



2. LÉKAŘSKÁ  
FAKULTA  
UNIVERZITA  
KARLOVA

# Vědecká konference

10.—11. 4. 2019

2. LFUK, V Úvalu 84, Praha 5—Motol

**Cena  
pozorného  
diváka**

Kupóny na  
100 šálků kávy  
v Motol Cafe

**Vědecký výbor:** Jan Zuna (předseda), Barbora Fišárková, Jakub Hort,  
Michal Rygl, Zdeněk Šumník, Lýdia Vargová, Josef Zámečník, Marie Žaloudíková

Další  
informace



středa 10. 4. — 10.40

## Jiří Horáček

Psychedelika:  
od dekonstrukce  
mysli k moderní  
psychiatrické léčbě

čtvrtek 11. 4. — 10.30

## Jan Marek

Srdce malé i velké,  
viditelné i neviditelné

středa 10. 4. — 12.15

## EKG: O Lásce a Tlaku

Legendární literární  
kabaret Jaroslava Rudiše  
a Igora Malijevského  
exkluzivně na 2. LF UK

čtvrtek 11. 4. — 9.30

## Kevin Warwick

What it's like to be a  
Cyborg: experiments  
with cyborg technology

středa 10. 4. — 16.30

## Motolská míle

Běh v bílých pláštích  
areálem FN Motol  
Start v atriu před  
děkanátem

## Vyzvaní řečníci

Ondřej Hrušák  
Petr Ošťádal  
Petr Pohunek  
Francesco Angelucci

název: Vědecká konference  
podtitul: 10. a 11. dubna 2019  
autoři: Jan Trka, Jan Zuna a kol. autorů  
editoři: Petr Andreas, Tereza Kůstková, Adam Zabloudil  
obálka: Linda Kriegerbecková  
ISBN: 978-80-907347-1-5 (vztahuje se k tištěné podobě)  
vydává: 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy  
datum vydání: IV/2019  
vydání v pdf: druhé, upravené

# VĚDECKÁ KONFERENCE 2019

## Program

### Středa 10. dubna

10.30

#### Oficiální zahájení

Vladimír Komárek, děkan 2. LF UK

Jan Trka, proděkan pro vědu a výzkum 2. LF UK

10.40–12.15

#### O1 Thorova sekce

Předsedající: Michal Hrdlička, Jan Trka

10.40

#### Hlavní host

Jiří Horáček: *Psychedelika: od dekonstrukce mysli k moderní psychiatrické léčbě*

45'

#### O01 ROLE ENTEROVIROVÝCH A ADENOVIROVÝCH INFEKČÍ V PATOGENEZI CELIAKIE aneb Enteroviry a adenoviry v patogenezi celiakie

Chudá K. (1), Kahrs C. R. (2, 3, 4), Tapia G. (2), Stene L. C. (2), Mårild K. (5), Rasmussen T. (6), Kjersti S. Rønningen K. S. (7), Lundin K. E. A. (8, 9), Kramna L. (1), Cinek O. (1), Størdal K. (4, 2)

1 – Pediatrická klinika, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice v Motole, Praha, Česká republika; 2 – Norský institut veřejného zdraví, Oslo, Norsko; 3 – Institut klinické medicíny, Lékařská fakulta, Univerzita Oslo, Oslo, Norsko; 4 – Pediatrická klinika, Østfold Hospital Trust, Grålum, Norsko; 5 – Pediatrická klinika, Institut klinických věd, Sahlgrenska akademie, Univerzita Gothenburg a Dětská nemocnice královny Silvie, Gothenburg, Švédsko; 6 – Oddělení zdravotnických informačních technologií, Útvar institucionálních zdrojů, Norský institut veřejného zdraví, Oslo, Norsko; 7 – Oddělení pro pediatrický výzkum, Fakultní nemocnice Oslo, Oslo, Norsko; 8 – Oddělení gastroenterologie, Fakultní nemocnice Rikshospitalet, Oslo, Norsko; 9 – Centrum pro výzkum celiakie K. G. Jebsen, Univerzita Oslo, Oslo, Norsko

Pregraduální student

Školitel: prof. MUDr. Ondřej Cinek, Ph.D.

## **O02 AKTIVITA IMUNOKOMPLEXU IL-7/ANTI-IL-7 MAB V KOMBINACI S MONOKLONÁLNÍMI PROTILÁTKAMI ANTI-PD-1 A ANTI-CTLA-4 U LÉČBY MYŠÍHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU**

**aneb Komplexní problém komplexu IL-7/M25: může léčit nádory?**

Hraboš D., Hnízdilová T., Kovář M.

Laboratoř nádorové imunologie, Mikrobiologický ústav AV ČR, Praha

Pregraduální student

Školitel: RNDr. Marek Kovář, Ph.D.

## **O03 VLIV GENETICKÝCH POLYMORFISMŮ V GENECH PRO APOE A BDNF NA KOGNITIVNÍ VÝKONNOST PACIENTŮ S AMNESTICKOU MÍRNOU KOGNITIVNÍ PORUCHOU**

**aneb Časná Alzheimerova nemoc – vliv genů APOE a BDNF na kognici**

Čechová, K. (1,2), Chmátalová, Z. (2,3), Marková, H. (1,2), Vyhňálek, M., (1,2), Laczó, J. (1,2)  
Angelucci, F. (1), Maťoška, V. (4), Kaplan, V. (4), Hort, J. (1,2)

1 – Kognitivní centrum, Neurologická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole; 2 – Mezinárodní centrum klinického výzkumu, Fakultní nemocnice u Sv. Anny v Brně; 3 – Ústav lékařské chemie a klinické biochemie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole; 4 – Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie, Nemocnice na Homolce

Školitel: prof. MUDr. Jakub Hort, Ph.D.

**12.15–13.45**

### **Posterová sekce Doktora Strange, občerstvení**

Superpředsedající: Tomáš Kalina

Předsedající: M. Kalinová, O. Hradský, Z. Blechová, F. Fenc, L. Vargová, O. Souček, M. Kohutiar

Postery-příspěvky č. P01 – P40

**12.15**

### **EKG: O Lásce a Tlaku**

Legendární literární kabaret Igora Malijevského a Jaroslava Rudiše se po dvou letech exkluzivně vrací na 2. lékařskou fakultu. Letos bude věnovaný Lásce a Tlakům. Autoři ke své odborné přihlášce přizvali spisovatele Václava Kahudu a šansonierku Janu Věbrovou.

Abstrakt přednášky: Úvod do teorie tlaků, tlaky v milostném životě, teorie pružení, změny tlaku při fyzické zátěži, hypertenze a hypotenze u větších a menších savců. Tlaky z pohledu gender studies. Praktická cvičení.

Přednášejí: Mgr. Igor Malijevský a Mgr. Jaroslav Rudiš; zpívá Jana Věbrová; odborný dohled: Václav Kahuda.

13.45–15.20

## O2 Spider-Manova sekce

Předsedající: Štěpánka Průhová, Karel Fišer

13.45

Vyzvaný řečník

**Ondřej Hrušák: *Oblast nejistoty mezi myeloidní a lymfoidní akutní leukémií: naše mezinárodní studie ukazuje optimální léčebný přístup***

15<sup>a</sup>

### Oo4 POLYESTERAMIDOVÉ NANOVLÁKENNÉ NOSIČE PRO TKÁŇOVÉ INŽENÝRSTVÍ KŮŽE aneb Polyesterové nanovlákenné nosiče pro tkáňové inženýrství kůže

Divín R. (1,2,3), Vocetková K. (1,2,3), Řeháková K. (4), Sovková V. (1,2,3), Brožek J. (4), Amler E. (1,2)

1 – Ústav biofyziky 2. LF UK; 2 – Univerzitní centrum energeticky efektivních budov ČVUT v Praze; 3 – Ústav experimentální medicíny AV ČR, v. v. i.; 4 – Ústav polymerů, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze

Školitel: prof. RNDr. Evžen Amler, CSc.

### Oo5 ÚLOHA POHLAVNÍCH ROZDÍLŮ V ROZVOJI SRDEČNÍ ATROFIE U ZDRAVÝCH A SELHÁVAJÍCÍCH SRDČÍ PO HETEROTOPICKÉ TRANSPLANTACI SRDCE – STUDIE NA POTKANÍM MODELU

aneb Srdeční atrofie po transplantaci srdce – pohlavní rozdíly

Mrázová I. (1), Pokorný M. (2), Škaroupková P. (1), Pirk J. (2), Malý J. (2), Netuka I. (2), Červenka L. (1,3)

1 – Centrum experimentální medicíny IKEM Praha; 2 – Klinika kardiovaskulární chirurgie IKEM Praha; 3 – Ústav patologické fyziologie 2. lékařská fakulta UK Praha.

Školitel: prof. MUDr. Luděk Červenka, CSc., MBA

### Oo6 GENETICKÉ VYŠETŘENÍ DĚTÍ S FAMILIÁRNĚ MALÝM VZRŮSTEM POTVRZUJE NOVÉ PARADIGMA VZNIKU NEJČASTĚJŠÍCH PORUCH RŮSTU aneb Kdo rozhoduje o velikosti rodiny?

Plachý L., Straková V., Elbllová L., Obermannová B., Koloušková S., Šnajderová M., Zemková D., Dušátková P., Šumník Z., Lebl J., Průhová Š.

Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol

Školitel: doc. MUDr. Štěpánka Průhová, Ph.D.

## **Oo7 HYPERLIPOPROTEINEMIA, INSULIN RESISTANCE AND METABOLIC SYNDROME IN LONG-TERM SURVIVORS OF HODGKIN LYMPHOMA DURING CHILDHOOD AND ADOLESCENCE**

### **aneb Insulin resistance in survivors of Hodgkin lymphoma**

Cepelova M. (1), Kruseova J. (1), Luks A. (1), Capek V. (1), Cepela P. (2), Potockova J. (2), Kraml P. (2)

1 – Department of Pediatric Hematology and Oncology, Second Medical Faculty Charles University and University Hospital in Motol, Prague; 2 – Second Internal Clinic, 3rd Medical Faculty Charles University and University Hospital Kralovske Vinohrady, Prague

Supervisor: doc. MUDr. Pavel Kraml, Ph.D.

## **Oo8 INVESTIGATION OF IN VITRO TREATMENT RESPONSE TO CFTR MODULATORS IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS IN A CROSS-SECTIONAL INTESTINAL ORGANOID STUDY** **aneb What do rectum and lungs have in common?**

Fürstová E. (1,2), Ramalho A.S. (1), Cuyx S. (1), Proesmans M. (1,3), Dupont L. (1,3), Vermeulen F. (1,3), Amelina E. L. (4), Kashirskaya N. Y. (5), Drevinek P. (2), De Boeck K. (1,3)

1 – Department of Development and Regeneration, Catholic University of Leuven (KULeuven), Leuven, Belgium; 2 – Department of Pediatrics, Second Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic; 3 – Department of Pediatrics, University Hospital of Leuven, Leuven, Belgium; 4 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation; 5 – Federal state scientific budgetary Institution, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

Supervisor: prof. MUDr. Pavel Drevinek, Ph.D.

15.05

15'

Vyzvaný řečník

**Petr Ošťádal: *Mini-invazivní mechanické podpory oběhu aneb I refrakterní srdeční zástavu lze přežít...***

## Čtvrtek 11. dubna

9.30

### Iron Manův workshop

Kevin Warwick: *What it's like to be a Cyborg: experiments with cyborg technology*

uvěde: Jakub Hort

10.30–12.35

### O3 Ant-Manova sekce

Předsedající: Vladimír Komárek, Jan Zuna

10.30

### Hlavní host

Jan Marek: *Srdce malé i velké, viditelné i neviditelné*

45<sup>1</sup>

Přednáška bude věnována dětské kardiologii. Promluví o svých profesních začátcích včetně studia na 2. lékařské fakultě a o osobní pracovní zkušenosti ve dvou prestižních národních dětských nemocnicích, v pražské Fakultní nemocnici v Motole a londýnské Great Ormond Street Hospital for Children, ve kterých jsem strávil dvacet, respektive dosud čtrnáct let profesního života.

V další části se budu věnovat své klinické a akademické práci; zaměřím se především na diagnostiku a léčbu srdečních postižení před narozením a rozvoj zobrazení srdečních struktur a srdečního svalu s využitím moderních dynamických vícerozměrných zobrazovacích metod. Představím program postgraduální výuky v dětské kardiologii s využitím simulátorů, zmíním nejnovější výzkumné projekty v zobrazení srdce a vrozených srdečních vad ze svého pracoviště včetně 3D tisku, modelování, holografie a virtuální reality s perspektivou dalšího vývoje směrem k umělé inteligenci.

Přednáška bude proslouvena v českém jazyce s obrazovou dokumentací v anglickém jazyce.

### Oog SGIP1: A NEW PIECE OF THE THC AND MORPHINE INTERACTION PUZZLE aneb The Story of Mellow and Popcorn Mice

Dvorakova M. (1,2), Zahorodna A. K. (3), Straiker A. (2), Gazdarica M. (1), Mackie K. (2), Blahos J. (1)

1 – Department of Molecular Pharmacology, Institute of Molecular Genetics of the Czech Academy of Sciences; 2 – Department of Psychological and Brain Sciences, Gill Center for Molecular Bioscience, Indiana University; 3 – The Czech Center for Phenogenomics, Institute of Molecular Genetics of the Czech Academy of Sciences

Supervisor: doc. MUDr. Jaroslav Blahos, Ph.D.

## **O10 VLIV VOJTOVY METODY NA PLICNÍ FUNKCE U DĚTSKÝCH PACIENTŮ S CHRONICKÝM RESPIRAČNÍM ONEMOCNĚNÍM**

**aneb Dokážeme reflexní stimulací ovlivnit dechové funkce? Ano!**

Plešková J. (1,2), Koucký V.(2), Medunová K. (1), Vlčková B.(1), Smolíková L. (1), Pohunek P. (2)

1 – Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství, 2. LF UK a FN Motol, Praha; 2 – Pediatrická klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha

Školitel: prof. MUDr. Petr Pohunek, CSc.

## **O11 HOMOZYGOTNÍ MUTACE V TRANSPORTÉRU REDUKOVANÉHO FOLÁTU JAKO PŘÍČINA TĚŽKÉ MEGALOBlastické ANEMIE**

**aneb Transplantace kostní dřeně nebo raději špenát?**

Svatoň M. (1,2), Škvárová Kramarzová K. (1,2), Kanderová V. (1,2), Smíšek P. (2), Ješina P. (3), Krijt J. (3), Stibůrkova B. (3,4), Mančíková A. (5), Dobrovolný R. (3), Bakardjieva-Mihaylova V. (1,2), Vodičková E. (6.), Stuchlý J. (1,2), Kalina T. (1,2), Starý J. (2), Trka J. (1,2), Froňková E. (1,2), Kožich V.(3)

1 – CLIP – Childhood Leukaemia Investigation Prague; 2 – Klinika dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha; 3 – Klinika dětského a dorostového lékařství, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze; 4 – Revmatologický ústav, Praha; 5 – Katedra buněčné biologie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Praha; 6 – Oddělení klinické hematologie, Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Školitel: doc. MUDr. Eva Froňková, Ph.D.

## **O12 NOVÉ PERSPEKTIVY V LÉČBĚ MYOD1-MUTOVANÝCH RHABDOMYOSARKOMŮ: VÝSLEDKY RNA-INTERFERENČNÍHO A EPIGENETICKÉHO SCREENINGŮ V NOVÝCH BUNĚČNÝCH MODELECH**

**aneb Můžeme proměnit zlého pana v dobrého sluhu?**

Odintsov I. (1,2), Krsková L. (1), Gladstone E.(2), Vojnic M. (2), Ladanyi M. (2), Somwar R. (2)

1 – Ústav patologie a molekulární medicíny, 2. LF UK Praha a FN Motol; 2 – Department of Pathology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA

Pregraduální student

Školitel: Romel Somwar, Ph.D.

**12.12**

**15<sup>h</sup>**

Vyzvaný řečník

**Petr Pohunek: *Jak nemocní kojenci vyplavují dusík?***

**12.35–14.00**

**Posterová sekce Profesora X, občerstvení**

Superpředsedající: K. Škvárová Kramarzová

Předsedající: P. Lašuthová, M. Žaloudíková, V. Kanderová, L. Kramná, D. Smíšková, M. Hančárová, M. Nováková

Postery-příspěvky č. P41–P80

13.00–13.30

### **Altmetrika, Twitter and beyond**

Nové metriky a nová média pro vědce a vědecké instituce, aneb potřebujeme další prostředky k šíření a získávání vědeckých poznatků?

Drahomíra Dvořáková (Ústav vědeckých informací), uvádí Jan Trka.

14.00–15.30

### **O4 Huľkova sekce**

Předsedající: Jan Laczó, David Kachlík

14.00

Vyzvaný řečník

15<sup>1</sup>

Francesco Angelucci: *Fighting neurodegenerative diseases or Keep your brain trained*

### **O13 NEURODEGENERACE ASOCIOVANÁ S BETA-PROPELLEROVÝM GENEM - FENOTYP PACIENTŮ V DĚTSKÉM VĚKU**

**aneb Obskurní fatalistická klinická jednotka – anebo ne?**

Bělohávková A. (1), Štěrbová K. (1), Laššuthová P. (1), Vlčková M. (2), Kynčl M. (3), Jahodová A. (1), Kudr M. (1), Beňová B. (1), Maulisová A. (4), Žáčková-Venclová J. (4), Havlovicová M. (2), Dušek P. (5), Seeman P. (1), Kršek P. (1)

1 – Klinika dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol; 2 – Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol; 3 – Klinika zobrazovacích metod 2. LF UK a FN Motol; 4 – Oddělení klinické psychologie FN Motol; 5 – Neurologická klinika 1. LF UK a VFN

Školitel: prof. MUDr. Pavel Kršek, Ph.D.

### **O14 NETÓZA U DIABETU MELLITU 1. TYPU – KEĎ SA ZO ZÁCHRANNEJ SIETE IMUNITY STANE NIČIACI NÁSTROJ**

**aneb Spiderman 4: Samovražedná misia (2019)**

Paračková Z. (1), Zentsová I. (1), Klocperk A. (1), Vrabcová P. (1), Šumník Z. (2), Průhová Š. (2), Petruželková L. (2), Šedivá A. (1)

1 – Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motol Praha; 2 – Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Školitel: prof. MUDr. Anna Šedivá, DrSc.

**O15 STANOVENÍ NAŘEDĚNÍ KOSTNÍ DŘEŇ POMOCÍ SROVNÁNÍ S PERIFERNÍ KRVÍ  
aneb Krev nebo kostní dřeň? To je oč tu běží.**

Barbora Vакrmanová (1), Michaela Novaková (1), Jan Starý (2), Ondřej Hrušák (1,2), Ester Mejstříková (1,2)

1 – CLIP, Klinika dětské hematologie a onkologie; 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova;

2 – Klinika dětské hematologie a onkologie, Fakultní nemocnice v Motole

Školitel: MUDr. Ester Mejstříková, Ph.D.

**O16 TESTOVÁNÍ PAMĚŤOVÉ VAZBY: SMĚR, KTERÝM SE UBÍRAT V PREKLINICKÉM STADIU  
ALZHEIMEROVY NEMOCI?**

**aneb Paměťová vazba: směr v časně diagnostice Alzheimerovy nemoci?**

Marková H. (1,2), Mazancová A. F. (1,2,3), Čechová K. (1), Nikolai T. (1,2,3), Matušková V. (1),  
Laczó J. (1), Hort J. (1), Vyhnálek M. (1)

1 – Kognitivní centrum, Neurologická klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha; 2 – Oddělení klinické  
psychologie, FN Motol, Praha; 3 – Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd,  
Laboratoř neuropsychologie, 1. LF UK a VFN, Praha

Školitel: prof. MUDr. Jakub Hort, Ph.D.

**O17 VÝZNAM B LYMFOCYTŮ PRO PODPORU SPECIFICKÉ CD8+ T-BUNĚČNÉ IMUNITNÍ  
ODPOVĚDI U PACIENTŮ S NÁDORY HLAVY A KRKU**

**aneb Role B lymfocytů u nádorů hlavy a krku**

Hladíková K. (1,2), Koucký V. (1,3), Bouček J. (3), Laco J. (4), Grega M. (5), Hodek M. (6),  
Zábrodský M. (3), Ryška A. (4), Špíšek R. (1), Fialová A. (1)

1 – SOTIO a.s., Praha; 2 – Ústav imunologie FN Motol Praha; 3 – Klinika otorinolaryngologie  
a chirurgie hlavy a krku FN Motol; 4 – Fingerlandův ústav patologie FN Hradec Králové;  
5 – Ústav Patologie a molekulární biologie FN Motol Praha; 6 – Klinika onkologie  
a radioterapie FN Hradec Králové

Školitel: prof. MUDr. Radek Špíšek, Ph.D.

**15.20**

Vyzvaný řečník

**David Kachlík: *Může a umí ještě anatomie nabídnout terra incognita pro mladé vědce?***

## Cena Jana Hergeta

Prof. Jan Herget, zakladatel a dlouholetý přednosta Ústavu fyziologie, nás opustil 14. března 2019. O jeho životě a činnosti, spjatými s 2. lékařskou fakultou, píše níže prof. Václav Hampl. Na počest zesnulého jsme se rozhodli pojmenovat hlavní cenu Vědecké konference (Cenu za nejlepší přenášku) Cenou Jana Hergeta.



Fotografie: Archiv zesnulého.

Dva dny před svými 74. narozeninami zemřel 14. března 2019 zakladatel a donedávna dlouholetý přednosta Ústavu fyziologie 2. LF UK, a především dobrý a vzácný člověk prof. MUDr. Jan Herget, DrSc. Narodil se pár týdnů před začátkem krátké poválečné svobody v naší zemi. Možná proto, že svobodu nasával se (skoro) prvními dechy, se pak po ní dravě vrhl, když se k nám po listopadu 1989 vrátila. Krátce po jejím příchodu dokázal prakticky z ničeho „vydupat“ Ústav fyziologie, který přes dvě dekády obětavě vedl. Navíc zásadně

přispěl k tomu, že fakulta i její nový ústav získaly prostory po zrušené univerzitní vojenské katedře. Tím napomohl rozvoji i dalších teoretických oborů fakulty, které tam také mohly expandovat.

I když pro fakultu udělal mnohé také jako její dlouholetý proděkan pro vědu a zahraniční spolupráci, jeho působení se neomezovalo zdaleka jen na fakultní půdu. Většinu devadesátých let působil v akademickém senátu Univerzity Karlovy. Přihlížel tedy velmi zblízka tomu, jak se po listopadu 1989 vnitřní chod univerzity přizpůsoboval podmínkám obnovené akademické svobody, autonomie a samosprávy. Byl ale i u toho, když koncem devadesátých let univerzita úspěšně zvládla odstátnění, tedy implementaci zákona 111/1998 Sb., o vysokých školách. Zásadní je jeho autorský podíl na vzniku unikátního mechanismu moderní péče o doktorandy biomedicínských oborů pražských fakult Univerzity Karlovy, který už skoro čtvrt století pod názvem Doktorské studijní programy v Biomedicině spojuje tři pražské lékařské fakulty a Přírodovědeckou fakultu s relevantními pracovišti Akademie věd České republiky a dalšími odbornými ústavy. Podílel se i na vzniku Grantové agentury ČR, a tedy potažmo celého systému grantového financování v Česku. Evropský rozměr mělo jeho velmi aktivní působení ve výboru Evropské společnosti fyziologie a patologie dýchání v první polovině devadesátých let (před její fúzí do vznikající Evropské respirační společnosti). Spolu s prof. Jiřím Widimským starším byl hlavním organizátorem čtyř mezinárodních konferencí Pulmonary Circulation v Praze, poslední proběhla v roce 1999. Všechny zaznamenaly účast prakticky z celého světa.

Medik Jan Herget začal s fyziologií na své Fakultě dětského lékařství nejprve krátce v rámci tělovýchovného lékařství. V roce 1964 přišel na Ústav patologické fyziologie, kde se věnoval odolnosti myokardu. Tehdejší šéf ústavu prof. Otakar Poupa patřil k jeho celoživotním inspiracím. Byť prof. Poupa emigroval krátce po potlačení Pražského jara, stihl u něj Jan Herget zahájit aspiranturu ještě po své promoci v roce 1968. Po Otakaru Poupovi přišel prof. Jiří Křeček, a i když jeho působení na ústavu nepřežilo politické prověrky začátku 70. let, stačil se jeho koncept kritických vývojových period stát Janu Hergetovi významnou inspirací jeho budoucí vědecké práce. Další šéf ústavu, prof. František Paleček, přeměňoval vědecké

zaměření pracoviště z myokardu na dýchání. Protože Jan Herget chtěl využít své dosavadní zkušenosti se srdcem, zvolil si téma plicní cirkulace, kterému pak zůstal věrný po zbytek své vědecké kariéry a stal se v této oblasti světově známým expertem.

