poté se dále zvyšoval a dosáhl nejvyšší hodnoty v posledním sledovaném období let 2016-

2020. Z naší analýzy dále vyplývá významně vyšší zastoupení této vady u narozených chlapců oproti dívkám, tento trend je nejvýznamnější především u matek nad 35 let věku. Podrobnější analýza dat však ukázala, že zastoupení pohlaví u dětí narozených s vrozeným hydrocefalem v průběhu času kolísalo.

V naší další analýze jsme prokázali, že celková četnost gastroschízy v České republice se zvyšuje. Dále stoupá efektivita prenatálního zachytu této vady díky systému prenatálního screeningu a diagnostiky. Při rozdělení podle pohlaví jsme u dětí narozených s gastrochízou našli statisticky nevýznamně vyšší podíl postižených chlapců oproti dívkám v porovnání se skupinou dětí narozených bez VV.

V naší analýze věnované incidenci brániční kýly jsme zjistili, že celková incidence této vady se v průběhu námi sledovaného období v České republice výrazně nemění. Dále jsme prokázali u dětí s brániční kýlou statisticky významně více postižených chlapců oproti skupině dětem narozených bez VV.

V průběhu roku jsme, již nad rámec původního plánu projektu, analyzovali také incidence a poměr pohlaví u populace dětí narozených po asistované reprodukci, incidence a poměr pohlaví vybraných diagnóz vrozených vad ledvin a kůže. V tomto případě bylo u diagnózy cystická nemoc ledvin zjištěno významně vyšší zastoupení postižených chlapců.

Postup prací a výsledky v roce 2024

V roce 2024 jsme pokračovali ve zpracování našeho souboru a dále provedli analýzu skupiny vrozené vady srdeční (Vrozené vady oběhové soustavy Q20 – Q28). Stejně jako v případě diagnózy omfalokély jsme analyzovali data za období 1994–2020. Z této skupiny jsme pro analýzu vybrali tyto diagnózy:

Q20.3 Transpozice velkých cév úplná (ventrikuloarteriální diskordance)

Q20.5 Korigovaná transpozice velkých cév (atrioventrikulární diskordance)

Q21.0 Defekt komorového septa

Q21.1 Defekt síňového septa

Q21.2 Defekt atrioventrikulárního septa

Q21.3 Fallotova tetralogie

Q22.5 Ebsteinova malformace

Q23.4 Syndrom hypoplastického levého srdce

Q25.1 Koarktace aorty

Při analýze jsme zjistili rozdílné zastoupení chlapců a dívek u různých diagnóz. Například u diagnózy Q20.3 bylo více než 69 % postižených chlapců, podobně u dg. Q23.4 a Q25.1 bylo výrazně více postižených chlapců. Naopak u diagnóz Q21.0, Q21.0 a Q21.2 byla nalezena převaha ženského pohlaví.

Ve druhé polovině roku jsme navázali analýzou incidence a zastoupení podle pohlaví pro skupinu obličejových rozštěpů: Q35 – Q37. Pro diagnózu Q35 – rozštěp patra jsme zjistili, že výskyt těchto vad byl statisticky významně vyšší u dívek. Zajímavým zjištěním je, že zastoupení chlapců mezi dětmi narozenými s Q35 z vícečetných těhotenství (47.9 %) je o něco vyšší než mezi jedináčky s touto diagnózou (47.2 %), rozdíl však není statisticky významný. Dále byly analyzovány rozdíly v zastoupení pohlaví mezi podle jednotlivých věkových kategorií matek, tyto rozdíly však nejsou pro tuto diagnózu statisticky významné.

Výskyt Q35 mezi dětmi narozenými po spontánní koncepci a po asistované reprodukci je prakticky stejný, rozdíl není statisticky významný. Zastoupení chlapců mezi dětmi narozenými s Q35 z vícečetných těhotenství (47.9 %) je o málo vyšší než mezi jedináčky s touto diagnózou (47.2 %), rozdíl však není také statisticky významný.

Výskyt Q36 (rozštěp rtu) byl mezi chlapci vysoce statisticky významně vyšší než u dívek. Zároveň však výskyt Q36 u dětí narozených po AR a po spontánním otěhotnění se významně nelišil. Zastoupení chlapců mezi dětmi narozenými s Q36 z vícečetných těhotenství (69.7 %) je empiricky vyšší než mezi jedináčky s touto diagnózou (64.4 %), tento rozdíl však není také statisticky významný. Dále jsme zjistili, že rozdíly v zastoupení pohlaví mezi věkovými kategoriemi matek nejsou také statisticky významné.

Výskyt Q37 je u dívek výrazně a vysoce statisticky významně nižší než u chlapců (3.0 vs. 5.1 na 10 tisíc). Tato převaha je u dětí z vícečetných těhotenství empiricky o něco vyšší než u jedináček (70.5 % vs. 66.4 % chlapců), ale tento rozdíl mezi „vícerčaty“ a jedináčky v zastoupení pohlaví je statisticky nevýznamný. V případě Q37 jsou rozdíly v zastoupení pohlaví mezi věkovými kategoriemi matek statisticky nevýznamné.

Výsledky projektu ve srovnání s nastavenými cíli:

V našem projektu jsme provedli retrospektivní epidemiologickou analýzu sekundárního poměru pohlaví (sex ratio) u dětí narozených v ČR s vrozenou vadou. Hlavním cílem byla analýza dvou souborů: děti narozené s vrozenou vadou a děti narozené bez vrozené vady.

V rámci zpracování jsme plánovali analýzu těchto skupin vrozených vad:

Vrozené vady nervové soustavy dle X. revize MKN.

Vrozené vady oběhové soustavy

Defekty břišní stěny

Rozštěp rtu a patra

Všechny tyto plánované úkoly jsme splnili a výsledky jsme prezentovali ať již formou účastí na kongresech nebo publikačně. Mimo plán jsme provedli navíc analýzy a zpracování dat pro vrozené vady kůže a pro vadu ze skupiny vad urogenitálního traktu – cystické postižení ledvin. I v těchto skupinách vad jsme analyzovali poměr pohlaví a zjistili statisticky významné odchylky od populace dětí narozených bez vrozené vady.

Závěry:

Převaha jednoho pohlaví nad druhým u některých typů vrozených vad byla diskutována opakovaně. Teoreticky lze předpokládat, že primární poměr pohlaví se zakládá v poměru 1:1 a sekundární poměr pohlaví je pozorovanou realitou ovlivněnou celou řadou faktorů. Přes řadu pozorování a analýz se dosud nepodařilo uspokojivě vysvětlit odchylky v zastoupení postižených chlapců a dívek u narozených dětí, respektive převahu chlapců nebo dívek u konkrétní diagnózy vrozené vady. Naše analýzy byly zaměřeny epidemiologicky. Jejich cílem bylo především popsat případné rozdíly v poměru pohlaví u sledovaných skupin diagnóz, které byly uvedeny v anotaci a cílech projektu. Předpokládáme, že diagnózy, u kterých byl zjištěn abnormální poměr pohlaví, statisticky významný, budou podrobeny následné podrobné analýze dalších biosociálních faktorů, které by mohly přinést další poznatky k ozřejmění příčin změn poměru pohlaví od normálu.

Epidemiologické populační studie zaměřené na poměr pohlaví u dětí narozených s vybranými typy vrozených vývojových vad představují klíčový nástroj pro identifikaci a analýzu vzorců a trendů v oblasti veřejného zdraví. Tyto studie umožňují výzkumníkům shromáždit rozsáhlé a reprezentativní údaje o incidenci vrozených vad a identifikovat možné diference v poměru pohlaví, což může naznačovat specifické patologické mechanismy či genetické predispozice. Důležité je, že identifikací skupin diagnóz s abnormálním poměrem pohlaví lze vytvořit základ pro cílené výzkumné iniciativy, jako jsou mezinárodní studie asociace celogenomu (GWAS), které mají potenciál odhalit genetické faktory související s těmito poruchami. Tyto přístupy mohou vést k hlubšímu pochopení molekulárních mechanismů, které stojí za vznikem vrozených vad, což v konečném důsledku přispěje k rozvoji prevencí a léčebných strategií. Empirické důkazy získané z těchto studií jsou tedy zásadní pro rozvoj efektivních zásahů v oblasti veřejného zdraví a poskytují cenný směr pro budoucí výzkum.

Výstupy za celou dobu řešení projektu:

Publikace:

Domácí publikace v časopisech s IF

- ŠÍPEK, Antonín; ŠÍPEK, Antonín; GREGOR, Vladimír; FRIEDOVÁ, Natálie; KLASCHKA, Jan et al. Vrozený hydrocefalus v České republice: incidence, poměr pohlaví a prenatální diagnostika. Aktuální gynekologie a porodnictví, 2024, roč. 16, s. 7-14. ISSN: 1803-9588.

IF 0,1; Q4/2024

- ŠÍPEK, Antonín; GREGOR, Vladimír, ŠÍPEK, Antonín; KLASCHKA, Jan a MALÝ, Marek. Brániční kýla v České republice: incidence, poměr pohlaví a prenatální diagnostika. Aktuální gynekologie a porodnictví, 2024, roč. 16, s. 19-25. ISSN: 1803-9588.

IF 0,1; Q4/2024

Domácí publikace v recenzovaných časopisech

- ŠÍPEK, Antonín; GREGOR, Vladimír; FRIEDOVÁ, Natálie; LANGOVÁ, Martina a ŠÍPEK, Antonín. Poměr pohlaví u vrozených vad kůže v České republice. Referátový výběr z dermatovenerologie (2002, Print), 2023, roč. 65, č. 6, s. 26-30. ISSN: 1213-9106.
- ŠÍPEK, Antonín; GREGOR, Vladimír; ŠÍPEK, Antonín; KLASCHKA, Jan; MALÝ, Marek et al. Gastroschíza v České republice – incidence, prenatální diagnostika a poměr pohlaví. Gynekologie a porodnictví, 2024, roč. 8, č. 1, s. 23-28. ISSN: 2533-4689.

Přípraveno k odeslání do: Aktuální gynekologie a porodnictví 2025

Přijetí článků je pro rok 2025 vázáno na zaplacení finanční podpory:

- ŠÍPEK, Antonín; ŠÍPEK, Antonín; MALÝ Marek, KLASCHKA, Jan et al. Obličejové rozštěpy v České republice.

- ŠÍPEK, Antonín; ŠÍPEK, Antonín; MALÝ Marek, KLASCHKA, Jan et al. Transpozice velkých cév v České republice.

Připraveno k odeslání do: Cor et Vasa 2025

- ŠÍPEK, Antonín; ŠÍPEK, Antonín; MALÝ Marek, KLASCHKA, Jan et al. Falotova tetralogie v České republice.

Přednášky:

- **Neural tube defects in the Czech Republic: incidence, prenatal diagnostics and sex ratio.** 48 th Annual Meeting of the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR). September 18th – 21st, 2022 Bologna, Italy
- **Neural tube defects in the Czech Republic: incidence, prenatal diagnostics and sex ratio.** 2nd International Conference on Gynecology & Obstetrics, Dubai, 14-15. 11. 2022
- **Defekty neurální trubice v České republice: výskyt, prenatální diagnostika a poměr pohlaví.** Celostátní sjezd Společnosti lékařské genetiky a genomiky ČLS JEP a 55. výroční cytogenetická konference. 15. -16. 9. 2022 Wellness Hotel Step, Praha
- **27th European Nephrology Conference, Barcelona (15. - 16. 11. 2023),** Cystic kidney disease in the Czech Republic between 1994 - 2020: Incidence and sex ratio.
- **ICBDSR Annual Meeting 2023 Malta, (5. - 8. 11.2023),** Diaphragmatic hernia in the Czech Republic. Incidence, prenatal diagnosis and sex ratio
- **Kaprasův den, 15. 2. 2023, Praha,** Vrozené vady u narozených v České republice: 1994–2020.
- **Kaprasův den, 14.2.2024, Praha,** Incidence gastroschízy v České republice

Přijatý příspěvek na Kaprasův den, 26.2.2025 v Praze:

Obličejové rozštěpy v České republice

Postery:

- **ICBDSR Annual Meeting 2023 Malta, (5.- 8. 11. 2023),** Sex ratio and congenital anomalies in children born after assisted reproduction.
- **56. Výroční cytogenomická konference, Ostrava (5.- 8 .9. 2023),** Poměr pohlaví a vrozené vady u dětí narozených po asistované reprodukci.
- **12th Congress of the Asia Pacific Initiative on Reproduction (Aspire 2023), Adelaide (7.- 10. 9.2023).** CONGENITAL ANOMALIES IN CHILDREN BORN AFTER ASSISTED REPRODUCTION IN THE CZECH REPUBLIC
- **12th Congress of the Asia Pacific Initiative on Reproduction (Aspire 2023), Adelaide (7.- 10. 9. 2023).** SEX RATIO IN CHILDREN BORN AFTER

ASSISTED REPRODUCTION AND AFTER SPONTANEOUS CONCEPTION
IN THE CZECH REPUBLIC

- **13th Congress of the Asia Pacific Initiative on Reproduction (ASPIRE 2024), Manila, Philippines, 23. – 26. 5. 2024.** Sex ratio and congenital heart defects in children born after assisted reproduction.
- **2024 Annual Meeting of the American Society of Human Genetics held in Denver, CO, over the dates of November 5. – 9. 11. 2024.** Incidence and sex ratio in children born with tetralogy of Fallot in the Czech Republic

Jiné výstupy/ Ocenění:

V roce 2025 proběhnou ještě odborné akce na kterých jsou přijaty naše příspěvky – prezentace dat z našeho projektu a předpokládáme předání tří rukopisů k redakčnímu řízení. K tomu se váže potřeba úhrady publikačních nákladů a doplacení částky za statistické analýzy provedené v závěru roku 2024.

Přijaté příspěvky k aktivní účasti na rok 2025:

- **International Federation of Fertility Societies (IFFS)m April 26th to Tuesday 29th in Tokyo, Japan.**
 - Spina Bifida in the Czech Republic (1961–2020): Incidence, Impact of IVF, and Sex ratio
 - Transposition of the great arteries in the Czech Republic (1994–2020): Incidence, IVF and sex ratio.

Přijatý příspěvek na Kaprasův den, 26.2.2025 v Praze:

- Přednáška: Obličejové rozštěpy v České republice

8. *Název projektu: Nově diagnostikovaný diabetes 2. typu s těžkou dekompenzací: dosažitelnost a udržitelnost remise na metforminu, vliv běžně sledovaných faktorů, rizikové faktory kardiovaskulárních komplikací diabetu. Retrospektivní observační kohortová studie, pilotní projekt*

Hlavní řešitel: MUDr. Magdalena Lejsková, Ph.D.

Spoluřešitelé: MUDr. Ivana Hájková, MUDr. Tomáš Adámek, Ph.D., MUDr. Martin Kováček, DiS., MUDr. Matěj Bronec do 2023, od 2024 MUDr. Lenka Bartošová.

Doba řešení projektu: 2022 – 2024

Anotace projektu: Výzkumná práce byla zaměřena na dosažitelnost dlouhodobé remise diabetu 2. typu po primozáchytu s velmi závažnou dekompenzací. V retrospektivní části byly studovány asociace běžně ambulantně sledovaných faktorů s dosažitelností a udržitelností remise podle glykovaného hemoglobinu ≤ 48 mmol/mol. V prospektivní části jsou navíc sledovány změny střevní mikrobioty v souvislosti s redukční dietou nutnou pro redukci hmotnosti, která je základem remise diabetu 2. typu. Výsledky přispějí ke zlepšení péče po primozáchytu diabetu 2. typu s velmi závažnou dekompenzací.

Cíle projektu: Primární cíl - na základě dat extrahovatelných z databáze dlouhodobého sledování pacientů v diabetologické ambulanci zhodnotit kompenzovatelnost diabetu s cílem dlouhodobé remise diabetu na metforminu v kohortě pacientů po primozáchytu diabetu 2. typu s těžkou dekompenzací. V pilotní prospektivní části projektu zhodnotit vliv změn diety v úvodu na střevní mikrobiom.

Průběh řešení projektu po celou dobu jeho řešení:

- 2022** Proběhla příprava retrospektivních dat, jejíž průběh byl komplikován problémy se změnami názvů a metodiky vytěžených laboratorních vyšetření u pacientů s primozáchytem před 8-15 lety. Bylo zahájeno sledování prvních 5 pacientů pro pilotní prospektivní část projektu se sledováním mikrobiomu. Byl publikován stručný přehled aktuálních informací a literatury k remisi diabetu 2. typu.
- 2023** Podařilo se finalizovat databázi retrospektivních dat pacientů léčených v Diabetologické ambulanci FTN po nově diagnostikovaném diabetu 2. typu s velmi vysokým vstupním HbA_{1c}. Po pečlivém vyloučení pacientů nesplňujících kritéria diagnózy, komorbidit a sledování bylo zařazeno 41 pacientů, s mediánem ve věku 26-77 let, s mediánem sledování 5 let (1-12 let). V září 2023 byla prezentována přednáška týkající se kardiovaskulárního prospěchu antidiabetické léčby včetně nejnovějších informací o přínosech nových typů antidiabetik. Byl finalizován počet pacientů v pilotní prospektivní části projektu na 10 s plánovaným kompletním sběrem 3 vzorků mikrobiomu.
- 2024** Výsledky statistické analýzy potvrdily vysokou úspěšnost zvoleného přístupu ke kompenzaci diabetu preferujícího nefarmakologické postupy pro dosažení a udržení velmi těsné kompenzace diabetu 2. typu a zlepšení dalších metabolických parametrů při kontrole po prvním půlroce sledování. Úspěšnost zvolené metodiky v dosažení cílů kompenzace diabetu po prvním půlroce léčby od primozáchytu s vysokým HbA_{1c} byla prezentována formou posteru na 60.

diabetologických dnech v Luhačovicích a oceněna 1. cenou v kategorii posterů. V září 2024 byla prezentována další ze série přednášek týkajících se centních studií o kardiovaskulárním prospěchu farmak, původně vyvíjených jako antidiabetika. V pilotní prospektivní části projektu se v longitudinálním sledování podařilo zvýšit počet odběrů mikrobiomu stolice o 4. vzorek. U článku týkajícího se úspěchů v dlouhodobé kompenzaci diabetu 2. typu na zvolené metodice podle retrospektivních dat probíhají poslední úpravy před submission do mezinárodního časopisu.

Výsledky projektu ve srovnání s nastavenými cíli:

1. První výsledky statistických analýz pomocí smíšených modelů v retrospektivní kohortové studii plně potvrdily primární hypotézu: kompenzovatelnost primozáchytu diabetu 2. typu s velmi vysokým HbA_{1c} zvolenými metodami preferujícími nefarmakologické postupy, zejména nefarmakologickou redukcí hmotnosti – přestože původní pohospitalizační farmakoterapie byla podle protokolu zredukována na monoterapii metforminem, byly během půl roku dosaženy hodnoty HbA_{1c} na úrovni tzv. remise diabetu pouze na této monoterapii (podrobnosti viz abstrakt posteru na 60. Diabetologických dnech v Luhačovicích, oceněný 1. cenou³).
2. Kompletní výsledky statistických analýz pomocí smíšených modely dále potvrdily i dlouhodobě udržitelnou těsnou kompenzovatelnost diabetu v této kohortě primozáchytů léčených s důrazem na nefarmakologické postupy v léčbě, zejména na péči o nezvýšení hmotnosti zpět – vývoj hmotnosti (ale i markerů metabolického syndromu, zejména lipidových) byl i v dlouhodobém průběhu nejvýrazněji asociován s HbA_{1c}. Podrobné výsledky s dlouhodobým průběhem kompenzace jsou plánovány k publikaci v impaktovaném časopise.
3. V pilotní prospektivní části projektu se daří kompenzace primozáchytů diabetu 2. typu popsanou metodikou s obdobnými výsledky jako bylo uvedeno ve výsledcích retrospektivní kohorty. Při longitudinálním sledování se podařilo zvýšit počet vzorků mikrobiomu stolice a 4 (spolu se sledováním dalších parametrů, zejména biochemických). Proběhly sekvenace mikrobiomu, a databáze je postupně kompletována, pacienti budou nicméně dále prospektivně sledováni.