Startem bylo prioritní zavedení metody katetrizace plicnice u intaktního laboratorního potkana v roce 1972. Velkým povzbuzením bylo úspěšné získání Parker B. Francis Fellowship, které mu koncem 70. let umožnilo ani ne roční pobyt v laboratoři vynikající expertky na plicní cirkulaci a skvělé osobnosti Gwendy Barer na University of Sheffield v Anglii, která se také stala jeho významnou inspirací. V letech 1982–1983 strávil asi rok v Mekce tehdejšího výzkumu plicní cirkulace, v Cardiovascular and Pulmonary (CVP) Research Lab na University of Colorado v Denveru, u nestorů Boba Grovera a Jacka Reevese.

Mezi Hergetovy hlavní vědecké přínosy patří například experimentální práce o plicní hypertenzi u nejrůznějších chronických plicních chorob, popis a mechanismy akutní reaktivity plicních cév při chronické plicní hypertenzi, objev celoživotních důsledků perinatální hypoxie (a jiných inzultů) na vlastnosti plicní cirkulace a zejména dlouhá série zjištění o roli modifikace pojivové složky cévní stěny při plicní hypertenzi a roli kyslíkových radikálů, oxidu dusnatého a jeho metabolitů a alveolárních makrofágů a žírných buněk. Nejméně stejně důležitá je i dlouhá řádka jeho úspěšných doktorandů, z nichž mnohé „vypíplal“ už z pregraduálních let. Nicméně to nejhlavnější, co na prof. Hergetovi vždy oceňovali a oceňují jeho podřízení, spolupracovníci a žáci, je poctivé, neokázalé a skromné nasazení pro věc bez jakékoliv starosti o vlastní prosazení. Za vrchol svého osobního úspěchu vždy považoval, a v každodenních činnostech se podle toho choval, aby ti, které odborně vychová, ho nakonec přerostli. Do jaké míry bude nakonec úspěšný i v tomto svém snažení, to ukáže až čas (každopádně jeho žáci mají laťku nastavenou hodně vysoko). Už teď je to ale hodno obdivu a následování.

prof. RNDr. Václav Hampl, DrSc.  
vedoucí Ústavu fyziologie 2. LF UK

## ABSTRAKTY 2019

### PŘEDNÁŠKY

#### Oo1 ROLE ENTEROVIROVÝCH A ADENOVIROVÝCH INFEKČÍ V PATOGENEZI CELIAKIE

Chudá K. (1), Kahrs C. R. (2, 3, 4), Tapia G.(2), Stene L. C. (2), Mårild K. (5), Rasmussen T. (6), Kjersti S. Rønningen K. S. (7), Lundin K. E. A. (8, 9), Kramna L. (1), Cinek O. (1), Størdal K. (4, 2)

1 - Pediatrická klinika, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice v Motole, Praha, Česká republika; 2 - Norský institut veřejného zdraví, Oslo, Norsko; 3 - Institut klinické medicíny, Lékařská fakulta, Univerzita Oslo, Oslo, Norsko; 4 - Pediatrická klinika, Østfold Hospital Trust, Grålum, Norsko; 5 - Pediatrická klinika, Institut klinických věd, Sahlgrenska akademie, Univerzita Gothenburg a Dětská nemocnice královny Silvie, Gothenburg, Švédsko; 6 - Oddělení zdravotnických informačních technologií, Útvar institucionálních zdrojů, Norský institut veřejného zdraví, Oslo, Norsko; 7 - Oddělení pro pediatrický výzkum, Fakultní nemocnice Oslo, Oslo, Norsko; 8 - Oddělení gastroenterologie, Fakultní nemocnice Rikshospitalet, Oslo, Norsko; 9 - Centrum pro výzkum celiakie K. G. Jebsen, Univerzita Oslo, Oslo, Norsko

#### Pregraduální student

**Školitel:** prof. MUDr. Ondřej Cinek, Ph.D.

**Úvod:** Celiakie, chronické zánětlivé onemocnění sliznice tenkého střeva, postihuje pacienty s genetickými predispozicemi konzumující lepek, manifestuje se většinou již v dětském věku. Pro iniciaci nemoci jsou klíčové faktory prostředí. Naše práce se zaměřila na adenovirové a enterovirové střevní infekce v norské prospektivně sledované novorozenecké kohortě nositelů HLA alel DR4-DQ8/DR3-DQ2, přispívajících k vyššímu riziku celiakie. V rámci kohorty byla vytvořena studie případů a kontrol.

**Cíl:** Určit, zda běžné střevní infekce lidským enterovirem nebo adenovirem predikují rozvoj celiakie.

**Materiál a metody:** Celiakie byla diagnostikována dle standardních kritérií. Markery celiakie byly testovány ve vzorcích krve odebraných ve věku 3, 6, 9 a 12 měsíců a poté jednou ročně. Enterovirus a adenovirus byl detekován pomocí real-time PCR ve vzorcích stolice odebraných jednou měsíčně od 3 do 36 měsíců života. K odhadu síly asociace mezi virovými infekcemi a markery celiakie byly použity adjustované poměry šancí (aOR) získané z logistické regrese se smíšenými efekty.

**Výsledky:** Z 220 dětí ve věku 9,9  $\pm$  1,6 let (průměr  $\pm$  směrodatná odchylka), bylo 25 dětí diagnostikováno s celiakií. Ke každému případu byly přiřazeny dvě kontroly. Enterovirus byl detekován v 370 (17 %) z 2 135 vzorků stolice a byl signifikantně častěji zachycený ve vzorcích odebraných před rozvojem prvních markerů celiakie v porovnání s kontrolami (aOR = 1,49; 95% interval spolehlivosti, 95% CI = 1,07-2,06; p = 0,02). Riziko stoupalo se zvyšující se kvantitou virů ve vzorcích (>100 000 kopií/μl) (aOR = 2,11; 95% CI = 1,24-3,60; p = 0,01) a s dlouhotrvajícími infekcemi (>2 měsíců) (aOR = 2,16; 95% CI = 1,16-4,04; p = 0,02). Signifikantně byly asociovány s celiakií oba běžně detekované enterovirové druhy, Enterovirus A a Enterovirus B. Asociace nebyla nalezena pro enterovirové infekce prodělané po rozvoji markerů celiakie. Adenovirus nebyl s celiakií asociován.

**Závěr:** Vyšší frekvence enterovirů v časném dětství byla v této longitudinální studii asociována s následnou celiakií. Díky prospektivnímu designu studie lze oproti průřezovým studiím vyloučit zpětnou kauzalitu.

**Podpora projektu:** Granty udělené Norskou radou pro výzkum (grant číslo 205086/F20 určený pro G. Tapia a 166515/V50 pro K. Rønningen) a grant z Projektu na podporu výzkumu č. 00064203, Fakultní nemocnice v Motole, Praha, ČR. Grant Státní nemocnice Østfold, Kalnes, Norsko, určený pro Ch. R. Kahrs, grant Nadace Oak, Ženeva, Švýcarsko pro K. Størdal. Soupravy pro detekci protilátek byly financovány firmou Thermo Fisher Scientific, Norsko. Finanční podpora od Norského spolku pro celiakii.

## Oo2 AKTIVITA IMUNOKOMPLEXU IL-7/ANTI-IL-7 MAB V KOMBINACI S MONOKLONÁLNÍMI PROTILÁTKAMI ANTI-PD-1 A ANTI-CTLA-4 U LÉČBY MYŠÍHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

Hraboš D., Hnízdiřová T., Kovář M.

Laboratoř nádorové imunologie, Mikrobiologický ústav AV ČR, Praha

**Pregraduální student**

**Školitel:** RNDr. Marek Kovář, Ph.D.

**Úvod:** Interleukin-7 (IL-7) je cytokin hrající zásadní roli v proliferaci a maturaci převážně naivních a paměťových T lymfocytů. Je produkován primárně buňkami stromatu imunitních orgánů. Jeho aktivita je výrazně potencionována vytvořením imunokomplexu s monoklonální protilátkou M25. Takto připravený imunokomplex IL-7/M25 je u myši 50–100x účinnější než samotný IL-7. Masivně zvyšuje počet lymfocytů a mění poměrné zastoupení jednotlivých subpopulací T a B lymfocytů.

**Cíl:** Naším cílem bylo definovat jednotlivé subpopulace T lymfocytů stimulované imunokomplexem IL-7/M25, které by mohly být podkladem efektivní buněčné protinádorové odpovědi. Následně jsme chtěli ověřit protinádorovou aktivitu IL-7/M25 in vivo na myších modelech kolorektálního karcinomu a melanomu v kombinaci s monoklonálními protilátkami anti-PD-1 a anti-CTLA-4 (mAbs).

**Materiál a metody:** K pokusům jsme použili rekombinantní myši IL-7 a M25 mAb (IgG2b). Imunokomplex IL-7/M25 byl myším aplikován i.p. FACS analýzu jsme prováděli ze suspenzí buněk slezin C57BL/6 myši. Na in vivo experimenty jsme využili myši model s.c. aplikovaných buněk kolorektálního karcinomu MC-38 a melanomu B16F10 u C57BL/6 myši a kolorektálního karcinomu CT26 u BALB/c myši.

**Výsledky:** FACS analýza slezin myši ukázala, že aplikace IL-7/M25 signifikantně zvyšuje relativní zastoupení CD3+CD8+ T lymfocytů ( $43.5 \pm 1.4\%$ ,  $n=3$ ) oproti kontrole ( $30.6 \pm 0.6\%$ ,  $n=3$ ) na rozdíl od aplikace samotného IL-7 ( $32.5 \pm 0.1\%$ ,  $n=2$ ). Zároveň jsme pozorovali signifikantní zvýšení relativního zastoupení CD3+CD8+CD44+CD122<sup>high</sup> paměťových T lymfocytů u skupiny myši s aplikací IL-7/M25 ( $35.1 \pm 1.1\%$ ,  $n=3$ ) v porovnání s kontrolou ( $13.7 \pm 1.5\%$ ,  $n=3$ ) i samotným IL-7 ( $17.3 \pm 0.4\%$ ,  $n=2$ ). IL-7/M25 také, na rozdíl od IL-7, snižuje relativní počty CD3+CD4+CD25<sup>high</sup>FoxP3+ regulačních T lymfocytů. V n souladu s výše uvedenými zjištěními, přežití myši nesoucích nádory MC-38 léčených kombinovanou terapií IL-7/M25 + mAbs se signifikantně snižuje oproti terapii samotnými mAbs ( $P < 0.001$ ,  $n=8$ ). Regrese nádorového růstu je u kombinované terapie signifikantně inhibována v porovnání s terapií jenom mAbs u nádorových modelů CT26 ( $P < 0.05$ ,  $n=8$ ), MC-38 ( $P < 0.01$ ,  $n=8$ ) i B16F10 ( $P < 0.05$ ,  $n=8$ ).

**Závěr:** Imunokomplex IL-7/M25 zvyšuje absolutní zastoupení buněk adaptivní imunity a procentuální zastoupení buněk důležitých u protinádorové odpovědi (CD3+CD8+ T lymfocytů). Je proto překvapující, že jeho aplikace zhoršuje přežití myši a blokuje regresi nádorového růstu u myších modelů nádorů v kombinované léčbě IL-7/M25 + mAbs oproti léčbě samotnými mAbs.

### Oo3 VLIV GENETICKÝCH POLYMORFISMŮ V GENECH PRO APOE A BDNF NA KOGNITIVNÍ VÝKONNOST PACIENTŮ S AMNESTICKOU MÍRNOU KOGNITIVNÍ PORUCHOU

Čechová, K. (1,2), Chmátalová, Z. (2,3), Marková, H. (1,2), Vyhňálek, M., (1,2), Laczko, J. (1,2) Angelucci, F. (1), Maťoška, V. (4), Kaplan, V. (4), Hort, J. (1,2)

1 - Kognitivní centrum, Neurologická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole; 2 - Mezinárodní centrum klinického výzkumu, Fakultní nemocnice u Sv. Anny v Brně; 3 - Ústav lékařské chemie a klinické biochemie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole; 4 - Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie, Nemocnice na Homolce

**Školitel:** prof. MUDr. Jakub Hort, Ph.D.

**Úvod:** Amnestická mírná kognitivní porucha (aMCI) je považována za prodromální stádium Alzheimerovy nemoci (AN), ale reprezentuje klinicky heterogenní skupinu. Jedním z možných prediktivních markerů progresu onemocnění by mohlo být genetické vyšetření, které je rychlé, finančně nenáročné a pro pacienta minimálně invazivní. Apolipoprotein (APOE)  $\epsilon_4$  je hlavní rizikovou genetickou determinantou rozvoje sporadické AN. Nedávné studie poukazují na to, že v kombinaci s dalšími rizikovými polymorfismy se toto riziko zvyšuje. Zejména pak Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorfismus se ukazuje jako rizikový pro dřívější nástup kognitivního deficitu nebo rychlejší progresi onemocnění.

**Cíl:** Cílem naší studie bylo objasnit vliv polymorfismu v genech pro APOE a BDNF u pacientů s aMCI. Na našem vzorku pacientů jsme studovali, zda výskyt kombinace těchto genetických polymorfismů má vliv na výkonnost ve specifických doménách kognice v porovnání s pacienty, kteří nejsou nositelé této rizikové kombinace nebo nejsou nositelé žádného z těchto polymorfismů.

**Materiál a metody:** Pacienti s aMCI (N=107; věk=72,2 let) Kognitivního centra, Neurologické kliniky FN Motol, byli rozřazeni do čtyř skupin na základě polymorfismu v genech pro APOE a BDNF:  $\epsilon_4$ -BDNFVal/Val,  $\epsilon_4$ -BDNFMet,  $\epsilon_4$ +BDNFVal/Val,  $\epsilon_4$ +BDNFMet. Všichni pacienti absolvovali klinické vyšetření, komplexní neuropsychologické vyšetření, laboratorní vyšetření krve, včetně genetického vyšetření, analýzu mozkomíšního moku a volumetrického měření mozkových struktur pomocí magnetické rezonance. Kompozitní skóry byly vypočítány ze standardizací hrubých skóre dle věku a vzdělání vázaných norem pro jednotlivé kognitivní domény (pracovní paměť a pozornost, okamžitá paměť, oddálená paměť, exekutivní funkce, fatické funkce, vizuoproteorové funkce).

**Výsledky:** Skupiny pacientů se nelišily ve vzdělání, pohlaví, skóre v MMSE ani v počtu depresivních odpovědí. Skupina  $\epsilon_4$ -BDNFVal/Val byla starší než  $\epsilon_4$ +BDNFVal/Val ( $p<.05$ ). Naše výsledky ukázaly, že pacienti s genotypem  $\epsilon_4$ +BDNFMet měli významně horší výkon v oddálené ( $p<.01$ ) i okamžité ( $p<.01$ ) paměti ve srovnání s ostatními výzkumnými skupinami. V jiných kognitivních doménách se výkony mezi skupinami nelišily.

**Závěr:** Naše výsledky ukazují, že kombinace rizikových genetických variant  $\epsilon_4$ +BDNFMet signifikantně zhoršuje výkon v oblasti paměti. Nejvíce v oblasti oddálené paměti, kterou lze považovat za model epizodické paměti. Ta bývá typicky narušena v počátečních stádiích AN.

**Podpora projektu:** Podpořeno GA UK 176317 a programem IPE 2. LF UK 699012.

#### Oo4 POLYESTERAMIDOVÉ NANOVLÁKENNÉ NOSIČE PRO TKÁŇOVÉ INŽENÝRSTVÍ KŮŽE

Divín R. (1,2,3), Vocetková K. (1,2,3), Řeháková K. (4), Sovková V. (1,2,3), Brožek J. (4), Amler E. (1,2)

1 - Ústav biofyziky 2. LF UK; 2 - Univerzitní centrum energeticky efektivních budov ČVUT v Praze; 3 - Ústav experimentální medicíny AV ČR, v.v.i.; 4 - Ústav polymerů, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze

**Školitel:** prof. RNDr. Evžen Amler, CSc.

**Úvod:** Tkáňové inženýrství je obor, jehož cílem je nahradit poškozenou tkáň či její funkci. Vhodnými nosiči jsou biodegradabilní nanovlákná, jejichž mikroarchitektura připomíná extracelulární matrix. S výhodou používán poly( $\epsilon$ -kaprolakton) (PCL), což je biodegradabilní polymer schválený americkým FDA pro klinické použití. Jeho nevýhodou je relativně delší poločas degradace připravených vrstev. Kopolymerací  $\epsilon$ -kaprolaktonu (CLO) s  $\epsilon$ -kaprolaktamem (CLA) byl připraven polyesteramid (PEA) – poly[( $\epsilon$ -kaprolaktam)-stat-( $\epsilon$ -kaprolakton)]. Složení kopolymeru ovlivňuje rychlost degradace, a tím i využití nanovláknenných vrstev.

**Cíl:** Cílem této studie bylo připravit nanovláknenné nosiče z kopolymerů obsahující různé poměry počtu  $\epsilon$ -kaprolaktonových a  $\epsilon$ -kaprolaktamových jednotek. Připravené nanovláknenné nosiče byly testovány in vitro za použití dermálních buněk (keratinocytů a fibroblastů).

**Materiál a metody:** Elektrostatickým zvlákněním byly ze dvou typů PEA rozpuštěných ve směsi kyseliny octové a mravenčí připraveny nanovláknenné vrstvy (molární poměr jednotek CLO:CLA 80:20 a CLO:CLA 70:30). Jako kontrola byla použita vlákna z PCL. Morfologie připravených vrstev byla charakterizována pomocí skenovací elektronové mikroskopie. Sterilní nosiče byly osazeny keratinocyty a fibroblasty a jejich metabolická aktivita a proliferace byly stanoveny 1., 7., 10. a 14. den pokusu. Morfologie adherovaných buněk byla vizualizována pomocí konfokální mikroskopie.

**Výsledky:** In vitro testování připravených nosičů prokázalo, že všechny připravené vrstvy jsou biokompatibilní a nejsou cytotoxické. Na vzorku PEA (CLO:CLA 80:20) byla detekována statisticky významně vyšší metabolická aktivita a proliferace keratinocytů v průběhu celého pokusu v porovnání se vzorkem PEA (CLO:CLA 70:30) a s kontrolním PCL vzorkem. Na testovaných nosičích osazených fibroblasty byla detekována statisticky významně vyšší metabolická aktivita v porovnání s kontrolou; mezi jednotlivými vzorky PEA nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly. Konfokální mikroskopie byla v souladu s ostatními použitými metodami.

**Závěr:** Keratinocyty jasně preferovaly kopolymer obsahující 80 % CLO jednotek a 20 % CLA jednotek. Ve studii fibroblastů mezi kopolymerovými vzorky nebyly rozdíly, oba však podporovaly viabilitu fibroblastů lépe než poly( $\epsilon$ -kaprolaktonová) kontrola. Charakterizace SEM poukazuje na nutnost další optimalizace procesu přípravy vrstev.

**Podpora projektu:** Tato práce byla podpořena následujícími granty: GA UK (512216 a 448218), MŠMT (NPU LO1508 a LO1309) a AZV ČR (17-32285A).

## Oo5 ÚLOHA POHLAVNÍCH ROZDÍLŮ V ROZVOJI SRDEČNÍ ATROFIE U ZDRAVÝCH A SELHÁVAJÍCÍCH SRDCÍ PO HETEROTOPICKÉ TRANSPLANTACI SRDCE – STUDIE NA POTKANÍM MODELU

Mrázová I.(1), Pokorný M. (2), Škaroupková P. (1), Pirk J. (2), Malý J. (2), Netuka I.(2), Červenka L. (1,3)

1 - Centrum experimentální medicíny IKEM Praha; 2 - Klinika kardiovaskulární chirurgie IKEM Praha; 3 - Ústav patologické fyziologie 2. lékařská fakulta UK Praha.

**Školitel:** prof. MUDr. Luděk Červenka, CSc., MBA

**Úvod:** Chronické srdeční selhání představuje velice závažný celosvětový problém. Jedním z řešení je použití mechanické srdeční podpory (VAD), která částečně nebo zcela převzme funkci srdce. Tímto docílíme prodloužení potřebné čekací doby na transplantaci, bohužel závažnou komplikací dlouhodobého použití mechanické srdeční podpory levé komory srdeční, které je používáno pro léčbu terminálního srdečního selhání, je rozvoj srdeční atrofie, ke kterému za podmínek „mechanického odtížení“ dochází velmi rychle. Tento proces je rezistentní k celé řadě terapeutických postupů.

**Cíl:** Cílem této studie bylo zjistit, zda existují pohlavní rozdíly v procesu srdeční atrofie po heterotopické transplantaci srdce (HTx) a zda tento proces probíhá jinak u „zdravého srdce“ a u „selhávajícího srdce“ (tj. u srdce ze zvířete, kterému bylo navozeno srdeční selhání skrze objemové přetížení indukované vytvořením aorto-kavální píštěle), kdy předchází studie byly provedeny pouze na samcích a na zdravých srdcích.

**Materiál a metody:** Heterotopická transplantace srdce u laboratorního potkana je standardní experimentální model jak studovat tento proces. K experimentu byli použiti samci a samice inbredního kmene Lewis. K vytvoření modelu levostranného srdečního selhání byla u dárce vytvořena aorto-kavální píštěl v infrarenálním segmentu abdominální aorty, kdy z předchozích studií již víme, že po 8 týdnech dochází k pokročilému srdečnímu selhání.

**Výsledky:** Stupeň srdeční atrofie byl porovnáním váhy nativního srdce a srdce po HTx a to 7 a 14 den po HTx a příslušný pokles váhy byl vyjádřen v procentech. Zjistili jsme, že srdeční atrofie po HTx je u zdravého srdce významně vyšší u samců než u samic ( $26 \pm 2$  vs.  $17 \pm 1$  a  $40 \pm 2$  vs.  $18 \pm 2$  %,  $p < 0.05$  pro každý časový bod,  $n = 8$  v každé skupině). Srdeční atrofie po HTx je u selhávajícího srdce významně akcelerována ve srovnání se zdravým srdcem a to u obou pohlaví, avšak proces této srdeční atrofie byl opět významně vyšší u samců než u samic ( $46 \pm 2$  vs.  $34 \pm 2$  a  $54 \pm 2$  vs.  $42 \pm 2$  %,  $p < 0.05$  pro každý časový bod).

**Závěr:** Tyto naše výsledky ukazují, že jsou zásadní rozdíly v průběhu rozvoje srdeční atrofie způsobené „mechanickým odtížením“ mezi zdravým a selhávajícím srdcem a rovněž, že existují významné pohlavní rozdíly v tomto procesu.

## Oo6 GENETICKÉ VYŠETŘENÍ DĚTÍ S FAMILIÁRNĚ MALÝM VZRŮSTEM POTVRZUJE NOVÉ PARADIGMA VZNIKU NEJČASTĚJŠÍCH PORUCH RŮSTU

Plachý L., Straková V., Elblová L., Obermannová B., Koloušková S., Šnajderová M., Zemková D., Dušátková P., Šumník Z., Lebl J., Průhová Š.

Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol

**Školitel:** doc. MUDr. Štěpánka Průhová, Ph.D.

**Úvod:** Familiárně malý vzrůst (FSS) je vertikálně přenosná forma malého vzrůstu s předpokládanou polygenní dědičností. U výraznějších forem FSS předpokládáme monogenní etiologii, zvláště pokud je malá výška spojena s disproporcionální postavou (např. u hypochondropazie nebo deficitu SHOX genu). Dosud neproběhla komplexní studie, která by se věnovala posouzení příčin malé výšky v rodinách bez zjevné disproporcionality postavy nebo jiné dědičné anomálie. Děti z rodin s FSS se v některých případech léčí růstovým hormonem, pokud splní zavedená kritéria pro léčbu.

**Cíl:** Objasnění genetické příčiny závažných forem FSS u dětí léčených růstovým hormonem z indikace růstové selhání navazující na intrauterinní růstovou restriktci (IUGR) nebo deficit růstového hormonu (GHD).

**Materiál a metody:** Ze 736 dětí léčených růstovým hormonem z indikace IUGR/GHD bylo do studie zařazeno 33 dětí se závažnou formou FSS (výška  $<-2,5$  SD u dítěte před zahájením léčby a u menšího z jeho rodičů). Genetická příčina byla známa u 5/33 dětí (ACAN [2x], NF1, PTPN11 a SOS1). U zbývajících 28/33 dětí bylo provedeno celoxomové sekvenování. Výsledky byly vyhodnoceny pomocí ACMG standardů.

**Výsledky:** U 30/33 dětí (90 %) jsme našli variantu v genu s potenciálním efektem na růst. Genetická příčina FSS byla objasněna u 17/33 (52 %) dětí – v 9/17 případů byly nalezeny varianty v genech ovlivňujících růstovou chrupavku (COL2A1 [2x], COL11A1 [2x], ACAN [2x], FLNB, FGFR3 a IGF1R), v 2/17 případů v genech souvisejících s IGF proteiny (IGFALS a HGMA2). Ostatní nalezené genové varianty (TRHR, MBTPS2, GHSR, NF1, PTPN11, SOS1) nebylo možné zařadit do žádné z výše uvedených skupin. Patogenní varianty segregovaly v rodinách s malým vzrůstem, častěji byly nalezeny u dětí léčených jako IUGR.

**Závěr:** Monogenní poruchy se podílejí na vzniku FSS i bez zjevné disproporcionality postavy. Nejčastěji se jedná o geny ovlivňující růstovou chrupavku, která je nyní v popředí zájmu dětské endokrinologie jako součást nového paradigmatu vysvětlení poruchy růstu.