Závěry:

U nově diagnostikovaného diabetu 2. typu s velmi vysokým HbA_{1c} může časná nefarmakologická redukce hmotnosti s postupnou redukcí pohospitalizační farmakoterapie umožnit rychlé a účinné dosažení těsné kontroly diabetu na monoterapii metforminem. V dlouhodobém sledování bylo v této retrospektivní studii udržení redukované hmotnosti faktorem nejvýznamněji asociovaným s kompenzací diabetu podle HbA_{1c}. Důraz na dietní preferenci v péči o pacienty s diabetem 2. typu byl doprovázen příznivějším lipidovým profilem v obou fázích sledování. Pro potvrzení prospěchu ze zvoleného léčebného postupu budou užitečné další studie, které budou sledovat nově diagnostikované pacienty s diabetem 2. typu s velmi vysokým HbA_{1c} v běžné populaci a porovnájí přínosy této léčby s novými terapeutickými přístupy.

Výstupy za celou dobu řešení projektu:

zahraniční publikace:

2024-2025 článek v angličtině – probíhají poslední úpravy před submission do mezinárodního časopisu: Lejsková M *et al.* Newly Diagnosed Type 2 Diabetes with Very High HbA_{1c}: Long-Term Tight Glycaemic Control Is Achievable Through Early Dietary Reduction of BMI with Rapid Gradual Reduction of Post-Hospitalization Pharmacotherapy.

domácí publikace:

články s přednáškou na sympoziu, kompletní text vždy publikovaný v příslušném sborníku:

- Lejsková M, Hájková I, Adámek T, Bronec M. Remise nově diagnostikovaného diabetu 2. typu. Remission of newly diagnosed diabetes type 2. ATHEROSKLEROSA 2022, 34-43, ISBN 978-80-905595-8-5
- M. Lejsková, I. Hájková, T. Adámek, M. Bronec, M. Kováčik. New approaches to reduce cardiovascular risk: New antidiabetic drugs are cardiovascular beneficial even for non-diabetics. In: ATHEROSKLEROSA 2023 září 2023 str. 58-65. ISBN 978-80-905595-9-2
- M. Lejsková New approaches to cardiovascular risk reduction (not only with antidiabetic drugs) (the 9th cardiovascular outcome trial (CVOT) summit 2023. In: ATHEROSKLEROSA 2024 září 2024 str. 60-66. ISBN 978-80-908455-2-7

Poster s abstraktem: 1.cena v kategorii postery na kongresu ČDS 60. Diabetologické dny:

- M. Lejsková, A. Jirkovská, Z. Valenta, I. Hájková, M. Kováčik, M. Bronec, L. Bartošová. Kompenzace primozáchytu diabetu 2. typu s velmi vysokou glykemií. poster na kongresu ČDS 60. Diabetologické dny Luhačovice 24.-27.4.2024, <https://www.diadny.cz/program/> abstract:23. Diabetologie, metabolismus, endokrinologie a výživa 2024;27(Suppl1):36.

Průběžné zprávy projektů pokračujících v roce 2025

9. *Název projektu: Hodnocení rutinních a experimentálních biomarkerů kardiotoxicity po radioterapii levostranných karcinomů prsu.*

Hlavní řešitel: MUDr. Eva Mazaná, Onkologická klinika 1.LF UK a FTN

Spoluřešitelé: MUDr. Eva Strecková, prac. poměr ve FTN ukončen 8/2023, na projektu se již nepodílí

MUDr. Hrehor Martin, Interní klinika 3.LF UK a FTN

MUDr. Klára Bořecká, Ph.D., primářka, Odd. klinické biochemie FTN

Doba řešení projektu: 2021 – 2025

Anotace projektu:

U pacientek s diagnózou karcinomu prsu je pooperační ozařování významnou součástí léčby s určitým rizikem pozdní kardiotoxicity u levostranného postižení v závislosti na výši dávky, kterou srdce a srdeční substrukury při radioterapii obdrží. K prokázání akutního subklinického postižení myokardu lze použít jak rutinní biomarkery kardiálního stresu (TnT, NT pro-BNP), tak experimentální biomarkery (MMP-2, MMP-9, PIGF, EN-RAGE, osteopontin a GDF-15). Ve studii bude stanovena výše dávky na srdce či substrukury, při které nedochází ke zvýšení biochemických kardiomarkerů a definována předpokládaná korelace mezi elevací biomarkerů a dávkou aplikovanou na myokard a jednotlivé srdeční substrukury. Cílem je využít vybrané kardiální markery k detekci časného kardiálního poškození při radioterapii levostranného prsu a hrudní stěny, identifikovat podskupinu pacientek se zvýšeným rizikem kardiálních příhod v budoucnosti a navrhnout vhodné sledovací schéma rizikových pacientek v interní ambulanci.

Hypotézy:

Projekt má zhodnotit vztah dosimetrických dat a rutinních a experimentálních kardiomarkerů u pooperační radioterapie levostranného hrudníku, najít nástroje pro identifikaci podskupiny zvýšeně ohroženou kardiotoxickými nežádoucími účinky radioterapie v oblasti hrudníku, která vyžaduje po ozařování kardiologické sledování a intervenci.

Cíle projektu:

1. Kvantifikace případného akutního subklinického kardiálního poškození v závislosti na dávce na myokard při radioterapii v oblasti hrudníku za pomoci rutinních kardiomarkerů (hs TnT, NT pro BNP) na souboru pacientek s diagnózou karcinomu mammy, které přicházejí k pooperačnímu ozařování levostranného prsu či hrudní stěny.
2. Identifikace potenciálního biomarkeru kardiálního stresu z řady experimentálních působků s potenciálem predikovat riziko kardiálních příhod po RT v budoucnosti.
3. Popsání korelace mezi elevací biochemických markerů a fyzikálními dávkami na srdce (střední dávka na srdce Dmean) a zaměřením se i na substrukury srdce (levá komora, RIA, pravá síň se sinoatriálním uzlem ...).

4. Identifikace rizikové podskupiny v rámci našeho souboru, která vyžaduje po levostranné radioterapii hrudníku kardiologické sledování k včasné terapeutické intervenci.
5. Zhodnocení dávkově limitních parametrů na srdce podle návrhu odborné společnosti DEGRO (německá radioterapeutická společnost) a vytvoření vlastních limitních parametrů v rámci místních radiologických standardů.

Postup prací/metodika a výsledky v roce 2024:

Při zpracování dat 40 pacientek s pooperačním ozářením levostranného hrudníku vznikla potřeba vytvořit kontrolní skupinu pacientů, která by odlišila, že k elevaci některých potenciálních biomarkerů nedochází vlivem ozáření svaloviny hrudní stěny, a o kontrolní skupinu s výrazně vyšší dávkou na srdce. Rozšíření projektu počítalo s navýšením o kontrolní skupinu 20 pacientek s ozářením pravostranného prsu či hrudní stěny a prakticky nulovou dávkou na srdce, a 20 pacientů/tek s karcinomem plic v centrální části hrudníku s cílem prověřit chování vytipovaných biomarkerů v pásmu vysokých dávek na srdce.

Před samotným nábořem pacientů do kontrolních skupin proběhlo vypracování poučení pro pacienty a informovaného souhlasu, zajištění materiálního vybavení (laboratorní výbava pro odběr, zpracování a uchovávání vzorků) a získání souhlasu Etické komise. Během roku 2024 bylo zařazeno do první kontrolní skupiny 20 pacientek před zahájením standardního pooperačního ozáření pravostranného hrudníku. Vytipování pacientů do druhé kontrolní skupiny, tj s relativně vysokou dávkou na srdce, bylo komplikováno několika faktory: výrazně menším počtem pacientů s karcinomem plic, kteří byli zároveň indikováni k radikálnímu ozáření (do vyšších cílových dávek), a umístěním cílových objemů tak, aby se dávky na srdce pohybovaly nad limitem pro ozáření pacientek s karcinomem prsu – pacienti byly často zařazeni až po vyhotovení fyzikálního ozařovacího plánu. Tuto kontrolní skupinu nebylo možné v průběhu roku 2024 naplnit v plánovaném počtu pacientů, proto byla do celkového plánovaného počtu doplněna o pacientky s levostranným karcinomem prsu (možnost zvýšení statistické signifikance dat zvětšením počtu původního souboru pacientek).

Po poučení a podepsání informovaného souhlasu v rámci vstupního vyšetření před pooperační RT proběhlo u pacientů fyzikální vyšetření a odebrání anamnézy. V rámci standardních vstupních odběrů (KO+diff + základní biochemie) před a po radioterapii byl odebrán panel rutinních markerů kardiálního stresu. Vzorky pro vyšetření experimentálních kardiomarkerů byly zmrazeny a uskladněny do doby vyšetření, aby byly vyhodnoceny v jednom vyšetřovacím kitu, a aby bylo možné porovnat párové vzorky. Během prvního roku rozšíření projektu (2024) proběhlo vyšetření experimentálních biomarkerů GDF-15 a PIGF v laboratoři oddělení lékařské biochemie FTN - vzhledem k redukci rozpočtu byly vybrány markery, u kterých se korelace s dávkou nejvíce blížila statistické signifikanci. Část odebraného materiálu byla uschována pro další vyšetření plánované v roce 2025 v Ústavu lékařské biochemie 1.LF UK a VFN.

Plánování a provedení radioterapie probíhalo standardně. Při plánování radioterapie lékař (hlavní řešitel projektu) do plánovacího CT kromě standardních struktur zakonturoval i substrukтуры srdce (pravá a levá komora, pravá a levá síň, systém

koronárních cév) podle konturovacího atlasu a tím byl získán dávkově-objemový histogram doplněný o tyto substrukтуры. Kontroly při radioterapii byly prováděny minimálně 1x týdně a byla sledována akutní toxicita dle škály RTOG.

Plán na rok 2025:

V roce 2025 je plánováno vyšetření experimentálních markerů MMP9, sRAGE, TIMP1, IL6, TNF α ze zmražených vzorků v Ústavu lékařské biochemie 1.LF UK a VFN. Proběhne statistické zpracování anamnestických, fyzikálních, biochemických a dosimetrických dat celého souboru pacientů včetně kontrolních skupin a dokončení odborných textů k publikaci získaných dat. Proběhne prezentace výsledků na odborných konferencích.

Výstupy projektu v roce 2024:

Prezentace a publikace budou připraveny po zahrnutí dat kontrolních skupin.

V roce 2023 hlavní řešitelka MUDr. Eva Mazaná zahájila postgraduální doktorské studium na 1. LF UK na téma projektu "Hodnocení rutinních a experimentálních biomarkerů kardiotoxicity po radioterapii levostranných karcinomů prsu" pod vedením školitelky Doc. MUDr. Radky Lohynské, Ph.D.

10. Název projektu: Bezdrátová telemetrická monitorace v pooperační péči s cílem včasné diagnostiky kardiopulmonálních komplikací

Hlavní řešitel: MUDr. Martin Müller, Ph.D.
Spoluřešitelé: doc. MUDr. Roman Zazula, Ph.D.
prim. MUDr. Michal Moravec, Ph.D.
prim. MUDr. Marek Mráček
MUDr. Tomáš Nejtek, Ph.D.
MUDr. Michal Cihla

Doba řešení projektu: 2023 – 2026

Anotace projektu:

Komplikace spojené s alterací vitálních funkcí se významně podílejí na morbiditě a mortalitě pacientů hospitalizovaných pooperačně na standardním oddělení. Bezdrátová telemetrická monitorace vybraných parametrů vitálních funkcí je nová, slibná metoda, která má potenciál časně detekovat zhoršující se stav pacienta a umožnit tak adekvátní terapeutickou intervenci. Navrhovaný projekt má za cíl ověření efektivity využití telemetrické monitorace na snížení závažných komplikací spojených s alterací vitálních funkcí u pacientů hospitalizovaných v časném pooperačním období na standardním oddělení.

Hypotézy:

Významný počet komplikací spojených s alterací vitálních funkcí u pacientů hospitalizovaných po operaci na standardním oddělení je preventabilní. Použití bezdrátové telemetrické monitorace vybraných parametrů vitálních funkcí u pacientů hospitalizovaných na standardním oddělení může snížit počet závažných pooperačních komplikací a zlepšit tak klinický výsledek, bezpečnost pacientů a snížit potřebu hospitalizace na JIP/ARO.

Cíle projektu:

Primární cíl

Porovnat počet komplikací s alterací vitálních funkcí u pacientů hospitalizovaných na standardním oddělení v časném pooperačním období mezi skupinou s telemetrickou monitorací vybraných parametrů vitálních funkcí a skupinou se standardní monitorací vitálních funkcí.

Sekundární cíle

Porovnat mezi skupinou s telemetrickou monitorací a skupinou se standardní monitorací vitálních funkcí:

- počet neplánovaných přijetí na JIP/ARO,
- mortalitu,
- délku hospitalizace (celkovou, na JIP/ARO).

Postup prací/metodika a výsledky v roce 2024:

V první polovině roku 2024 byla dokončena instalace systému Portrait Mobile na Chirurgické klinice, na oddělení 1. jih a byl zahájen testovací provoz monitorovacího systému. V rámci testovacího provozu byly vyřešeny technické problémy a dodavatelem byl vyvinut systém pro kontinuální záznam dat, který vlastní systém

Portrait Mobile v komerční verzi nenabízí, jelikož je konstruován pro odesílání monitorovaných dat prostřednictvím protokolu HL-7 do nemocničního informačního systému (NIS). Avšak propojení s NIS FONS Enterprise nemohlo být realizováno, jelikož tato funkcionality není zatím v NIS FONS Enterprise v provozu.

Ve druhé polovině roku 2024 byla zahájena probatorní studie na Chirurgické klinice a zároveň byla zahájena instalace systému na Gynekologickém oddělení. Instalace systému Portrait Mobile na Gynekologickém oddělení nemohla být zatím dokončena z důvodů zpoždění dodávky klíčových komponent (alarmové jednotky) od výrobce systému. Od instalace na ORL oddělení bylo upuštěno vzhledem k probíhající rekonstrukci. Po zprovoznění kontinuálního záznamu dat v listopadu 2024 bylo zahájeno vyhodnocování probatorní studie a na základě provozních zkušeností a výsledků probatorní studie byl upraven protokol studie.

Plán na rok 2025:

V roce 2025 je plánováno dokončení a vyhodnocení výsledků probatorní studie na Chirurgické klinice. Následně bude provedena finalizace protokolu a zahájena vlastní klinická část studie. Klinická část studie bude nejprve zahájena na Chirurgické klinice a po dokončení instalace systému Portrait Mobile bude klinická studie rozšířena i na Gynekologickém oddělení.

Výstupy projektu v roce 2024:

Zahraniční publikace:

1. články v impaktovaných časopisech: 0

Domácí publikace:

2. články v impaktovaném časopise: 0
3. články v recenzovaném časopise: 0

Přednášky, prezentace na konferencích: 0

Postery: 0

Jiné výstupy/ Ocenění: 0

11. Název projektu: Vliv vybraných epileptických syndromů na konsolidaci paměťových stop v průběhu spánku - pilotní studie

Hlavní řešitel: Mgr. Michal Voldřich, Ph.D.

Spoluřešitelé: MUDr. Matúš Bašovský, MUDr. Ondřej Kočí, MUDr. Jan Hadač, Ph.D.,
prim MUDr. Klára Brožová, Ph.D.

Doba řešení projektu: 2023 – 2025

Anotace projektu: Studie si klade za cíl prozkoumat vliv epilepsie, konkrétně interiktálních epileptiformních výbojů v průběhu spánku, na paměťové funkce. Chceme tím přispět ke stále diskutované a zkoumané otázce vlivu epilepsie na kognitivní vývoj, který má sekundárně vliv na školní úspěšnost, ale i budoucí profesní uplatnění. Naším záměrem je ověřit hypotézu, zda četnost epileptiformních výbojů v průběhu spánku ovlivní konsolidaci paměťových stop. Pro tyto účely chceme ověřit užitečnost testování paměti a vybavování po spaní, následný den po učení, tedy v delším časovém období, než umožňují běžně dostupné neuropsychologické testy.

Hypotézy:

1. Interiktální epileptiformní výboje v průběhu spánku negativně ovlivňují konsolidaci paměťových stop.
2. Skupina pacientů a kontrolní skupina složená z dětí bez epilepsie se nebude lišit v paměťových výkonech při vybavení maximálně do 30 minut, ale rozdíl bude patrný v oddáleném vybavení po nočním spánku.
3. Kvantita interiktálních epileptiformních výbojů bude negativně korelovat s výkonem v oddáleném vybavení následující den, tedy po období spánku.
4. Zlepšení EEG grafu bude pozitivně korelovat se zlepšením v oddáleném vybavení po spánku.

Cíle projektu:

Prozkoumat vliv epileptiformních výbojů u věkově vázaných benigních fokálních epilepsií na spánkovou konsolidaci paměťových stop a případný efekt snížení jejich četnosti po nasazení antiepileptické medikace.

Postup prací/metodika a výsledky v roce 2024:

Od ledna 2024 do prosince 2024 jsme pokračovali ve sběru dat. Celkem za dobu probíhající studie výzkumu (od 4/2023 do 12/2024) bylo osloveno 16 pacientů s diagnózou věkově vázané benigní epilepsie s centrotemporálními hroty (dále jen BECTS) a s occipitálními hroty (BEOS) ve věku od 5 do 10 let a jejich zákonných zástupců, v prvním roce 9 a v druhém roce 7. Z oslovených pacientů bylo do studie zařazeno celkem 10, u zbylých bylo nutné zahájit léčbu předtím, než se mohli dostavit k výzkumnému testování, a tudíž museli být ze studie vyřazeni.

Metodologie sběru dat

Neuropsychologické zkoušky. Výzkumné neuropsychologické testování pacientů zahrnovalo zkoušky oddáleného vybavení verbální a neverbální deklarativní paměti po spánku, tedy po delším čase, než umožňují běžné zkoušky dlouhodobé paměti. Vzhledem k absenci standardizované neuropsychologické metody určené k testování

oddáleného paměťového vybavení v intervalu delším než je 30 minut v ČR i ve světě, testování proběhlo dle metodických doporučení určených pro sestavování takových neuropsychologické zkoušek paměťového vybavení (Elliot et al, 2014, Baddeley a kol., 2019, Baddeley a kol 2021). Podle této metodiky jsme použili zkoušku verbální deklarativní paměti (*konsolidace verbální paměti*) a vizuální paměti (*konsolidace vizuální paměti*), u kterých jsme sledovali počet pokusů, za který se dítě dokáže naučit požadované množství verbálního či vizuálního materiálu před spaním, vybavení informací před spaním a vybavení po spánku.

Psychologické testování bylo doplněno o zhodnocení úrovně vývoje mentálních dovedností pomocí metody IDS 5–10. Metoda byla zvolena vzhledem k věkovým normám, které pokrývají skupinu námi testovaných pacientů. Vedle zjištění kognitivní úrovně ve formě IQ, jsou součástí baterie i testy krátkodobé vizuální paměti (*vizuálně-prostorová paměť*) a dlouhodobé verbální paměti s vybavením po 20 minutách (*sluchová paměť*). Využití těchto metod společně s testy paměťové konsolidace umožňuje sledovat křivku paměťového procesu v delším časovém období.