**Podpora projektu:** Vzniklo za podpory Ministerstva zdravotnictví ČR (granty čísla 16-31211A a NV18- 07-00283) a Grantové agentury Univerzity Karlovy (GAUK 976718).

## 007 HYPERLIPOPROTEINEMIA, INSULIN RESISTANCE AND METABOLIC SYNDROME IN LONG-TERM SURVIVORS OF HODGKIN LYMPHOMA DURING CHILDHOOD AND ADOLESCENCE

Cepelova M. (1), Kruseova J. (1), Luks A. (1), Capek V. (1), Cepela P. (2), Potockova J. (2), Kraml P. (2)

1 - Department of Pediatric Hematology and Oncology, Second Medical Faculty Charles University and University Hospital in Motol, Prague; 2 – Second Internal Clinic, 3rd Medical Faculty Charles University and University Hospital Kralovske Vinohrady, Prague

**Supervisor:** doc. MUDr. Pavel Kraml, Ph.D.

**Introduction:** Long-term survivors of Hodgkin lymphoma during childhood or adolescence (HL survivors) are at high risk of developing treatment-related late cardiovascular sequelae.

**Aims:** We evaluate the presence of modifiable cardiovascular risk factors (hypertension, hyperlipoproteinemia, hyperinsulinemia, obesity) and atherosclerotic changes in the common carotid arteries in young adult HL survivors and in age- and gender-matched healthy volunteers.

**Materials and Methods:** Assessment was performed in 80 young adult HL survivors at more than 10 years after the potentially cardiovascular toxic anticancer treatment with anthracyclines, alkylating agents and radiotherapy (median age at evaluation 34.7 years; range 24.1- 40.9 years). Measurements included carotid intima-media thickness (IMT), carotid artery compliance (CAC) and stiffness index (SI) assessed by ultrasound, assessment of modifiable cardiovascular risk factors (hypertension, obesity), biochemical analyses (dyslipidemia, hyperinsulinemia, hyperglycemia, endothelial and inflammatory markers). The HL survivors were compared with 83 healthy volunteers (median age at evaluation, 33.2 years; range, 24-40.3 years).

**Results:** The HL survivors showed unfavorable lipid profiles compared to those of healthy controls (triglycerides  $1.48 \pm 1.19$  mmol/l vs.  $1.09 \pm 0.58$  mmol/l,  $p = 0.01$ ; total cholesterol  $5.20 \pm 1.08$  mmol/l vs.  $4.67 \pm 0.74$  mmol/l,  $p = 0.0004$ ; LDL-cholesterol  $3.03 \pm 0.92$  mmol/l vs.  $2.57 \pm 0.67$  mmol/l,  $p = 0.005$ ). In HL survivors, we found a higher prevalence of hypertension ( $p=0.004$ ), insulin resistance ( $p = 0.0002$ ), hyperglycemia ( $p = 0.0002$ ) and metabolic syndrome ( $p=0.01$ ). Ultrasonographic examination of both common carotid arteries revealed a higher prevalence of atherosclerotic plaques ( $p=0.0009$ ), higher IMT ( $p<0.0001$ ), Young's elastic modulus ( $p=0.0007$ ) and SI ( $p<0.0001$ ), and lower CAC ( $p<0.0001$ ) in HL survivors. Markers of oxidative stress (AOPP, ox-LDL), inflammation (hs CRP) and endothelial dysfunction (E-selectin, plasminogen activator inhibitor-1) were also higher in HL survivors ( $p<0.0001$ ,  $p = 0.0002$ ,  $p=0.0031$ ,  $p=0.0087$ ,  $p=0.004$ , respectively).

**Conclusions:** HL survivors with cardiovascular risk factors or unfavorable lifestyle factors should receive early support for lifestyle improvement and optimal management of these risk factors, including drug therapy when necessary.

**Support:** This study was supported by grant NV15-30494A from the Ministry of Health of the Czech Republic.

## Oo8 INVESTIGATION OF IN VITRO TREATMENT RESPONSE TO CFTR MODULATORS IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS IN A CROSS-SECTIONAL INTESTINAL ORGANOID STUDY

Fürstová E. (1,2), Ramalho A.S. (1), Cuyx S. (1), Proesmans M. (1,3), Dupont L. (1,3), Vermeulen F. (1,3), Amelina E. L. (4), Kashirskaya N. Y. (5), Drevinek P. (2), De Boeck K. (1,3)

1-Department of Development and Regeneration, Catholic University of Leuven (KULeuven), Leuven, Belgium; 2 - Department of Pediatrics, Second Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic; 3 - Department of Pediatrics, University Hospital of Leuven, Leuven, Belgium; 4 - Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation; 5 - Federal state scientific budgetary Institution, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

**Supervisor:** prof. MUDr. Pavel Drevinek, Ph.D.

**Introduction:** Intestinal organoids from patients with cystic fibrosis (CF) are useful to identify responders to CFTR modulators.

**Aims:** We aim to investigate rescue of function of the CFTR (CF transmembrane conductance regulator) using approved CFTR modulators in intestinal organoids derived from CF patients and to correlate the response in organoids and the clinical response to CFTR modulators in patients with CF.

**Materials and Methods:** We used the FIS (Forskolin Induced Swelling) assay to measure the change in CFTR function in 67 patient-derived organoids using CFTR modulators ivacaftor, lumacaftor or tezacaftor, and their combination. Patients included represent a wide spectrum of CFTR genotypes: F508del/F508del (n=21), F508del/other (n=26) and other/other (n=20).

**Results:** Compared to the average treatment responses in F508del/F508del (1758+/-745, AUC using 0.8mM forskolin) we divide CFTR modulator responses in 4 levels: none, low (< 1000), average (= 1750) and high (> 2500). In the studied cohort 68% of patients have an average or high response, 14% have low response and 18% none. For patients with characterized mutations, results are concordant to expectations based on their genotypes. In several patients with not yet well characterized mutations, high responses were observed. Organoids of a patient with genotype G461E/N1303K had a high response to ivacaftor. This patient was prescribed ivacaftor off-label, based on similarity of the G461E and G551D mutations. His FEV<sub>1</sub> improved and his sweat test normalized.

**Conclusions:** Responses to modulators in rectal organoids from patients with CF can be correlated with clinical improvement observed in clinical trials. The patient's clinical outcome corroborates the FIS assay results and serves as another proof of concept for prescribing causal therapy based on in vitro results. Our data add to the anecdotal evidence that the FIS assay in rectal organoids is a valid model to predict clinical response to modulators in patients with CF. Structured evaluation of the correlation between organoid and clinical responses in individual patients is needed to further validate the model.

**Support:** Acknowledgement to all participating patients and the CF patient organisation Mucovereniging for financial support.

Dvorakova M. (1,2), Zahorodna A. K. (3), Straiker A. (2), Gazdarica M. (1), Mackie K. (2), Blahos J. (1)

1- Department of Molecular Pharmacology, Institute of Molecular Genetics of the Czech Academy of Sciences, Videnska 1083, 142 20 Prague 4, Czech Republic; 2- Department of Psychological and Brain Sciences, Gill Center for Molecular Bioscience, Indiana University, 1101 E. 10th St., Bloomington IN USA, 47405; 3- The Czech Center for Phenogenomics, Institute of Molecular Genetics of the Czech Academy of Sciences, Prumyslova 595, 252 50 Vestec, Czech Republic

**Supervisor:** doc. MUDr. Jaroslav Blahos, Ph.D.

**Introduction:** The endogenous cannabinoid system regulates important physiological processes and behavior, including responses to the environment such as affect, mood, memory and pain processing. Cannabinoid receptor 1 (CB1R) is a central molecule of the endocannabinoid system in mammalian brain. CB1R interacts with SH3 domain GRB2 like endophilin interacting protein 1 (SGIP1) in the mammalian brain and in cultured neurons CB1R and SGIP1 co-localize in presynaptic boutons.

**Aims:** We developed SGIP1 knock-out (SGIP1<sup>-/-</sup>) mice to study their behavior and responses to  $\delta$ 9-tetrahydrocannabinol ( $\delta$ 9-THC) and to morphine in the presence or absence of SGIP1. Further aim of the study was to decipher the fine tuning of the cannabinoid receptor 1 signaling in neuronal cultures using electrophysiology.

**Materials and Methods:** We examined SGIP1<sup>-/-</sup> mice in tasks addressing exploratory behaviors, coping with stress, fear, anxiety and measured responses to acute pain. We also evaluated behavioral paradigms connected with  $\delta$ 9-THC and morphine exposure and physical dependence. Finally we studied consequences of the SGIP1 modulation of the CB1 receptor signaling by patch clamp electrophysiology in autaptic hippocampal neurons.

**Results:** SGIP1<sup>-/-</sup> mice appear resistant to anxiogenic and stressful conditions, and are less sensitive to painful stimuli than their WT littermates. The results of cannabinoid tetrad tests and  $\delta$ 9-THC withdrawal symptoms further point to distorted eCB signaling in SGIP1<sup>-/-</sup> mice. Moreover deletion of SGIP1 leads to increased threshold responses to pain, and enhanced efficacy of morphine in acute pain tests.

The interplay of CB1R and SGIP1 occurs on the molecular level of signaling. Depolarization-induced suppression of excitation (DSE), a form of cannabinoid-mediated synaptic plasticity, is altered in cultured neurons lacking SGIP1.

**Conclusions:** Based on our electrophysiological data in wild type mice CB1R signaling is regulated by SGIP1. We conclude that the phenotype of SGIP1<sup>-/-</sup> mice may be a consequence of modified endocannabinoid signaling. The differential effect of morphine on SGIP1<sup>-/-</sup> mice suggest a distorted crosstalk between endocannabinoid and opioid signaling, or altered signaling of both systems, in these mice.

**Support:** This project was supported by Grant Agency of Czech Republic (16-24210S, 18-10591S), NIH DA009158 and J. W. Fulbright Scholarship.

## O10 VLIV VOJTOVY METODY NA PLICNÍ FUNKCE U DĚTSKÝCH PACIENTŮ S CHRONICKÝM RESPIRAČNÍM ONEMOCNĚNÍM

Plešková J. (1,2), Koucký V.(2), Medunová K. (1), Vlčková B.(1), Smolíková L. (1), Pohunek P. (2)

1 - Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství, 2. LF UK a FN Motol, Praha; 2 - Pediatrická klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha

**Školitel:** prof. MUDr. Petr Pohunek, CSc.

**Úvod:** Vojtova metoda reflexní lokomoce (VRL) je fyzioterapeutický koncept založený na reflexní stimulaci, díky které dochází k aktivaci komplexních motorických reakcí. Na základě klinických pozorování však vidíme, že během stimulace dochází taktéž k ovlivnění dýchání. Doposud nebyl vliv VRL na dechové funkce u pacientů s chronickým respiračním onemocněním objektivizován.

**Cíl:** Cílem práce je objektivizovat krátkodobý vliv VRL na plicní funkce u pacientů s cystickou fibrózou (CF).

**Materiál a metody:** 26 pacientů s CF ve věku 8 až 18 let, s plicními funkcemi FEV<sub>1</sub> a FVC v posledních 3 měsících >80% náležité referenční hodnoty, podstoupilo spirometrické vyšetření a vyšetření vícedechového vyplavování dusíku (multiple breath washout - MBW) před a po 30 minutové terapii VRL. Byl hodnocen krátkodobý účinek VRL na následující aspekty funkce plic:

- i) nehomogenita ventilace plic (parametr LCI = očisťovací index plic, Scond a Sacin = index induktivní a acinární nehomogenity),
- ii) průchodnost dýchacích cest (parametr FEV<sub>1</sub> = jednosekundová vitální kapacita a MMEF<sub>25-75</sub>) a
- iii) objemy plic (usilovná vitální kapacita FVC, inspirační kapacita IC).

**Výsledky:** Po 30 minutové terapii jsme zaznamenali signifikantní pokles nehomogenity ventilace plic LCI<sub>2.5</sub>:  $-6,5 \pm 5,4\%$  (průměr  $\pm$  SD),  $p < 0,001$ ; signifikantní byl i pokles Scond:  $-14,2 \pm 19,6\%$ ,  $p = 0,004$ , což vypovídá o snížení nehomogenity ventilace v konduktivních dýchacích cestách. Sacin se nezměnil ( $+ 2,5 \pm 22,6\%$ ,  $p = 0,733$ ). I přes normální výchozí spirometrii došlo k nárůstu forsírované vitální kapacity FVC ( $+ 3,9 \pm 7,6\%$ ,  $p = 0,023$ ) a inspirační kapacity IC ( $+ 5,5 \pm 7,6\%$ ,  $p = 0,002$ ). Byla zjištěna taktéž změna jednosekundové vitální kapacity FEV<sub>1</sub> ( $+3,6 \pm 9,1\%$ ,  $p = 0,059$ ) a maximálního výdechového průtoku MMEF<sub>75-25</sub> ( $9,5 \pm 25,9\%$ ,  $p = 0,073$ ), tyto změny však nedosáhly hladiny signifikance.

**Závěr:** Na základě výsledků této studie lze konstatovat, že po 30 minutové stimulaci VRL u pacientů s CF dochází k snížení nehomogenity ventilace plic (informuje o postižení nejperifernějších dýchacích cest). Hlavní změny se odehrávají v konduktivních dýchacích cestách (od 12. – 15. generace bronchiálního větvení). V rámci studie bylo dokázáno taktéž určité ovlivnění dechových objemů. VRL má tedy potenciál pozitivně ovlivnit funkci plic u pacientů s CF. Výsledky jsou první evidence o krátkodobém vlivu reflexní stimulace dle Vojty na plicní funkce u pacientů s chronickým postižením plic.

## O11 HOMOZYGOTNÍ MUTACE V TRANSPORTÉRU REDUKOVANÉHO FOLÁTU JAKO PŘÍČINA TĚŽKÉ MEGALOBLASTICKÉ ANEMIE

Svatoň M. (1,2)#, Škvárová Kramarzová K. (1,2)#, Kanderová V. (1,2), Smíšek P. (2), Ješina P. (3), Krijt J. (3), Stibůrková B. (3,4), Mančíková A. (5), Dobrovolný R. (3), Bakardžieva-Mihaylova V. (1,2) Vodičková E. (6.), Stuchlý J. (1,2), Kalina T. (1,2), Starý J. (2), Trka J. (1,2), Froňková E. (1,2)#, Kožich V.(3)#

1 - CLIP - Childhood Leukaemia Investigation Prague; 2 - Klinika dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha; 3 - Klinika dětského a dorostového lékařství, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze; 4 - Revmatologický ústav, Praha; 5 - Katedra buněčné biologie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Praha; 6 - Oddělení klinické hematologie, Fakultní nemocnice v Motole, Praha

**Školitel:** doc. MUDr. Eva Froňková, Ph.D.

**Úvod:** Transportér redukovaného folátu (RFC) kódovaný genem *SLC19A1* je jedním z hlavních transportérů folátu u savců a jeho vrozený deficit byl popsán jako embryonálně letální u myšiho modelu. U člověka byly dosud popsány 2 vrozené poruchy transportu folátu – vrozená malabsorpce folátu podmíněna mutacemi v genu *SLC46A1* a cerebrální deficit folátu podmíněný mutacemi v genu *FOLR1*.

**Cíl:** V naší studii prezentujeme 15letého pacienta s těžkou megaloblastickou anémií (Hb 50 g/l) s poruchou vyzrávání erytroidní linie v kostní dřeni, zvýšenou hladinou bilirubinu (34  $\mu\text{mol/l}$ ), homocysteinu (34,7  $\mu\text{mol/l}$ ). Sérové hladiny folátu byly v normálním rozmezí (10,7 nmol/l) a hladina vitamínu B<sub>12</sub> snižena (138 ng/l). Celoxomovým sekvenováním byla odhalena homozygotní mutace v genu *SLC19A1* vedoucí k delecí fenylalaninu (p.F212del) ve vysoce konzervované doméně RFC. Cílem studie bylo prokázat kauzální roli této mutace v onemocnění pacienta.

**Materiál a metody:** Připravili jsme 2 buněčné modely k testování vlivu mutace na transportní funkci RFC, který kromě folátu transportuje také metotrexát (MTX) a další antifoláty. Transfekovali jsme HEK293 buněčnou linii mutovaným a wild type *SLC19A1* a testovali transport radioaktivně značeného MTX (<sup>3</sup>H]MTX). Pomocí genové editace K562 buněčné linie systémem CRISPR/Cas9 jsme připravili monoklonální populace buněk s pacientovou mutací, jak v homozygotním (*SLC19A1*<sup>mut</sup>), tak heterozygotním stavu (*SLC19A1*<sup>w/mut</sup>) a populaci s úplným knockoutem tohoto genu (*SLC19A1*<sup>KO</sup>). U těchto klonů jsme testovali rezistenci k různým koncentracím MTX pomocí proliferačního testu.

**Výsledky:** HEK293 buňky transfekované mutovaným *SLC19A1* měly významně sníženou schopnost transportovat [<sup>3</sup>H]MTX oproti buňkám transfekovaným wild type *SLC19A1*. Test proliferace editovaných K562 buněk potvrdila zvýšenou rezistenci *SLC19A1*<sup>mut</sup> klonu k MTX oproti *SLC19A1*<sup>wt</sup> klonu (IC<sub>50</sub>=0.287  $\mu\text{M}$  vs 0.036  $\mu\text{M}$ ). Rezistence *SLC19A1*<sup>KO</sup> klonu byla ještě výrazně vyšší (IC<sub>50</sub>=2.380  $\mu\text{M}$ ), což ukazuje, na sníženou kapacitu mutovaného RFC pro transport MTX, ale ne úplnou ztrátu jeho funkce. Kauzální léčba pacienta kyselinou listovou, která využívá k transportu do buněk jiných mechanismů, vedla k rychlé normalizaci klinického stavu i laboratorních nálezů.

**Závěr:** Naše studie popisuje první případ vrozeného deficitu transportu redukovaného folátu u člověka v důsledku hypomorfni mutace v genu *SLC19A1*, jehož hlavním projevem je těžká megaloblastická anémie. Kauzální terapie kyselinou listovou vede k dlouhodobé remisi onemocnění.

**Podpora projektu:** PRIMUS/17/MED/11, GAČR 17-04941Y a LO1604.

**Poznámka:** # Tito autoři se podíleli stejnou měrou.

## O12 NOVÉ PERSPEKTIVY V LÉČBĚ MYOD1-MUTOVANÝCH RHABDOMYOSARKOMŮ: VÝSLEDKY RNA-INTERFERENCEČNÍHO A EPIGENETICKÉHO SCREENINGŮ V NOVÝCH BUNĚČNÝCH MODELECH

Odintsov I. (1,2), Krsková L. (1), Gladstone E.(2), Vojnic M. (2), Ladanyi M. (2), Somwar R. (2)

1 - Ústav patologie a molekulární medicíny, 2. LF UK Praha a FN Motol; 2 - Department of Pathology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA

### Pregraduální student

**Školitel:** Romel Somwar, Ph.D.

**Úvod:** Rhabdomyosarkom (RMS) je nejčastější maligní nádor měkkých tkání dětského věku. Nově identifikovaná mutace MYOD1 L122R je významným negativním prognostickým faktorem (0 % 10leté přežití MYOD1 L122R+ vs. 48 % MYOD1 L122R-,  $p < 0.05$ ). Mutace L122R nahrazuje diferenciační funkci MYOD1 za MYC-podobnou onkogenní aktivitu vedoucí ke změnám genové exprese. Častá koexistence MYOD1 L122R mutací s mutací v RAS/RAF/MEK/ERK a/nebo PI3K/AKT/mTOR dráze poukazuje na možnou závislost těchto nádoru na dalších proliferčních signálech. Kombinovaná léčba cílená na deregulovanou genovou expresi a nejčastější přidružené mutace může ovlivnit agresivitu těchto nádorů a zlepšit prognózu pacientů.

**Cíl:** Najít epigeneticky aktivní látky účinné v léčbě MYOD1-pozitivních nádorových buněk a určit efekt mTOR a MEK inhibitorů v terapii přidružených mutací.

**Materiál a metody:** Myoblasty skeletálních svalů člověka (HSMM) byly imortalizované pomocí HTERT a SV40(buněčná linie HSMM-TS). Pro pokusy jsme použili HSMM-TS buňky infikované lentivirem s GFP(HSMM-TSG), wild type MYOD1 (HSMM-TSW), MYOD1 L122R (HSMM-TSM) a MYOD1 L122R + PIK3CA H1047R (HSMM-TSMP). Rovněž byla použita buněčná linie odvozená od MYOD1 L122R pozitivního rhabdomyosarkomu (RYOD1). Provedli jsme shRNA-interferenční screening 441 genů a screening epigeneticky aktivních látek (181 látka, 5  $\mu$ M koncentrace, 96 hodin). Stanovení závislosti dávka-odpověď, IC50 a apoptózy bylo provedeno pomocí spektrofotometrických metod (alamarBlue viability assay, Caspase 3 assay).

**Výsledek:** Pomocí RNA-interferenčního screeningu jsme identifikovali významnou roli histon deacetylázy HDAC1(HSMM-TSMP vs. HSMM-TSG 0.4, adjusted p value = 0.0131). Screening epigenetických látek prokázal vysokou účinnost HDAC inhibitorů (15 z 31 použitých HDAC inhibitorů snížilo viabilitu RYOD1, HSMM-TSMP a HSMM-TSM buněčných linií o 75 % a více). Romidepsin, selektivní inhibitor HDAC1 a HDAC2, prokázal největší účinnost v RYOD1 buněčné linii (RYOD1 IC50 5.4 nM vs. HSMM-TSG 28 nM). Nanomolární koncentrace trametinibu, cobimetinibu (MEK inhibitory) a rapamycinu účinně inhibovaly viabilitu nádorových buněk (RYOD1 IC50 134 nM, 90 nM a 3 nM respektive). Romidepsin prokázal největší indukci apoptózy (Fold Change (FC) = 3.3, SD=0.6,  $p < 0.0001$ ), zatímco trametinib indukoval apoptózu jenom mírně (FC = 1.8, SD = 0.3,  $p < 0.0001$ ), žádná signifikantní indukce nebyla detekována po rapamycinu.

**Závěr:** Romidepsin, trametinib a rapamycin představují slibnou strategii v léčbě agresivních MYOD1 L122R mutovaných rhabdomyosarkomů.

## O13 NEURODEGENERACE ASOCIOVANÁ S BETA-PROPELLEROVÝM PROTEINEM - FENOTYP PACIENTŮ V DĚTSKÉM VĚKU

Bělohávková A. (1), Štěrbová K. (1), Laššuthová P. (1), Vlčková M. (2), Kynčl M. (3), Jahodová A. (1), Kudr M. (1), Beňová B. (1), Maulisová A. (4), Žáčková-Venclová J. (4), Havlovicová M. (2), Dušek P. (5), Seeman P. (1), Kršek P. (1)

1 - Klinika dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol; 2 - Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol; 3 - Klinika zobrazovacích metod 2. LF UK a FN Motol; 4 - Oddělení klinické psychologie FN Motol; 5 - Neurologická klinika 1. LF UK a VFN

**Školitel:** prof. MUDr. Pavel Kršek, Ph.D.

**Úvod:** Neurodegenerativní onemocnění s ukládáním železa v mozku (neurodegeneration with brain iron accumulation - NBIA) je skupina vzácných hereditárních chorob s charakteristickým nálezem depozit železa v bazálních gangliích a heterogenním klinickým průběhem. Jednou z nich je neurodegenerace asociovaná s beta-propellerovým proteinem (BPAN) způsobená (X-vázanou dominantní) mutací v genu WDR45.

**Cíl:** Cílem naší studie bylo popsat klinické charakteristiky dětských pacientů s prokázanou mutací v genu WDR45.

**Materiál a metody:** Do studie jsme zahrnuli 6 pacientů (5 dívek, 1 chlapec) s potvrzenou kauzální mutací genu WDR45 v hemizygotní či heterozygotní formě ve věku od 6,5 do 15,4 let (medián 11,8 let). U 5/6 byla mutace prokázána pomocí panelu genů asociovaných s epileptickou encefalopatií a následně verifikována Sangerovým sekvenováním, u jedné pacientky cíleným Sangerovým sekvenováním na základě klinického podezření.

**Výsledky:** Všichni pacienti jsou či v minulosti byli léčeni pro epilepsii. K rozvoji záchvatů došlo v prvních dvou letech života (medián 15 měsíců) a jejich frekvence byla zpočátku vysoká (každodenní záchvaty u 5/6). U většiny probandů (5/6) bylo od počátku patrné celkové opoždění psychomotorického vývoje. Kognitivní schopnosti se pohybovaly od lehké po těžkou mentální retardaci. U všech byla popsána nespecifická kranio-faciální dysmorfie. U jedné pacientky byla přítomná akcelerace neurodegenerace s rozvojem extrapyramidových příznaků počínající ve 12 letech. Kompenzace epilepsie se ve vyšším věku obvykle zlepšila (4/6 probandů bez záchvatů). Na EEG se u všech pacientů vyskytovala difúzní beta aktivita, u 3/6 již při vstupním vyšetření. U 5/6 byly na poslední MR mozku vyjádřené známky abnormálního ukládání železa v substantia nigra a/nebo globus pallidus (v našem souboru nejdříve v 5,5 letech). Mutace v genu WDR45 vznikla u všech pacientů de novo. Ve dvou případech postihovala intronovou část genu. U všech pacientů byla zvýšená aktivita NSE, LDH a abnormity jaterních enzymů (AST, ALT). U 5/6 pacientů byl zvýšený poměr solubilního transferinového receptoru a feritinu (index sTfR/logFERRIT), ostatní parametry metabolismu železa byly v normě.