Neurologické testování. Kvantita epileptiformní aktivity byla hodnocena pomocí spánkového EEG s rozšířenou polysomnografií. Na základě dat z polysomnografického vyšetření byl spánek rozdělen na jednotlivá spánková stadia NREM 1-3 a REM. EEG monitorace byla provedena mezinárodním systémem elektrod 10-20. Z nasbíraných dat byl u jednotlivých pacientů vypočten *spike – wave index* (SWI) podle dříve publikovaného výpočtu (Aeby A, a kol., 2005,). Jedná se vyjádření procenta času NREM 1-3 spánku, který je ovlivněn interiktálními epileptiformními výboji. SWI byl vypočten pod vizuální kontrolou specializovaného elektroencefalografisty z dat prvních 20 minut spánku stadií NREM1-3 prvního a posledního spánkového cyklu. Výpočet SWI z těchto fází spánku v tomto časovém rozsahu je dostačující pro zhodnocení celkové zátěže spánku epileptiformní aktivitou (Storz, S. A kol 2020). Vedle toho jsme sledovali kvalitu spánku.

Průběžné výsledky za dobu studie (4/2023 – 1/2025). Statistická analýza dat byla provedena v programech SPSS and JASP 0.19. Ověření normality rozložení dat Shapiro-Wilkovým testem neprokázalo normální rozložení u žádné ze sledovaných proměnných, z tohoto důvodu byly pro následnou analýzu užity neparametrické statistické metody. Celkem byla analyzována data 5 chlapců a 5 dívek, průměrného věku 7 let ($SD \pm 1.76$), z nichž všichni v čase šetření navštěvovali vzdělávací instituci (3 MŠ, 7 ZŠ). Z klinického vzorku se žádné z dětí při vstupu do studie neléčilo pro specifickou neurologickou, somatickou ani somnologickou diagnózu, nicméně 1 dítě subjektivně popisovalo projevy poruchy spánku. Na základě administrace kognitivního testu IDS bylo zjištěno průměrné IQ dětí $90.6 (\pm 22.6)$.

Ačkoliv stále probíhá sběr dat, průběžné výsledky naznačují některé zajímavé vztahy mezi zkoumanými proměnnými. Oproti minulému roku ukázala korelační analýza vztah nepřímé úměry mezi SWI a vybavením verbálního materiálu po spánku v testu konsolidace verbální paměti ($\rho = -0.634$, p-hodnota 0.049*). Jinými slovy to naznačuje, že zvýšení frekvence interiktální epileptiformní aktivity v průběhu spánku by mělo být spojeno se snížením počtu vybavených slov po spánku. Dále se objevil vztah nepřímé úměry mezi SWI a rozdílem v počtu vybavených informací v testu konsolidace vizuální paměti před a po spánku ($\rho = -0.651$, p-hodnota=0,041*). To by naznačovalo, že se zvýšením interiktální epileptiformní aktivity v průběhu spánku by docházelo ke snižování rozdílu mezi množstvím naučených informací před spánkem a

vybavených informací po spánku. Tato vazba se nicméně dle neparametrického Wilcoxonova párového testu nepotvrdila. Ten totiž neodhalil významný rozdíl mezi měřeními před spánkem a po probuzení ani v jedné z administrovaných zkoušek konsolidace verbální a vizuální paměti, jinými slovy nedošlo po spaní nedošlo k nárůstu nebo ztrátě naučených informací. Na druhou stranu to odpovídá i výsledkům zahraničních studií (Galeir, 2014, Storz, 2020), které poukázaly na to, že výkony v paměťovém testu po spánku se u skupiny pacientů s epilepsií nezlepšily, oproti skupině probandů bez epilepsie, u kterých se výkon po spaní naopak zlepšil a mohli těžit ze spánkové konsolidace. Další fáze výzkumu, ve které budou dále sbíraná data od skupiny pacientů, ale už i od kontrolní skupiny, pomohou ověřit to, co prozatím naše data naznačují, tedy že u dětí s interiktálními epileptiformními výboji není v průběhu spánku paměťová stopa fixována tak dobře jako u zdravých dětí.

Oproti výše citovaným studiím jsme v našem výzkumu sledovali i další proměnné, což může přispět k hlubšímu porozumění paměťového procesu u pacientů s věkově vázanou epilepsií. V tomto ohledu je zajímavým průběžným výsledkem vztah nepřímé úměry mezi SWI a celkovým IQ v testu IDS ($\rho = -0.662$, $p\text{-hodnota} = 0.037^*$). Jinými slovy zvýšení interiktální epileptiformní aktivity v průběhu spánku je spojeno se snížením výkonu v komplexním kognitivním testu. Interpretační možnosti tohoto zjištění bude vyžadovat další analýzu a zkoumání možných vazeb mezi interiktální epileptiformní aktivitou a dalšími kognitivními procesy.

Literatura

Aeby A, a kol. Levetiracetam efficacy in epileptic syndromes with continuous spikes and waves during slow sleep: experience in 12 cases. *Epilepsia*. 2005 Dec;46(12):1937-42. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.00337.x. PMID: 16393159.

BADDELEY, Alan a kol. The problem of detecting long-term forgetting: Evidence from the Crimes Test and the Four Doors Test. *Cortex*. 2019, (110), 67-79. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.01.017>

BADDELEY, Allan D. a kol. Detecting accelerated long-term forgetting: A problem and some solutions. *Coertex*. 2021, (142), 237-251. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2021.03.038>

GALEIR, Sophie a kol. Impaired sleep-related consolidation of declarative memories in idiopathic focal epilepsies of childhood. *Epilepsy and Behavior*. 2015, (43), 16-23. Dostupné z: doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.11.032>

Storz, Sarah a kol. Sleep-dependent memory consolidation in children with self-limited focal epilepsies. *Epilepsy and Behavior*. 2020(113), 7. Dostupné z: doi:[10.1016/j.yebeh.2020.107513](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107513)

Sud. S. a kol. Memory consolidation in children with epilepsy: Does sleep matter? *Epilepsy and Behavior*. 2014 (31)

Plán na rok 2025:

V posledním roce plánujeme pokračovat ve sběru dat od skupiny pacientů, zároveň budeme mít k dispozici data přinejmenším od dvou pacientů u nichž byla zahájena léčba. Dále plánujeme sbírat data od kontrolní skupiny. S ohledem na věkovou

heterogenitu zkoumaného souboru jsme se sběrem naplánovali sběr dat od kontrolní skupiny na poslední rok tak, aby bychom lépe zohlednit vývojová specifika a co nejpresnější informace pro srovnání. Při výběru kontrolní skupiny chceme zohlednit demografické proměnné, zejména věk, tak aby poskytla relevantní data pro srovnání.

Výstupy projektu v roce 2024:

Přednášky, prezentace na konferencích:

- Voldřich, M., Kočí, O., Bašovský, M. Paměťové funkce a jejich testování u dětí s epilepsií. 57. Česko - Slovenské dny dětské neurologie, 29.- 31.5. 2024
- Voldřich, M. Vývoj paměťových funkcí a možnosti jejich testování. Dětská neurologie v každodenní praxi 2024. Webinář Oddělení dětské neurologie FTN, 18.4. 2024.

publikace: aktuálně v přípravě

12. Název projektu: Kinetika koncentrace glukózy a metabolické změny v průběhu léčby ketogenní dietou u dětí s farmakorezistentní epilepsií a její vliv na efekt terapie a kognitivní funkce pacientů

Hlavní řešitel:

MUDr. Ondřej Kočí

Spoluřešitelé:

MUDr. Klára Brožová (Oddělení dětské neurologie FTN)

Mgr. Michal Voldřich, Ph.D. (Oddělení dětské neurologie FTN)

MUDr. Jan Brož, Ph.D. (Interní klinika 2. LF UK a FN Motol)

Juraj Michalec (Interní klinika 2. LF UK a FN Motol)

doc. MUDr. Pavel Kohout, Ph.D. (Interní klinika 3. LF UK a FTN)

Eva Chocenská (Centrum výživy FTN)

Ing. Marek Brabec Ph.D. (Ústav informatiky AV ČR)

Doba řešení projektu: 2024 - 2026

Anotace projektu:

Ketogenní dieta je jednou z možností nefarmakologické léčby farmakorezistentní epilepsie. Přesný mechanismus účinku však zatím nebyl detailně objasněn. Předpokládá se, že efekt léčby je spojený se zvýšenou hladinou ketolátů a sníženou koncentrací glukózy, v důsledku cíleného zvýšení podílu tuků a omezení příjmu sacharidů ve speciálním dietním režimu. Hlavním zaměřením studie je sledování koncentrace glykémie a výskytu hypoglykemií na efekt léčby (definovaným jako pokles frekvence záchvatů) a efekt hypoglykémie na kognitivní funkce pacienta.

Hypotézy:

1. Existuje souvislost mezi koncentrací glykémie a efektem léčby ketogenní dietou
2. Hypoglykémie během ketogenní diety mohou mít vliv na kognitivní funkce pacientů

Cíle projektu:

1. Zjistit vliv koncentrace glykémie na efekt léčby ketogenní dietou (respondéři vs. nonrespondéři)
2. Zjistit frekvenci a klinický dopad hypoglykemií na kognitivní funkce při iniciaci a v průběhu ketogenní diety u dětí s farmakorezistentní epilepsií

Postup prací/metodika a výsledky v roce 2024:

V souladu s plánem bylo do studie zařazeno prvních 5 pacientů u kterých zahájena ketogenní dieta a v jejím úvodu byla provedena kontinuální monitorace glykémie a vyšetření kognice podle studijního protokolu

Plán na rok 2025:

- Zařazení dalších 7-10 pacientů do studie dle původního harmonogramu
- Pokračování ve sledování již zařazených pacientů
- Průběžná analýza získaných dat pomocí statistické metody LME
- Příprava prvních výstupů ke publikaci a prezentaci na odborných konferencích

Výstupy projektu v roce 2024:

Studie zahájena v červnu 2024, zatím probíhá sběr dat.

13. Název projektu: *Monitorování pacientů s p16-pozitivními karcinomy hlavy a krku pomocí analýzy HPV-cfDNA*

Hlavní řešitel: MUDr. Aleš Čoček, Ph.D., Dr.med.

Spoluřešitelé: doc. MUDr. Radka Lohynská, Ph.D.

MUDr. Zuzana Krátká

MUDr. Anna Opluštilová

Doba řešení projektu: 2023 – 2025

Anotace projektu:

Vyšetření cirkulující nádorové (cf) HPV DNA, která se může z uvolňovat s HPV asociovaných karcinomů do krevního oběhu a její stanovení využít k monitorování léčebné odpovědi a upřesnění prognózy onemocnění.

Hypotézy:

- Vstupní vysoké hladiny (cf) HPV DNA jsou spojeny s nepříznivými klinickými charakteristikami nádoru (objem nádoru, vysoký proliferační index...) či pacienta (malnutrice...).
- Vymizení cf HPV DNA je spojeno s příznivou prognózou.
- Stanovení (cf) HPV DNA je možný biomarker predikce odpovědi na léčbu i prognózu pacienta.

Cíle projektu:

Vytvoření sestavy pacientů s HPV asociovanými karcinomy, kteří budou pravidelně vyšetřováni na přítomnost HPV DNA v periferním krevním oběhu (před zahájením, v průběhu a po ukončení léčby). Vyhodnocení výsledků a odpověď na hypotézy. Výsledky budou publikovány v odborné literatuře.

Postup prací/metodika a výsledky v roce 2024:

Sběr nových pacientů do sestavy pacientů s HPV asociovanými karcinomy orofaryngu. Získáno a sledováno 40 pacientů.

Plán na rok 2025:

Pokračování ve vytváření sestavy pacientů, statistické vyhodnocení výsledků a jejich prezentace vč. přípravy publikací.

Výstupy projektu v roce 2024:

zahraniční publikace:

1. články v impaktovaných časopisech: -

domácí publikace:

2. články v impaktovaném časopise: -
3. články v recenzovaném časopise: -

Přednášky, prezentace na konferencích:

- Krátká Z, Vojtěchová Z, Saláková M, Šmahelová J, Milt P, Lohynská R, Lacek M, Tachezy R, Čoček A. Monitorins bloog levels of cell-free DNA in patients

with HPV positive oropharyngeal carcinoma: Initial results. 22nd Czech-German ENT days, 13.-14.9.2024, Prague.

Postery: -

Jiné výstupy/ Ocenění: -

14. Název projektu: Screening repetic GGGGCC v genu C9orf72 u pacientů FTN se sporadickou Creutzfeldovou-Jakobovou nemocí

Hlavní řešitel: Ing. Hana Šulcová, Ústav patologie a molekulární medicíny 3. LF UK a FTN

Spoluřešitelé: RNDr. Eva Parobková, Ph.D., prof. MUDr. R. Matěj, Ph.D., Renáta Barcajová, Ústav patologie a molekulární medicíny 3. LF UK a FTN

Doba řešení projektu: 2024 – 2026

Anotace projektu:

Sporadická Creutzfeldtova-Jakobova nemoc (sCJD) je vzácné, prionové a nevyléčitelné onemocnění. Charakteristický je rychlý rozvoj demence a další ložiskové příznaky. K diagnostice se využívá MR mozku, EEG a vyšetření mozkomíšního moku. Definitivní diagnóza je stanovená neuropatologickým vyšetřením mozkové tkáně.

Gen *C9orf72* kóduje protein, který hraje důležitou roli v regulaci endozomálního přenosu. Mutace v tomto genu je považována za druhou nejčastější mutaci asociovanou u pacientů s frontotemporální lobární degenerací. V oblasti mezi prvním a druhým exonem genu *C9orf72* je přítomna repetitivní polymorfní oblast hexanukleotidové sekvence, která se může opakovat. Patologická expanze se může vyskytovat u pacientů s amyotrofickou laterální sklerózou (ALS) a demencí (FTLD-MND).

Účelem tohoto projektu je provést korelaci mezi sporadickou CJD a expanzí v genu *C9orf72*.

Cíl a hypotézy:

Cílem tohoto projektu je prokázat či vyloučit přítomnost unikátní kombinace hexanukleotidové expanze v genu *C9orf72* u pacientů s sCJD a zjistit délku repetic.

- Cíl 1: neuropatologické vyšetření včetně imunohistochemie pro několik proteinopatií.
- Cíl 2: provedení genetické analýzy opakovanou aktivovanou polymerázovou řetězovou reakcí (PCR)
- Cíl 3: analýza dalších nosičů mutace *C9orf72* pro depozita prion-proteinu (PrP) v mozkové tkáni.
- Cíl 4: provedení screeningu mozkové kůry jiných případů CJD na neuronální inkluze p62/DPR, abychom vyhodnotili frekvenci kombinovaných patologií.
- Cíl 5: korelace HR *C9orf72* a polymorfismů genu PRNP včetně subtypizace sCJD

Testovaná hypotéza:

1. zhodnotit potenciální koexistenci prionového onemocnění u nosičů mutací *C9orf72*
2. prozkoumat, zda délka *C9orf72* působí jako modifikátor onemocnění
3. korelace genotypu HR alel klinickými parametry

Postup prací/metodika a výsledky v roce 2024:

V průběhu prvního roku byla nashromážděna část vzorků pacientů s histologicky a imunohistochemicky prokázaným CJD. U těchto vzorků byla provedena izolace DNA z kostní dřeně odebrané post mortem, byla provedena kontrola kvality a kvantifikace nukleové kyseliny.

Plán na rok 2025:

V roce 2025 bude pokračovat sběr vzorků, izolace DNA z kostní dřeně, kontrola kvality a kvantifikace NK. Dále bude provedeno molekulárně genetické vyšetření mutací v genu PRNP metodou přímého sekvenování a fragmentační analýza repetitivní oblasti GGGGCC v genu C9orf72.

Současně bude probíhat příprava publikace.

Výstupy projektu v roce 2024:

zahraniční publikace:

1. články v impaktovaných časopisech: -

domácí publikace:

2. články v impaktovaném časopise: -
3. články v recenzovaném časopise: -

Přednášky, prezentace na konferencích:

Postery: -

Jiné výstupy/ Ocenění: -

15. Název projektu: Molekulární klasifikace melanomů na základě signatury genové exprese k odhadu efektivity protinádorové léčby a minimalizaci jejích nežádoucích účinků

Hlavní řešitel: RNDr. Eva Parobková Ph.D.

Spoluřešitelé: Hana Šulcová, Renata Bajcarová, Radoslav Matěj

Doba řešení projektu: 2024 – 2026

Anotace projektu:

Maligní melanom (MM) patří mezi agresivní kožní nádory s nepříznivou prognózou především u nálezů zachycených v pokročilých stádiích onemocnění. V patogenezi MM jsou

zásadní genomické alterace, až v 70% se jedná o změny v MAPK (mitogen-activated protein kinase) kaskádě či kaskádě PI3K/AKT (phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B) a popsány mutacemi v genech *ERBB4*, *GNA11* nebo *GNAQ*. Náplní projektu bude zpracování souboru pacientů (n=100), kteří měli diagnostikovaný pokročilý melanom. Soubor pacientů bude zpracován molekulárně-genetickými metodami, primárně metodou NGS a následně budou výsledky genetických vyšetření korelovány s dalšími parametry.

Hypotézy:

- a) regulace transkripčního faktoru MITF a enzymů melanogeneze – SOX10, TYR, TYRP1 a TYRP2 se liší mezi jednotlivými podskupinami melanomu
- b) exprese proteinů SNAI1, ZEB1 koreluje s prognózou maligního melanomu
- c) genová regulace nádorového mikroprostředí je odlišná u melanomů bohatých na TIL od melanomů bez imunitní odpovědi
- d) nejčastější s autoimunitou spojené nežádoucí účinky jsou závislé na genovém profilu

Cíle projektu:

Cílem projektu je zpracování souboru pacientů s pokročilým melanomem a nalezení biomarkerů odpovědi na terapii a podskupiny jedinců ohrožených autoimunitními endokrinopatiemi, které mohou vést až k selhání léčby.

Cíl 1. Primární kožní melanom budeme klasifikovat do tří molekulárních kategorií na základě signatury genové exprese:

- a) **proliferativní** řízený dráhou SOX10–MITF, kde dochází ke ztrátě CDKN2A
- b) **invazivní** typ charakterizovaný aktivitou genů SNAI1, ZEB1
- c) **imunitně zprostředkovaný** charakterizovaný aktivací nádorového mikroprostředí

Cíl 2. Soubor budeme dále analyzovat se zaměřením na rizikové faktory rozvoje autoimunitních komplikací léčby a prognostické faktory úspěšnosti imunoterapie.

Postup prací/metodika a výsledky v roce 2024:

V průběhu roku 2024 byly shromážděny bioptické bločky, které byly verifikovány patologem a určeny procentuální zastoupení nádorové tkáně. Z těchto bloček byla izolována DNA a následně provedena kontrola kvality nukleových kyselin. Navrhli jsme

NGS panel pro detekci variant a ve spolupráci s bioinformatikem jsme vyvinuli workflow pro hodnocení nalezených variant. Úspěšně se nám podařilo osekvenovat prvních 32 vzorků a v současnosti probíhá bioinformatické zpracování získaných dat.

Plán na rok 2025:

Budeme pokračovat v přípravě knihoven dalších vzorků a v hodnocení analýz.

Výstupy projektu v roce 2024:

zahraniční publikace:

1. články v impaktovaných časopisech: 0

domácí publikace:

2. články v impaktovaném časopise: 0
3. články v recenzovaném časopise: 0

Přednášky, prezentace na konferencích: 0

Postery: 0

Jiné výstupy/ Ocenění: 0

16. Název projektu: *Imunohistochemická a molekulárně biologická analýza malobuněčných karcinomů plic pacientů s atypicky dlouhou dobou přežívání*

Hlavní řešitel: MUDr. Klára Pavlíčková, Ústav patologie a molekulární medicíny, 3. LF UK a FTN

Spoluřešitelé:

MUDr. Marie Drösslerová, Mgr. Jiřina Kovářová, Ph.D., prof. MUDr. Martina Kozíar Vašáková, Ph.D., prof. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D., Mgr. Alena Poláková

Doba řešení projektu: 2024–2026

Anotace projektu:

Malobuněčný karcinom plic (SCLC) je vysoce agresivní high grade neuroendokrinní karcinom, typický svým rychlým růstem a časným metastazováním. Prognóza pacientů se SCLC zůstává velmi špatná, zcela ojediněle přežívají pacienti déle než 18 měsíců.