**Závěr:** Ve studii jsme popsali klinické charakteristiky 6 pacientů s mutací v genu WDR45. Všichni pacienti byli přechodně léčeni pro epilepsii, jejíž závažnost se s věkem snižovala. Charakteristická deposita železa v substantia nigra byla popsána u 5/6 probandů. U 5/6 pacientů detekovali dříve nepopsanou elevaci indexu sTfR/logFERRIT.

## O14 NETÓZA U DIABETU MELLITU 1. TYPU – KEĎ SA ZO ZÁCHRANNEJ SIETE IMUNITY STANE NIČIACI NÁSTROJ

Paračková Z. (1), Zentsová I. (1), Klocperk A. (1), Vrabcová P. (1), Šumník Z. (2), Průhová Š. (2), Petruželková L. (2), Šedivá A. (1)

1 - Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motol Praha; 2 - Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

**Školiteľ:** prof. MUDr. Anna Šedivá, DSc.

**Úvod:** Najpočetnejšie biele krvinky, neutrofil, už nie sú skúmané len v rámci obrany proti patogénom. Čoraz viac priťahujú pozornosť v oblasti autoimunitných ochorení. Produkty aktivovaných neutrofilov, nazývané neutrofilné extracelulárne pasce (NETy) sú potenciálnym zdrojom autoantigénov a biologicky aktívnych látok, ktoré sú schopné aktivovať ďalšie zložky imunity a tým prispievať k rozširovaniu zápalu, ktorý je síce žiadúci pri obrane proti patogénom, no nebezpečný v rámci autoimunitných ochorení. Ich nadmerná tvorba či nedostatočné odstraňovanie je spájané s rozvojom rôznych autoimunit, ako je napríklad diabetes mellitus 1. typu (DM1).

**Cíl:** Naším cieľom bolo zamerať sa na NETy u pacientov s DM1, stanoviť ich zloženie a vplyv na ostatné bunky imunitného systému – T lymfocyty, ako hlavnú populáciu zodpovednú za ničenie beta buniek pankreasu a na populácie buniek vrodenej imunity, ako na hlavných aktivátorov T lymfocytov.

**Materiál a metódy:** Funkčné vlastnosti buniek periférnej krvi (produkcia cytokínov, fenotyp, kostimulácie atď.) sme detegovali po stimulácii pomocou NET fragmentov, ktoré sme získali z PMA-aktivovaných neutrofilov, ktoré sme následne štiepili mixom enzýmov. Pre podrobnejšie skúmanie vlastností dendritických buniek (DC), používali sme model monocyte-derived DC (moDC). Zloženie NETov sme detegovali pomocou ELISA.

**Výsledky:** DM1 NETs obsahujú výrazne viac DNA a menej biologicky aktívnych proteínov a peptidov v porovnaní so zdravými kontrolami. Navyše sú schopné intenzívnejšie aktivovať T lymfocyty a to skrz mobilizáciu buniek vrodenej imunity, predovšetkým DC. Rozdiely sú najviac viditeľné u DM1- moDC. Tieto bunky preukazovali aktivovanejší, prezápalový fenotyp a aktivovali väčšie množstvo T lymfocytov, zatiaľ čo kontrolné moDC na NETy nereagovali.

**Záver:** Rozdielna kompozícia DM1 NETov a ich vplyv na bunky imunitného systému môžu byť zapojené v spúšťaní zápalovej odpovede u populácií vrodenej imunity a tým následne aktivovať autoimunitné T lymfocyty. Naše výsledky pomáhajú čiastočne objasniť mechanizmy, ktoré vedú k prvým krokom aktivácie imunitných procesov a následnému rozvoji autoimunity u DM1 pacientov.

**Podpora projektu:** Práca bola podporená AZV 16-32838A a Inštitucionálnou podporou FN Motol č. 000642013.

## O15 STANOVENÍ NAŘEDĚNÍ KOSTNÍ DŘENĚ POMOCÍ SROVNÁNÍ S PERIFERNÍ KRVÍ

Barbora Vakrmanová (1), Michaela Novaková (1), Jan Starý (2), Ondřej Hrušák (1,2), Ester Mejstříková (1,2)

1 - CLIP, Klinika dětské hematologie a onkologie; 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova; 2 - Klinika dětské hematologie a onkologie, Fakultní nemocnice v Motole

**Školitel:** MUDr. Ester Mejstříková, Ph.D.

**Úvod:** Léčba akutní lymfoblastické leukémie (ALL) vede k eliminaci blastů a postupné obnově původní krevetvorby. Stanovení hodnoty minimální reziduální nemoci (MRN) je prognostický ukazatel rozhodující o stratifikaci pacientů. Pro správné určení MRN je důležité vyšetřit vzorek kvalitní kostní dřeně (KD) bez významné příměsi periferní krve (PK). Při hodnocení vzorku KD s velkým obsahem PK můžeme podcenit MRN a zařadit pacienta k méně intenzivní léčbě. V protokolu ALL BFM 2009 (používaném i v ČR) byl kvalitní vzorek pro den 15 definován jako vzorek obsahující >2% erytroidních prekurzorů (EP). EP byly definovány jako CD19neg(nebo CD7neg)CD45neg.

**Cíl:** 1. Zhodnotit přesnost užívaného ukazatele kvality KD.

2. Vymyslet nový, přesnější způsob určení kvality KD.

**Materiál a metody:** Do studie jsme zahrnuli pacienty (n=528) s ALL, kteří byli diagnostikováni mezi roky 2007 a 2015. U těchto pacientů jsme změřili zastoupení EP v den 15 definovaných jako CD19neg(neboCD7neg)CD45neg v KD a PK a u této populace určili viabilitu. Poté jsme k definici EP přidali protilátku proti transferinovému receptoru (CD71, antigen časné exprimovaný na EP) a opět určili viabilitu. Dále jsme u všech pacientů s dostupným materiálem (n=342) určili zastoupení jednotlivých nemaligních populací v KD a PK pro nový způsob stanovení kvality vzorku.

**Výsledky:** 1. U EP definovaných jako CD19neg(neboCD7neg)CD45neg jsme zjistili vysoký podíl (6.5-96%, medián 55%) neživých buněk. Při definici EP jako CD19neg(neboCD7neg)CD45negCD71pos se procento neživých buněk významně snížilo na 0-66%, medián 9% (p<0.0001). Dále jsme hodnotili populaci CD19neg (neboCD7neg) CD45neg v PK. U 29% vzorků byla tato populace >2% (přesto, že by taková hodnota měla být specifická pro nenaředenou KD).

2. Vymysleli jsme nový způsob určení kvality KD na základě rozdílu jednotlivých nemaligních populací mezi KD a PK. Pomocí tohoto přístupu je možné určit maximální možné nařazení KD a potenciální ovlivnění stratifikace pacienta. Pomocí této metody jsme vyšetřili 342 párových vzorků KD-PK. Podařilo se nám identifikovat pouze 6 pacientů s možnou velkou mírou nařazení, která mohla ohrozit správnou stratifikaci pacienta.

**Závěr:** V současnosti používaný ukazatel kvality vzorku (opírající se o procento jaderných neleukemických buněk bez CD45) KD není vhodný. Jeho použitelnost by mírně stoupla, pokud bychom přidali k vyšetření CD71.

Vytvořili jsme nový, přesnější způsob určení kvality vzorku KD na základě porovnání nemaligních populací mezi PK a KD.

**Podpora projektu:** Podpořeno z grantů NV18-03-00343 a LO1604.

## O16 TESTOVÁNÍ PAMĚŤOVÉ VAZBY: SMĚR, KTERÝM SE UBÍRAT V PREKLINICKÉM STADIU ALZHEIMEROVY NEMOCI?

Marková H. (1,2), Mazancová A. F. (1,2,3), Čechová K. (1), Nikolai T. (1,2,3), Matušková V. (1), Laczóz J. (1), Hort J. (1), Vyhňálek M. (1)

1 - Kognitivní centrum, Neurologická klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha; 2 - Oddělení klinické psychologie, FN Motol, Praha; 3 - Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, Laboratoř neuropsychologie, 1. LF UK a VFN, Praha

**Školitel:** prof. MUDr. Jakub Hort, Ph.D.

**Úvod:** Stížnosti na horší kognitivní funkce v porovnání s vrstevníky a znepokojení nad obtížemi s kognicí jsou specifickými kognitivními stížnostmi (SKS), které jsou ve starším věku spojené se zvýšeným rizikem rozvoje Alzheimerovy nemoci (AN). Velmi mírné zhoršování paměti v preklinickém stadiu AN může být způsobené sníženou schopností vytvářet asociaci mezi původně nesouvisejícími podněty, tzv. paměťovou vazbu. Tento paměťový proces lze testovat experimentálním Testem paměťové vazby (MBT; z angl. Memory Binding Test).

**Cíl:** Cílem naší studie bylo prozkoumat, zda se skupina starších jedinců bez kognitivního postižení s přítomností SKS liší ve výkonech v tradičních paměťových testech a v experimentálním testu MBT od osob bez těchto SKS.

**Materiál a metody:** 89 starších jedinců bez kognitivního postižení (věk:  $66,9 \pm 6,7$ ; vzdělání:  $16,4 \pm 2,8$ ; MMSE:  $29,1 \pm 1,1$ ) z České studie stárnutí mozku podstoupilo kompletní vyšetřovací protokol zahrnující MR zobrazení mozku, neurologické, laboratorní a neuropsychologické vyšetření, jehož součástí byl i Reyův paměťový test učení (RAVLT) a test Logická paměť I (LP I). Všichni účastníci byli také otestováni experimentálním testem MBT, jenž zahrnuje kontrolované ukládání 2 seznamů 16 slov za použití stejných významových kategorií. Vylučovací kritéria byla: demence, mírná kognitivní porucha, splyvavé cévní změny v bílé hmotě (Fazekas $>2$ ), těžká depresivní symptomatologie (skór v 15-položkové Geriatrické škále deprese $>10$ ), psychiatrické či neurologické onemocnění s možným vlivem na kognici v anamnéze. Skupina byla rozdělena dle subjektivního zhodnocení přítomnosti/absence (a) horší kognitivní výkonnosti ve srovnání s vrstevníky (VRST+/-) a (b) znepokojení nad kognitivními obtížemi (ZNEP+/-). Byla provedena analýza kovariance s kontrolou pro věk a vzdělání k prozkoumání meziskupinových rozdílů ve sledovaných proměnných.

**Výsledky:** Skupina VRST+ se nelišila od VRST- v žádném z paměťových testů. Skupina ZNEP+ se nelišila od ZNEP- ve výkonech v RAVLT a LP I, dosahovala však statisticky významně nižších výkonů v testu MBT měřícím paměťovou vazbu (všechna  $p < 0.013$ ).

**Závěr:** Narušení schopnosti tvorby paměťové vazby bylo zjištěno u jinak kognitivně nepostižených starších jedinců, kteří však byli znepokojeni svými subjektivně vnímanými obtížemi s kognicí a jsou tedy v riziku rozvoje klinických příznaků AN. Testování paměťové vazby se jeví jako nadějný směr neuropsychologického testování v preklinickém stadiu AN s možným screeningovým potenciálem.

**Podpora projektu:** GAUK č. 692818; AZV 1627611A.

## O17 VÝZNAM B LYMFOCYTŮ PRO PODPORU SPECIFICKÉ CD8+ T-BUNĚČNÉ IMUNITNÍ ODPOVĚDI U PACIENTŮ S NÁDORY HLAVY A KRKU

Hladíková K. (1,2), Koucký V. (1,3), Bouček J. (3), Laco J. (4), Grega M. (5), Hodek M. (6), Zábrodský M. (3), Ryška A. (4), Špišek R. (1), Fialová A. (1)

1 - SOTIO a.s., Praha; 2 - Ústav imunologie FN Motol Praha; 3 - Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku FN Motol; 4 - Fingerlandův ústav patologie FN Hradec Králové; 5 - Ústav Patologie a molekulární biologie FN Motol Praha; 6 - Klinika onkologie a radioterapie FN Hradec Králové

**Školitel:** prof. MUDr. Radek Špišek, Ph.D.

**Úvod:** Lidský papillomavirus (human papillomavirus, HPV) je jedním z nejvýznamnějších rizikových faktorů pro vznik orofaryngeálního karcinomu (oropharyngeal cancer, OPC). Pacienti s nádory vzniklými na podkladě této etiologie mají významně lepší prognózu onemocnění než pacienti, jejichž nádor byl indukován všeobecně známými rizikovými faktory, kouřením a konzumací alkoholu. Jednou z doposud neobjasněných příčin tohoto jevu může být právě přítomnost viru v nádorové tkáni, od které se odvíjí i charakter imunitní odpovědi. HPV-specifická imunitní odpověď má tedy pravděpodobně zásadní význam pro lepší odpověď HPV-pozitivních pacientů na konvenční léčbu. Ta je ale zejména u této indikace zatížena vysokou morbiditou, a proto je potřeba zaměřit se na nové možnosti léčby, které by mohly prodloužit dobu přežití a zkvalitnit průběh léčby samotné. Imunoterapie založená na aktivaci specifické T-buněčné protinádorové imunitní odpovědi u této indikace zatím bohužel u většiny pacientů neukazuje uspokojivé výsledky, zatímco role B lymfocytů infiltrujících do nádoru (TIL-Bs) zůstává neobjasněná a zdá se být podceňována.

**Cíl:** Cílem této práce byla komplexní analýza TIL-Bs infiltrujících do nádorového mikroprostředí OPSCC, zaměřující se na kvantitativní zastoupení TIL-Bs, jejich funkční fenotyp a schopnost interakce s dalšími populacemi imunitního infiltrátu.

**Materiál a metody:** Ve dvou nezávislých kohortách pacientů s OPC jsme pomocí retrospektivní imunohistochemické analýzy (IHC) hodnotili zastoupení vybraných populací imunitního infiltrátu v nádorovém mikroprostředí, konkrétně CD20+ TIL-Bs, CD8+ TILs a DC-LAMP+ dendritických buněk. Pomocí cytometrické analýzy jsme dále prospektivně hodnotili funkční fenotyp těchto buněk. Získaná data byla korelována s dostupnými klinickými parametry pacientů.

**Výsledky:** V rámci komplexní analýzy frekvence, distribuce a fenotypu TIL-Bs jsme pozorovali významnou asociaci mezi denzitou CD20+ TIL-Bs infiltrujících do nádoru a prognózou pacientů s OPC. Zásadní význam pro celkové přežití pacientů bylo dáno také množstvím interakcí mezi CD20+ TIL-Bs a CD8+ TILs. Frekvence TIL-Bs v nádorovém mikroprostředí dále pozitivně korelovala s aktivovaným fenotypem a funkční kapacitou těchto buněk.

**Závěr:** Z výsledků naší studie vyplývá, že prognóza pacientů s OPC je významně ovlivněna infiltrací TIL-Bs do nádorové tkáně, jejichž vysoce funkční fenotyp a schopnost interakce s CD8+ TILs umožňuje dlouhodobé přežívání CD8+ TILs, a pravděpodobně tak vede k dlouhotrvající protinádorové imunitní odpovědi.

**Podpora projektu:** GAUK 3442

## POSTERY

### Po1 THE UTILITY OF THE MAYO SCORE FOR PREDICTING THE YIELD OF GENETIC TESTING IN PATIENTS WITH HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

Bonaventura J. (1), Norambuena P. (2), Tomasov P. (1), Jindrová D. (1), Sedivá H. (1), Macek M. Jr. (2), Veselka J. (1)

1 - Department of Cardiology, Second Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic; 2 - Department of Biology and Medical Genetics, Second Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic

**Supervisor:** prof. MUDr. Josef Veselka, CSc., FESC, FSCAI, FICA

**Introduction:** Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a heterogeneous condition in both its genetic origin and phenotypic features. Genetic testing for HCM could provide an important clinical information for disease outcome and family screening, but the yield is variable. Mayo HCM Genotype Predictor score (Mayo Score) provides a pre-test probability of a positive HCM genetic test. In the original cohort of Mayo Score patients, only 9 HCM-associated myofilament genes were evaluated. Next Generation Sequencing (NGS) based genomic testing allows rapid analysis of a large number of genes.

**Aims:** The aim of this study was to validate the previously established and published Mayo Score in the national HCM cohort and assess the yield of genetic testing using NGS.

**Materials and Methods:** We included 336 consecutive unrelated patients (41% women, mean age 53±15 years) with clinical diagnosis of HCM in single tertiary cardiovascular centre. The DNA samples for NGS testing were obtained from 2005 to 2017. We performed NGS based genomic testing using a library kit comprising coding regions of 229 cardiac conditions-related genes with subsequent classification of identified variants according to the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) guidelines. NGS findings were correlated with Mayo Score based on clinical and echocardiographic variables (septal reverse curve morphology, age at diagnosis <45 years, maximum left ventricular wall thickness ≥20 mm, family history (FH) of HCM, FH of sudden cardiac death, hypertension). Total Mayo Score, ranging from 1 to 5 for each patient, was correlated with the yield of genetic testing.

**Results:** We identified 276 genetic variants in 57 different genes in 188 (56%) HCM patients. In 70 (21%) patients we found multiple genetic variants. Seventy two of these variants identified in 71 (21%) HCM patients were classified as pathogenic or likely pathogenic (class 4 and 5 according to ACMG guidelines). Two major genes with identified variants were myosin binding protein C (MYBPC3) and beta-myosin heavy chain (MYH7), with the dominant role of MYBPC3 (58%) in the group of pathogenic or likely pathogenic genetic variants. One patient with the highest Mayo Score of 5 had a pathogenic mutation (100% yield). Patients with Mayo Score 4 had pathogenic mutation in 71% cases. Patients with Mayo Score 2 or 3 had pathogenic mutation in 35 - 50% cases. The yield of genetic testing in patients with Mayo Score -1 to 1 was low (6 - 21%).

**Conclusions:** The overall yield of genetic testing using NGS to evaluate up to 229 genes was low. A large number of genetic variants in multiple genes, and the dominant role of the MYBPC3 gene, were identified. Only one fifth of variants were classified as pathogenic or likely pathogenic, however, when stringent ACMG and AMP guidelines were applied. The yield of genetic testing was consistently predicted with Mayo Score values.

**Support:** Supported by the Ministry of Health of the Czech Republic, grant No. 15-34904A.

## Po2 FUNKČNÁ CHARAKTERIZÁCIA ASTROCYTOV V PRIEBEHU STARNUTIA

Kolenicova D. (1,2), Eliasova B. (1), Tureckova J. (1), Kirdajova D. (1,2), Kriska J. (1,2), Valihrach L. (3), Kubista M. (3), Anderova M. (1,2)

1 - Oddělení buněčné neurofyzologie, Ústav experimentální medicíny, AV ČR, Praha; 2 - Oddělení neurověd, 2. Lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha; 3 - Laboratoř genové exprese, Biotechnologický ústav, AV ČR, Praha

**Školitel:** Ing. Miroslava Anděrová, CSc.

**Úvod:** Astrocyty sú gľiové bunky, ktoré plnia mnoho funkcií: slúžia k transportu metabolitov od a k neurónom, regulujú vychytávanie neuprenášačov a ich inaktiváciu, sú zodpovedné za vznik gliálnej jazvy v poranených častiach mozgu, a ako jediný bunkový typ v centrálnej nervovej sústave sú schopné ukladať glykogén. Ich najdôležitejšou úlohou je však udržiavanie homeostázy extracelulárneho priestoru, ktorá je nutná pre správne fungovanie nervového prenosu a života schopnosť buniek.

**Cíl:** Cieľom projektu bolo identifikovať zmeny, ktoré v astrocytoch prebiehajú počas starnutia z hľadiska génovej expresie a funkcie membránových transportných proteínov.

**Materiál a metódy:** Vo všetkých experimentoch boli použité transgénne GFAP/EGFP myši (vo veku 3, 9, 12 a 18 mesiacov). Objemové zmeny astrocytov boli merané na hipokampálnych mozgových rezoch, ktoré boli vystavené 20-minútovej aplikácii hypoosmotického stresu alebo zvýšenej koncentrácie draslíku ( $K^+$ ), s použitím metódy 3 dimenzionálnej (3D)-konfokálnej morfometrie. Tieto výsledky sme doplnili imunohistochemickou analýzou a kvantitatívnym PCR, ktoré boli uskutočnené na myšiach v rovnakom veku.

**Výsledky:** Počas aplikácie roztoku s vysokou koncentráciou  $K^+$  sme identifikovali výraznú zmenu v regulácii objemu: astrocyty z 3 a 12 mesačných zvierat zväčšili svoj objem o 55-65%, zatiaľ čo z 9 a 18 mesačných zvierat iba o 30-35%. Na základe predchádzajúcich štúdií, sme hypotetizovali, že rozdiel v objemových zmenách astrocytov, môže byť spôsobený zníženou schopnosťou vychytávať glutamát, pufrovať ióny  $K^+$  alebo regulovať objem prostredníctvom VRAC kanálov (z anglického volume regulated anion channels). Aby sme našu hypotézu potvrdili, aplikovali sme na mozgové rezy 3 inhibitory: TFB-TBOA (glutamátový a glutamát-aspartátový transportér), bumetanide ( $Na^+K^+Cl^-$  kotransportér) a DCPIB (VRAC kanály). Získané výsledky z 3D-konfokálnej morfometrie sme doplnili výsledkami z imunohistochemickej analýzy, v ktorej sme sa snažili kvantifikovať expresiu proteínov, ktoré boli cieľové pri aplikácii jednotlivých inhibítorov.

**Záver:** Naše výsledky naznačujú, že v priebehu starnutia dochádza v hipokampálnych astrocytoch k redistribúcii iónov a kanálov zodpovedných za udržiavanie iónovej homeostázy, z tela astrocytov do ich výbežkov. Získané výsledky by mohli prispieť k vývoju nových terapeutických prístupov zameraných na astrocyty.

**Podpora projektu:** Projekt podporili: Grantová Agentúra Karlovej Univerzity (GAUK 636316), Grantová Agentúra Českej republiky (GAČR p304/12/Go69, GAČR 13-02154S).

## Po3 MIKROSKOPICKÉ STRUKTURÁLNÍ ZMĚNY AORTÁLNÍ STĚNY U DĚTÍ S FALLOTOVOU TETRALOGIÍ V DOBĚ CHIRURGICKÉ REKONSTRUKCE

Fabián O. (1), Gebauer R. (2), Koblížek M. (1), Hornofová L. (1), Janoušek J. (2), Zámečník J. (1)

1 – Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN Motol, Praha; 2 – Dětské kardiocentrum 2. LF UK a FN Motol, Praha

**Školitel:** prof. MUDr. Josef Zámečník, Ph.D.

**Úvod:** Fallotova Tetralogie (ToF) představuje nejčastější cyanotickou vrozenou srdeční vadu. Pokrok na poli prenatalní diagnostiky i chirurgických korekčních technik podstatně zlepšil dlouhodobou prognózu a většina dětí s ToF se v dnešní době dožívá dospělého věku. Je tak kladen stále větší důraz na rozpoznání pozdních komplikací. Doposud však není jasné, zda jsou tyto komplikace nespecifickým odrazem dlouhotrvajících hemodynamických změn či jsou způsobeny vnitřními strukturálními abnormalitami aortální stěny (tzv. mediální degenerací).

**Cíl:** Cílem naší práce bylo: 1) posoudit mikroskopické strukturální alterace aortální stěny u pacientů s ToF v době chirurgické rekonstrukce; 2) porovnat tyto změny s nálezem na kadaverózních aortách u dětí, které zemřely na jiná onemocnění; 3) identifikovat specifické histopatologické změny asociované s ToF a 4) korelovat závažnost těchto změn s časem do operace, s věkem v době úmrtí a s hladinami saturací v období před operací.

**Materiál a metody:** Prospektivní studie zahrnovala dvě skupiny pacientů: 23 dětí s ToF a 16 nekroptických případů. Ode všech pacientů byl odebrán standardizovaný vzorek stěny ascendentní aorty, který byl vyšetřen mikroskopicky. Změny, představující jednotlivé komponenty mediální degenerace, byly hodnoceny semikvantitativně se stanovením jejich intenzity třístupňovým gradingem a zahrnovaly: fragmentaci, ztrátu, ztenčení a dezorganizaci elastických membrán; přítomnost kyselých mukosubstancí; alteraci hladké svaloviny; fibrotizaci; neovaskularizaci; kalcifikace a laminární mediální nekrózu. Následně byl stanoven celkový stupeň mediální degenerace aorty.

**Výsledky:** Nebyl nalezen rozdíl mezi oběma skupinami ve výskytu jednotlivých morfologických proměnných, nicméně byl prokázán rozdíl v zastoupení jednotlivých stupňů celkové mediální degenerace. Zatímco pacienti s ToF vykazovali uniformní mírné degenerativní změny, ve druhé skupině bylo zastoupeno spektrum změn od normálního nálezu až po středně významné změny. Přítomnost jednotlivých změn ani jejich závažnost nebyla asociována s časem do operace či věkem v době úmrtí ani hodnotami saturace v období před chirurgickým zákrokem.

**Závěr:** Jelikož naprostá většina pacientů s ToF vykazovala uniformní mírné degenerativní změny, mohl by nález středně závažných či závažných změn již v době operace sloužit jako prediktor případného rozvoje pozdních komplikací. Studie tak zdůrazňuje význam histopatologického hodnocení aortální stěny v době chirurgické rekonstrukce ToF.

Ohem J. (1), Zárubová K. (1), Hradský O. (1), Průša R. (2), Bukovská P. (2), Malíčková K. (3), Bronský J. (1)

1 - Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol Praha; 2 - Ústav lékařské chemie a klinické biochemie 2. LF UK a FN Motol Praha;  
3 - Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN Praha

**Školitel:** doc. MUDr. Jiří Bronský, Ph.D.

**Úvod:** Terapie anti-TNF preparáty je nejúčinnější terapií Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy. U dospělých pacientů se zdá, že jak nízké hladiny, tak přítomnost protilátek proti infliximabu (IFX a ATI) jsou asociovány s horším průběhem a větší aktivitou onemocnění a ATI predikují selhání terapie.

**Cíl:** 1. Zhodnotit, zda jsou sérové hladiny IFX a ATI během udržovací fáze terapie u dětských pacientů s Crohnovou chorobou asociované s laboratorní remisí onemocnění definovanou jako CRP pod 5 mg/l či s druhotnými ukazateli definovanými jako sedimentace erytrocytů menší nebo rovnou 20 mm/hod a hodnotou fekálního kalprotektinu menší nebo rovnou 100 µg/g,  
2. Identifikovat prediktivní faktory sérových hladin IFX pomocí metody multivariate mixed model,  
3. Stanovit sérovou hladinu IFX, která by byla s nejlepší senzitivitou a specificitou spojena s remisí onemocnění určenou nevhodnějším laboratorním ukazatelem této remise,  
4. Objasnit vzájemnou asociaci sérových hladin IFX a ATI u dětských pacientů s Crohnovou chorobou.

**Materiál a metody:** Prospektivně jsme odebírali krev, stolici a klinická data 65 pacientů (věk 10,5-15,1 let) s Crohnovou chorobou (CD) a to před aplikací dávky IFX. U těchto pacientů jsme měřili hladiny IFX a ATI a fekálního kalprotektinu (CPT). K určení prediktorů hladin IFX jsme použili mnohorozměrnou analýzu. Hladiny IFX a ATI byly měřeny metodou ELISA.

**Výsledky:** Nižší hladiny IFX byly asociovány s pozitivitou ATI (OR [odds ratio] 0,027, CI [konfidenční interval] 0,009–0,077). U pacientů s nižšími hladinami IFX byla nalezena vyšší hladina CRP, FW a fekálního kalprotektinu. Optimální kombinace specificity (0,5) a senzitivity (0,74) pro aktivitu onemocnění definovanou hladinou CRP pod 5mg/l byla stanovena jako hladina IFX 1,1 µg/ml a více. V modelu kde byla remise definována hladinou fekálního kalprotektinu 100 µg/g a méně byla optimální hladina IFX stanovena jako 3,5 µg/ml. V naší práci nebyla nalezena nezávislá asociace mezi remisí a ATI. Byla nalezena nezávislá asociace mezi hladinami IFX a hladinami sérového albuminu (OR 1,364, CI 1,169–1,593),  $p < 0,001$ .

**Závěr:** Co se týká asociace mezi hladinami IFX a ATI, a také asociace hladin IFX a aktivitou nemoci, je dětská populace podobná té dospělé. Hladina 1,1 µg/ml byla určena jako optimální cut off pro aktivitu nemoci definovanou pomocí hladin CRP. Tento soubor je jedním z největších dosud publikovaných pediatrických souborů.

**Podpora projektu:** Tato práce byla podpořena výzkumným grantem VZ FNM 64203/6001.

**Pos PŘENOS LIDSKÉHO STŘEVNÍHO MIKROBIOMU DO BEZMIKROBNÍCH NOD MYŠÍ ZPOMALUJE PROGRESI DIABETU MELLITU 1. TYPU BEZ OHLEDU NA RYCHLOST ÚBYTKU FUNKCE BETA-BUNĚK DÁRCE**

Neuman V. (1), Cinek O. (1), Funda D. P. (2), Hudcovic T. (2), Goliáš J. (2), Kramná L. (1), Petruželková L. (1), Průhová Š. (1), Šumník Z. (1)

1 – Univerzita Karlova v Praze, 2. Lékařská fakulta a FN v Motole, Pediatrická klinika, Praha, ČR; 2 – Akademie věd České republiky, Ústav mikrobiologie, Oddělení imunologie a gnotobiologie, Praha a Nový Hrádek, ČR

**Školitel:** prof. MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D.

**Úvod:** Diabetes mellitus 1. typu (T1D) je autoimunitní chronické onemocnění s dosud nejasnou etiologií. Pacienti jsou terapeuticky stále odsouzeni k vícečetným aplikacím inzulínu. Období remise, kdy dochází k přechodnému snížení dávky inzulínu je v léčbě T1D klinicky velmi významné a z jeho prodloužení by pacienti mohli velmi těžit.

**Cíl:** Naším cílem bylo zjistit, zda je schopnost některých pacientů s T1D zachovat si kapacitu beta-buněk po dlouhou dobu přenosná transplantací jejich mikrobiomu do bezmikrobních neobězních diabetických (NOD) myši.

**Materiál a metody:** U dětí s T1D ve věku 4 až 16 let byly provedeny testy smíšenou stravou 1 a 12 měsíců po manifestaci T1D a na základě hodnoty plochy pod křivkou (AUC) C-peptidu byla posouzena jejich zbytková kapacita beta-buněk. Pět z nich bylo následně vybráno pro transplantaci mikrobiomu, 2 s rychlým poklesem kapacity beta-buněk (>75% za 1 rok) a 3 s pomalým úbytkem (<25% za 1 rok). Jejich stolice byla upravena a následně transplantována do 15-25 bezmikrobních NOD myších samic. Jedna myší kolonie byla ponechána bezmikrobní a sloužila jako kontrolní. U myších kolonií byla následně sledována incidence diabetu a jejich stolice byla analyzována na složení mikrobiomu ve dvoutýdenních intervalech.

**Výsledky:** Myši byly schopné přijmout pouze část z lidských bakterií. Došlo k poklesu alfa diverzity ( $p < 10^{-5}$ ) a masivnímu nárůstu kmene *Bacteroidetes* na úkor poklesu kmene *Firmicutes*. Incidence diabetu byla signifikantně nižší u všech myších kolonií osídlených lidským mikrobiomem v porovnání s kontrolní bezmikrobní kolonií. Incidence diabetu se u myších kolonií osídlených mikrobiomem pacientů s rychlým či pomalým úbytkem kapacity beta-buněk nelišila, ale složení jejich mikrobiomu se velmi lišilo v četnosti určitých druhů (*Akkermansia muciniphila*, *Dysgonomonas* sp., *Bacteroides vulgatus/dorei*).

**Závěr:** Fenotyp pomalejší progresie ztráty kapacity beta-buněk je pravděpodobně transplantací mikrobiomu do NOD myši nepřenositelný. Tento výsledek může mít vliv na design nových intervenčních studií u lidí.

**Podpora projektu:** Podpořeno grantem AZV č. 16-27994A.

Tabery K. (1), Cerny M. (1), Stechova K. (2)

1 - Department of Neonatology with IRCU, Department of Obstetrics and Gynaecology, Second Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Motol University Hospital; 2 - Department of Internal Medicine, Second Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Motol University Hospital

**Supervisor:** prof. MUDr. Katerina Stechova, Ph.D.

**Introduction:** Continuous glucose monitoring (CGM) has been used in both real time (RT) and blinded settings in studies in preterm neonates and term neonates at risk of neonatal hypoglycemia. Results of CGM studies reported more low glucose levels found by CGM than hypoglycemias found by intermittent sampling, but clinical impact of these low glucose levels as well as their effect on the neurodevelopmental outcome is yet to be investigated.

**Aims:** The assesement of the use of RT-CGM as it is a possible screening tool in a clinical setting of a well baby nursery and the examination of babies' neurodevelopmental outcome at 24 months.

**Materials an Methods:** RT-CGM was used to screen for neonatal hypoglycemia in term infants of diabetic mothers. Sensor was inserted into infant's thigh within first two hours of life and used up to five days or until discharge. Low glucose (<2.5 mmol/l) level alarms were always verified by glucometer prior to treatment. CGM was calibrated 12 hourly in accord with manufacturers manual. The treatment of hypoglycemia was standard in accord with our guidelines. Psychomotor development was examined by the Bayley Scales of Infant development version III.

**Results:** RT-CGM recorded low glucose level in 56% (18 out of 32) of screened infants after 6th hour of life. Hypoglycemia (<2.5 mmol/l) was however confirmed only in 2 patients. There was no false negative CGM record. Two patients with true hypoglycemia ended up afterwards in NICU with severe neonatal hypoglycemia with glucose load over 12 mg/kg/min. Neurodevelopmental outcome in 24 months shows no delay compared to general population. Nevertheless there is a pattern of lower score in language area than in motor and cognitive area.

**Conclusions:** RT-CGM results should be always verified prior to treatment of hypoglycemia, but could be relied upon for the screening. RT-CGM screening seems to be safe from the neurodevelopmental point of view, we are aware of the limits of such a small sample size though.

Po7 **NATURAL HISTORY OF NON-SURGICAL COMPLETE ATRIOVENTRICULAR BLOCK IN CHILDREN AND PREDICTORS OF PACEMAKER IMPLANTATION**

Jicinsky M., Kovanda J., Kubus P., Janousek J.

Children's Heart Centre, Second Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic

**Supervisor:** prof. MUDr. Jan Janousek, Ph.D.

**Introduction:** Data on natural history of non-surgical complete atrioventricular block (CAVB) in children are scarce and criteria for pacemaker implantation (PM) are based on low level of evidence.

**Aims:** We aimed to evaluate natural course and predictors of PM in a nation-wide cohort of paediatric patients with CAVB.

**Materials and Methods:** All paediatric patients presenting between 1977 and 2016 with CAVB in absence of any but trivial structural heart disease, were retrospectively identified from the institutional database yielding 95 subjects (female 54, male 41) aged median 4.06 (IQR 0.10-10.34) years at first presentation. Patients were followed-up for median 0.80 (IQR 0.02-7.07) years providing a total of 347 patient-years available for analysis until PM or end of follow-up. Serial 24-hour Holter recordings and echocardiograms were reviewed to assess heart rate profiles, left ventricular (LV) size and shortening fraction. Absolute values and z-scores of healthy population were used for analysis. Predictors of PM performed >1 month after first presentation were evaluated using Cox PH model.

**Results:** Absolute minimum and mean 24-hour heart rates and maximum RR intervals had a non-linear correlation with age ( $p < 0.0001$  for all) with maximum progression of bradycardia during the first 2 years of life. Both LV end-diastolic diameter (median 1.49, IQR 0.27-2.67 z) and shortening fraction (median 36, IQR 31-43 %) at presentation were stable throughout follow-up. PM was performed in 64 patients (67.4 %) reaching published guidelines criteria. Probability of freedom from PM was 56.9/45.3/42.4/29.7 % at 1/3/5/10 years. Mean heart rate at presentation was the strongest predictor of PM (HR=0.939, CI 0.894-0.986,  $p=0.011$  per unit increase) regardless of presentation age. Patients presenting with a mean heart rate >58 BPM (>75 centile of the group) had high probability of freedom from PM within the subsequent 5 years (91.7 %) as opposed to rest of the group (41.2 %),  $p=0.012$ . Echocardiographic parameters did not predict PM.

**Conclusions:** Paediatric patients with CAVB show an age-dependent decrease in heart rates, stable degree of LV remodelling and preserved LV function. Need for PM can be predicted by the heart rate profile at presentation defining a low risk group and allowing for stratified follow-up.

**Support:** Supported by MH CZ – DRO, Motol University Hospital, Prague, Czech Republic 00064203.

Horváth M. (1), Horváthová V. (2), Hájek P. (1), Štěchovský C. (1), Honěk J. (1); Šenolt L. (2); Veselka J. (1)

1 - Kardiologická klinika 2. LF UK a FN Motol; 2 - Revmatologický ústav 1. LF UK

**Školitel:** doc. MUDr. Petr Hájek

**Úvod:** Časná detekce vulnerabilního aterosklerotického plátu (VP) pomocí vhodného biomarkeru může vést k brzkému rozpoznání rizika akutního koronárního syndromu. MikroRNA (miR) byly popsány jako biomarkery mnoha onemocnění včetně chorob kardiovaskulárního systému.

**Cíl:** Identifikace miR jako biomarkeru akutního infarktu myokardu s elevacemi ST úseků.

**Materiál a metody:** Celkem 60 pacientů bylo rozděleno v poměru 1:1:1. Studijní skupina s akutním infarktem myokardu s elevacemi ST úseků (STEMI: 20 pacientů; 66,1 let; 85% muži) byla porovnána se skupinou pacientů s negativním koronárním angiogramem (NK: 20 pacientů; 56,5 let; 55% muži) a s pacienty se stabilní ischemickou chorobou srdeční (ICHS: 20 pacientů; 65,2 let; 65% muži). Pro zjištění >2x odlišné exprese miR byl proveden skríning rozsáhlé sestavy miR (n= 760) v plazmě u 4 NK a u 4 pacientů se STEMI. Jako pozitivní kontroly byly zvoleny miR-146a, -145, -24 a -323p asociované s aterosklerózou či akutním koronárním syndromem. miR-208 a -499 asociované s nekrotizací myokardu byly použity jako kontroly časného odběru vzorků. Jako studijní miR byla vybrána významně deregulovaná miR-331, jejíž asociace s kardiovaskulárním syndromem dosud nebyla popsána. Uvedené miR byly validovány na celé kohortě.

**Výsledek:** Hladiny pozitivních kontrol byly deregulovány dle předpokladu. Kontrolní miR asociované s nekrotizací myokardu se neexprimovaly v žádné skupině. Studovaná miR-331 odlišovala skupinu STEMI od kontrolních skupin (STEMI vs. NK:  $p < 0,01$ ; STEMI vs. ICHS  $p < 0,05$ ). ROC analýza potvrdila vhodnost miR-331 jako biomarkeru (STEMI vs. NK: AUC= 0,790 [0,649 – 0,931],  $p = 0,002$ ; STEMI vs. ICHS: AUC= 0,773 [0,625 – 0,921],  $p = 0,003$ ).

**Závěr:** Výsledky této práce ukazují, že plazmatická miR-331 může přispět k diagnostice STEMI. Vzhledem k současně nízké hladině miR-208 a -499 by se mohlo jednat o vyplavení miR-331 z rupturovaného VP.

**Podpora projektu:** Výzkum byl podpořen výzkumného záměru MZ číslo 00064203/6007.

## Po9 VLIV DIABETU MELLITU 1. TYPU NA REPRODUKCI MUŽŮ - PŘEDBĚŽNÉ VÝSLEDKY

Hylmarová S. (1, 2), Štechová K. (1), Pavlínková G. (2), Paulasová P. (3), Macek M. (4), Kvapil M. (1)

1 - Interní klinika 2. LF UK a FNM; 2 - Laboratoř molekulární patogenetiky, Biotechnologický ústav AV ČR; 3 - Centrum reprodukční medicíny a genetiky FNM; 4 - Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FNM

**Školitel:** prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA.

**Úvod:** Diabetes mellitus 1. typu (DM1) je onemocnění vyskytující se obvykle již v mladém věku. DM negativně ovlivňuje reprodukční schopnosti žen, zdraví plodu a průběh těhotenství. U mužů je DM spojován s erektilní dysfunkcí, avšak vliv na další reprodukční funkce není dostatečně prozkoumán.

**Cíl:** Naše práce se soustředí na komplexní rozbor sexuálního a reprodukčního zdraví pacientů s DM1.

**Materiál a metody:** Do studie bylo zařazeno celkem 63 pacientů s DM1. Charakteristika souboru (uveden medián a rozpětí hodnot): věk 32 let (19 - 48), BMI 24.3 (18.1 - 36.9), délka trvání diabetu 16 let (0 - 44), glykovaný hemoglobin (HbA1c) 65 mmol/mol (38 - 121). Vyhodnocovali jsme pozdní komplikace diabetu a komorbiditu. Erektilní dysfunkce byla zjišťována dotazníkem IIEF-5, přítomnost deprese jsme hodnotili Beckovou škálou a kvalitu sexuálního života posuzoval dotazník SQOL(M). V séru byly stanoveny estradiol, prolaktin, testosteron, SHBG, LH, FSH a PSA. U pacientů souhlasících a schopných odběru (43) jsme vyšetřili spermioqram. Jako kontrolní skupinu jsme použili vzorky spermatu od 33 zdravých dobrovolníků, medián věku 32 let (21 - 47). Vzorky spermatu byly uchovány pro další analýzy.

**Výsledky:** Erektilní dysfunkce se dle IIEF-5 vyskytovala u 33% pacientů s DM1. Hodnota indexu erektilní funkce negativně korelovala s hodnotou HbA1c ( $r_s = -0.341$ ;  $N=61$ ;  $p=0.007$ ). Prevalence deprese dle Beckovy škály byla 22%. Pacienti s depresí měli nižší erektilní funkci dle IIEF-5 ( $U=380,5$   $N=59$   $p=0.022$ ) a vyšší HbA1c ( $U=147,0$   $N=59$   $p=0.023$ ). Pacienti, kteří měli HbA1c pod 65 mmol/mol měli více potomků ( $U=317,0$   $N=60$   $p=0.020$ ) a také měli lepší erektilní funkci ( $U=299,0$   $N=61$   $p=0.016$ ). Pacienti s patologickým spermioqramem měli signifikantně vyšší HbA1c ve srovnání s pacienty s fyziologickým spermioqramem ( $U=377,0$   $N=43$   $p=0.000$ ). Hodnota glykémie těsně před odběrem negativně korelovala s celkovým počtem spermií ( $r_s = -0.313$   $N=40$   $p=0.049$ ). Objem ejakulátu byl v diabetické skupině výrazně nižší než u kontrol ( $U=439,0$   $N=76$   $p=0.005$ ). Ve spermatu pacientů byl signifikantně vyšší počet kulatých buněk než u kontrol ( $U=453,0$   $N=76$   $p=0.007$ ).

**Závěr:** V našem souboru jsme prokázali odchylky v sexuálních a reprodukčních funkcích asociované s DM1. Objasnění patogenese těchto odchylek vyžaduje další výzkum. Předpokládáme, že další abnormality nalezneme při analýze vzorků spermatu na molekulární úrovni. Některé naše výsledky dokazují pozitivní vliv dobré kompenzace diabetu na reprodukční funkce pacientů s DM1.

**Podpora projektu:** Projekt č.15-30880A Agentury pro zdravotnický výzkum ČR.

## **P10 VLIV DLOUHODOBÉ HYPERGLYKÉMIE NA PŘÍPRAVU A FUNKCI TOLEROGENNÍCH DENDRITICKÝCH BUNĚK PRO TERAPII PACIENTŮ S DIABETEM I. TYPU**

Dáňová K. (1,2), Grohová A. (1,2), Strnadová P. (1), Funda D. P. (3), Šumník Z. (4), Lebl J. (4), Cinek O. (4), Průhová Š. (4), Koloušková S. (4), Obermannová B. (4), Petruželková L. (4), Šedivá A. (2), Fundová P. (3), Buschard K. (5), Špíšek R. (1,2), Palová-Jelínková L. (1,2)

1 - SOTIO a.s., Praha, Česká republika; 2 - Ústav imunologie, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha, Česká republika; 3 - Oddělení imunologie a gnotobiologie, Mikrobiologický ústav, Akademie věd České republiky v.v.i., Praha, Česká republika; 4 - Pediatrická klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha, Česká republika; 5 - The Bartholin Institute, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark

**Školitel:** RNDr. Lenka Palová-Jelínková, Ph.D.

**Úvod:** Tolerogenní dendritické buňky (DC) představují slibný terapeutický nástroj pro navození antigenně specifické tolerance u pacientů s autoimunitními onemocněními, jako je diabetes mellitus 1. typu (DM1). DM1 vzniká v důsledku autoimunitního zničení  $\beta$  buněk slinivky břišní, což u pacientů vede k hyperglykémii, která následně významně ovlivňuje buňky imunitního systému.

**Cíl:** Cílem projektu bylo určit, jak hladina dlouhodobé glykémie (vyjádřená hodnotou glykovaného hemoglobinu, HbA<sub>1c</sub>) ovlivňuje možnost přípravy terapie založené na autologních tolerogenních DC u pacientů s DM1. Hodnocen byl vliv jak na fenotyp tolerogenních DC, tak na jejich funkci in vitro.

**Materiál a metody:** Tolerogenní DC byly připraveny z monocytů pomocí dexamethasonu a vitamínu D<sub>2</sub> od 31 pacientů s uspokojivou kompenzací DM1 (HbA<sub>1c</sub> < 7,5%) a od 60 pacientů s neuspokojivou kompenzací DM1 (HbA<sub>1c</sub> > 7,5%). Jako kontrola sloužily konvenčně připravené DC bez tolerogenních faktorů. U DC jsme pomocí průtokové cytometrie analyzovali fenotyp a pomocí multiplexové analýzy produkci cytokinů. Tolerogenní DC pulzované diabetogenním antigenem GAD65 (glutamat dekarboxyláza) byly následně kultivovány s autologními T buňkami, u kterých jsme pomocí průtokové cytometrie a multiplexové analýzy stanovili jejich proliferační aktivitu, produkci cytokinů a expresi vybraných znaků.

**Výsledky:** Ačkoli u obou skupin pacientů vykazovaly tolerogenní DC regulační fenotyp, u pacientů s uspokojivou kompenzací DM1 byla detekována vyšší povrchová exprese tolerogenních znaků IL-T<sub>3</sub> a PD-L1 než u pacientů s neuspokojivou kompenzací DM1. Navíc u pacientů s uspokojivou kompenzací tolerogenní DC byly schopné navodit nižší Th1/Th17 odpověď, indukovat stabilní antigenně specifickou T buněčnou neodpovídavost a také byly schopné utlumit imunitní odpověď vyvolanou imunogenními DC. V neposlední řadě tolerogenní DC u pacientů s uspokojivou kompenzací DM1 indukovaly diferenciaci FoxP<sub>3</sub> pozitivních regulačních T buněk s vyšší supresivní aktivitou než měly regulační T buňky indukované u pacientů s neuspokojivou kompenzací DM1. Na příkladu dvou pacientů jsme zároveň ukázali, že zlepšení kompenzace DM1 vede k obnovení regulačních schopností tolerogenních DC.

**Závěr:** Získaná data představují důležitý přínos pro nastavení parametrů případných klinických studií zaměřených na DM1. Výsledky práce byly publikovány v časopise The Journal of Immunology (IF=4.985).

**Podpora projektu:** Projekt byl podpořen Grantovou agenturou Univerzity Karlovy v Praze, GAUK 132215.

## P11 MASTOID FORAMEN VARIABILITY AND ITS CLINICAL IMPLICATIONS IN NEUROSURGERY

Riemer R. (1), Hampl M. (2), Kikalova K. (3), Halaj M. (2), Nanka O. (4), Kachlik D. (1)

1 - Department of Anatomy, Second Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic; 2 - Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc and University Hospital Olomouc, Czech Republic; 3 - Department of Anatomy, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc, Czech Republic; 4 - Institute of Anatomy, First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

### Pregraduate student

**Supervisor:** prof. MUDr. David Kachlik, Ph.D.

**Introduction:** Mastoid emissary vein is a venous communication between intracranial and extracranial venous system. It is important from the neurosurgical point of view, because it is located in variable number in the area of the occipitomastoid suture of the skull and it can become a source of significant bleeding in surgical approaches through the mastoid process, especially in retrosigmoid craniotomy, which is used for approaches to pathologies localized in the cerebellopontine angle. Ideal imaging method for diagnosis of these neglected structures when planning a surgical approach is high-resolution computed tomography.

**Aims:** The aim of this work was to provide detailed morphological information about the often variable mastoid foramen serving as a conduit for the mastoid emissary vein.

**Materials and Methods:** We studied a group of 295 skulls obtained from collections of five anatomy departments and the National Museum. Both quantitative and qualitative parameters of the mastoid foramen were evaluated depending on side of appearance and gender. Individual distances of the mastoid foramen from clearly defined surface landmarks (asterion, apex of mastoid process, foramen magnum) and other anatomical structures closely related to this issue (width of groove for sigmoid sinus, diameters of internal and external openings of mastoid foramen) were statistically processed.

**Results:** The most frequently represented type of the mastoid foramen had two external openings (type II by Louis – 41.2%), the second most frequent type had one external opening (type I – 26.9%) and the third had three openings (type III – 21.7%). The other types (with more or no foramina) had a significantly lower incidence. The differences between right and left sides were not statistically significant.