Cílem studie je nalezení charakteristik, které odlišují skupinu těchto déle přežívajících pacientů oproti kontrolní skupině nemocných se SCLC. Analýza bude tvořená klinickými údaji, údaji o terapii, histologickými charakteristikami nádoru, imunohistochemií, a molekulárně biologickým vyšetřením DNA, mRNA spolu s epigenetickou analýzou nádorové tkáně.

Hypotézy:

Malobuněčný karcinom plic (small cell lung carcinoma, SCLC) představuje přibližně 15% všech plicních nádorů. Jedná se vysoce agresivní maligní nádor, který se vyznačuje rychlým růstem a časným metastazováním. Z tohoto důvodu je drtivá většina nemocných diagnostikována v extenzivním stadiu.

Histologicky se jedná o high grade neuroendokrinní karcinom relativně monotónního vzhledu, tvořený malými nádorovými buňkami s úzkým lemem cytoplazmy, hojnými nekrózami a vysokou vaskularizací. Molekulárně biologicky nalézáme pravidelně mutaci p53 a RB1, pro nádor je typická vysoká mutační nálož.

Zásadní změnu v terapii extenzivního stadia SCLC přinesla imunoterapie v kombinaci s chemoterapií. Konkrétně jde o pozitivní výsledky studií IMpower133 a CASPIAN. V obou zmiňovaných studiích se medián celkového přežití (OS) pohybuje při immunochemoterapii v rozmezí 12 až 13 měsíců. I přes pokrok v léčbě je prognóza tudíž u většiny pacientů infaustní a diagnóza extenzivního stadia SCLC jednoznačně patří mezi nejpálčivější problémy v onkologii. Proto neustále probíhá intenzivní výzkum v oblasti SCLC.

Teprve recentně se začíná rozlišovat několik podtypů malobuněčného plicního karcinomu, a to podle převažujícího transkripčního faktoru ASCL1, NEUROD1, POU2F3 a YAP1. Takto rozlišené podskupiny malobuněčného karcinomu (v případě exprese ASCL1 se hovoří o SCLC-A tumorech, v případě exprese NEUROD-1 o skupině SCLC-N nádorů, u POU2F3 o SCLC-P nádorech, v případě YAP1 o SCLC-Y nádorech) představují odlišné mechanismy onkogeneze tumoru, která by se mohla v budoucnu odrazit v rozdílné cílené terapii pacientů s těmito vysoce agresivními nádory.

Cíle projektu:

Cílem studie je pokusit se o nalezení společného jmenovatele ve skupině pacientů s malobuněčnými karcinomy plic, kteří přežívají déle než 12 měsíců od diagnózy.

Ve skupině "long - survivors" i v kontrolní skupině budou porovnána klinická data, údaje o léčbě, follow-up pacientů, dále pak histologické charakteristiky nádoru a výsledky imunohistochemických vyšetření. V obou skupinách budou porovnány výsledky molekulárně biologického vyšetření včetně epigenetických změn.

Základní okruhy otázek:

- Existují nějaké klinické údaje, které se vyskytují u "long-survivors" častěji?
- Lišila se nějakým způsobem terapie?
- Jak jsou u "long-survivors" zastoupené jednotlivé kategorie SCLC - tedy SCLC-A, SCLC-N, SCLC-P a SCLC-Y?
- Lišila se exprese tumor supresorových antigenů v obou skupinách?
- Lišila se exprese neuroendokrinních markerů v obou skupinách?
- Jaké je zastoupení exprese „kurabilních“ antigenů PD-L1 a DLL3 v těchto skupinách?
- Liší se v něčem výsledky molekulárně biologického vyšetření v obou skupinách?

Postup prací/metodika a výsledky v roce 2024:

V průběhu prvního roku řešení projektu jsme vyhledali 29 pacientů, kteří přežívali či přežívají s diagnózou SCC déle než 18 měsíců. Shromáždili jsme údaje o průběhu onemocnění a terapii. 6 pacientů bylo biptováno v průběhu onemocnění dvakrát s časovým odstupem minimálně několika měsíců.

Vyhledali jsme archivovaný biologický materiál, tedy parafínové bloky a cytologická skla archivovaná na Ústavu patologie a molekulární medicíny FTN a na Pneumologické klinice FTN (ROSE cytologie). V případě dostatku biologického materiálu bylo provedeno imunohistochemické vyšetření (MASH1, NEUROD1, YAP1, POU2F3, p53, Rb1, p16, INSM1) (celkem u 30 případů) a molekulárně biologické vyšetření metodou NGS u 24 z nich (zde finančně podpořeno i grantem AZV seniorního člena týmu, prof. MUDr. Radoslava Matěje, Ph.D.)

Ve spolupráci s týmem Biopstické laboratoře Plzeň, s.r.o. jsou u některých pacientů vyšetřované epigenetické změny – metylační profil DNA.

Plán na rok 2025:

- V následujícím roce budeme doplňovat chybějící imunohistochemii – PD-L1, DLL3.
- Dále se pokusíme se molekulárně biologicky dovyšetřit tkáň z opakovaných biopstických odběrů u jednotlivých pacientů a srovnat výsledky s prvním odběrem.
- Dokončíme a budeme interpretovat metylační profil nádorů.
- Data budeme statisticky analyzovat – v rámci souboru „long – survivors“ i mezi „long – survivors“ a SCC s obvykle nízkým přežitím, a to dle základních otázek:
 - Existují nějaké klinické údaje, které se vyskytují u „long-survivors“ častěji?
 - Lišila se nějakým způsobem terapie?
 - Jak jsou u "long-survivors" zastoupené jednotlivé kategorie SCLC – tedy SCLC-A, SCLC-N, SCLC-P a SCLC-Y?
 - Lišila se exprese tumor supresorových antigenů v obou skupinách?

- Lišila se exprese neuroendokrinních markerů v obou skupinách?
- Jaké je zastoupení exprese „kurabilních“ antigenů PD-L1 a DLL3 v těchto skupinách?
- Liší se v něčem výsledky molekulárně biologického vyšetření v obou skupinách?

Výstupy projektu v roce 2024:

zahraniční publikace:

1. články v impaktovaných časopisech:
 - Molecular and Immunohistochemical Classification of Extrapulmonary Small Cell Neuroendocrine Carcinomas: A Study of 181 Cases. Klára Pavlíčková, Jan Hojný, Petr Waldauf, Marián Švajdler, Pavel Dundr, Pavel Fabian, Iva Staniczková Zambo, Nikola Hájková, Miroslava Flídrová, Jan Laco, Helena Hornychová, Patricie Delongová, Jozef Škarda, Jan Hrudka and Radoslav Matěj,
Akceptováno v Laboratory Investigation 10.1.2025
IF 5,1
 - Correlation between p53 immunoexpression and TP53 mutation status in extrapulmonary small cell neuroendocrine carcinomas and its association with patient survival. Klára Pavlíčková, Jan Hojný, Petr Waldauf, Pavel Dundr Nikola Hájková Marián Švajdler, Pavel Fabian Iva Staniczková Zambo, Miroslava Flídrová, Jan Laco, Helena Hornychová, Patricie Delongová, Jozef Škarda, Jan Hrudka and Radoslav Matěj
Akceptováno v Virchow's Archiv 2.1.2025
IF 3,4

domácí publikace:

2. články v impaktovaném časopise:-
3. články v recenzovaném časopise:-

Přednášky, prezentace na konferencích: -

Postery:-

Jiné výstupy/ Ocenění:-

17. Název projektu: Prediktory kompletní odpovědi na stratifikovanou totální neoadjuvantní léčbu u karcinomu rekta se záměrem non-operativního managementu

Hlavní řešitel: MUDr Anna Opluštilová

Spoluřešitel: MUDr Ludmila Boublíková, PhD, MUDr Soňa Křivonosková, doc. MUDr Radka Lohynská, PhD

Doba řešení projektu: 2024 – 2026

Anotace projektu:

Totální neoadjuvantní terapie (TNT) u karcinomu rekta zahrnuje kombinovanou systémovou chemoterapii a radioterapii před radikální operací. Vede k vysokému procentu kompletních remisí a umožňuje tzv. non-operativní management s cílem vyhnout se nutnosti trvalé stomie. V rámci připravované klinické studie chceme zhodnotit efekt dávkově eskalované radioterapie a stratifikované systémové léčby v různých stádiích nemetastatického karcinomu dolního rekta s ohledem na možnost zachování funkčního sfinkteru, bez ohrožení parametrů přežití. Dále chceme identifikovat prediktory kompletní odpovědi na TNT, a to v rámci zobrazovacích metod (CT, PET) i cirkulujících biomarkerů (tekuté biopsie).

Hypotézy:

Radikální léčba karcinomu dolního rekta je spojená s nutností trvalé stomie. TNT nabízí možnost zachování funkčního svěrače cca u 50 % pacientů. Mírná eskalace léčby by mohla toto procento dále zvýšit, především u lokálně pokročilých stádií. Naopak, u časných stádií by mohla mírná deeskalace léčby zachovat velmi vysoké odpovědi při současné redukci toxicit. Při indikaci TNT tak musíme balancovat oproti sobě intenzitu léčby, potřebný rozsah odpovědi umožňující NOM, a vedlejší nežádoucí účinky včetně možného poškození svěrače radioterapií a neurotoxickou chemoterapie.

Cíle projektu:

1. navrhnout a zahájit multicentrickou studii pro pacienty s nemetastatickým karcinodem dolního rekta s cílem NOM, kteří budou dle rozsahu a rizik stratifikováni do 4 ramen s různým složením a intenzitou TNT; vyhodnotit, zda tento přístup dokáže zvýšit podíl trvalých remisí bez nutnosti radikální operace při současném zachování dobré funkce sfinkteru a kvality života
2. v rámci výzkumné části vyhodnotit charakteristiky nádoru vyplývající ze zobrazovacích metod a molekulárních analýz s cílem zjistit, zda mohou přispět k predikci kompletní odpovědi a trvalé remise při NOM

Postup prací/metodika a výsledky v roce 2024:

Do našeho souboru bylo zatím zařazeno celkem 12 pacientů s lokálně pokročilým adenokarcinodem rekta, kteří absolvují léčbu a vyšetřování dle plánu studie. Zařazování nových pacientů na Onkologické klinice FTN kontinuálně probíhá. V rámci studie jsou prováděny opakované odběry krve pro analýzu cfDNA a vyplňování dotazníků LARS. První odběr je realizován při zařazení do studie, další pak po ukončení neoadjuvantní léčby

(radioterapie, chemoterapie), po operaci a následně v pravidelných intervalech (6, 12 a 24 měsíců, 2 letech po operaci) nebo při relapsu/progresi onemocnění. S cílem komplexně zhodnotit vliv léčby na kvalitu života pacientů jsou při vstupním vyšetření vyplňovány i dotazníky EORTC C29 a C30. Následně plánované znovuvyplnění umožní porovnat kvalitu života před zahájením léčby a v průběhu sledování. V průběhu tohoto roku se tým projektu věnoval především náboru pacientů, tvorbě a rozšiřování klinické databáze a přípravě prvních analýz získaných dat. Tento rok byly prezentovány první výsledky na českých onkologických konferencích a publikována jedna kazuistika.

Současně běží i příprava protokolu klinické studie, s podporou platformy Czecrin se chystá protokol studie, statistické vstupní analýzy a příprava veškeré dokumentace pro SUKL.

Plán na rok 2025:

V nadcházejícím roce 2025 plánujeme rozšířit kohortu pacientů zařazených do studie, což nám umožní získat rozsáhlejší datový soubor pro následné analýzy. Dále plánujeme zahájit zpracování a NGS sekvenování získaných vzorků cfDNA a dále zhodnotit charakteristiky nádoru vyplývající ze zobrazovacích metod. Budeme dále pokračovat v přípravě a registraci klinické studie.

Výstupy projektu v roce 2024:

zahraniční publikace:

články v impaktovaných časopisech: ne

domácí publikace:

články v časopise:

- KŘIVONOSKOVÁ, Soňa, Anna OPLUŠTILOVÁ, Miroslav LEVÝ, Martin KOMÁR, Blanka ROSOVÁ, Radka LOHYNSKÁ a Ludmila BOUBLÍKOVÁ. Totální neoadjuvantní terapie s imunitními checkpoint inhibitory u lokálně pokročilého MSI/ dMMR karcinomu rekta - kazuistika. *Klinická onkologie*. 2024, **37**(5), 370-374. ISSN 0862-495X. Dostupné z: doi:10.48095/ccko2024370

Přednášky, prezentace na konferencích:

- TOTÁLNÍ NEOADJUVANTNÍ TERAPIE LOKÁLNĚ POKROČILÉHO KARCINOMU REKTA: Cesta k léčbě bez skalpelu? (19. KONFERENCE SPOLEČNOSTI RADIAČNÍ ONKOLOGIE, BIOLOGIE A FYZIKY 2024 Ostrava)
- Mapping Genetic Alterations in Colorectal Cancer: The Promise of Liquid Biopsy (19th Czech Annual Cancer Research Meeting 2024 Olomouc)

Postery:

- TOTÁLNÍ NEOADJUVANTNÍ TERAPIE REKTÁLNÍHO KARCINOMU: CESTA K LÉČBĚ BEZ SKALPELU? (15. ročník Prague Onco 2024)

Jiné výstupy/ Ocenění:

1. místo v kategorii poster:

- POSTER: TOTÁLNÍ NEOADJUVATNÍ TERAPIE REKTÁLNÍHO KARCINOMU: CESTA K LÉČBĚ BEZ SKALPELU? (15. ročník Prague Onco 2024)

18. Název projektu: Molekulární profilování refrakterních testikulárních germinálních nádorů jako podklad pro návrh nových účinných léčebných postupů

Hlavní řešitel: MUDr Ludmila Boublíková, PhD

Spoluřešitelé: -

Doba řešení projektu: 2024 – 2026

Anotace projektu:

Pacienti s refrakterními testikulárními germinálními nádory (rTGT) mají velmi špatnou prognózu a minimum léčebných možností. V rámci připravované mezinárodní klinické studie chceme shromáždit co nejvíce těchto pacientů a provést u nich podrobné molekulární vyšetření - nad rámec standardního prediktivního molekulárního testování – s cílem zjistit, zda v tomto stádiu onemocnění se u pacientů objevují molekulární aberace, které jsou postižitelné cílenou léčbou, případně vůči kterým by bylo možné novou cílenou terapii vyvinout. U pacientů bude vyšetřený nejen primární nádor, ale i dostupné metastázy a aktuální cirkulující volná DNA (cfDNA) celoexomovým a metylačním sekvenováním.

Hypotézy:

TGT rezistentní na cisplatinu vznikají pravděpodobně akumulací vícečetných genetických a epigenetických aberací v průběhu onemocnění. Jejich identifikace by měla umožnit vývoj nových léčebných postupů. Vzhledem k velmi nízké incidenci rTGT je nezbytná rozsáhlá multicentrická spolupráce ke shromáždění a vyšetření dostatečně velké kohorty pacientů a vzorků.

Cíle projektu:

Cílem navrhovaného projektu je:

1. navrhnout, zaregistrovat a zahájit multicentrickou mezinárodní studii, do které budou zařazováni pacienti s rTGT po vyčerpání účinné léčby; jejich vzorky (primární nádor, cfDNA) vyšetřit na přítomnost molekulárních aberací v rámci prediktivní diagnostiky, a při přítomnosti targetabilní aberace zajistit těmto pacientům korespondující cílenou léčbu; zjistit, kolik pacientů s rTGT má targetabilní molekulární aberace a jaká je odpověď na léčbu
2. v rámci výzkumné části studie vyšetřit všechny vzorky rozšířenou molekulární analýzou a zjistit, zda u pacientů s rTGT jsou přítomné další molekulární aberace nedetekovatelné běžným klinickým testováním za použití standardních nádorových panelů; ověřit experimentálně jejich význam pro vývoj budoucí léčby

Postup prací/metodika a výsledky v roce 2024:

Do výzkumné části studie byly zařazováni všichni pacienti, kteří se na naší klinice v r. 2024 léčili s pokročilým testikulárním tumorem a s účastí ve studii souhlasili. Pokračoval i odběr follow-upových vzorků od pacientů zařazených do projektu v předchozích letech. Probíhalo vyšetřování vzorků primárních tumorů i cfDNA zavedenou metodou NGS – whole exome a analýzy dat. Včetně pacientů zařazených

do projektu dříve je 18 pacientů s vícečetnými vzorky vyšetřeno kompletně, další 8 částečně a 3 další zařazení nově se nyní začínají analyzovat.

Dále jsme zahájili optimalizace NGS metylačního sekvenování, které provedeno na buněčných liniích, nyní rozpracováváme metodiku pro NGS methylseq primárních tumorů a cfDNA.

Zahájili jsme přípravu klinické studie Moray ve spolupráci s platformou CZECRIN, rozpracováváme protokol studie, čekáme na dodání statistických rozborů a připravujeme dokumentaci pro SUKL. Na konferencích, kterých jsme se letos účastnili, jsme navazovali kontakty a získali příslib budoucí účasti v naší studii od několika zahraničních partnerů.

V říjnu 2024 jsme uspořádali jubilejní 10. Evropský Testikulární Workshop, jako celosvětově největší mezinárodní konferenci věnovanou výzkumu a managementu testikulárních nádorů. Konference se zúčastnilo 65 účastníků, převážně ze zahraničí, včetně většiny současných světových expertů zabývajících se testikulárními nádory. Konference měla vysokou odbornou úroveň a byla účastníky velmi kladně hodnocená. My jsme dostali důležité zpětné vazby na výsledky našeho výzkumu, které nám potvrdili význam námi identifikovaných aberací u pokročilých a refrakterních TGT a správnost našich postupů. Byla nám nabídnuta spolupráce a podpora z více stran, jako první bychom chtěli využít nabídku prof. D. Berneyho z Barts Cancer Institute v Londýně, významného patologa specializovaného na diagnostiku testikulárních nádorů, a poslat k němu na studijní pobyt a proškolení jednoho patologa z naší nemocnice. FTN jako hlavního pořadatele této akce jsme intenzivně propagovali, na místě i v různých médiích.

Plán na rok 2025:

- Pokračování v zařazování pacientů a vyšetřování vzorků.
- Pokus o zavedení NGS methylsequ k vyšetření cfDNA a v případě úspěchu zahájení vyšetření nabíraných vzorků i tímto způsobem.
- Dopsání protokolu klinické studie, registrace klinické studie.
- Článek v zahraničním impaktovaném časopise – z výsledků standardního sekvenování testikulárních tumorů.

Výstupy projektu v roce 2024:

zahraniční publikace:

1. články v impaktovaných časopisech: -

domácí publikace:

2. články v impaktovaném časopise: -
3. články v recenzovaném časopise: -

Přednášky, prezentace na konferencích:

- Circulating free DNA provides insights into the molecular evolution of testicular germ cell tumors. 10th ETTW, říjen 2024, Praha

Postery:

- Novel molecular aberrations involved in testicular germ cell tumor (TGCT) development and cisplatin resistance. ASCO GU, leden 2024, San Francisco

Jiné výstupy/ Ocenění:

- Evropský testikulární nádorový workshop poprvé v Praze - zpráva z konference v Medical Tribune. <https://www.tribune.cz/archiv/evropsky-testikularni-nadorovy-workshop-poprve-v-praze/>

**19. Název projektu: Komorbidní neurodegenerativní choroby:
Neuropatologické, molekulárně-genetické, biochemické a klinické
korelace**

Hlavní řešitel: MUDr. Nikol Jankovská, Ph.D.

Spoluřešitelé: RNDr. Eva Parobková, Ph.D.

prof. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.