In contrast to this, statistically significant gender differences were proven: in men there was a higher number of openings on the right side and in qualitative parameters the type III and IV predominated, whereas in women the types I and II were more frequent.

In men, greater distances from the mastoid foramen were observed when evaluating qualitative parameters for defined surface landmarks. Mean size of the external opening diameter was 1.3 mm, however several openings measured up to 7 mm.

**Conclusions:** The mapped anatomical variability unique for the current Central European population serves as a base for evaluating pre-operative using imaging examination to plan successful treatment of pathological structures in the posterior cranial fossa.

**Support:** PROGRES Q37.

**P12 NK CELLS AND T CELLS INFILTRATING THE RENAL CELL CARCINOMA (RCC) DISPLAY DIFFERENT CYTOTOXIC/MIGRATORY PHENOTYPES BASED ON THE MICROENVIRONMENTAL COMPARTMENT AND ARE UPREGULATED IN THE PERITUMORAL TISSUE OF RCC**

Strizova Z. (1), Taborska P. (1), Stakheev D. (1), Partlova S. (1), Havlova K. (2), Vesely S. (2), Bartunkova J. (1), Smrz D. (1)

1 - Institute of Immunology, Charles University, Second Faculty of Medicine and Motol University Hospital, Czech Republic;

2 - Department of Urology, Charles University, Second Faculty of Medicine and Motol University Hospital, Czech Republic

**Supervisor:** RNDr. Smrz Daniel, Ph.D.

**Introduction:** A number of therapeutic strategies are currently tested in clinical trials in patients with renal cell carcinoma (RCC). However, many of those strategies have considerable toxicities and low efficacy, especially in late stages of the disease. Adoptive cell immunotherapy (ACI) that uses ex vivo expanded tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) is a promising approach in treatment of various cancers. However, TILs are highly heterogeneous and defining TIL populations with potent cytotoxic and migratory activities within the tumor microenvironment is needed.

**Aims:** With the aim to evaluate the anti-cancer activity of tumor infiltrating NK and T-cells in renal carcinoma we measured the expression of death receptor ligands, belonging to the TNF family - TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL, CD253) and Fas ligand (CD178) on the cells infiltrating the tumor, peritumoral tissue and adjacent healthy renal tissue. The ability of these cells to migrate within the tumor and adjacent milieu was evaluated by the expression of platelet endothelial cell adhesion molecule (CD31).

**Materials and Methods:** 20 patients who underwent radical nephrectomy were included into the study. 60 tissue samples were obtained from the kidney, the tumor and peritumoral tissue, sliced and enzymatically dissociated to single cell suspension. The cells were then stained and analyzed by Flow Cytometry FACS Aria. Our findings were next correlated with clinical and histopathological data.

**Results:** The proportions of T cells positive for FasL and PECAM-1 were lower in the tumor and the adjacent healthy renal tissue than in the peritumoral tissue ( $P=0.002$ ). A tendency to a higher infiltration with migratory T cells expressing CD31+CD178+ was observed in low grade tumors (grade 2) rather than in the poorly differentiated high grade tumors (grade 3). TRAIL was expressed poorly on tumor infiltrating NK cells and T cells as compared to those infiltrating peritumoral and healthy renal tissue.

**Conclusions:** Our results show that NK cells and T cells display different phenotypes based on the tumor grade and the microenvironmental compartment.

**Support:** Research in the authors' laboratories was supported by funding of the Charles University - project GA UK No. 364218 and PRIMUS/MED/12, by the funding of the Ministry of Health, Czech Republic - project AZV 16-28135A and the conceptual development fund of research organization University Hospital Motol, Prague, Czech Republic 00064203.

Kunc V. (1), Fábik J. (1, 2, 3), Kubičková B. (1), Kachlík D. (1,4)

1 - Ústav Anatomie 2. LF UK; 2 - Oddělení vývojové biologie, Ústav experimentální medicíny AV, Praha; 3 - Katedra buněčné biologie, PFF UK; 4 - Katedra zdravotnických studií, Vysoká škola polytechnická, Jihlava

#### Pregraduální student

**Školitel:** prof. MUDr. David Kachlík, Ph.D.

**Úvod:** Fossa vermiana (FV) je drobná deprese na dolní části crista occipitalis interna (COI) sousedící s foramen magnum. Její etiologie je stále nejasného původu a prevalence v různých populacích je udávána od 4 % do 80 %. V současné literatuře zároveň zcela chybí definice normy, která je komplikovaná i vzhledem k velkému množství užitých termínů, které jsou často přiřazovány k odlišným strukturám, nebo vnímány jako synonyma. FV byla dříve rozdělena dle Kale na tři typy: typ I (trojúhelníkový tvar), typ II (kosočtvercový tvar) a typ III (nepravidelný tvar).

**Cíl:** Od popsání FV italským anatomem Cesarem Lombroso uběhlo už přes 140 let a FV byla předmětem zájmu jen několika studií. Stále tedy zůstává řada nejasností: chybějící definice normy, nejasné názvosloví a klasifikace, vztah ke Arnold-Chiariho malformaci mozečku.

**Materiál a metody:** Zhodnotili jsme 1042 lebek (811 intaktních za pomoci zubařského zrcátka a 231 s odstraněnou klenbou). Výsledky byly rozděleny na základě klasifikace dle Kale a naší nové klasifikace. Morfometrické parametry (šířka a výška) byly měřeny u 91 lebek s odstraněnou klenbou pomocí digitálního posuvného měřidla, vždy od vnitřních okrajů jamky.

**Výsledky:** Nejčastěji se objevovala norma s trojúhelníkovým zakončením COI bez deprese v 710 případech (68,14%), typ I byl v 264 případech (25,34%) a typ II v 45 případech (4,34%). Průměrná výška obou typů byla 17,2 mm, průměrná šířka byla 21,7 mm.

**Závěr:** Norma byla definována jako COI s trojúhelníkovou vyvýšeninou bez centrální deprese (eminentia triangularis). Byla stanovena prevalence ve středoevropské populaci a zároveň vyvráceny některé nejasnosti týkající se především chybného názvosloví předešlých studií, která neobsahují literaturu starší než z roku 1990, v níž jsou tyto termíny definovány. Na základě našich měření jsme definovali novou klasifikaci zakládající se na morfologii COI, která si klade za cíl minimalizovat počet nejasných měření a zároveň ji lze převést na klasifikaci dle Kaleho, a tím i srovnat výsledky s předešlými pracemi. Typ I definujeme jako FV ohraničenou pomocí rozštěpené COI. V případech, že se úroveň štěpení nachází v průběhu COI, jedná se o typ IA, pokud je COI rozštěpena už od svého začátku u COI, pak se jedná o typ IB. Typ II definujeme jako FV nacházející se uvnitř COI, ta se tedy nejdříve rozštěpí a následně opět spojí, čímž ohraničuje i dolní okraj FV. Typ II je také rozdělen na typ IIA a typ IIB v závislosti na výši umístění FV. V neposlední řadě jsme naznačili možnou souvislost s Arnold-Chiariho malformací.

**P14 PREDIKCE PRŮBĚHU RAMUS RECURRENS NERVI MEDIANI NA ZÁKLADĚ PALMÁRNÍCH OHYBOVÝCH RÝH. JE TO MOŽNÉ?**

Kunc V. (1), Štulpa M. (1), Feigl G. (2), Kachlík D. (1,3)

1 - Ústav anatomie 2. LF UK; 2 - Insitute of Anatomy, Medical University Graz; 3 - Katedra zdravotnických studií, Vysoká škola polytechnická, Jihlava

**Pregraduální student**

**Školitel:** prof. MUDr. David Kachlík, Ph.D.

**Úvod:** Variabilní průběh ramus recurrens nervi mediani (RR) je predispozicí k jeho poranění při přetínání retinaculum musculorum flexorum při řešení syndromu karpálního tunelu. Při jeho poranění zpravidla dochází ke ztrátě funkce palce zapříčiněné přerušením inervace m. opponens pollicis, m. abductor pollicis brevis a caput superficiale m. flexoris pollicis brevis. Vzhledem k primárně motorické funkci bývá RR často označován také jako „ramus motoricus“. Ohrožen nejčastěji bývá zejména typ II dle Poiselovy klasifikace, který je definován jako subligamentózní průběh RR vůči retinaculum musculorum flexorum. Bylo prokázáno, že typ II bývá doprovázen hypertrofií svalů thenaru, který některými chirurgy bývá považován za synonymum k ulnárnímu průběhu proximální transverzální ohybové rýhy dlaně.

**Cíl:** Zjistit vliv hypertrofie thenaru a průběhu RR na rozložení palmárních rýh. Je možné je použít k orientaci a volbě správného operačního přístupu?

**Materiál a metody:** Během anatomických cvičení na ústavu anatomie univerzity ve Štýrském Hradci bylo vypitváno 28 končetin fixovaných Thielovou metodou a následně byl testován vztah RR a musculus palmaris longus k průběhu palmárních ohybových rýh.

**Výsledky:** Nalezli jsme 16 případů RR (57,14 %) typu I, 6 případů RR (21,43 %) typu II a 6 případů RR (21,43 %) typu III dle Poiselovy klasifikace. Vztah mezi proximální zápěstní rýhou a radiální podélnou rýhou byl v 17 případech (60,71 %) typu A, v 9 případech (32,14 %) typu B a ve 2 případech (7,14 %) typu C. Typ A byl přítomen s RR typu I ve 13 případech, s RR typu II ve 3 případech a s RR typu III v 1 případě. Typ B byl přítomen s RR všech typů ve 3 případech. Typ C byl přítomen pouze s RR typu II ve 2 případech.

**Závěr:** Na základě průběhu palmárních ohybových rýh bohužel není možné určit průběh RR s dostatečnou přesností, aby šlo na jejich podkladě volit rozdílné operační přístupy.

**P15 THE ACCURACY OF A HOME PERFORMED FAECAL CALPROTECTIN TEST IN PAEDIATRIC PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE**

Lerchova T. (1), Hradsky O. (1), Copova I. (1), Potuznikova K. (1), Gonsorcikova L. (1), Bronsky J. (1)

1 - Department of Paediatrics, Second Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic

**Supervisor:** doc. MUDr. Ondrej Hradsky, Ph.D.

**Introduction:** Owing to the invasiveness of endoscopy, which remains the gold standard for mucosal healing evaluation, the use of biomarkers, especially faecal calprotectin (FC), has become standard for remission assessment.

**Aims:** This study aimed to compare the accuracy for detection of endoscopic activity using a recently developed FC home test using a smartphone application (FC-IBDoc) against standard enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

**Materials and Methods:** In all, 102 consecutive observations (89 participants) were included in prospective observational study. FC-IBDoc was performed in parallel with FC-ELISA in paediatric patients with inflammatory bowel disease (IBD) indicated for endoscopic evaluation. Both tests were performed by trained staff. Mucosal healing was defined using endoscopic scores, Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (CD)  $\leq 2$  in patients with CD (n=44), Ulcerative colitis (UC) Endoscopic Index of Severity  $\leq 4$  in patients with UC (n=27) and Rutgeert's score i0 and i1 without colon involvement in patients with CD after ileocaecal resection (n=19).

**Results:** Out of 102 endoscopic findings 23 were assessed as mucosal healing. We found an association of the mucosal healing scores of the entire group both with FC-ELISA (p=0.002) and FC-IBDoc (p=0.001). The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) for FC-ELISA was 0.883 (95% CI 0.807–0.960), with optimal cut-off at 136.5  $\mu\text{g/g}$ . The AUC for FC-IBDoc was 0.792 (95% CI 0.688–0.895) with optimal cut-off at 48  $\mu\text{g/g}$ . The FC-ELISA was more accurate than FC-IBDoc when tested by a Delong test (p=0.023).

**Conclusions:** Standard FC-ELISA for FC evaluation is more reliable predictor of mucosal healing than the FC-IBDoc in paediatric IBD patients. The cut-off values for both tests were highly incongruous.

**Support:** This work was supported by the Grant Agency of Charles University in Prague, [grant numbers 364617, 246216] and by Ministry of Health, Czech Republic – conceptual development of research organization, Motol University Hospital, Prague, Czech Republic [00064203].

## P16 VLIV IMMUNONUTRICE NA OXIDAČNÍ STRES A PARAMETRY ZÁNĚTU U PACIENTŮ S CYSTICKOU FIBRÓZOU

Hloch O. (1), Charvát J. (1), Fila L. (2), Havlín J. (3)

1 - Interní klinika 2. LF UK a FNM; 2 - Pneumologická klinika 2. LF UK a FNM; 3 - 3. Chirurgická klinika 1. LF UK a FNM

**Školitel:** prof. MUDr. Charvát Jiří, CSc.

**Úvod:** Cystická fibróza je onemocnění spojené se závažnou dysfunkcí respiračního a gastrointestinálního systému. Její léčba by měla zabránit nejen zhoršení respiračních funkcí, ale také vzniku podvýživy. Významná část pacientů s cystickou fibrózou vyžaduje umělou nutriční podporu, protože podvýživa je spojena s častějšími komplikacemi a zvýšenou mortalitou. Pozitivní vliv imunonutrice je znám u pacientů podstupujících chirurgický výkon a u onkologicky nemocných, u pacientů s cystickou fibrózou však tento efekt nebyl doposud zkoumán.

**Cíl:** Cílem práce bylo posoudit vliv imunonutrice na parametry oxidačního stresu a zánětu u pacientů s cystickou fibrózou.

**Materiál a metody:** Studie probíhala v letech 2014-2015 na Interní a Plicní klinice 2. LF UK a FNM. Zařazeni byli pacienti starší 18let užívající nutriční podporu ve formě sippingu (Nutridrink, Nutricia Co., Amsterdam, Netherland) po dobu alespoň 1 roku. Vstupně byl hodnocen malonyldialdehyd (MDA) jako ukazatel oxidačního stresu, hsCRP, SAA (serum anuloid A), interleukin 1 a 6 a imunoglobuliny IgA, IgG a IgM jako ukazatele zánětu. Následujících 8 týdnů užívali pacienti imunonutrici Impact (Nestlé Co., Vevey, Switzerland) a byli znovu vyšetřeni uvedené parametry. Ve třetí fázi se vrátili ke svému původnímu preparátu na dobu 8 týdnů se závěrečnými odběry.

**Výsledky:** Ve studii bylo 30 pacientů s CF, 22 mužů a 8 žen. Průměrný věk byl 24,7±3,6 roků. Po užívání imunonutrice jsme zaznamenali statisticky významný vzestup MDA a pokles SAA. Po změně na standardní sipping se uvedené parametry vrátily do původních hodnot.

**Závěr:** Aplikace imunonutrice může zlepšit imunitní odpověď u chronicky malnutričních a imunokompromitovaných nemocných. Statisticky významný pokles SAA je důsledkem takového efektu imunonutrice. Zvýšení MDA jako parametru oxidačního stresu je důsledkem inkorporace substrátů imunitního systému u malnutričních pacientů, které je spojeno s vyšším tkáňovým poškozením.

Limitací studie byla velikost souboru a nerandomizace. Jedná se však o pilotní studii, která přináší cenné informace k další randomizované práci s větším počtem pacientů.

**Podpora projektu:** Studie byla podpořena grantem MZ ČR – RVO, FN v Motole 00064203

**Tabulka 1:** Změny zánětlivých parametrů ve vztahu ke změně typu výživy

|               | Nutridrink | Impact    | Návrat k Nutridrinku | p     |
|---------------|------------|-----------|----------------------|-------|
| MDA (umol/L)  | 0.66±0.24  | 0.96±0.30 | 0.77±0.27            | <0.01 |
| SAA (mg/L)    | 26.1±16.5  | 18.1±7.1  | 21.2±11.9            | 0.014 |
| CRP (mg/L)    | 13.7±24.1  | 17.7±21.1 | 24.7±42.8            | NS    |
| IL-6 (mmol/L) | 8.4±11.9   | 6.1±7.7   | 7.5±9.2              | NS    |
| IL-1 (mmol/L) | 10.3±6.6   | 11.5±8.3  | 9.1±4.9              | NS    |
| IgM (g/L)     | 1.7±0.7    | 1.6±0.7   | 1.8±0.8              | NS    |
| IgA (g/L)     | 3.5±1.8    | 3.5±1.8   | 3.7±1.9              | NS    |
| IgG (g/L)     | 16.1±4.1   | 16.0±4.5  | 16.6±3.8             | NS    |

MDA= malonyldialdehyd

SAA= serový amyloid A

CRP= C-reaktivní protein

p = změna mezi Nutridrinkem a Impactem na začátku a po 8 týdnech užívání imunonutrice

**P17 LONG-TERM CHANGES AFTER CAROTID STENTING ASSESSED BY INTRAVASCULAR ULTRASOUND AND NEAR-INFRARED SPECTROSCOPY**

Stechovsky C. (1), Hajek P. (1), Horvath M. (1), Veselka J. (1)

1 - Charles University of Prague , Cardiology, Second Faculty of Medicine, Motol University Hospital, Prague, Czech Republic

**Supervisor:** doc. MUDr. Petr Hajek, Ph.D.

**Introduction:** Long-term effect of carotid stenting (CAS) on the stabilization of the plaque is not well described. The interaction among the late stent expansion, neointimal hyperplasia, and lipid core might explain stabilization of the plaque and low long-term incidence of stroke after CAS.

**Aims:** To assess long-term change in the lipid signal, stent, and luminal dimensions and restenosis after CAS with the multimodality intravascular ultrasound (IVUS) and near-infrared spectroscopy (NIRS) imaging.

**Materials and Methods:** We performed follow-up NIRS-IVUS imaging in patients who underwent CAS at our institution. Of the 112 patients (120 carotid arteries) who had NIRS-IVUS during CAS, 96 were alive at the time of the study, and 52 (58 carotid arteries) agreed to participate on the study. The lipid signal of the stented segment was calculated from the NIRS-derived chemogram (a spectroscopic map) as the lipid core burden index (LCBI, a dimensionless number from 0 to 1000). Volumetric calculations were performed using dedicated software with the automated lumen and stent detection and manual corrections. Median time from CAS to the follow-up examination was 31 months (range 5-56).

**Results:** The mean ( $\pm$  SD) LCBI significantly decreased from  $32 \pm 56$  to  $17 \pm 27$  ( $p=0,002$ ). The mean stent volume significantly increased from  $717 \pm 302$  mm<sup>3</sup> to  $1019 \pm 429$  mm<sup>3</sup> ( $p<0,001$ ) with mean stent expansion  $43 \pm 24\%$ . The mean luminal volume increased from  $717 \pm 302$  mm<sup>3</sup> to  $760 \pm 359$  mm<sup>3</sup> ( $p=0,025$ ) due to the mean in-stent restenosis (ISR)  $26 \pm 15\%$  of the stent volume. Significant increase in the mean minimal stent area (MSA) (from  $11,1 \pm 3,0$  mm<sup>2</sup> to  $15,0 \pm 3,5$  mm<sup>2</sup>,  $p<0,001$ ) was not observed in the minimal luminal area (MLA) (from  $11,1 \pm 3,0$  mm<sup>2</sup> to  $11,4 \pm 4,4$  mm<sup>2</sup>,  $p=0,098$ ) due to the ISR. Significant restenosis (reduction of MLA  $> 50\%$  from baseline) was present in 7 stents.

**Conclusions:** During nearly three years of the follow-up after CAS the lipid signal decreased suggesting stabilization of the plaque. Significant late stent expansion was balanced with substantial neointimal hyperplasia therefore the late luminal gain was only modest in volume and nonsignificant at the site of MLA. There was a major variability in the rate of the late stent expansion and restenosis.

Mahmood Z. (1), Bae M. (1)

1 - Second Faculty of Medicine, Radiology, Motal University Hospital

**Pregraduate student**

**Supervisor:** doc. MUDr. Jiri Lisy

**Introduction:** Vestibular schwannomas (VS) are tumors of the myelin-producing Schwann cells of the 8th cranial nerve and account for approximately 8 percent of intracranial tumors in adults.

**Aims:** Our aim was to see if volumetric analysis could be used to predict the future growth of VS. We proposed that measuring the tumor volume over time, instead of just recording the linear measurements, we may be able to predict how the tumor will continue to behave in the future, and that this would provide significant prognostic and treatment value.

**Materials and Methods:** Of the 138 patients initially sampled we excluded 57 due to the following reasons: 8 had cysts; 4 were hemangiomas; 2 had a tumor from the facial nerve; 3 had a meningioma; 1 had a cholesterol granuloma; 39 had either a non-identifiable lesion or were lost during the follow-up. The remaining 81 patients were confirmed with a VS. These were then radiologically staged as the following: 20 in stage I; 27 in stage II; 27 in stage III; 7 in stage IV.

We also recorded the treatment modality for the patients with a confirmed VS. 32 were treated surgically and 13 were treated with a Laser Gamma Knife (LGK). Of the 13 treated with LGK however, 2 were subsequently reclassified as cysts. We measured the average growth from the first confirmed diagnosis of VS to either the final recorded measurement or until the point they underwent surgery or LGK.

**Results:** Of 20 patients in stage I, 9 had their tumor progress. 8 progressed and regressed in different years or showed little change, and 3 regressed. There were 27 patients in stage II. From these 11 had tumor progression, 10 stayed nearly the same, and 6 regressed. There was a further 27 patients in stage III. 9 of these progressed, 13 remained near their original level, and 5 regressed. Finally there were only 7 patients in stage IV and they all showed disease progression.

**Conclusions:** Overall 60% of the measured patient's tumor increased in size and 40% decreased in size. There was no association between the growth rate of the tumor and the stage. There was no correlation between the volume changes and the progression or regression of the tumor. Therefore we conclude that volume analysis should not be employed in prognosticating the future growth of VS. However as the tumors sometimes grew substantially it is important to continue doing therefor regular yearly MRI controls when following the "watchful waiting" observation protocol.

**P19 A GIRL WITH AN INHERITED CENTRAL DELETION 22Q11.21 RESULTING IN DIGEORGE SYNDROME WITHOUT TYPICAL CONGENITAL ANOMALIES**

Rasplickova T. (1), Schwarz M. (1), Zunova H. (1), Novotna D. (1), Macek M. jr. (1), Krebsova A. (2)

1 - Department of Biology and Medical Genetics, Charles University Second Faculty of Medicine and University Hospital Motol, Prague, Czech Republic; 2 - Department of Cardiology, Institute of Clinical and Experimental Medicine; Prague, Czech Republic

**Supervisor:** MUDr. Alice Krebsová, Ph.D.

**Introduction:** Central deletions 22q11.21 are quite rare, only limited numbers of individuals have been reported. Deletions are nested at the distal end of the most common ~3 Mb region resulting in DiGeorge (DGS)/velocardiofacial syndrome but do not contain the DGS critical genes HIRA or TBX1. These "atypical" deletions exhibit a highly variable clinical phenotype. They are challenging to recognize, share many features with the "typical" DGS and show high level of inheritance.

**Aims:** Here we present a 9-year old girl referred to genetic counselling for inflammatory bowel disease and short stature.

**Materials and Methods:** Genomic DNA was isolated from peripheral blood and chromosomal microarray analysis was performed. Microarrays and reagents were used from Agilent technologies as well as the software for interpretation CNVs. The reference databases were used for evaluation of detected variants.

**Results:** Array CGH analysis was performed and identified a deletion at 22q11.21 region located between low copy repeats blocks LCR22-B and LCR22-D, spanning 35 genes including CRKL. Neither TBX1 nor HIRA were deleted. This same microdeletion was detected in apparently phenotypically normal father who has a history of recurrent infections and basalionomas.

**Conclusions:** Patients with DGS may not be severely affected. Sometimes it is hard to recognize their phenotype. Clinical features of DGS are in general milder in related family members than in de novo cases. Affected parents can demonstrate extremely mild phenotype or no features at all. Due to mild demonstration of clinical features numbers of affected individuals remain undiagnosed.

**Support:** MZ 0064203, NF-CZ11-PDP-3-003-2014 and AZV 17-29423A.

**P20 NEONATAL AND ADULT NEURAL STEM/PROGENITOR CELLS RESPOND TO THE ALTERATIONS IN THE CANONICAL WNT SIGNALING PATHWAY DIFFERENTLY**

Kriska J. (1,2), Knotek T. (1,2), Kirdajova D. (1,2), Janeckova L. (3), Kolenicova D. (1,2), Vojtechova M. (3), Butenko O. (1), Dzamba D. (1), Honsa P. (1), Nahacka Z. (3), Andera L. (3), Korinek V. (3), Anderova M. (1,2)

1 - Institute of Experimental Medicine, Academy of Sciences of the Czech Republic, Prague; 2 - Second Faculty of Medicine, Charles University, Prague; 3 - Institute of Molecular Genetics, Academy of Sciences of the Czech Republic, Prague

**Supervisor:** Ing. Miroslava Anderova, CSc.

**Introduction:** Stroke is the third most common cause of death in Europe, while ischemic stroke represents more than 75% of all cases. Additionally, the canonical Wnt signaling pathway has a potential for altering the fate of neural stem/progenitor cells, naturally residing in the adult brain, and thus ameliorating the negative effects of ischemic brain injury.

**Aims:** However, the extent of these alterations in the differentiation potential of progenitor cells has not been fully explored.