Mgr. Alena Poláková

Doba řešení projektu: 2023 – 2026

Anotace projektu:

Neurodegenerativní onemocnění se v majoritě případů vyskytují v komorbiditě, kdy pacienti trpí více chorobami ze skupiny neurodegenerativních chorob současně. Kombinující se jednotky nezdědkakdy ovlivňují hladiny biomarkerů v mozkomíšním moku, pozměňují obraz základního onemocnění na magnetické rezonanci a mění i klinický průběh onemocnění. Jedinou možností, jak být s určitou pravděpodobností schopni ještě za života pacienta odhalit veškeré neurodegenerativní choroby podílející se na jeho klinických obtížích, je na základě získaných dat a zkušeností dlouhodobou analýzou a korelací jednotlivých hodnot u co největšího množství již zemřelých neuropatologicky vyšetřených pacientů.

Hypotézy:

Obecnou hypotézou platnou pro všechna komorbidní neurodegenerativní onemocnění je, že koexistence více neurodegenerativních jednotek ovlivňuje hladiny biochemických markerů, dobu nástupu, průběh i trvání onemocnění a nález na zobrazovacích metodách. Mimo to je šance, že mezi případy nalezneme vzácné genetické polymorfismy, které rovněž mají vliv na průběh onemocnění u konkrétního pacienta či celé rodiny.

Cíle projektu:

Cílem projektu je v následujících letech zpracovat kohorty pacientů s neurodegenerativními onemocněními – celkově se jedná o více než 1 000 vzorků. Komplexně je zatím zpracována kohorta pacientů s Creutzfeldtovou-Jakobovou nemocí za posledních 10 let a kohorta vzácného Gerstmannova-Sträusslerova-Scheinkerova syndromu. Jako první bude dokončena podrobná studie pacientů se základní diagnózou AD a budou publikovány kazuistiky prezentující případy s atypickým průběhem. Výsledkem by mělo být zpřesnění ante mortem diagnostického procesu jednotlivých komorbidních případů.

Postup prací/metodika a výsledky v roce 2024:

K analýze je využíván archivní materiál Ústavu patologie a molekulární medicíny FTN a 3. LF UK/Národní referenční laboratoře prionových chorob spolu s nově přicházejícími případy. Za více než 20 let rutinní neuropatologické praxe se podařilo nashromáždit a neuropatologicky vyšetřit přes tisíc vzorků mozků postižených neurodegenerativními chorobami ve všech možných kombinacích. Metodika tak zahrnuje molekulárně-genetické vyšetření, biochemické vyšetření mozkomíšního moku u žijících pacientů i post mortem, podrobné neuropatologické vyšetření čítající široké spektrum

využívaných imunohistochemických markerů i imunofluorescenční metody. Nálezy jsou korelovány s informacemi získanými kolegy v klinické praxi.

V roce 2024 bylo započato vyšetřování kohorty pacientů s Alzheimerovou chorobou. Přijaty k publikaci byly dva články do recenzovaného časopisu.

Plán na rok 2025:

V roce 2025 předpokládáme publikaci několika zajímavých kazuistických sdělení a jednoho původního článku.

Výstupy projektu v roce 2024:

zahraniční publikace:

články v impaktovaných časopisech:

- Olejar T, Jankovska N, Matej R. Alzheimer's Disease as a Membrane Dysfunction Tauopathy? New Insights into the Amyloid Cascade Hypothesis. *Int J Mol Sci.* 2024 Sep 7;25(17):9689. doi: 10.3390/ijms25179689.

IF 4,9; Q1/2024

domácí publikace:

články v impaktovaném časopise: -

články v recenzovaném časopise:

- Jankovská N, Waishaupt J, Holada K, Matěj R. Komorbidní Creutzfeldtova–Jakobova choroba jako diagnostická svízel: Kazuistické sdělení kombinace čtyř různých neurodegenerací a pokročilých vaskulárních změn. 2024. *Neurol. praxi.* 2024;25(1):41-44. doi: 10.36290/neu.2024.001
- Parobková E, Šulcová H, Šuhaj P, Matěj R. Analýza genů asociovaných s neurodegenerativními onemocněními: Praktické zkušenosti s využitím metodiky NGS. 2024. *Neurol. praxi.* 2024;25(1):9-14. doi: 10.36290/neu.2024.002
- Jankovská N, Matěj R. Lidské prionové nemoci v ČR: 22 let zkušeností Národní referenční laboratoře pro diagnostiku lidských prionových chorob. 2023. *Neurol. praxi.* 2023. **V tisku.**

Přednášky, prezentace na konferencích: -

Postery: -

Jiné výstupy/ Ocenění: -

20. Název projektu: Sonografická diagnostika zlomenin u dětí

Hlavní řešitel: MUDr. Jakub Krutský

Spoluřešitelé: as. MUDr. Martin Čepelík, doc. MUDr. Tomáš Pešl, Ph.D., MUDr. Marie Trávníková, MUDr. Šimon Kubov

Doba řešení projektu: 2024 – 2026

Anotace projektu: Sonografie je dynamicky se rozvíjející diagnostická metoda, nabízející značné využití také při vyšetřování pohybového aparátu. V odborné literatuře je popisováno značné množství lokalit, kde lze ultrazvuk využít k diagnostice zlomenin s obdobnými výsledky jako skiagrafické vyšetření. Cílem projektu je ověřit klinické využití sonografie k diagnostice zlomenin dětského skeletu a porovnat senzitivitu a specifitu s rentgenovým vyšetřením. Následně zavedení ultrazvukového vyšetření na Klinice dětské chirurgie a traumatologie jako rutinní vyšetřovací metody u vybraných dětských zlomenin, což povede ke snížení radiační zátěže pacientů a snížení zátěže radiodiagnostického oddělení.

Hypotézy: Předpokladem je, že sonografii lze využít k diagnostice zlomenin dlouhých kostí se srovnatelnou senzitivitou a specifikou jako vyšetření rentgenové. Po adekvátním zaškolení mohou ultrazvukovou diagnostiku provádět s obdobnými výsledky i chirurgové s pomocí přenosného UZ přístroje.

Cíle projektu: Cílem projektu je stanovit lokality, kde lze ultrazvukové vyšetření využít k diagnostice zlomenin u dětí se srovnatelnou senzitivitou a specifikou jako vyšetření rentgenové. Sekundárním cílem je porovnat dosaženou specifitu a senzitivitu u radiologů (s pomocí velkých UZ systémů) a ambulantních lékařů (s pomocí přenosných UZ systémů).

Postup prací/metodika a výsledky v roce 2024: V průběhu roku 2024 byla prováděna UZ vyšetření u pacientů s RTG potvrzenou zlomeninou, kteří (zákonní zástupci) s tímto vyšetřením vyslovili souhlas. Vzhledem k četnosti zastoupení jednotlivých zlomenin lze v tuto chvíli prohlásit, že lze velmi efektivně vizualizovat zlomeniny kostí předloktí, proximálního humeru, sternu a diafýz tibie. Vzhledem k menšímu počtu pacientů se zatím nelze vyjádřit k diagnostice zlomenin metakarpů a femuru. Velmi dobře lze zobrazit hemoragický výpotek v loketním kloubu, který je senzitivním prediktorem skeletálního poranění a vyžaduje vždy RTG dovyšetření. Vzhledem k prohnutí klíční kosti se zatím (byť na malém vzorku pacientů) plně neosvědčilo ultrazvukové vyšetření k vizualizaci zlomeniny. Je nutné rozšířit vzorek pacientů a získat více zkušeností. Sporné je využití sonografie v případě diagnostiky drobných abrupcí v oblasti hlezna, kde nálezy často nejisté a zavádějící s ohledem na sekundární osifikační jádra. Velkým překvapením byla neochota značné části pacientů (potažmo rodičů) s účastí ve studii.

Plán na rok 2025: V roce 2025 plánujeme pokračovat v sonografické diagnostice méně častých zlomenin za účelem ověření její využitelnosti. V případě dobře zobrazitelných zlomenin (předloktí, proximální humerus, sternum, tibie) plánujeme zahájit 2. fázi studie, při které proběhne po klinickém vyšetření nejdříve UZ vyšetření

a poté teprve rentgenové vyšetření, s cílem stanovit senzitivitu a specifitu. Prvotní výsledky chceme prezentovat na českých dětsko-traumatologických kongresech v roce 2025.

Výstupy projektu v roce 2024:

zahraniční publikace:

1. články v impaktovaných časopisech: 0

domácí publikace:

2. články v impaktovaném časopise: 0
3. články v recenzovaném časopise: 0

Přednášky, prezentace na konferencích: 0

Postery: 0

Jiné výstupy/ Ocenění: 0

21. Název projektu: Prevalence plného a částečného kojení v prvních šesti měsících života a analýza faktorů vedoucích k ukončení kojení.

Hlavní řešitel: MUDr. Iva Burianová, PhD

Spoluřešitelé: MUDr. Magda Višňovská, MUDr. Klaudie Tóth, MUDr. Žanna Randarevič

Doba řešení projektu: 2024-2025

Anotace projektu:

Biologickou normou výživy v kojeneckém věku je výživa mateřským mlékem, podpora této výživy je součástí Národního programu podpory zdraví. Prevalence plného i částečného kojení v ČR již několik let klesá. Předmětem projektu je sběr a analýza údajů o výživě 2000 novorozenců narozených ve FTN. Data jsou získávána po propuštění, v 3. a 6. měsíci života. Projekt je zaměřen na identifikaci a zhodnocení rizikových faktorů, které mohou souviset s předčasným ukončením kojení. Stanovení rizikových faktorů a reálné prevalence budou srovnány s daty ÚZIS ČR, který sbírá obdobná data jiným způsobem, ale řeší problém s nedostatečnou návratností. Výsledky studie mohou být využity i pro případnou aktualizaci současného Doporučeného postupu podpory kojení na novorozeneckých odděleních v ČR, kterou vytvořila Česká neonatologická společnost.

Hypotézy:

1. Reálná prevalence kojení v prvních 6 postnatálních měsících, porovnání s oficiálními údaji ÚZIS, předpokládáme, že bude srovnatelná. Pokud nebude, podaří se identifikovat odchylky mezi daty ÚZIS a daty z Fakultní Thomayerovy nemocnice?

2. Jak jsou statisticky významné rizikové faktory pro předčasné ukončení kojení asociovány s některými charakteristikami matek a dítěte, jsou rizikové faktory popsány v literatuře shodné s riziky popsány v naší studii?

Cíle projektu:

Hlavní cíle projektu jsou následující:

3. Identifikace faktorů zasahujících do procesu plného kojení, ev. stanovení statisticky významné asociace předčasně ukončeného kojení s rizikovými faktory. Projekt přinese recentní informace o reálné situaci prevalence kojení (plného i částečného).
4. Stanovení reálné prevalence kojení v prvních 6 postnatálních měsících, porovnání s oficiálními údaji ÚZIS, identifikace změn/odchylek v prevalenci prvním půl roce po porodu. Při nálezů odlišných výsledků v prevalenci kojení při porovnání s daty ÚZIS- předložení návrhu změny sběru dat zástupcům ÚZIS a MZ ČR
5. Návrh úpravy strategie postupů v podpoře matek po propuštění z porodnice a návrh změny v současném doporučení platném pro Neonatologickou společnost a Pediatrickou společnost ČR.

Postup prací/metodika a výsledky v roce 2024:

1. Příprava metodiky a nástrojů pro sběr dat

Studie byla připravena jako prospektivní observační studie sledující způsob výživy a důvody ukončení kojení v 3. a 6. měsíci života. Do souboru byly zahrnuty matky, které splnily tyto kritéria: porodily ve Fakultní Thomayerově nemocnici, souhlasily se zařazením do studie, matce bylo nejméně 18 let, nebyla prokázána jazyková bariéra nutná pro následující komunikaci s matkou po propuštění. Matce byl vysvětlen cíl studie a předán informovaný souhlas se studií. Demografické údaje o matce (charakteristika matky) a údaje o graviditě a způsobu porodu byly získány z klinického informačního systému FONS FTN. Charakteristiky matky a novorozence byly kategorizovány pro účely studie. V postnatálním průzkumu (telefonický rozhovor po 6. měsíci po porodu) byly položeny otázky – bylo dítě plně kojeno na konci 3. a 6. měsíce života? Pokud bylo dítě částečně kojeno (dokrm), znamenalo to nahrazení 1 nebo více dávek kojení formulí nebo komplementární výživou. Pokud nebylo kojeno a kompletně převedeno na umělou výživu, bylo zařazeno do kategorie formule. Dále následoval dotaz na důvod změny výživy. Délka kojení byla doba měřená v měsících, mezi narozením dítěte a okamžikem, kdy dítě přestalo být kojeno. Ve 4. a 7. měsíci života dítěte byl realizován telefonický kontakt s matkou nebo pediatrem.

2. Výběr vzorků

Do studie zapojeno finálně 2397 matek, předpokládala se návratnost 75%. Cílem bylo získání souboru, který dosáhne počtu 2000 matek, což je průměrná porodnost ve FTN/rok. V konečném souboru je 2009 matek (response rate byl vyšší než původně předpokládaný - 84.1 %).

3. Sběr dat na základě připravené metodiky.

Viz bod 2. Po podání základní informací matce o studii, byl předán informovaný souhlas, po souhlasu matky byla zařazena do databáze.

4. V současné době bylo zahájeno statistické zpracování údajů pro následné vyhodnocení výsledků.

Plán na rok 2025:

- Statistické vyhodnocení a porovnání s daty UZIS pro region hlavního města Prahy a Českou republiku
- Stanovení ev. statisticky významné asociace s rizikovými faktory zasahujícími do procesu kojení
- Návrh úpravy doporučených postupů na podporu kojení v České republice.
- Publikace v odborných časopisech zaměřených na novorozeneckou a kojeneckou výživu (Československá Pediatrie, Pediatrie pro praxi, Česko-Slovenská Neonatologie. Výsledky budou prezentovány v rámci pediatrických kongresů, seminářů. Praktická implementace do praxe ve formě osvěty mezi rodiči, školení zdravotníků i ve FTN i v celorepublikovém měřítku. Ev. úprava metodiky vykazování prevalence v rámci UZIS, SZU.

Výstupy projektu v roce 2024:

Studie je ve fázi statistického zpracování, proto nebyly v roce 2024 publikovány žádné články

Přednášky, prezentace na konferencích:

Metodika a cíl studie byl prezentován 2.10.2024. na XXXIX. Neonatologických dnech v Ústí nad Labem.

22. Název projektu: Validace imunologického testu využívající průtokové cytometrie k rozlišení imunologické odpovědi pacientů po nákaze *Mycobacterium tuberculosis*. Ověření výsledku pilotní studie.

Hlavní řešitel: MUDr. Karolína Doležalová, Ph.D.

Spoluřešitelé: RNDr. Markéta Ibrahimová, Ph.D., RNDr. Jaroslav Goliáš, Ph.D., MUDr. Ivana Hricíková, MUDr. Emília Kopecká, MUDr. Ľuboš Bača, MUDr. Tom Philipp, Ph.D., MUDr. Silvie Rajnochová Bloudíčková, Ph.D. DBA a Prof. MUDr. Martina Koziar Vašáková, Ph.D.

Doba řešení projektu: 2024 – 2025

Anotace projektu: V pilotní studii jsme prokázali, že námi navržený test využívající průtokové cytometrie s vysokou přesností rozliší pacienty po styku s *Mycobacterium tuberculosis* na neinfikované a infikované. Infikované pacienty s menší mírou přesnosti rozděluje do kategorie tuberkulózy a tuberkulózní infekce. V pokračovacím projektu jsme se zaměřili na aplikaci testu jen na infikované pacienty, které jsme důkladně stratifikovali podle věku a komorbidit, abychom ověřili funkčnost testu.

Hypotézy: Námi vyvinutý test založený na průtokové cytometrii a měření sekrece IL2, TNFa a IFNy by měl pomoci s rozlišením mezi tuberkulózou a tuberkulózní infekcí. Jeho využití je primárně cílené na stavy, kde dostupná baterie testů (kožní tuberkulinový test a testy založené na sekreci IFN- γ , tj. Quantiferon) selhává. Měření více parametrů, kterými hostitel odpovídá na styk s infekcí *Mycobacterium tuberculosis*, by dle výsledků pilotní studie mělo pomoci odlišit latentní tuberkulózní infekci a tuberkulózu také u pacientů s poruchou imunity, na antiTNFa terapii, u dětí s nezralými imunitními funkcemi a u pacientů, kteří již TB prodělali v minulosti

Cíle projektu: V plánovaném čase (1 rok) změřit 100 pacientů rovnoměrně rozdělených do výše zmíněných skupin. Výsledky měření statisticky zanalyzovat. Pokud dojde k ověření výsledků pilotní studie, že tento test má potenciál odlišit tuberkulózu od tuberkulózní infekce, bude následovat publikace, žádost o patent a snaha o komerční využití testu.

Postup prací/metodika a výsledky v roce 2024:

Pacienty jsme rekrutovali z Pediatrické kliniky a Pneumologické kliniky na základě anamnestického epidemiologicky významného kontaktu s plicní tuberkulózou. Do studie jsme zařadili pacienty s definovanou imunologickou odpovědí na kontakt s *M. tuberculosis* (pozitivní kožní test nebo Quantiferon). Všichni zařazení pacienti měli kromě panelu testů, který se běžně dělá při vyšetřování kontaktu s TB (skiagram hrudníku, tuberkulinový kožní test, Quantiferon) mít také vyšetřen krevní obraz, imunofenotypizaci s T reg lymfocyty a námi vyvinutý test pro specifickou TB cytometrii založený na měření IL2, TNFa a IFNy. Dále jsme navázali spolupráci s klinikami, které nám zajišťují pacienty se známou a určenou komorbiditou (IKEM a Klinika revmatologie a rehabilitace) a začali nábor pacientů z těchto pracovišť.

Od 04/2024, kdy jsme obdrželi schválení projektu, jsme zajistili potřebný materiál a reagentia, dostali souhlas od Etické komise a zahájili odběry materiálu a měření.

Do konce 12/24 máme změřených 15 dospělých (13 TB, 2 TBI), 14 dětí (10 TB, 2 TBI, 2 bez serokonverze). Máme vytipované pacienty s komorbiditami z Ikem, kteří budou analyzováni v průběhu ledna a února.

Plán na rok 2025: Pokračovat v náboru pacientů dle plánu, jejich měření a analýze dat. Publikace prvoautorského článku MUDr. Bači na téma rizikových faktorů rozvoje TB afilovaného k projektu v prvním kvartálu roku 2025, další publikace v impaktovaných časopisech, ke zvážení žádost o patent a snaha o komerční využití testu.

Výstupy projektu v roce 2024:

zahraniční publikace:

1. články v impaktovaných časopisech:

- Dolezalova K, Hadlova P, Ibrahimova M, Golias J, Baca L, Kopecka E, Sukholytka M, Koziar Vasakova M. Flow cytometry-based method using diversity of cytokine production differentiates between Mycobacterium tuberculosis infection and disease. Tuberculosis (Edinb). 2024 Jul;147:102518. doi: 10.1016/j.tube.2024.102518. Epub 2024 May 8. PMID: 38739968.

IF 2,8; Q2/2024

- "Preliminary evaluation of a new prototype interferon-gamma release assay for the detection of Mycobacterium tuberculosis-specific T-cell responses in patients with tuberculosis"
Markéta Ibrahimová; Karolína Doležalová; Luboš Bača; Mariia Sukholytka; Evelin Grage-Griebenow; Dorinja Zapf; Sandra Saschenbrecker; Victor Herbst; Emilia Kopecká; Martina Koziar Vašáková. Folia microbiologica
in review
- "Longitudinal Analysis of Pediatric Pneumococcal Pneumonia: Insights from a Five-Year Study" Heinige, Slovakova, Vockova, Prchlik, Taskova, Leova, Kripnerova et Dolezalova. Pediatric Pulmonology
in review

domácí publikace:

2. články v recenzovaném časopise:

- Doležalová K, Koziar Vašáková M, Pohunek P. Nová doporučení v péči o dětské a dorostové pacienty s tuberkulózou. Ces-slov Pediat. 2024;79(Suppl.1):25-35. doi: 10.55095/CSPediatric2024/031.

Přednášky, prezentace na konferencích:

Prezentace projektu a jeho výstupů:

- Pneumologická a pneumochirurgická konference Emauzy, červen 2024
- Pediatrický kongres s mezinárodní účastí, Hradec Králové, září 2024
- Jihočeský pediatrický kongres, České Budějovice, listopad 2024

Postery:

- XLI. sjezd českých a slovenských alergologů a klinických imunologů, Hradec Králové, 9.-12. října, 2024

Jiné výstupy/ Ocenění: -

23. Název projektu: Délka telomér a syndrom krátkých telomér u českých pacientů s intersticiálními plicními procesy

Hlavní řešitel: Šterclová M.

Spoluřešitelé: Bartoška J, Droesslerová M, Matěj R, Parobková E

Doba řešení projektu: 2024 – 2025

Anotace projektu:

Patogeneze intersticiálních plicních procesů je komplexní a založená na působení exogenních spouštěčů a endogenních predispozic, jednou z nichž je délka telomér. Délka telomér má pravděpodobně vliv nejen na vznik onemocnění, může ovlivňovat i jeho fenotyp a odpověď na léčbu. Cílem projektu je stanovení délky telomér u nemocných s intersticiálními plicními procesy v porovnání s osobami stejného věku a pohlaví bez anamnézy intersticiálního plicního postižení.

Hypotézy:

- Pacienti s intersticiálními plicními procesy mají signifikantně kratší teloméry v porovnání s věkem a pohlavím odpovídající kontrolní skupinou bez anamnézy intersticiálního plicního postižení
- Délka telomér ovlivňuje fenotyp intersticiálního plicního postižení včetně vývoje v čase

Cíle projektu:

- Stanovení délky telomér v buňkách periferní krve u nemocných s intersticiálními plicními procesy a porovnání s definovanou kontrolní skupinou
- Fenotypizace nemocných se syndromem krátkých telomér

Postup prací/metodika a výsledky v roce 2024:

Finanční podporu bylo možné čerpat až 6/2024, proto byl průběh prací proti původnímu plánu posunut. Do projektu bylo zařazeno 55 pacientů s intersticiálním plicním onemocněním, u všech zařazených nemocných byl proveden odběr vzorku periferní krve ke stanovení délky telomér metodou PCR a shromážděna demografická data dle protokolu.

Vzhledem k tomu, že kontrolní skupina svým složením (věk, pohlaví) musí odpovídat skupině nemocných s intersticiálním plicním postižením, byl nábor pacientů do kontrolní skupiny zahájen až v září 2024. Kontrolní skupina aktuálně čítá 23 osob, které věkem a pohlavím korespondují s patientskou populací.

Plán na rok 2025:

1-3/2025 dokončení odběru vzorků kontrolní skupiny, izolace DNA, stanovení délky telomér metodou PCR, příprava a publikace výsledků

Výstupy projektu v roce 2024:

zahraniční publikace:

- články v impaktovaných časopisech: sdělení The necessity of geneticist and pulmonologist collaboration in the treatment of monogenic interstitial lung

diseases in adults autoři Šterclová M, Doubková M, Doubek M, Macek M.
v recenzním řízení – bude doloženo ve zprávě za 2025

Postery:

- Predictors of lung transplant waiting list time in patients with idiopathic pulmonary fibrosis - Single center experience Šterclová M, Straková Z, Kovaříková Z, Valentová Bartáková L, Fila L. – submitováno pro ATS kongres 2025, rozhodnutí programového výboru bude k dispozici v roce 2025

24. Název projektu: Vliv reflektivní funkce matek vystavených domácímu násilí na emoční regulaci dětí ve věku 5-10 let

Hlavní řešitel: PhDr. Markéta Hrdličková, Ph.D.,

Spoluřešitelé: Mgr. Eliška Kletečková, Mgr. Marie Vabroušková

Doba řešení projektu: 2024 – 2026

Anotace projektu:

V rámci Fakultní Thomayerově nemocnici se systematicky dlouhodobě věnujeme, v souladu s aktuálním stavem poznání, problematice násilí a traumatu a jeho dopadu na celkový psychický stav dítěte. Toto úsilí bylo již v minulosti podpořeno několika významnými projekty v rámci tzv. Norských fondů. Díky této podpoře jsme standardizovali vybrané metody včasného zachytu (**Hodnocení traumatických symptomů u mladších dětí: TSCYC**: výsledky byly prezentovány na konferenci ECDV v Oslu, 2019; **Hodnocení traumatu u dětí: TSCC**; **Revidovaná škála zjevné úzkosti RCMAS-2**; **Emoční karty pro děti** včetně metodiky vedení rozhovorů s rodinou dotčenou násilím).

Jako jediné zdravotnické zařízení v České republice jsme na oddělení Dětského centra a Dětské psychiatrie implementovali metodu **NMT (Neurosequential Model of Therapeutics)**, která se rovněž podílí na včasném a přesném zachytu traumatu u dítěte, čímž zároveň přispíváme k celosvětovému sběru dat týkající tohoto tématu. Dále jsme implementovali model terapie zaměřené na mentalizaci (**MBT**), který je vhodný při práci s traumatizovanými dětmi a jejich rodinami a je adaptovaný pro klinická pracoviště. Výše uvedené aktivity vedly v poslední době k výrazně lepšímu zachytu a zpřesnění diagnostiky.

Vzhledem k tomu, že psychický stav dítěte je významně ovlivněn rodinným prostředím, soustředíme se i na evidence based diagnostiku rodičovských kompetencí a rané vztahové vazby s dítětem. Za tímto účelem jsme implementovali použití semistrukturovaného dotazníku **Parent Development Interview (PDI)** a **Adult Attachment Interview (AAI)** a obdrželi jsme nutný certifikát pro jejich užití jak v rámci kliniky, tak ve výzkumu. Dále jsme přeložili a implementovali dotazník **Reflektivní funkce (RFQ)**.

Hypotézy:

- *Nulová hypotéza:* matky vystavené násilí v blízkých vztazích mají sníženou reflektivní funkci, a tím negativně ovlivňují emoční regulaci dětí.
- *Nulová hypotéza:* děti matek vystavených násilí v blízkých vztazích mají sníženou reflektivní funkci, a to negativně ovlivňuje jejich regulaci emocí.
- *Nulová hypotéza:* snížená reflektivní funkce matek a dětí negativně ovlivňuje jejich vztahovou vazbu.

Cíle projektu: Na výše uvedené aktivity bychom rádi navázali i v následujícím období, kdy jsme si stanovili priority jak v oblasti implementace dalších důležitých nástrojů, které dosud v českém prostředí chybí, tak v oblasti sběru dat a následného výzkumu, který rovněž absentuje.

Postup prací/metodika a výsledky v roce 2024:

- Implementace CAI (přeložení manuálu a adaptace do klinického prostředí)
- Překlad dotazníku PFRQ
- Sběr dat

Metodika:

- Matky, které byly prokazatelně vystaveny násilí v blízkých vztazích a jejich děti ve věku 5-10 let.
- Matky, které nebyly prokazatelně vystaveny násilí v blízkých vztazích a dětí ve věku 5-10 let.

Hodnocené údaje

- Demografická data (věk dítěte, vztah k pečující osobě, pohlaví dítěte, počet sourozenců, jejich věk a pohlaví, věk rodiče, nejvyšší dosažené vzdělání)
- Emoční profil dítěte a vztahová vazba: IDS, CDI, RCMAS-2 (od 6 let), TSCC, CAI, NMT
- Reflektivní funkce matek a vztahová vazba: PDI, RFQ, PRFQ, ACE

Zdroje dat

- Ambulance Klinické psychologie, Dětské centrum FTN, Dětská psychiatrie FTN, Dětská pediatrie

Plán na rok 2025:

- Sběr dat: 15 pacientů
- Sběr dat pro validizační studii
- Průběžná prezentace výsledků
- Pokračování v implementaci CAI
- Konference ECDV (European Conference on Domestic violence) Barcelona 3.-5. 9. 2025

Výstupy projektu v roce 2024:

Přednášky, prezentace na konferencích:

- 2024 Nordická konference, Oslo 12.-13.11.: workshop na téma: Parent reflective functioning in mothers who were exposed to intimate partner violence. Finding from a Czech clinical sample.

25. Název projektu: DMT (N,N-dimethyltryptamin) jako možný marker neurologického poškození u pacientů po kardiopulmonální resuscitaci – pilotní studie.

Hlavní řešitel: MUDr. Jaroslava Kovářová

Spoluřešitelé: Prof. MUDr. Renata Cífková, CSc

Doc. MUDr. Roman Zazula, Ph.D.

MUDr. Michal Moravec

Bc. Jiřina Holasová

Doba řešení projektu: 2023 – 2025

Anotace projektu:

Hlavní příčinou úmrtí u pacientů hospitalizovaných na JIP po kardiopulmonální resuscitaci (KPR) je v počáteční fázi hospitalizace oběhové selhání, zatímco v pozdější fázi dominuje neurologické poškození v důsledku mozkové hypoxie. Zatím nebyl nalezen spolehlivý marker, který by v relativně časně fázi hospitalizace identifikoval pokročilost hypoxického poškození mozku. V experimentu na krysách bylo prokázáno, že podání N,N-dimethyltryptaminu (DMT) snižuje rozsah ischemického poškození mozku. Cílem této pilotní studie je zjistit, zda DMT je detegovatelný v séru pacientů po srdeční zástavě a KPR a zda existuje korelace mezi hladinami DMT a výslednou tíží neurologického poškození.

Hypotézy:

- U pacientů po úspěšné KPR, tj. s obnovením spontánní cirkulace, lze detegovat DMT v séru.
- Koncentrace DMT v séru negativně koreluje s mírou neurologického postižení (deficitu) po KPR.
- V některé fázi mozkové hypoxie dochází ke zlomovému navýšení koncentrace DMT v séru.
- Určitá hladina DMT je asociovaná s NDE (near death experience, zážitky blízké smrti).

Cíle projektu:

- Zjistit, zda u osob po srdeční zástavě a kardiopulmonální resuscitaci je v séru detegovatelný DMT.
- U osob s detekovatelným DMT po srdeční zástavě a KPR analyzovat dynamiku hladin DMT.
- Zjistit, zda existuje korelace mezi vstupními hladinami DMT a výslednou tíží neurologického poškození (hodnoceno podle škály CPC)
- Zjistit, zda existuje vztah mezi koncentrací DMT v séru a zážitky blízkými smrti (NDE), hodnocenými pomocí standardního dotazníku.

Postup prací/metodika a výsledky v roce 2024:

Od zahájení práce na grantu bylo na ARO FTN zařazeno 34 pacientů. Pacienti často odběr všech 6 vzorků nedokončili z důvodu úmrtí.

V roce 2024 jsme získali ve spolupráci s Fyziologickým ústavem 1. Lékařské fakulty v Praze sériový odběr sér u dvou prasat u kterých byla provedena modelová

srdeční zástava v rámci výzkumu ECMO, které na Fyziologickém ústavu probíhá pod vedením docenta Mlčka.

V souladu s literaturou, publikovanou v roce 2023 (Good, Joel, Benway et al: Pharmacokinetics of N,N-dimethyltryptamine fumarate in Humans. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2023, 48(3): 311-327) jsme zvýšili citlivost analýzy DMT z původních 0.25ng/ml na současných 5pg/ml. Vzhledem k nízké stabilitě stanovovaných látek (DMT, IAA) jsme se rozhodli stanovovat i jiné látky s psychedelickým účinkem, některé současně i produkty metabolismu DMT. DMT nebylo nalezeno v žádném séru lidském ani prasečím s citlivostí na 5pg/ml.

Zahájili jsme tedy spolupráci s Laboratoří pro výzkum biogenních aminů VŠCHT Praha, s jejím ředitelem docentem Kuchařem a získali jsme inhibitor MAO s cílem zastavit přirozenou degradaci DMT pomocí enzymu MAO v našich vzorcích. Vyvinuli jsme postup vpravení 2mikrogramů inhibitoru monoaminoxidázy mikrojehlou do našich odběrových vakuových zkumavek, aniž bychom porušili přítomné vakuum. Posledních 5 pacientů bylo již odebráno do zkumavek obohacených inhibitorem MAO.

Zahájili jsme dále spolupráci s laboratoří 4.interní kliniky VFN a 1.LF UK vedené docentem Veckou, kde došlo v jednom případě pacienta, odebraného velmi časně po srdeční zástavě, k zachycení stopových množství všech našich analyzovaných látek po přípravě vzorku odpařením – viz text níže.

Nadále platí, že mezi našimi pacienty nelze bohužel v drtivé většině vyhodnocovat NDE. Jde o velmi těžké pacienty, se kterými se většinou po KPR již nepodaří navázat takový kontakt, aby mohl být dotazník NDE prodiskutován.

Biochemická metoda detekce (tým 4.IK – Doc.Vecka, Mgr. Tomášová):

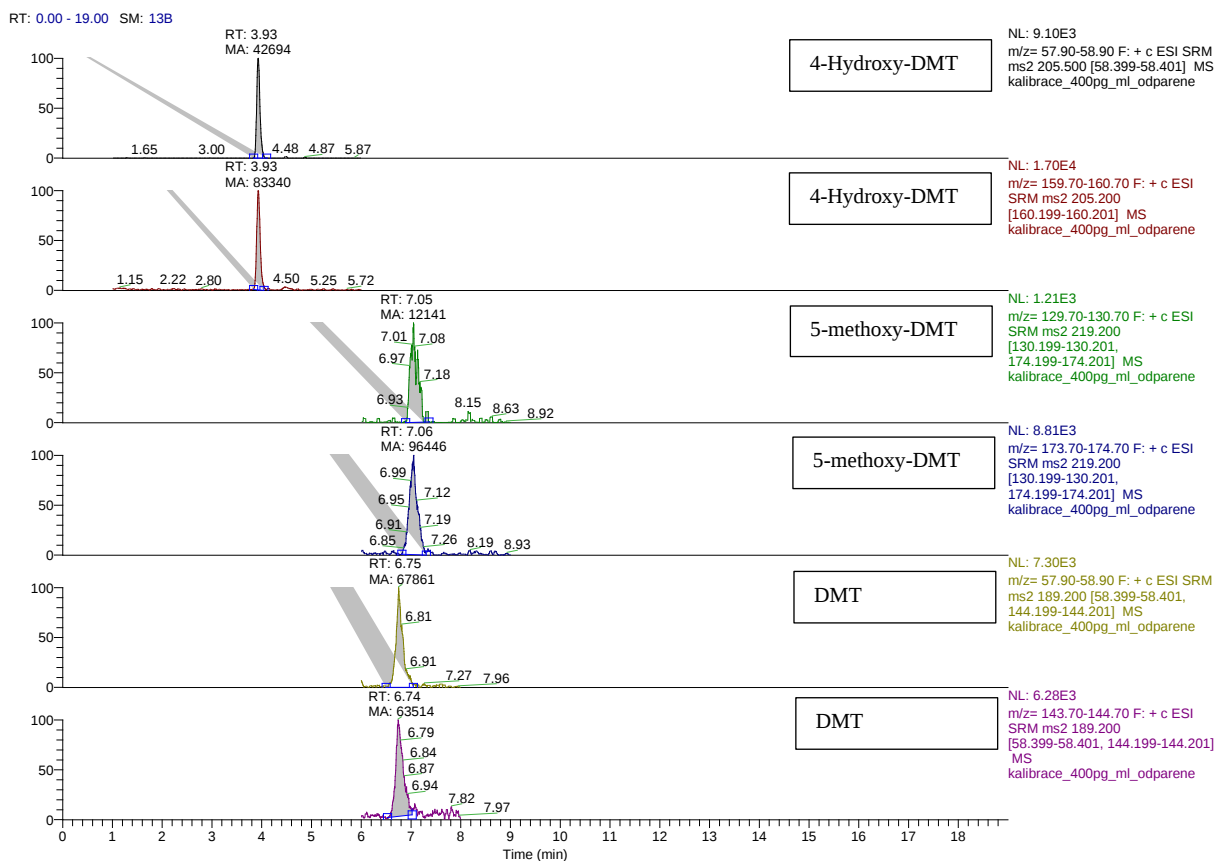
V tomto roce grantu jsme v rámci MS analýzy zaváděli metodu pro analýzu DMT a jeho metabolitů na přístroji TSQ Quantum Access Max (Thermo Fisher Scientific, Inc., USA). Nejprve jsme zkoušeli analyty derivatizovat pomocí MetAmino kitu (Chromservis). Tento postup však nepřinesl dostatečně vysokou citlivost, kvůli vysokému šumu. V další fázi jsme zaváděli metodu měření analytů bez derivatizace. Vzorek plasmy byl deproteinován pomocí metanolu v poměru 1:3 (v/v). Vzorek byl dán do mrazáku na -20°C na 10 min. Poté byl centrifugován 10 min při 10 000 RCF (centrifuga MPW 150R). 700 ul supernatantu bylo vysušeno na vakuové odparce (RCV 2-22CDplus, Pragolab), rozpuštěn ve 70 ul methanolu a přeneseno do chromatografické vialky. 10 µl bylo nastříknuto do HPLC přístroje (HPLC Dionex 3000). Mobilní fáze A se skládala 1mM roztoku mravenčanu amonného a 0,2% kyseliny mravenčí ve vodě. Mobilní fázi B byl roztok 1mM mravenčanu amonného a 0,2% kyseliny mravenčí v methanolu. Všechny chemikálie byly v čistotě vhodné pro MS analýzu. Analyty byly separovány na koloně Kinetex PFP (5µ, 100A, 150x4,6 mm, Phenomenex) za použití gradientu mobilní fáze A a B (3 min 40% B, 3 min 60% B, 2 min 95% B, 6,5 min 95% B, 0,5 min 40% B, 5 min 40 % B) při průtoku 0,4 ml/min. Kolona byla vyhřívána na teplotu 45°C. Optimalizace metody zahrnovala vliv různých typů aditiv mobilní fáze na průběh ionizace analytů i složení. Příklad analýzy směsi standardů je uveden na obrázcích 1 a 2) a nastavení gradientu mobilní fáze. Problematické bylo pouze stanovení DMT oxidu, který měl stejný retenční čas s nečistotou v slepém vzorku.

Měření bylo prováděno na přístroji TSQ Quantum Access Max vybaveným HESI-II sondou (Thermo Fisher Scientific, Inc., USA) s detektorem typu trojitý kvadrupól. Měření bylo provedeno v SRM modu. Parametry přechodů jsou uvedeny v tabulce 1. Tlak kolizního plynu (Ar) byl 0,8 mTorr, napětí na iontovém zdroji bylo + 2250 V a teplota byla 325°C, teplota na kapiláře byla 320°C. Data byla vyhodnocena v programu TSQ Tune Master (Thermo Scientific, USA). Ladění MS/MS přechodů bylo provedeno infuzí standardů (10 ng/ml v mobilní fázi odpovídající iniciačnímu gradientu).