**Materials and Methods:** For this reason, we employed middle cerebral artery occlusion as a means of inducing focal ischemic brain injury, transgenic mice as a tool for manipulating the canonical Wnt signaling pathway, and a series of experimental methods to assess the changes in the differentiation potential of neural stem/progenitor cells cultivated in vitro.

**Results:** At the beginning of our experiments, we investigated our animal models using neonatal mice, and identified three distinct cell types – astrocytes, bona fide precursor cells, and neuron-like cells. We also found out that in our neonatal cultures, Wnt signaling promoted neurogenesis at the expense of gliogenesis. Next, we analyzed differentiated progenitor cells from adult mice and detected no significant changes in the incidence of cell types in non-operated animals. Nevertheless, after ischemia we were able to identify changes that were similar to those found in neonatal mice. In addition, activation of the Wnt signaling pathway resulted in higher numbers of neuron-like cells with tetrodotoxin-sensitive sodium channels.

**Conclusions:** Taken together, we employed several transgenic mouse models that can be used for manipulating the canonical Wnt signaling pathway in neural stem/progenitor cells. Additionally, inhibition of Wnt signaling resulted in lower numbers of neuron-like cells in neonatal mice, while no significant changes in the incidence were observed in the non-operated adult brain. Surprisingly, alterations similar to those in neonatal mice were identified after induction of ischemia.

**Support:** This project has been supported by the grant number 17-04034S from the Czech Science Foundation, and was also partially funded by the grant number 26214 from the Charles University Grant Agency.

## **P21 SERIAL BLOCK-FACE SCANNING ELECTRON MICROSCOPY OF S1 CORTEX IN THE RAT**

Kostal R. (1,2)

1 - Max Planck Institute for Brain Research, Frankfurt am Main, Germany (valid during project duration); 2 - Charles University in Prague, Faculty of Mathematics and Physics (valid now)

### **Pregraduate student**

**Supervisor:** Dr. Moritz Helmstaedter

**Introduction:** In order to understand the function of the brain we must first understand its anatomy. Constructing a map of all the synaptic connections (so-called Connectome) is major goal of contemporary neuroscience. This talk describes a state of the art experiment in this field.

**Aims:** To obtain a Connectome of a piece of rat S1 cortex.

**Materials and Methods:** Obtaining brain tissue by intra-cardial perfusion, precision targeting and sampling followed by fixing and in-depth volume heavy metal staining. Preparation of samples for cutting in the chamber of a scanning electron microscope. Data acquisition and subsequent analysis for 3D reconstruction.

**Results:** Two datasets were successfully obtained and aligned in a 3D image stack and are ready for analysis by a combination of crowd-sourced and artificial intelligence. A new piece of the rat brain never seen before can thus be added to the map.

**Conclusions:** The experiment proved to be a major technical challenge with many failed trials before the first successful attempt. Scaling possibilities are a big issue.

## P22 THYMIDINKINÁZA 1 - NADĚJNÝ NOVÝ MARKER KARCINOMU PROSTATY

Řezáč J. (1), Hanousková L. (2), Kotaška K. (2), Veselý Š. (3)

1 - Urologická klinika FNM a 2. LF UK v Praze; 2 - Urologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze; 3 - Ústav lékařské chemie a klinické biochemie 2. LF a FNM

**Školitel:** doc. MUDr. Štěpán Veselý, Ph.D.

**Úvod:** Thymidinkináza 1 (TK1) je enzym účastnící se syntézy a reparace DNA. Jeho aktivity je využíváno jako proliferačního markeru řady maligních onemocnění.

**Cíl:** Cílem této studie je určit úlohu enzymu TK1 v neinvazivní diagnostice karcinomu prostaty.

**Materiál a metody:** V rámci pilotní studie jsme analyzovali vzorky séra obdržené od 58 pacientů, průměrného věku 67 let, s histologicky potvrzeným karcinomem prostaty a 30 kontrol, průměrného věku 50 let, bez relevantní urologické a onkologické anamnézy a normálními hladinami PSA. V obou skupinách jste stanovili hodnoty markeru TK1 v séru s využitím metody enzymové imunoanalýzy (ELISA). Specifita biomarkerů byla ověřena pomocí ROC analýzy.

**Výsledky:** Medián hodnot TK1 detekovaný u pacientů s karcinomem prostaty byl 1,755 pmol/l, směrodatná odchylka  $\pm 2,11$ . Medián hodnot naměřených u kontrolní skupiny byl signifikantně nižší- 0,495 pmol/l směrodatná odchylka  $\pm 0,3$ . (AUC = 0,83, P < 0,0001).

**Závěr:** Naše výsledky ukazují, že TK1 je v signifikantně vyšších hodnotách detekován u pacientů s karcinomem prostaty než u zdravých kontrol. TK1 je tedy nadějným tumor markerem karcinomu prostaty. K verifikaci výsledků a jasnému závěru je nutná studie s vyšším počtem pacientů i kontrol.

**Podpora projektu:** Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00064203 (FN MOTOL).

**P23 MORPHOLOGICAL STENOSIS PATTERN OF SUPRASCAPULAR NOTCH AND POTENTIAL RISK OF SUPRASCAPULAR NERVE ANATOMICAL ENTRAPMENT ACCORDING TO ITS VARIANT TYPES**

Al-Redouan A. (1), Hudak R. (1,2) and Kachlik D. (1)

1- Department of Anatomy, Second Faculty of Medicine, Charles University, Praha; 2- Department of Orthopaedics, Second Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, Praha

**Supervisor:** prof. MUDr. David Kachlik, Ph.D.

**Introduction:** Suprascapular nerve entrapment due to anatomical stenosis of the suprascapular notch (SSN) is not rare, yet overlooked in clinical practice. The anatomical complexity of the SSN as a predisposition factor causing direct compression can be investigated by geometric assessment, and can be categorized into several patterns as well. This morphological variation can potentially affects the SSN space availability accommodating the cross-sectional area of passing structures.

**Aims:** To identify morphological patterns of the SSN stenosis in the suprascapular nerve anatomical entrapment.

**Materials and Methods:** Suprascapular notch space capacity was assessed by morphometric analysis of 252 dry scapulae. Suprascapular notch parameters – superior transverse distance, middle width, depth, medial border length and lateral border length – were measured (using digital caliper) and compared to the measured range of the suprascapular nerve diameter which was 2-3 mm.

**Results:** Type-I (depth larger than upper width) showed low incidence of stenosis (4/252) and low frequency within type (4/21) with potential risk of horizontal compression. Type-II (depth equal to upper width) showed relatively low incidence of stenosis (7/252) and low frequency within type (7/31) with undetermined pattern. Type-III (depth smaller than upper width) showed relatively higher incidence of stenosis (41/252) but low frequency within type (41/129) with potential risk of vertical compression. Type-IV (foramen) showed low incidence of stenosis (4/252) and relatively lower frequency within type (4/16) with potential risk of encircled compression. Finally, type-V (discrete) showed relatively high incidence of stenosis (38/252) and high frequency within type (38/55) with potential risk of vertical compression.

**Conclusions:** Superior transverse distance and middle width reduction collectively carry potential risk of compressing the suprascapular nerve between the medial and lateral suprascapular notch margins; while depth, medial length and lateral length reduction collectively carry potential risk of compressing the suprascapular nerve between the superior transverse scapular ligament and the inferior suprascapular notch margin. An osteoplasty of suprascapular margins may be required beside the common surgical approach of the superior transverse scapular ligamentectomy.

**Support:** Grant project of the Charles University PROGRES Q37.

**P24 VÝZNAM KLONÁLNÍ EVOLUCE SEKUNDÁRNÍCH MUTACÍ NA INTRA A INTERTUMORÁLNÍ HETEROGENITU S OHLEDEM NA REZISTENCI NA TERAPII INHIBITORY RTK U PACIENTŮ S GIST**

Kalfusová A. (1), Linke Z. (2), Hilská I. (1), Javornická T. (1), Szabová J. (1), Krsková L. (1), Kalinová M. (1), Kodet R. (1)

1 - Ústav patologie a molekulární medicíny, 2. LF UK a FNM; 2 - Onkologická klinika, 2. LF UK a FNM

**Školitel:** prof. MUDr. Roman Kodet, CSc.

**Úvod:** Gastrointestinální stromální nádory (GIST) jsou rezistentní na obvyklou chemoterapii nebo radioterapii. Inhibitory receptorových tyrozin kináz (RTK) tvoří pilíř cílené terapie u pokročilého a metastatického GIST. Část pacientů (10 %) vykazuje primární rezistenci na léčbu inhibitory RTK. Sekundární (získaná) rezistence se rozvíjí v průběhu terapie (po počáteční terapeutické odpovědi). Její podstata spočívá v rozvoji nových mutací. Rezistentní mutace vykazují značnou heterogenitou (mutace jsou často multi- nebo poly-klonální) mezi jednotlivými nádorovými ložisky nebo metastázami a dokonce i mezi rozdílnými oblastmi jednotlivých lézí. Vysoká heterogenita rezistentních mutací má zásadní vliv na cílenou terapii inhibitory RTK 2. a 3. generace.

**Cíl:** Cílem studie je zjistit platnost teorie polyklonálních mutací ve vzorcích nemocných s progresí GIST na cílené terapii.

**Materiál a metody:** Materiálem pro mutační analýzu genů KIT a PDGFRA je DNA z bioptických vzorků. Amplifikace jednotlivých exonů genů KIT a PDGFRA byla provedena jednokolovou PCR s následním určením pořadí nukleotidů Sangerovou metodou.

**Výsledky:** V rámci molekulární studie zabývající se mutační analýzou genů KIT a PDGFRA jsme vyšetřili 262 vzorků nádorů od 240 pacientů s GIST. Sekundární (získané) mutace jsme detekovali u 11 ze 134 (8 %) vyšetřených pacientů na terapii Imatinib mesylátem (IM). Přítomnost sekundárních mutací jsme detekovali v exonech 13 a 17 genu KIT a v exonu 18 genu PDGFRA. Celkově jsme u 11 pacientů se sekundárními mutacemi vyšetřili 23 bioptických vzorků, sekundární mutace jsme zjistili v 17 vzorcích.

**Závěr:** Výsledky studie potvrzují přítomnost sekundárních mutací jako hlavního mechanismu sekundární rezistence na terapii inhibitory RTK u pacientů s GIST. V rámci studie jsme zjistili výraznou heterogenitu sekundárních mutací „v“ a „mezi“ jednotlivými metastázami či nádorovými ložisky. Mutační analýzu rezistentních mutací provádíme ze všech dostupných vzorků. Molekulární analýza sekundárních mutací provedena z jednoho metastatického ložiska totiž nemusí představovat skutečný mutační stav nádoru. Heterogenita sekundárních mutací z hlediska variability jejich množství i lokalizace má významný vliv na terapeutickou odpověď inhibitory RTK 2. a 3. generace.

**Podpora projektu:** Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00064203 (FN MOTOL) - IG VZ 6006.

**P25 NONCIRRHOTIC PATIENTS WITH ACUTE PORTAL VEIN THROMBOSIS ARE AT INCREASED RISK FOR DORMANT HEMATO-ONCOLOGIC DISEASES: A LONG-TERM MULTICENTER ANALYSIS**

Keil R. (1), Hlava Š.(1), Guven T. K.(2), Bae M. (2), Mahmood Z.(2)

1-Department of Internal Medicine, Charles University, 2nd Faculty of Medicine, University Hospital Motol, Prague, Czech Republic; 2- 2nd Faculty of Medicine, University Hospital Motol, Prague, Czech Republic.

**Pregraduate student**

**Supervisor:** doc. MUDr. Radan Keil, Ph.D.

**Introduction:** Portal vein thrombosis (PVT) is partial or complete thrombotic occlusion of the portal vein and is rare in noncirrhotic patients.

**Aims:** To evaluate the aetiology and complications of acute PVT in non-cirrhotic patients.

**Materials and Methods:** 66 adult patients with nonmalignant, non-cirrhotic acute PVT were retrospectively evaluated.

**Results:** The most common symptoms were abdominal pain and acute variceal bleeding. Three or more risk factors for PVT were present in 54.5%, two in 18.2%, and one in 22.7% of patients; The most common risk factor was Thrombocytosis (23.4%), followed by Factor VIII elevation (17.1%). The next most frequent risk factors were JAK2 positivity and MTHFR 677C (15.6% for both). A further 10.9% had an APC resistance. In 9.3% no pathology could be identified. 7.81% had a FII G20210A mutation. 6.25% had a factor V Leiden mutation. 6.25% also had a thromboembolic disease in the past or a haematologic malignancy. Other risk factors such as Protein C mutation, APC resistance, and anti-beta 2 GPI were present in smaller amounts.

**Conclusions:** Patients with acute PVT have an increased risk for development of hemato-oncologic disease and should be observed long-term with close support from hemato-oncology. Earlier detection and treatment will result in a better prognosis for the patient, highlighting the importance of long-term follow-up of acute PVT patients.

## P26 JAKÝ DIASTOLICKÝ TLAK MŮŽE BÝT ASOCIOVÁN S ABNORMÁLNÍ RENÁLNÍ FUNKCÍ BĚHEM INTENZIVNÍ LÉČBY ESENCIÁLNÍ HYPERTENZE?

Svččený J. (1), Charvát J. (2), Hrach K. (3), Horáčková M. (2), Schüch O. (2)

1 - Interní oddělení Krajská zdravotní a.s. - Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem; 2 - Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha; 3 - Fakulta zdravotnických studií UJEP, Ústí nad Labem

**Školitel:** prof. MUDr. Jiří Charvát, CSc.

**Úvod:** Systolický krevní tlak nižší než 120-130 mm Hg je při intenzivní léčbě hypertenze spojen se signifikantním zlepšením kardiovaskulární morbidity, úmrtnosti a nižším rizikem mrtvice. Podle některých studií existuje spojení mezi intenzivní antihypertenzní terapií a oslabením progresu onemocnění ledvin. Naopak, jiné studie ukazují negativní dopad intenzivní antihypertenzní terapie na glomerulární filtraci. Většina těchto zpráv využívá systolický krevní tlak jako hlavní proměnnou při hodnocení účinnosti antihypertenzní léčby, neboť se prokázalo, že kardiovaskulární prognóza je významněji spojena se systolickým než diastolickým krevním tlakem. Snížení systémového krevního tlaku (systolický i diastolický) během intenzivní antihypertenzní terapie může vést k některým komplikacím, včetně významného zhoršení renálních funkcí. Vliv změny diastolického krevního tlaku na funkci ledvin během intenzivní léčby hypertenze ale dosud nebyl hodnocen. Cílem naší studie bylo nalézt hodnotu diastolického krevního tlaku spojeného s odhadovanou glomerulární filtrací na základě sérové koncentrace cystatinu C (eGFRcyst) pod 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u pacientů intenzivně léčených pro esenciální hypertenzi.

**Cíl:** Cílem studie bylo zhodnotit vliv jednotlivých hodnot diastolického krevního tlaku, měřených 24-hodinovým ambulantním monitorováním krevního tlaku (ABPM), na renální funkci u pacientů intenzivně léčených pro esenciální hypertenzi.

**Materiál a metody:** Metody: U skupiny pacientů léčených pro esenciální hypertenzi s náhodným krevním tlakem  $\leq 130/85$  mm Hg bez významných srdečních a renálních komorbidit byla provedena transthorakální echokardiografie, ABPM, vypočtena odhadovaná glomerulární filtrace na základě sérové koncentrace cystatinu C (eGFRcyst) a změřen renální rezistivní index (RRI) v intraparenchymálních tepnách obou ledvin.

**Výsledky:** Výsledky: Skupina se skládala ze 105 pacientů, 39 mužů a 66 žen ve věku  $58 \pm 12$  let. Průměrný 24-hodinový systolický tlak byl  $127 \pm 11$  mm Hg, průměrný 24-hodinový diastolický TK byl  $79 \pm 8$  mm Hg, eGFRcyst byla  $94,51 \pm 26,58$  ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>. Hodnota eGFRcyst významně korelovala s průměrným 24-hodinovým diastolickým TK, ale ne s průměrným 24-hodinovým systolickým TK. Vícenásobná regresní analýza odhalila významnou korelaci mezi eGFRcyst a věkem ( $p < 0,001$ ) a průměrným 24-hodinovým diastolickým TK ( $p = 0,039$ ). Hodnota eGFRcyst  $\leq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> byla asociována s průměrným 24-hodinovým diastolickým TK  $\leq 70$  mm Hg s 60% senzitivitou a 88% specificitou.

**Závěr:** Závěr: eGFRcyst významně závisí na 24-hodinovém průměrném diastolickém TK u pacientů, kteří jsou léčeni pro esenciální hypertenzi a kteří jsou optimálně kompenzováni. Hodnoty průměrného 24-hodinového diastolického TK  $\leq 70$  mm Hg mohou být spojeny s abnormálním eGFRcyst.

**Podpora projektu:** Studie byla podpořena interním grantem Krajské zdravotní, a.s. č. IGA-KZ-2016-1-19.

## P27 KVALITA ŽIVOTA PACIENTŮ S GASTROSCHÍZOU: DOTAZNÍKOVÁ STUDIE

Frýbová B. (1), Kokešová A. (1), Zemková D. (2), Rygl M. (1)

1 - Klinika dětské chirurgie 2. LF UK a FN Motol; 2 - Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol

**Školitel:** prof. MUDr. Michal Rygl, Ph.D.

**Úvod:** Gastroschíza je nejčastější vrozená vada břišní stěny s průměrným výskytem 1 na 4000 - 5000 živě narozených dětí. Je charakterizována eventrací střevních kliček přes defekt stěny břišní, který má velikost v průměru 3-5 cm a je umístěný v 95% vpravo od pupku. Celosvětově se v posledních 20 letech incidence gastroschízy zvyšuje.

**Cíl:** Cílem naší studie bylo zhodnotit kvalitu života a somatický vývoj našich pacientů po operaci gastroschízy ve srovnání s jejich vrstevníky.

**Materiál a metody:** Dotazníková studie pacientů s gastroschízou, kteří byli operováni v letech 2004 - 2012. Získaná somatická data pacientů byla statisticky zpracována.

**Výsledky:** Dotazníková studie byla zaslána 56 rodinám pacientů s gastroschízou, 38 rodičů (68%) zaslalo vyplněný dotazník zpět. 33 z 38 rodičů v dotazníku přiznává, že kvalita života je velmi dobrá (odpovídá č. 1 na stupnici 1-4, 1 = nejlepší), 4 rodiče odepsali, že je dobrá (na stupnici č.2). 1 rodič odpověděl, že kvalita života je špatná (na stupnici č.4). Získaná antropometrická data ukázala srovnatelné hodnoty se zdravou populací dětí kromě pacientů mladších jednoho roku, kteří mají nižší váhu ve srovnání se standardní populací ( $p < 0.001$ ) a jejich tělesná výška je na 5. percentilu, a dále kromě pacientů ve třech letech věku, kteří mají nižší váhu ve srovnání se zdravou populací. 13% pacientů z našeho souboru má nějakou formu gastrointestinálních obtíží. 9 pacientů (24%) je sledováno v neurologických ambulancích (ADHD  $n=6$ , mentální retardace  $n=1$ , dysartrie  $n=2$ ). 7 pacientů bylo operováno pro pupeční ( $n=3$ ) nebo tříselnou kýlu ( $n=4$ ), 2 pacienti pro nesestouplé varle, 3 pacienti byli operováni pro ileus ze srůstů. 92% matek je velmi spokojeno s kosmetickým výsledkem jizvy.

**Závěr:** Dotazníková studie ukázala, že většina pacientů s gastroschízou žije stejně kvalitní život jako jejich vrstevníci. Antropometrické hodnoty potvrdily, že somatický vývin našich pacientů je příznivý. Tento závěr je důležitý pro prenatální konzultaci s rodiči, stejně tak je tato zpětná vazba motivující pro chirurgicko-pediatrické týmy.

## P28 VYHODNOCOVÁNÍ WES DAT U PACIENTŮ S EPILEPTICKOU ENCEFALOPATIÍ

Staněk D. (1), Sedláčková L. (1), Štěrbová K. (2), Seeman P. (1), Laššuthová P. (1)

1 - DNA laboratoř KDN 2. LF UK a FNM; 2 - KDN 2. LF UK a FNM

**Školitel:** MUDr. Petra Laššuthová Ph.D.

**Úvod:** Epileptické encefalopatie (EE) jsou závažná onemocnění projevující se epileptickými záchvaty v brzy po narození a opožděným psychomotorickým vývojem. Jedná se o heterogenní skupinu onemocnění, příčinou jsou ve vysokém procentu mutace de novo vzniklé. Objasnění příčiny EE pomocí MPS panelu genů je možné u 26 % pacientů a závisí významně na věku při objevení se záchvatů.

**Cíl:** Vyhodnocení dat z WES vlastním postupem a nalezení příčiny EE u 36 pacientů, u kterých předchází vyšetření MPS panelu 112 genu neobjasnilo příčinu epilepsie.

**Materiál a metody:** Celoxomové sekvenování (WES) bylo provedeno u 36 pacientů s EE s nejasnou příčinou i po vyšetření MPS panelu genů. Vyhodnocení dat bylo zpracováno dle standardu GATK best practices. Vždy byla následně provedena segregáční analýza nalezených podezřelých variant u obou rodičů.

**Výsledek:** Kauzální patogenní varianty objasňující příčinu EE byly nalezeny u 9 pacientů (25 %). U dvou pacientů jde o AR dědičnost (v genech NARS2 a SLCA4) u šesti o de novo vzniklé varianty (v genech PPP2R5D, UBTF, PUF60, GABRB2, SERPINI1, DHDDS) a v jednom případě se jedná o X-vázané onemocnění (v genu HUWE1). U dalších 2 pacientů byly nalezeny varianty pravděpodobně kauzální (v genech KCN4 a TULP4). Na dalším objasnění u nich dále pracujeme.

**Závěr:** Pomocí WES a vyhodnocení vlastním postupem jsme objasnili příčinu EE u 25 % pacientů a u dalších 5,5 % jsme našli variantu, která je pravděpodobnou příčinou EE, ale závěr není potvrzený.

**Podpora projektu:** Podpořeno projektem GAUK 388 217.

## P29 CROSS-LINKED EXTRACELLULAR MATRIX HYDROGELS DEVELOPED FOR NEURAL TISSUE REPAIR

Vyborny K. (1,2), Kekulova K. (1,2), Kubinova S. (1)

1 - Institute of Experimental Medicine, AS CR, Prague, Czech Republic; 2 - Department of Neuroscience, Second Medical Faculty, Charles University, Prague, Czech Republic

**Supervisor:** PharmDr. Sarka Kubinova, Ph.D.

**Introduction:** Extracellular matrix (ECM) scaffolds prepared from decellularization of different tissue have been demonstrated to have important effects upon cell adhesion and proliferation. The extracellular matrix hydrogel (ECM) scaffolds reserve the composition, mechanical integrity, and biological activity of the native ECM suggesting that the molecular composition of these materials is an active factor in remodelling tissue. ECM hydrogel derived from human umbilical cord tissue (UC-ECM) was prepared as natural injectable material suitable for neural tissue repair. Degradation in vivo and pure mechanical properties are limiting factors for neural tissue reconstruction.

**Aims:** The aim of this study is to stabilize UC-ECM by crosslinking using non-toxic concentration of genipin and N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC).

**Materials and Methods:** ECM hydrogels were prepared by the decellularization of human umbilical cord and crosslinked by genipin or EDC in concentration from 0.1mM to 10mM. Both gels were characterized in terms of their crosslinking degree and enzymation degradation. The biocompatibility of crosslinked ECM hydrogels was evaluated via viability and proliferation of human mesenchymal stem cells (MSCs). The gel contraction in 3D MSC culture was measured as well.

**Results:** Both crosslinkers improves gel endurance to enzymatic degradation and gel volume shrinkage in 3D MSC culture. Crosslinking in a concentration of 1mM did not show any changes in MSC proliferation.

**Conclusions:** We optimized crosslinking of ECM hydrogel by genipin or EDC as biocompatible material for neural tissue repair and demonstrated significant improvement in gel degradation and volume contraction.

**Support:** This project was supported by MEYS of the Czech Republic :LO1309

**Note:** This work was supported by GACR 15-01396S, Ministry of Education, Youth and Sports of CR within LO1309, and CZ.02.1.01/0.0./0.0/15\_003/0000419.

Sucha P. (1, 2), Chmelova M. (1, 2), Vorisek I. (1, 2), Bochin M. (1, 2), Pivonkova H. (2), Hermanova Z. (2), Anderova M. (1, 2), Vargova L. (1, 2)

1 - Department of Neuroscience, Second Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic; 2 - Department of Cellular Neurophysiology, Institute of Experimental Medicine of the CAS, Prague, Czech Republic

**Supervisor:** doc. MUDr. Lydia Vargova, Ph.D.

**Introduction:** Cerebral ischemia is a condition leading to brain tissue damage through a complex sequence of pathophysiological events. During ischemia, cells significantly increase their volume contributing to development of cytotoxic edema, which complicates both the course and treatment of ischemia due to affected diffusion of substances in the extracellular space (ECS). Cooperation of aquaporin 4 (AQP4) channel and transient receptor potential channel isoform 4 (TRPV4) have a pivotal role in regulation of cellular volume as was previously shown in astrocyte cultures.