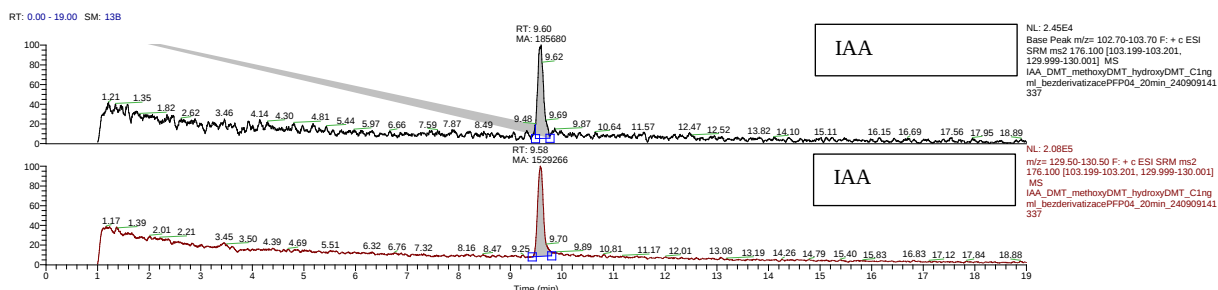
Tab. 1: Parametry pro měření SRM přechodů

Metabolit	Mateřský iont	Fragment	Kolizní energie (V)	Napětí na čočce (V)
DMT	189,2	58,4	13	41
	189,2	144,2	17	41
DMT d4	193,2	60,1	13	41
	193,2	116,1	13	41
DMT oxid	205,2	117,3	31	76
	205,2	144,3	14	76
5-methoxy-DMT	219,2	130,2	41	45
	219,2	174,2	15	45
4-Hydroxy-DMT	205,2	160,2	15	46
	205,2	58,4	14	46
IAA	176,1	103,2	31	49
	176,1	130,0	16	49

DMT – dimethyltryptamin, IAA- kyselina indol-3-octová



Obr 1: Chromatografy přechodů standardů DMT, 5-methoxy-DMT a 4-Hydroxy-DMT (koncentrace 400 pg/ml), RT-retenční čas, MA- plocha peaku



Obr. 2: Chromatografy přechodů standardu IAA (koncentrace 1ng/ml), RT-retenční čas, MA- plocha peaku

Plán na rok 2024:

V začátku příštího roku chceme převést metodu na nový přístroj (MS Altis Plus, Thermo Fisher Scientific, Inc., USA). Tento přístroj umožňuje díky vyšší citlivosti nižší limit detekce. Dále tato nová analytická platforma obsahuje UHPLC část, která umožní separaci za vyšších tlaků a tím i lepší fokusaci píků. Použitím pokročilejší kolony by mohlo dojít i k separaci DMT oxidu od nečistoty a jeho přesnější analýze. Díky použití této modernější techniky bychom mohli být schopni snížit meze stanovení sledovaných analytů, a tak lépe sledovat jejich koncentrace v používaném klinickém modelu.

Výstupy projektu v roce 2024: publikace ani prezentace nebyly v r. 2024 plánovány.

26. Název projektu: Detekce kauzálních patogenních variant celoexomovým sekvenováním (WES) u pacientů s podezřením na vzácné choroby.

Hlavní řešitel: prim. MUDr. Langová Martina Ph.D.,

Spoluřešitelé: prim. MUDr. Klára Brožová, MUDr. Natálie Friedová, Mgr. Jana Tajtlová, RNDr. Renáta Kejkulová, Mgr. Magdalena Vítková

Doba řešení projektu: 2023 – 2025

Anotace projektu:

Metoda masivně paralelního sekvenování na úrovni celoexomového sekvenování může být zásadním přínosem v diagnostice genetické příčiny onemocnění u pacientů, u kterých dosavadní vyšetřovací metody selhaly a nebylo dosaženo klinicky relevantního výsledku.

Cílovou skupinou projektu jsou pacienti s neurologickými klinickými projevy (epilepsie, epileptické encefalopatie často v kombinaci s různými neurovývojovými poruchami) jejichž etiologie nebyla objasněna.

Hypotézy:

Předpokladem je nález patogenních nebo pravděpodobně patogenních změn v germinálním genomu pacientů.

Vytvoření algoritmu, který zohlední klinické aspekty a výsledky provedených pomocných vyšetření (MRI, EEG, neuropsychologického vyšetření) k precizní indikaci genetického vyšetření a zhodnocení jeho nálezu (v případě mutací s nejasným klinickým významem).

V případě detekce kauzálních patogenních variant, které vedou ke klinickým projevům vyšetřovaných pacientů, bude možné přistoupit k individuálnímu sledování a multidisciplinární péči o jednotlivé pacienty a jejich rodiny, jež jsou těmito vzácnými chorobami zatíženy. V neposlední řadě usnadní konzultujícím lékařům poradenství a plánování reprodukční strategie rodiny.

Cíle projektu:

Cílem projektu je využití molekulárně genetické diagnostické metody WES (whole exome sequencing) k přesné genetické diagnostice vzácných neurogenetických chorob u pacientů, kteří již byli vyšetřeni pomocí jiných diagnostických metod jako jsou karyotypování, array CGH a vyšetření panelů genů asociovaných s předpokládaným onemocněním bez přesvědčivého nálezu. U těchto pacientů jsou klinické předpoklady, že jejich onemocnění je podmíněno genetickou změnou, kterou se zatím nepodařilo diagnostikovat. Rychlejší diagnostika je cestou k léčbě u pacientů s vzácnými geneticky podmíněnými neurologickými onemocněními.

Postup prací/metodika a výsledky v roce 2024:

Vyšetření bylo provedeno u pacientů, kteří byli v minulosti vyšetřeni na ambulanci Oddělení lékařské genetiky FTN ať již z indikace lékařů FTN nebo extramurálních specialistů z důvodu choroby s variabilními neurologickými příznaky a v té době dostupnými metodami u nich nebyl dosaženo diagnostického závěru a současně přetrvává klinické podezření, že jejich onemocnění má genetický podklad, byli vyšetřeni metodou masivně paralelního sekvenování na úrovni celoexomu (WES).

K vyšetření byla použita genomická DNA získaná izolací z periferní krve po souhlasu pacienta nebo jeho zákonného zástupce.

Metoda masivně paralelního sekvenování (MPS) byla provedena kitem SSELXT HS Human All Exon V8+NCV (Agilent Technologies). Byly osekvenovány všechny exony a přilehlé exon/intronové hranice indikovaných genů.

Celoexomové sekvenování bylo provedeno na Oddělení lékařské genetiky FTN na sekvenátoru NextSeq 500/550Dx (Illumina, Inc.) (umístěn v multioborové laboratoři pavilon H).

Použitý software pro analýzu dat: GENOVESA (BIOXSYS) (reference kanonický transkript pro konkrétní gen)

Používané databáze: program VARSOME/premium používá jako referenční sekvenci kanonický transkript pro konkrétní gen podle Ensembl

Použitý referenční genom pro analýzu dat: GRCh38

Analýza nalezených variant: (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/snp>),

LOVD (<http://chromium.lovd.nl/LOVD2/cancer/home.php>),

ClinVar (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) a kritéria ACMG

In silico analýzy predikční programy:

SIFT (<http://sift.jcvi.org>),

PolyPhen2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/index.shtml>),

Align-GVGD (<http://agvgd.iarc.fr>), CADD (<http://cadd.gs.washington.edu>).

Předpokládaný počet vyšetření byl 36 pacientů v letech 2023-2025.

Doposud bylo provedeno vyšetření u 30 pacientů včetně vyhodnocení základních dat. Rok 2024 byl věnován především diagnostice u dětských pacientů.

Bylo vyšetřeno 20 dětí a u šesti z nich byla nalezena kauzální varianta, která je příčinou jejich onemocnění. U části z nich již byli vyšetřeni i jejich rodiče u dalších vyšetření rodičů probíhá.

Stanovení kauzálních variant uzavírá diagnostický proces u probandů. U mladých rodičů dítěte s genetickou diagnózou, kteří plánují další reprodukci, umožňuje při zvýšeném riziku rekurence využít preimplantační diagnostiku u dalšího potomka. U variant „de novo“ je tato informace rovněž zásadní při reprodukčních plánech. Další skupinou rodinných příslušníků jsou sourozenci probandů, kteří rovněž plánují rodinu a jich se týká možnost stanovení rizika rekurence a možnost využití preimplantační diagnostiky.

U ostatních dětí pokračuje klinicko-genetická analýza na základě postupně získávaných informací z pomocných vyšetření a nově stanovených HPO termů.

Plán na rok 2025:

- Dokončení bioinformatické a klinicko-genetické analýzy již provedených vyšetření.
- Analýza dalších vzorků.
- Prezentace výsledků:
 - 1. československý kongres lékařské genetiky 2.- 4. 4. 2025 Luhačovice
 - ESHG konference 2025 Miláno
 - další dle nabídky konferencí v roce 2025
 -

Výstupy projektu v roce 2025:
Příprava publikačních výstupů

Výstupy projektu v roce 2024:

zahraniční publikace:

1. články v impaktovaných časopisech: -

domácí publikace:

2. články v impaktovaném časopise: -
3. články v recenzovaném časopise: -

Přednášky, prezentace na konferencích: -

Postery:

- Kaprasův den 2024, Praha ([kaprasuv-den-2024-sbornik.pdf](#))
Celoexomové sekvenování v diagnostice vzácných onemocnění
MUDr. M. Langová Ph.D., Mgr. J. Tajtlová, RNDr. R. Kejkulová, Mgr. M. Vítková, MUDr. N. Friedová, MUDr. K. Brožová
- ESHG konference Berlín 1. - 4. 6. 2024
"Unexpected cause of spastic ataxia"
Authors: Martina Langova, Natalie Friedova, Jana Tajtlova, Renata Kejkulova, Magdalena Vitkova, Antonin Sipek Jr

"Whole-exome sequencing in the diagnostics of rare diseases - solving the mystery of a 12-year-old case" Authors: Natalie Friedova, Jana Tajtlova, Renata Kejkulova, Robert Rusina, Martina Langova

Jiné výstupy/ Ocenění: -

27. Název projektu: Analýza genetických příčin potratů metodou celoexomového sekvenování (WES)

Hlavní řešitel: MUDr. Natálie Grošup Friedová

Spoluřešitelé: prim.MUDr.Langová, Ph.D.; Mgr. Jana Tajtlová; RNDr. Renáta Kejkulová; MUDr. Helena Cinegrová; Dagmar Vávrová

Doba řešení projektu: 2023 – 2025

Anotace projektu:

Ve Fakultní Thomayerově nemocnici probíhá analýza spontánních abortů v rámci multioborové spolupráce gynekologicko-porodnického oddělení a oddělení lékařské genetiky. V plánované interdisciplinární studii plánujeme vyšetřit produkty koncepce v první fázi 30 pacientek s opakovanými reprodukčními ztrátami metodou celoexomového sekvenování. Celoexomové sekvenování způsobilo revoluci v postnatální diagnostice genetických onemocnění, avšak stále se stále velmi málo používá ke studiu reprodukčních poruch. Metoda celoexomového sekvenování může být zásadním přínosem v diagnostice genetické příčiny abortu u pacientek, u kterých dosavadní vyšetřovací metody selhaly a nebylo dosaženo klinicky relevantního výsledku.

Hypotézy:

Celoexomové sekvenování může identifikovat genetické příčiny opakovaných spontánních potratů u pacientek, u nichž konvenčními užívanými metodami (karyotypování, QF-PCR, arrayCGH) nedošlo k objasnění příčiny abortu.

Cíle projektu:

Cílem projektu je využití molekulárně genetické diagnostické metody WES (Whole exome sequencing) k upřesnění genetické diagnostice analýzy příčiny potratů, které již byli vyšetřeni pomocí jiných diagnostických metod jako jsou karyotypování, QF-PCR, array CGH bez přesvědčivého nálezu. U těchto produktů koncepce jsou klinické předpoklady, že reprodukční ztráta je podmíněna genetickou změnou, kterou se zatím nepodařilo diagnostikovat. Opakované spontánní potraty (dle definice končí potratem alespoň tři po sobě jdoucí gravidity – a to se stejným partnerem) postihují přibližně 1-2 % žen (některé zdroje uvádějí až 5% potratů) v reprodukčním věku. Výsledek vyšetření přinese cenné informace páru a ošetřujícímu lékaři ohledně příčiny potratu. Tato informace může mít i důležitý přínos pro plánování další reprodukce páru.

Postup prací/metodika a výsledky v roce 2024:

Projekt probíhá ve spolupráci oddělení lékařské genetiky a gynekologicko-porodnického oddělení.

K vyšetření je používána tkáň plodu, pacientky s vyšetřením sepisují informovaný souhlas.

Vyšetření metodou masivně paralelního sekvenování na úrovni celoexomu (WES) probíhá u produktů koncepce pacientek, u nichž nebyla běžně užívanými metodami nalezena genetická příčina abortu a současně přetrvává klinické podezření, že příčina měla genetický podklad. Nyní je prováděna bioanalýza získaných dat, pokračujeme

v odběru vyšetřovaných vzorků, jsou připravovány podklady pro prezentaci získaných dat.

Pozn. Metoda masivně paralelního sekvenování (MPS) byla provedena kitem SSELXT HS Human All Exon V8+NCV (Agilent Technologies). Byly osekvenovány všechny exony a přilehlé exon/intronové hranice indikovaných genů. Celoxomové sekvenování bylo provedeno na Oddělení lékařské genetiky FTN na sekvenátoru NextSeq 500/550Dx (Illumina, Inc.) Použitý software pro analýzu dat: GENOVESA (BIOXSYS) (reference kanonický transkript pro konkrétní gen). Používané databáze: program VARSOME/premium používá jako referenční sekvenci kanonický transkript pro konkrétní gen podle Ensembl. Použitý referenční genom pro analýzu dat: GRCh38 (Analýza nalezených variant:), LOVD, ClinVar a kritéria ACMG. In silico analýzy predikční programy: SIFT, PolyPhen2, Align-GVGD, CADD.

Do studie jsme zařadili potracené plody vyšetřované mezi lety 2022 - 2024 ve FTN. Celkem bylo vyšetřeno 52 produktů koncepce, při analýze QF-PCR byla nalezena příčina abortu u 11 vyšetřovaných případů (v 6 vyšetřovaných případech nebylo možné vyšetření provést z důvodu maternální kontaminace vzorku). Vyšetření arrayCGH bylo následně provedeno u 35 produktů koncepce s možnou souvislostí s abortem u 10 vyšetřovaných. Vyšetření WES bylo následně indikováno u 35 produktů koncepce, u 22 produktů koncepce nebylo možné vyšetření WES provést vzhledem k nedostatku DNA (pozn. mezi lety 2023-2024 byla upravena strategie zpracování genetického materiálu, z tohoto důvodu došlo ke zkvalitnění získané DNA a umožnění navýšení počtu vyšetření WES). U 11 produktů koncepce byla provedena analýza metodou WES se signifikantním nálezem u jedné vyšetřované (produkt koncepce s anencefalií) vedoucím k potracení plodu. Díky nálezu autosomálně dominantní kauzální mutace může být v budoucnu zabráněno opakování abortu z dané genetické příčiny. V budoucnu plánujeme reanalýzu získaných dat s ohledem na aktuální klasifikaci variant a nově zjištěné skutečnosti. Nyní probíhá WES analýza u 3 dalších produktů koncepce (pozn. vzhledem ke klesajícímu trendu porodnosti v České republice se tento trend odráží i v množství abortů přijatých k vyšetření ve Fakultní Thomayerově nemocnici).

Plán na rok 2025:

V roce 2025 bychom rádi pokračovali v rozšiřování souboru vyšetřovaných pacientek, budeme rovněž pokračovat v bioinformatické analýze získaných dat. Plánujeme prezentování průběžných výsledků na českých i mezinárodních konferencích, např. Kaprasův den 2025, 1. československý kongres lékařské genetiky, ESHG konference 2025 Milán, dle možností budeme zvažovat i prezentaci na: 25. Izakovičův memoriál, SVK. Budeme pokračovat v rozšiřování souboru dat pro plánované publikace v zahraničních i mezinárodních časopisech.

Výstupy projektu v roce 2025:

Příprava publikačních výstupů.

Postery:

- Kaprasův den 2024, Praha ([kaprasuv-den-2024-sbornik.pdf](#))

Záchytnost genetických příčin abortů v tkáni potracených plodů
MUDr. N. Friedová , MUDr. M. Langová Ph.D., Mgr. J. Tajtlová, Gregor V,
Šípek A., Kejkulová R., Mašková Š.

Jiné výstupy/ Ocenění: 0

28. Název projektu: Validace české verze dotazníku kvality života EORTC QLQ-ANL27.

Hlavní řešitel: Doc. MUDr. Radka Lohynská, Ph.D.

Spoluřešitelé: MUDr. Jana Čejková, MUDr. Alena Nováková-Jirešová, Ph.D., MUDr. Anna Opluštilová

Doba řešení projektu: 2023 – 2026

Anotace projektu:

Validovaný dotazník EORTC QLQ-ANL27 (<http://groups.eortc.be/qol>) byl použit v multicentrickém zhodnocení kvality života pacientů léčených pro anální karcinom v České republice a srovnán se zahraničními daty.

Hypotézy a cíle projektu:

Cílem práce bylo v prvním roce přeložení a validace dotazníku kvality života EORTC QLQ-ANL27 v českém jazyce dle EORTC translation guidelines [Johnson CD 2011, Cull A 1998, Cull A 2002], validace pro českou populaci. A ve druhé fázi vyhodnocení kvality života v několika komplexních onkologických centrech v ČR.

Postup prací/metodika a výsledky v roce 2024:

V prvním kroku projektu byl proveden čtyřstupňový proces překladu mezinárodního dotazníku kvality života EORTC QLQ-ANL27 [Sodergren SC 2023] z angličtiny do češtiny v souladu s EORTC translation guidelines [Johnson CD 2011, Kuliš D 2017, Koller M 2012].

- Ve spolupráci **místního překladového koordinátora s vedoucí překladového týmu** z EORTC Anaïs Simon byl naplánován překlad a validace dotazníku.
- Procesu překladu EORTC QLQ-ANL27 dotazníku se účastnilo 7 osob (5 českých rodilých mluvčích s dobrou znalostí angličtiny, 1 profesionální překladatel z angličtiny do češtiny z EORTC a vedoucí překladového centra EORTC v Bruselu).
- V první fázi proběhl překlad z anglického originálu do češtiny (2 nezávislí rodilí mluvčí - **forward translations**).
- Následně třetí rodilý mluvčí (místní překladový koordinátor) vytvoří z obou překladů jedna nejvhodnější formulaci (**reconciled translation**). Tato formulace je jinými česky hovořícími osobami s dobrou znalostí angličtiny přeložena zpět do angličtiny (**backward translation**).
- Překlady byly po každém kroku zaznamenávány do tabulky (forward translation, reconciled translation a backward translation s poznámkami) a průběžně zasílány do překladového centra EORTC k revizi.
- Po zodpovězení dotazů k nejasným formulacím vedoucího překladového týmu EORTC byla předběžná česká verze předložena ke kontrole profesionálnímu překladateli (**external proofreader**) a překladový koordinátor revidoval znění otázek dle jeho poznámek.

V druhé fázi byl tzv. **pilotní překlad** validován na skupině 10 žen a 5 mužů s karcinomem anu. Pacienti po léčbě chemoradioterapií v kompletní remisi minimálně 3 měsíce po radikální CHRT otázky v dotazníku prošli a připomínkovali srozumitelnost a vhodnost či jednoznačnost překladu u jednotlivých otázek.

Překladový koordinátor ve spolupráci s překladovým centrem EORTC vytvořil na základě poznámek a komentářů pacientů **finální verzi** překladu dotazníku QLQ-ANL27, která je pro akademické účely dostupná zdarma na stránkách EORTC: <https://qol.eortc.org/questionnaire/qlq-anl27/>.

Postup prací/metodika a výsledky v roce 2024:

Ve druhé fázi proběhlo vyhodnocení kvality života v několika komplexních onkologických centrech v ČR: FTN, FN Bulovka, Nemocnice Liberec, FN Motol a FN Ostrava). Cílem bylo získat nejen informace o kvalitě života, ale také identifikovat a analyzovat prognostické faktory, které ovlivňují průběh léčby a celkové přežití pacientů s onkologickými diagnózami. Do studie bylo zahrnuto celkem 290 pacientů, u nichž se sleduje celkové přežití. Z toho 138 pacientů vyplnilo podrobné dotazníky zaměřené na kvalitu jejich života během léčby. Tyto dotazníky poskytly cenné informace o fyzickém, psychickém i sociálním dopadu onkologického onemocnění a jeho léčby. Získaná data představují unikátní přínos do českého zdravotnického výzkumu, neboť podobné komplexní údaje dosud nebyly k dispozici. Na základě těchto dat byly vypracovány a publikovány dva odborné články, které shrnují klíčové poznatky a jejich klinické dopady. Kromě toho byly výsledky prezentovány na konferenci Brněnské onkologické dny 2024, což umožnilo jejich sdílení s širší odbornou komunitou.

Plán na rok 2025:

Ve třetím roce řešení projektu se plánuje dokončení sběru dat, který bude rozšířen o další pracoviště, aby byla zajištěna větší reprezentativnost a robustnost výsledků. Cílem je vyhodnotit data minimálně od 150 pacientů léčených chemoradioterapií pro anální karcinom. Tito pacienti budou sledováni z hlediska kvality života a funkčních parametrů s použitím specifických dotazníků, které se zaměřují na různé aspekty jejich zdravotního stavu.

Bude provedena podrobná analýza vztahů mezi kvalitou života, anorektální funkcí a vstupními charakteristikami nádoru, pacienta a léčby. Mezi sledované parametry patří:

- **Objem nádoru** – měřený před léčbou.
- **Stadium TNM** – rozsah onemocnění dle mezinárodní klasifikace.
- **BMI pacienta** – potenciální vliv tělesné hmotnosti na průběh léčby a zotavení.
- **Dávka a technika radioterapie (RT)** – vliv léčebného přístupu na výsledky.

Dotazníky budou pacientům předávány během pravidelných kontrol na klinice. Pokud se pacienti nemohou dostavit osobně, budou dotazníky zaslány buď e-mailem, nebo poštou, aby se zajistilo co nejširší pokrytí a minimalizovalo se riziko ztráty dat. Po vyhodnocení dat je plánováno **publikovat výsledky v impaktovaném časopise a prezentovat analýzu výsledků na odborných konferencích**, konkrétně na: Konferenci Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky v roce 2024, Brněnských onkologických dnech v roce 2025 a konferenci Prague Onco v roce 2026.

Výstupy projektu v roce 2024:

zahraniční publikace:

1. články v impaktovaných časopisech: 1

- Jirkovská M, Stankušová H, Kindlová A, Jirkovský D, Lohynská R. Interstitial HDR brachytherapy for anal cancer-results and quality of life. Strahlenther Onkol. 2024 Nov 14. doi: 10.1007/s00066-024-02316-5. Epub ahead of print. PMID: 39542884.

domácí publikace:

2. články v impaktovaném časopise: 0
3. články v recenzovaném časopise: 1
 - Pechačová Z, Lohynská R, Šantrůčková Š, Šubrt A, Drbohlavová T, Pála M. Accelerated radiotherapy in the treatment of anal squamous cell carcinoma - a single institution retrospective evaluation. Klin Onkol. 2024;38(5):335-344. English. doi: 10.48095/ccko2024335. PMID: 39516032.

Přednášky, prezentace na konferencích: 1

- Radka Lohynská, Zdeňka Pechačová, Kateřina Ťukalová, Michaela Jirkovská, Eva Skácelíková, Pechačová Alžběta, Eliška Lohynská, Pechačová Klára, Jirkovský Daniel: Hodnocení kvality života u pacientů s análním dlaždicobuněčným karcinomem; Brněnské onkologické dny 2024

Postery: 0

Jiné výstupy/ Ocenění: 0

29. Název projektu: TOP FIVE Choosing Wisely doporučení pro interní oddělení DZ2416

Hlavní řešitel: MUDr. Rakušan Dan, MHA

Spoluřešitelé: MUDr. Bartošová; Lenka, MUDr. Machava Michal, MUDr. Molitorová Alžběta;

MUDr. Šišková Tereza; MUDr. Vrdlovec Jan; MUDr. Kováčík Martin (od 8/2023); MUDr. Knopp Matěj (do 7/2023)

Doba řešení projektu: 2023-2026

Anotace projektu :

Až třetina nákladů na poskytování péče ve zdravotnických zařízeních je vynakládána na tzv. low value care, tedy péči neúčelnou. Tato overdiagnosis a overtreatment nejenže představují ekonomickou zátěž, ale také vystavují pacienty rizikům zbytečné léčby. Choosing wisely kampaň je globální iniciativa s cílem identifikovat péči nízké léčebné hodnoty a implementovat postupy k jejímu omezení. Náš projekt si klade za cíl 1/ prospektivně zmapovat pět léčebných oblastí na úrovni interního oddělení a zjistit prevalenci low value care, 2/ intervenovat tuto neúčelnou péči- příprava a realizace edukační intervence, 3/ monitorovat medicínský a ekonomický efekt ve srovnatelném prospektivním sběru.

Hypotézy:

Cílem našeho projektu bylo a je pokusit se o implementaci kampaně Choosing Wisely na úrovni interního oddělení. Vybrali jsme pět oblastí ve kterých předpokládáme, že současná diagnostická a terapeutická praxe není ideální:

1. Nadužívání CT angiografie při diagnostice plicní embolie
2. Nerespektování zásad restriktivní transfusní politiky
3. Nedostatečná redukce zbytečné medikace geriatrických pacientů během hospitalizace
4. Podání mražené plazmy je často indikováno ke korekci koagulopatie u různých skupin pacientů, nicméně tato terapie často nebývá účelná, nevede ke korekci a představuje tak ekonomickou zátěž a potenciální riziko pro pacienta.
5. Sporné indikace a přínos endoskopických vyšetření u křehkých geriatrických pacientů.

Cíle projektu:

1. prospektivně formou pětiramenné studie zmapovat pět léčebných oblastí na úrovni interního oddělení a zjistit prevalenci neúčelné péče /“ low value care“/ / 2023 /
2. intervenovat tuto neúčelnou péči- přípravou a realizací edukační intervence/ 2024 /
3. monitorovat medicínský / event. ekonomický/ efekt ve srovnatelném prospektivním sběru /2024/
4. dále monitorovat úspěšnost a udržitelnost implementovaných změn praxe ve dvou ramenech naší studie / 2025/

5. rozšířit Choosing Wisely aktivity na oblast uvážlivější ordinace laboratorních vyšetření s cílem zmapovat tuto oblast v rámci interního oddělení s perspektivním cílem edukačních aktivit vedoucích k redukci zbytečných laboratorních vyšetření /2025 a 2026 /

Postup prací a výsledky v roce 2023 a 2024 :

- Březen 2023 - spuštění platformy iniciativy Choosing Wisely na stránkách České internistické společnosti
<https://www.cisweb.cz/choosing-wisely>
- Květen 2023 - interní seminář Choosing Wisely na interním oddělení
- Květen 2023 - Srpen 2023 - tedy během čtyř celých měsíců probíhal sběr dat u hospitalizovaných pacientů dotýkající se vybraných témat. Jejich analýzou jsme zjišťovali podíl „overdiagnosis“ nebo „overtreatment“ případů v každé z pěti kategorií.
- Říjen 2023 - Leden 2024 - vyhodnocování získaných dat
- Listopad 2023 - Blok „Choosing Wisely „ na XXX. Kongresu ČIS v přednášce prezentovány hypotézy a cíle našeho projektu
- Únor - březen 2024 - série 5 edukačních hodinových seminářů pro interní kolegy na každé z 5 vybraných témat s prezentací výsledků zmapování praxe za 4 měsíční období roku 2024. Každý seminář byl následován diskusí o daném tématu.
- Duben 2024 - na základě získaných dat z roku 2023 a diskusí ze seminářů z roku 2024 formulace TOP FIVE listu doporučení pro interní oddělení a rozeslání tohoto seznamu všem kolegům / TOP FIVE list leták - viz příloha číslo 1/
- Květen - Srpen 2024 - opět sběr dat v 5 vybraných oblastech prospektivní studie
- Září - listopad 2024 - revize chorobopisů , zpracovávání výsledků
- Listopad 2024 - prezentace našeho projektu formou přednášky na XXXI. Kongresu České internistické společnosti - viz přednášková činnost / viz příloha č. 3 /
- Listopad 2024 - podíl na organizaci bloku Choosing Wisely na světovém internistickém kongresu v Praze - WCIM - blok Choosing Wisely - 2.11. 2024, spolupředsednictví bloku

Další přednášková a edukační činnost viz níže v sekci přednášky

Plán na rok 2025:

1. V současné době připravujeme článek: Choosing Wisely na interním oddělení. TPO Five List. Shrnující naše výsledky za rok 2023 a 2024 a budeme usilovat o jeho publikování v časopise Vnitřní lékařství.
2. Únor- březen 2025 - tři hodinové semináře interní kliniky na téma Choosing Wisely- prezentace výsledků v 5 sledovaných oblastech.
3. Březen 2025 - Interní medicína pro praxi. 6. - 7. 3. 2025.Olomouc. Vyzvaná přednáška- TOP Five list na interním oddělení - prezentace našeho projektu a rámci bloku Choosing Wisely.
4. Květen 2025 - XXXIII. Sjezd České kardiologické společnosti 3. - 6. 5. 2025 Brno. Vyzvaná přednáška - TOP Five list na interním oddělení - prezentace našeho projektu a rámci bloku České internistické společnosti na kongresu kardiologické společnosti.
5. Květen - Srpen 2025 - opět 4 měsíční sledování praxe tentokrát ve dvou větvích studie - těch dle výsledků nejchybovějších a zároveň nejslibnějších stran implementace pozitivních změn - transfusní léčby - podávání erymass a podávání mražené krevní plasmy.

Pozn. - po implementaci Choosing Wisely doporučení ve čtyřměsíčním období mezi roky 2023 a 2024 došlo k redukci mražených plasem o cca 100 a erymass o 150 – pokud bychom předpokládali udržení tohoto trendu znamenalo by to mimo jiné ekonomickou úsporu více než milionu korun ročně.

6. Mimo pokračování sledování praxe a udržitelnosti implementovaných změn v těchto dvou větvích projektu bychom rádi zkusili problematiku Choosing Wisely rozšířit i na další oblast a to uvážlivější indikace laboratorních vyšetření. Zde je nám inspirací větev kanadské Choosing Wisely kampaně , konkrétně její větev : Using labs wisely -

<https://choosingwiselycanada.org/hospitals/using-labs-wisely/>

V této oblasti předpokládáme perspektivu možnosti implementace pozitivních změn a zmenšení frekvence zbytečných či špatně indikovaných laboratorních vyšetření s pozitivním přínosem pro naše pacienty i ekonomickou úsporu pro naše zdravotnické zařízení.

Pracovním plánem je v tuto chvíli měsíční monitorace ordinace několik vybraných vyšetření interních pacientů , kde předpokládáme , že aktuální praxe není vždy racionální a optimální:

- APPT + Quick
- troponin
- amylasa + lipasa
- anti TPO, anti Tg, TRAK
- vyšetření hepatitid / resp. racionální indikace konkrétních vyš – x plošné indikaci celého panelu/

7. Během tohoto roku bychom také rádi rozšířili naše edukační aktivity mimo okruh naší kliniky a uspořádali nemocniční konferenci na téma Choosing Wisely. Ideálně v centru vzdělávání FTN na pavilonu A1, předpokládaný rozsah by byl 2-3 hodiny a program by sestával jednak z prezentace pozvaných odborníků na problematiku Choosing Wisely - např. prim. Cyrany, který byl autorem sdělení Choosing Wisely in Gastroenterology na nedávném světovém internistickém kongresu - WCIM v Praze nebo Doc. Malý, který se zabývá problematikou Choosing Wisely v angiologii či Dr. Nový s problematikou Choosing Wisely na urgentním příjmu, druhou polovinu programu by pak tvořila prezentace našeho projektu, tzn. TOP Five list doporučení pro interní oddělení. Dále bychom již také chtěli část konference věnovat edukačním snahám v problematice nadměrných laboratorních odběrů u hospitalizovaných pacientů.

Výstupy projektu v roce 2024:

Zahraniční publikace:

1. Články v impaktovaných časopisech: -

Domácí publikace:

2. Články v impaktovaném časopise:-
3. články v recenzovaném časopise:
 - RAKUŠAN, Dan, Petr GREŠNAR, Jiří NOVÝ, Jiří CYRANY a Radovan MALÝ. Choosing wisely: "Když méně je více...." *Aktuální medicína. Vnitřní lékařství. XXX. kongres České internistické společnosti ČLS JEP*, 8.-11.11.2023, Brno. 2023, 2023(2), 12-14. ISSN 2570-7418.

Přednášky a prezentace na konferencích :

- Hlavní přednáškový výstup:
XXXI.kongres České internistické společnosti 2.11. 2024:
přednáška „Choosing Wisely na interním oddělení- TOP FIVE List“
Přednášející Dr. Rakušan Praha, ČLK – ID aktivity–118210 -
powerpoint přednášky s dedikací grantu - přiložen - příloha č. 3,
prezentace našeho projektu z FTN
- Světový kongres interní medicíny - World Congress of Internal Medicine
- Prague 2024 - spoluorganizace a předsednictví bloku
Choosing Wisely / Dr. Rakušan / 2.11.2024 - viz program WCIM

Další akce akreditované ČLK s naší účastí a a vyzvanými přednáškami na témata Choosing Wisely vždy se zohledněním našeho projektu ve FTN :

ČLK ID aktivit :

- 117621 XLI. Sjezd českých a slovenských alergologů a klinických imunologů
- 10.10.2024 - přednáška : „ Iniciativa Choosing Wisely „ / Dr. Rakušan/

odkaz na záznam přednášky :

<https://www.cisweb.cz/choosing-wisely#zaznamy-chw> nebo

<https://www.youtube.com/watch?v=vbHY7JASKbk>

- 118070 ChoosingWisely v ČR. Když méně je více - přednáškový večer ČLS JEP . Nemocnice Mladá Boleslav 23.10.2024
- 117038 - Slapské Sympozium 2024 - Revmatologická společnost. 22. 6. 2024 Přednáškový blok : Choosing Wisely. / Dr. Rakušan /
- 115665 ChoosingWisely v ČR. Když méně je více - přednáškový večer ČLS JEP Nemocnice Česká Lípa. 17. 4. 2024
- 115560 XXXII.Šumperské dny alergologie e klinické imunologie. Přednáška Choosing Wisely v ČR. Když méně je více. / Dr. Rakušan /
- 114907 ChoosingWisely v ČR. Když méně je více - přednáškový večer ČLS JEP Nemocnice Kolín 21. 2. 2024

Další odkazy na aktivity iniciativy Choosing Wisely na stránkách ČIS – platformě CHW

<https://www.cisweb.cz/choosing-wisely>

Dále pedagogické aktivity spojené s problematikou CHW, overdiagnosis a overtreatment s využitím našich zkušeností z aktuálního projektu :

V letošním roce 2024 - v letním i zimním semestru 4 x - přednáška pro 6. ročník 3.LF UK Praha - Overdiagnosis a overtreatment / střídavě Dr. Bartošová , Dr. Rakušan /

Dále přednáška a semináře pro 5.ročník LF UK HK v zimním semestru 2024 - Choosing Wisely / Dr.Rakušan /

30. Název projektu: *Přínos kognitivní rehabilitace u seniorů s poruchou paměti.*

Hlavní řešitel: Mgr. Kvetoslava Hošková

Spoluřešitelé: PhDr. Blanka Jirkovská PhD.

Doba řešení projektu: 2023 – 2025

Anotace projektu:

Cílem projektu je zhodnotit přínos nefarmakologické intervence – kognitivní rehabilitace využívané u hospitalizovaných seniorů s poruchami paměti (N = 150 respondentů) za využití škály pro měření deprese GDS-15 a dotazníku měřícího kognitivní funkce ACE-CZ. Získaná data budou statisticky vyhodnocena s využitím vybraných sociodemografických údajů. Vliv nefarmakologické intervence bude posouzen porovnáním experimentální a kontrolní skupiny. Výstupem bude manuál s tematickými listy pro účely kognitivní rehabilitace, který bude šířen do organizací pečujících o seniory s kognitivním deficitem.

Hypotézy:

- HP č. 1: Kognitivní výkon měřený kognitivním testem ACE-CZ u experimentální skupiny bude po absolvování kognitivní rehabilitace signifikantně vyšší oproti výkonu před intervencí.
- HP č. 2: Kognitivní rehabilitace aplikovaná u pacientů s poruchou paměti u experimentální skupiny statisticky významně ovlivní pozitivní výsledky v GDS-15 měřených po intervenci v porovnání s měřením před intervencí.
- HP č. 3: Experimentální skupina bude mít při retestu statisticky významnější výsledky v kognitivních testech po intervenci než kontrolní skupina. HP č. 4: Experimentální skupina po absolvování kognitivní rehabilitace bude mít při retestu statisticky významnější výsledky v GDS-15 než kontrolní skupina.

Cíle projektu:

Cílem projektu je zjistit kvalitativní i kvantitativní přínos kognitivní rehabilitace u seniorů s poruchami paměti v oblastech kvality života, kognice, nálady, zvládnání aktivit denního života před a po absolvování u experimentální skupiny a její porovnání s kontrolní skupinou.

Postup prací/metodika a výsledky v roce 2024:

- Příprava tematických listů pro kognitivní rehabilitaci. Vytvoření sady tematických listů zaměřených na různé oblasti kognitivních funkcí, včetně paměti, pozornosti, prostorové orientace, plánování a exekutivních funkcí.
- Sběr, zpracování dat a příprava k analýze s využitím statistických metod pro porovnání experimentální a kontrolní skupiny.
- Příprava podkladů pro publikaci knihy jako výstupu projektu.
- Vytvoření textového a grafického obsahu knihy, včetně odborného vysvětlení významu kognitivního tréninku pro seniory s demencí a kognitivním deficitem.

Plán na rok 2025:

- V návaznosti na výsledky z roku 2024 byly upraveny metodiky cvičení a navržený plán pro pokračování výzkumu. Dokončení sběru dat z experimentální a kontrolní skupiny, včetně všech zbývajících respondentů.
- Plánováno je rozšíření workshopů a distribuce materiálů do dalších nemocničních a pečovatelských zařízení, účast na konferencích
- Finalizace textového obsahu knihy, včetně zahrnutí posledních výsledků výzkumu a doporučení na základě zpětné vazby od odborníků.
- Revize a korektury textu knihy, aby byla zajištěna jasnost, srozumitelnost a vědecká přesnost.
- Příprava odborného článku zaměřeného na metodiku kognitivní rehabilitace, výstupy z výzkumu a přínos této intervence pro seniory s kognitivními poruchami.
- Vytvoření struktury článku, včetně popisu výzkumných metod, výsledků a závěrů.
- Odeslání článku do relevantních odborných časopisů pro publikaci.
- Prezentace výsledků výzkumu na odborných konferencích zaměřených na geriatrickou péči, kognitivní rehabilitaci a demenci.
- Účast na workshopech a seminářích pro výměnu zkušeností a zajištění širšího povědomí o výsledcích projektu.
- Prezentace knihy jako výstupu projektu a možností jejího využití v praxi

Výstupy projektu v roce 2024:

zahraniční publikace:

1. články v impaktovaných časopisech: 0

domácí publikace:

2. články v impaktovaném časopise: 0
3. články v recenzovaném časopise: 0

Přednášky, prezentace na konferencích:

- Přednáška pro sestry PPS – Trénování kognitivních funkcí v nemocničním prostředí
- Přednáška pro akreditovaný kurz Ošetřovatel – sociální aktivizace seniorů s využitím kognitivního tréninku
- Přednáška pro dobrovolníky v CPP FTN – příprava na roli trenérů paměti na geriatrickém oddělení

Postery: -

Jiné výstupy/ Ocenění:

Brožury a tematické listy s návodem:

- Logická verbální paměť – krátká informace 1
- Logická verbální paměť – krátká informace 2
- Logická verbální paměť – krátká informace 3
- Logická verbální paměť – krátká informace 4

- Logická verbální paměť – text 1
- Logická verbální paměť – text 2
- Logická verbální paměť – text 3
- Logická verbální paměť – text 4
- Vizuální paměť 1
- Vizuální paměť 2
- Vizuální paměť 3
- Mix kognitivních cvičení – dobrovolníci
- Mix kognitivních cvičení – sestry PSS
- Mix kognitivních cvičení – ošetřovatel