**Aims:** Our aim was to specify the role of AQP4 and TRPV4 channels in the process of cytotoxic edema development in different experimental conditions.

**Materials and Methods:** We studied changes of the ECS diffusion parameters – volume fraction  $\alpha$  ( $\alpha$  = ECS volume fraction/total tissue volume) and tortuosity  $\lambda$  ( $\lambda$  = free/apparent diffusion coefficient) – determined by the real-time iontophoretic method (RTI) in vivo and in situ. Experiments were performed in the somatosensory cortex of 3-month-old GFAP/EGFP controls (wt), AQP4 knockout (aqp4<sup>-/-</sup>) and TRPV4 knockout (trpv4<sup>-/-</sup>) mice. As a model of cytotoxic edema was used hypotonic stress/oxygen glucose deprivation (OGD) in situ and terminal ischemia/anoxia in vivo evoked by i.p. administration of MgCl<sub>2</sub> leading to cardiac arrest.

**Results:** The in situ basal values of  $\alpha$  and  $\lambda$  in wt were  $0.196 \pm 0.003$  and  $1.615 \pm 0.013$ , respectively. In aqp4<sup>-/-</sup> mice,  $\alpha$  was significantly higher ( $0.212 \pm 0.003$ ) than in wt or trpv4<sup>-/-</sup>. Similar  $\alpha$  and  $\lambda$  values were obtained in vivo. The application of hypotonic solution did not reveal any significant changes in  $\alpha$  or in  $\lambda$  between experimental groups in situ. The maximum decrease of  $\alpha$  following the OGD treatment was significantly smaller in trpv4<sup>-/-</sup> ( $0.143 \pm 0.010$ ) than in wt ( $0.107 \pm 0.005$ ); no difference was observed between wt and aqp4<sup>-/-</sup>. Even that the final values of  $\alpha$  and  $\lambda$  reached during terminal ischemia in vivo were similar among all experimental groups, the rate of change of both diffusion parameters was significantly slower and the time to fastest parameter change was significantly longer in the both transgenic strains when compared to wt.

**Conclusions:** Our findings suggest that both AQP4 and TRPV4 channels contribute to development of cytotoxic edema and their importance is increasing with severity of a pathological condition. More detailed elucidation of their mutual cooperation may provide new targets for therapy of cerebral brain edema.

**Support:** Supported by GA CR 19-02046S and GA CR 17-04034S.

### P31 NANOVLÁKENNÉ NOSIČE OBOHACENÉ O TROMBOCYTÁRNÍ LYOFILIZÁT PRO TKÁŇOVÉ INŽENÝRSTVÍ KŮŽE

Vocetková K. (1, 2, 3), Sovková V. (1, 2, 3), Buzgo M. (3), Rampichová M. (2, 3), Divín R. (2, 3), Mičková A. (2), Amler E. (1, 3)

1 - Ústav biofyziky 2. lékařské fakulty UK; 2 - Laboratoř tkáňového inženýrství, Ústav experimentální medicíny AV ČR, v.v.i.; 3 - Univerzitní centrum energeticky efektivních budov, České vysoké učení technické v Praze

**Školitel:** prof. RNDr. Evžen Amler, CSc.

**Úvod:** Regenerativní medicína je obor, jehož cílem je nahradit poškozenou tkáň či její funkci. Jako vhodné nosiče jsou široce využívána biodegradabilní nanovláknina, neboť je lze funkcionalizovat a vytvořit tak systémy pro řízené dodávání bioaktivních látek. Nejběžnějšími metodami přípravy jsou elektrostatické a odstředivé zvláknování. Vhodným zdrojem bioaktivních látek jsou krevní destičky. Dobu použitelnosti v nich obsažených růstových faktorů je možné prodloužit jejich lyofilizací.

**Cíl:** Cílem této studie bylo připravit nanovláčenné nosiče obohacené o trombocytární lyofilizát elektrostatickým a odstředivým zvláknováním a vyhodnotit in vitro jejich biologickou funkci pomocí buněčné linie keratinocytů.

**Materiál a metody:** Trombocytární lyzát z destiček v náhradním roztoku byl lyofilizován a jeho cytokinový obsah byl následně charakterizován na přístroji Bioplex.

Nanovláčenné nosiče byly připraveny pomocí elektrostatického (24 % PCL, plášť) a odstředivého zvláknování (40 % PCL, plášť) s trombocytárním lyofilizátem inkorporovaným do jádra nanovláken (PF-68) v koncentracích 1, 5 a 10 %. Čistě PCL bylo použito jako kontrola. Připravené nosiče byly charakterizovány pomocí SEM.

Metabolická aktivita keratinocytů byla stanovena pomocí MTS testu 1., 3., 7., 14. a 17. den experimentu. Následně byl pomocí fluorescenčního kitu stanoven obsah DNA na jednotlivých nosičích. Morfologie buněk byla vizualizována konfokálním a elektronovým mikroskopem.

**Výsledky:** Charakterizace nosičů pomocí SEM ukázala morfologii typickou pro PCL. Nosiče připravené odstředivým zvláknováním měly větší porozitu a větší průměry vláken v porovnání s nosiči připravenými elektrostatickým zvláknováním. Na nosičích připravených s 5% obsahem jádrového polymeru elektrostatickým zvláknováním byla detekována největší metabolická aktivita v průběhu experimentu. Na nosičích připravených zvláknováním odstředivým nebyla metabolická aktivita buněk významně podporována. To bylo potvrzeno i na konfokální mikroskopii.

**Závěr:** Bylo ukázáno, že trombocytární lyofilizát inkorporovaný do nanovláčenných nosičů pomocí elektrostatického a odstředivého zvláknování podporoval viabilitu keratinocytů. Bylo zřejmé, že optimální koncentrace a kinetika uvolňování byla na nosičích obsahující 5% jádrový polymer. Navíc keratinocyty (epiteliální buňky) zcela evidentně preferovaly 2D strukturu nosičů připravených elektrostatickým zvláknováním před 3D strukturou nosičů připravených odstředivým zvláknováním.

**Podpora projektu:** Tato práce byla podpořena následujícími granty: GA UK (512216 a 448218), MŠMT (NPU LO1508 a LO1309) a OPVK CZ.2.16/3.1.00/21528, AZV ČR (17-32285A).

### P32 POROVNÁNÍ JEDNOTLIVÝCH SLOŽEK TROMBOCYTÁRNÍHO KONCENTRÁTU A TESTOVÁNÍ JEJICH Vlivu NA BUNĚČNÉ KULTURY IN VITRO

Sovková V. (1, 2, 3) Vocetková K. (1, 2, 3), Amler A. (2, 3)

1 – Ústav experimentální medicíny, AV ČR v.v.i.; 2 – Univerzitní centrum energeticky efektivních budov, ČVUT v Praze; 3 – Ústav biofyziky, ZLF UK

**Školitel:** prof. RNDr. Evžen Amler, CSc.

**Úvod:** Trombokoncentrát a další produkty z trombocytů jsou široce využívány pro aplikace v regenerativní medicíně díky obsahu cenných růstových faktorů a dalších bioaktivních látek. Trombocyty se vyskytují v trombokoncentrátu buď v plazmě nebo v náhradním roztoku, kde je však stále přítomné zbytkové množství plazmy. Plazma, ve které jsou trombocyty uchovávány, může také významně ovlivňovat buněčnou odpověď.

**Cíl:** Cílem této práce byla příprava a charakterizace jednotlivých složek trombocytárního koncentrátu. Tyto složky byly následně přidány jako doplněk do média a byl sledován jejich vliv na proliferaci a metabolickou aktivitu mezenchymálních kmenových buněk a fibroblastů.

**Materiál a metody:** Trombokoncentrát byl rozdělen do tří částí. Z první části byl připraven trombocytární lyzát. Druhá část byla nejprve stočena a supernatant byl nahrazen destilovanou vodou. Následně byl tento vzorek opět zlyzován. Poslední část byla stočena pro odstranění přítomných trombocytů a supernatant byl použit jako poslední složka. V jednotlivých složkách byly stanoveny koncentrace vybraných bioaktivních molekul pomocí metody Bio-Plex a ELISA testu. Složky trombokoncentrátu byly následně přidány do média a byl testován jejich vliv na buněčné kultury. Proliferace a metabolická aktivita byla hodnocena pomocí molekulárně biologických metod. Buňky byly vizualizovány pomocí konfokální mikroskopie.

**Výsledky:** Bylo zjištěno, že koncentrace IGF-1, KGF a HGF je významně nižší ve složce trombokoncentrátu bez obsahu plazmy. Nejvíce zastoupenými faktory ve složkách obsahujících trombocyty je růstový faktor PDGF-BB a chemokin RANTES. Trombocytární lyzát v koncentraci 8% (w/w) významně stimuloval proliferaci i viabilitu obou typů buněk. Buněčná proliferace byla u fibroblastů statisticky významně vyšší než u skupiny kultivované v přítomnosti FBS. Plazma spolu s náhradním roztokem ani samotné trombocyty nebyly schopné zajistit dostatečnou podporu viability a proliferace, nicméně plazma vykazovala lepší efekt na metabolickou aktivitu u obou buněčných typů, zatímco proliferační aktivita byla statisticky signifikantně vyšší pouze u fibroblastů.

**Závěr:** Z výsledků je zřejmý rozdílný obsah bioaktivních látek obsažených v jednotlivých složkách. Pouze kombinace bioaktivních látek obsažených v trombocytech i plazmě významně stimuluje proliferační i metabolickou aktivitu testovaných buněčných typů.

**Podpora projektu:** Tato práce byla podpořena následujícími granty: MŠMT VES 17-32285A, NPU I:LO1508, OP Praha konkurenceschopnost CZ.2.16/3.1.00/21528.

### P33 PĚNOVÝ NOSIČ NA BÁZI KOLAGENU PRO OSTEOGENEZI LIDSKÝCH MEZENCHYMÁLNÍCH KMENOVÝCH BUNĚK

Blahnová V. (1, 2), Vojtová L. (3), Klieštiková N. (3), Filová E. (1, 2)

1- 2. LF UK Ústav biofyziky, Praha; 2 - Ústav experimentální medicíny AV ČR, Praha; 3 - CEITEC VUT, Brno

**Školitel:** Mgr. Eva Filová, Ph.D.

**Úvod:** Počet lidí s kostním defektem způsobeným rakovinou nebo traumatem se celosvětově zvyšuje. Po první terapii často vzniká defekt kritické velikosti, na jehož zacelení samotná regenerační kapacita organismu nestačí. Použití autologního kostního štěpu je v současné době standardní terapií, nese s sebou však velkou nevýhodu poškození zdravé tkáně. Implantace nebuněčného nosiče stimulujícího buňky k proliferaci a diferenciaci by těmto pacientům výrazně zkrátila dobu hojení poranění. Nosič musí být biokompatibilní. Vzhledem ke snaze napodobit fyziologické mikroprostředí buněk v organismu by materiál také měl splňovat strukturní a biomechanické nároky s ohledem na cílovou tkáň. A pokud navíc bude materiál biodegradabilní, umožňoval by lepší penetraci buněk do nosiče a jeho úplné nahrazení zdravou tkání.

**Cíl:** Navržení nebuněčného nosiče vhodného k podpoře proliferace lidských mezenchymálních kmenových buněk a jejich osteogenní diferenciace.

**Materiál a metody:** V naší studii jsme hodnotili schopnost pěnového nosiče indukovat proliferaci a osteogenní diferenciaci lidských mezenchymálních kmenových buněk in vitro. Nosiče byly připraveny lyofilizací z bovinního/prasečího kolagenu typu I, který byl kombinován s kalciumfosfáty - hydroxyapatitem a trikalciumfosfátem ( $\beta$  TCP/ $\beta$  TCP 95/5) v poměrech 1:1, 2:3 a 3:2. Sledovali jsme úroveň buněčného metabolismu MTS testem a přítomnost živých a mrtvých buněk pomocí fluorescenční mikroskopie. Rovněž jsme sledovali, do jaké hloubky nosiče buňky během kultivace penetrovaly. Míra navození osteogeneze byla hodnocena relativní expresí mRNA specifických osteogenních markerů (RunX2 a kolagenu I) a také imunohistochemickými metodami barvením kostního extracelulárního proteinu osteokalcinu.

**Výsledky:** Všechny nosiče byly ukázány jako vhodné pro adhezi a růst hMSC. Buňky ve všech skupinách byly po celou dobu experimentu metabolicky aktivní se vzestupným trendem. Přičemž kolagen izolovaný z prasete měl statisticky významný pozitivní efekt na buněčný metabolismus. Osteogenní diferenciace byla na základě relativní kvantifikace genové exprese indukována ve statisticky nejvyšší míře nosičem tvořeným kolagenem typu I a HAP/TCP v poměru 3:2, a to 21. i 35. den kultivace.

**Závěr:** Data naznačují, že kolagenový nosič v kombinaci s biokeramikou je vhodným systémem k navození osteogeneze hMSC a může představovat alternativu konvenční terapie kostních defektů.

**Podpora projektu:** Tato práce byla podpořena následujícími granty: MŠMT ČR RP NPU I:LO1309, MŠMT ČR 17-31276A, MŠMT ČR LQ1601, GAUK 448218.

Mareková D. (1,2), Turnovcová K. (1), Horák D. (3), Kaiser R. (4), Beneš V. (4), Jendelová P. (1, 2)

1 - Ústav experimentální medicíny AVČR, Vídeňská 1083, 142 20 Praha4, Česká republika; 2 - Lékařská fakulta Univerzity Karlovy, V úvalu 84, 150 06 Praha 5, Česká republika; 3 - Ústav makromolekulární chemie AV ČR, Heyrovského nám. 2, 162 06 Praha 6, Česká republika; 4 - Ústřední vojenská nemocnice - Vojenská fakultní nemocnice Praha, U Vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6, Česká republika

**Školitel:** doc. RNDr. Pavla Jendelová, Ph.D.

**Úvod:** Glioblastoma multiforme (GBM, Glioblastom) je nejčastější a nej malignější gliom mozku, který vzniká buď de novo (primární), nebo malignizací nižších gradů astrocytomů (sekundární). Pacienti s GBM bez léčby umírají v průběhu tří měsíců, léčení se dožívají průměrně 12 měsíců. Jednou z nových metod pro doručení léčiva přímo do místa nádoru jsou magnetické nanočástice. Jejich povrch je možné modifikovat léčivem, zobrazovat je in vivo pomocí magnetické rezonance (MRI) a současně dokáží ve střídavém externím magnetickém (SEM) poli vyvinout teplo (termoterapie).

**Cíl:** Naším cílem bylo ve spolupráci v UMCh vyvinout multifunkční nanočástice nesoucí doxorubicin, které budou viditelné na MRI. Předpokládali jsme také, že inkubace nanočástic s nádorovými buňkami v SEM poli vyvolá u nádorových buněk apoptózu.

**Materiál a metody:** Použili jsme buněčné linie gliomů (GAMG, A172), primární buněčné kultury izolované z nádorů od pacientů a jako model zdravých buněk lidské mesenchymální kmenové buňky (MSC). Pro hypertermii byla třetina buněk s nanočásticemi inkubovaná, třetina byla s nanočásticemi smíchaná těsně před termoterapií, a poslední třetina zůstala intaktní jako kontrola. Tyto vzorky byly rozděleny na půl a polovina podstoupila termoterapii, druhá polovina zůstala při pokojové teplotě. Poté byla všem těmto skupinám stanovena viabilita.

Pro hodnocení terapeutického účinku doxorubicinu navázaného na nanočástice byly nanočástice inkubovány se všemi typy použitých buněk v analyzátoru XCELLigence, který měří jejich adhezi a proliferaci v reálném čase.

**Výsledek:** Transmisní elektronový mikroskop potvrdil inkorporaci nanočástic do cytoplazmy MSC i nádorových buněk. Porucha adheze a proliferace byla po termoterapii nalezena pouze u buněk smíchaných s takovou koncentrací nanočástic, kde bylo dosaženo teploty ve vzorku blízké se 50°C. Expozice SEM naopak neovlivnila ty buňky, které obsahovaly nanočástice pouze v cytoplazmě. Teplota těchto vzorků nepřesáhla 30 °C.

Doxorubin navázaný na nanočásticích potlačuje proliferaci nádorových buněk při nižších koncentracích, než samotný doxorubicin, nebo doxorubicin vázaný pouze na polymer. V těchto koncentracích nemá doxorubicin konjugovaný s nanočásticemi toxický účinek na somatické buňky (MSC).

**Závěr:** Nanočástice s navázaným léčivem pronikají do nádorových buněk a účinkují v nižších koncentracích než volné léčivo. Nanočástice inkorporované do buněk nejsou schopné indukovat termoablacii, tu lze vyvolat pouze aplikací vysokých koncentrací nanočástic ve vzorku.

**Podpora projektu:** GAČR 17-04918S.

### P35 AUTOMATIZOVANÉ VS. MANUÁLNÍ HODNOCENÍ KOSTNÍHO VĚKU U DĚTÍ A ADOLESCENTŮ

Maratová, K.; Zemková D.; Lebl, J; Souček, O.; Průhová, S.; Koloušková, S.; Šnajderová, M.; Krásničanová H.; Šumník, Z.

Pediatrická klinika 2. lékařské fakulty a fakultní nemocnice v Motole, Praha

**Školitel:** prof. MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D.

**Úvod:** Využití automatizovaného hodnocení kostního věku v poslední době nabývá na významu. Nezávislá studie srovnávající automatizované a manuální hodnocení kostního věku však doposud chybí.

**Cíl:** Cílem této práce bylo zhodnotit rozdíly mezi automatizovaným a manuálním hodnocením kostního věku za použití metod podle Tannera-Whitehouse (TW3) a Greulich-Pylové (GP).

**Materiál a metody:** Do průřezové studie bylo zařazeno 1285 dětí a adolescentů s různými endokrinologickými poruchami (626 dívek starších 5 let (medián 10,3 let, IQR 4,9 let). Kostní věk byl hodnocen metodou podle TW3 a GP jak manuálně, tak prostřednictvím programu BoneXpert (Visiana, Holte, Dánsko). RMSE (Root mean square error) byl v závislosti na pohlaví spočítán jak pro celou skupinu, tak pro jednoleté věkové kategorie (dívky mezi 5 a 15 lety, chlapci mezi 5 a 16 lety). Do každé věkové kategorie bylo zařazeno alespoň 50 pacientů.

**Výsledky:** V závislosti na pohlaví bylo RMSE pro celou skupinu 0,61 a 0,58 let u chlapců a 0,79 a 0,60 u dívek pro TW3 resp. GP metodu. Pohlavně a věkově specifická analýza ukázala největší rozdíly mezi automatizovaným a manuálním hodnocením u dívek ve věkových kategoriích 6-7 let, 12-13 let a 13-14 let (RMSE 0,9; 0,9 resp. 1,05 let). Manuální a automatizované hodnocení se lišilo o více než 1 rok u 9,7 % a 7,0 % chlapců a 18,2 % a 8,6 % dívek při použití metody TW3 resp. GP.

**Závěr:** Kostní věk poskytnutý programem BoneXpert má tendenci být oproti manuálnímu hodnocení podhodnocený, zejména pak u dívek v období puberty při použití metody TW3. K identifikaci příčiny těchto rozdílů je nezbytná další analýza. U většiny snímků však poskytuje automatizované hodnocení kostního věku dostatečnou shodu s hodnocením manuálním.

Vítová L. (1, 2), Schüch O. (1), Tóthová M. (3), Horáčková M. (1,2)

1 - 2. LF UK v Praze; 2 - Interní klinika 2. LF UK a FN Motol; 3 - Dialyzační středisko Fresenius Medical Care Motol

**Školitel:** doc. MUDr. Miroslava Horáčková, CSc.

**Úvod:** Hyponatremie je nejčastější poruchou vnitřního prostředí. Je nepříznivým prognostickým faktorem z pohledu mortality i morbidity. Patogenetické mechanismy vzniku hyponatremie jsou heterogenní, jejich určení je esenciální pro správné vedení léčby.

**Cíl:** Cílem naší studie bylo najít metodu umožňující diferenciální diagnózu hyponatremie u anurických pacientů zařazených do chronického hemodialyzačního programu.

**Materiál a metody:** Bylo provedeno 89 měření natremie na začátku (SNa+)t<sub>1</sub> a na konci (SNa+)t<sub>2</sub> interdialyzačního intervalu u 32 anurických pacientů. Spolu se znalostí interdialyzačního přírůstku tělesné hmotnosti ( $\Delta BW$ ) a objemu celkové tělesné vody (TBW, tento odvozen o tělesné hmotnosti) jsme kalkulovali pomocí námi odvozeného vzorce příjem soli v interdialyzačním intervalu. Příjem soli (RNa+) =  $\Delta BW * (SNa+)t_2 - TBW * [(SNa+)t_1 - (SNa+)t_2]$ . Tento údaj společně se znalostí objemu retinované tekutiny v interdialyzačním intervalu umožňuje posouzení míry podílu diluce a deplece natria na rozvoji hyponatremie.

**Výsledky:** Hyponatremie na konci interdialyzačního intervalu byla přítomna v případě 13 měření. Normonatremičtí a hyponatremičtí pacienti se nelišili statisticky významně v  $\Delta BW$ . Hyponatremičtí pacienti měli významně nižší hodnoty retinované natria. Jednotlivé případy jsme zařadili po zhodnocení poměru retinované vody a retinovaného natria do skupin rozdělených dle toho, zda se jedná o hyponatremii diluční (neadekvátně vysoký příjem bezsolutové vody), nutriční (nízký perorální příjem natria, resp. soli) nebo depleční (zvýšené extrarenální ztráty natria), případně stavu, kde se jedná o kombinaci těchto mechanismů.

**Závěr:** Ve studii byla potvrzena skutečnost, že etiologie hyponatremie v kohortě anurických chronicky hemodialyzovaných pacientů je heterogenní. Složení retinované tekutiny v období interdialyzačního intervalu může být vzhledem k extracelulární tekutině hypo-, hyper- nebo izotonické. U nemocných s hyponatremií je většinou retinována hypotonická tekutina, ale příčinou této hypotonie nemusí být pouze diluce, ale také gastrointestinální ztráty soli nebo nedostatečný příjem soli při malnutrici. Bez znalosti příčiny hyponatremie není možno u těchto pacientů zavést vhodná opatření, která by v dlouhodobém horizontu vedla k udržení normonatremie u konkrétního jedince.

Pařížková M. (1,2), Wiener J. M. (3), Kalinová J. (1), Vyhnálek M. (1, 2), Hort J. (1, 2), Laczó J. (1, 2)

1 - Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha; 2 - Mezinárodní centrum klinického výzkumu, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno; 3 - Department of Psychology, Ageing and Dementia Research Centre, Bournemouth University, Poole, UK

**Školitel:** doc. MUDr. Jan Laczó, Ph.D.

**Úvod:** Alzheimerova nemoc (AN) je neurodegenerativní onemocnění, u kterého dochází k postupnému zhoršování kognitivních funkcí v důsledku atrofie mozkových struktur, kdy hipokampus je zde jednou z prvních struktur podléhající atrofii. AN probíhá ve třech stádiích: 1) preklinické – bez přítomnosti kognitivního postižení, 2) mírné kognitivní poruchy (MCI) – s lehkým postižením kognitivních funkcí a zachovanou soběstačností a 3) demence – s těžším postižením kognice vedoucí k narušení soběstačnosti. Jednou z nejčasněji postižených kognitivních funkcí u AN je prostorová orientace, jejíž testování je jedním z potenciálních slibných nástrojů pro časnou diagnostiku AN.

**Cíl:** Cílem naší studie bylo zhodnotit pomoci nové úlohy v realisticky vypadajícím prostředí virtuální reality rozdíly v prostorové orientaci – allocentrické (podle orientačních značek v okolí, závislé na hipokampu) a egocentrické (podle vlastní polohy, nezávislé na hipokampu) u pacientů v časných stádiích AN a starších osob bez kognitivního postižení.

**Materiál a metody:** Do studie bylo zařazeno 57 účastníků: 18 s lehkou demencí při AN, 18 s amnestickou MCI (aMCI) při AN a 21 starších osob bez kognitivního postižení. Všichni účastníci absolvovali test „Křižovatky“, který probíhal v prostředí virtuální reality, a skládal se ze dvou úloh: 1) egocentrické „Opakované projití trasy“, kdy byli účastníci pasivně transportováni virtuálním městem přes křižovatky a následně museli znovu projít stejnou trasu sami a 2) allocentrické „Zpětné projití trasy“, kdy účastníci byli transportováni virtuálním městem a následně se museli vrátit z cíle zpět na start. Obě úlohy se skládaly z tří bloků, což nám umožnilo analyzovat efekt učení.

**Výsledek:** Skupiny s aMCI a demencí při AN měly v porovnání s kognitivně nepostiženými staršími osobami méně přesný výkon v egocentrické ( $p < 0,011$ ) i allocentrické ( $p < 0,016$ ) úloze. U skupiny bez kognitivního postižení, na rozdíl od skupiny s aMCI a demencí při AN byl pozorován efekt učení, kdy tato skupina zlepšovala svůj výkon napříč třemi testovacími bloky v egocentrické i allocentrické úloze.

**Závěr:** U účastníků s aMCI a demencí při AN jsme prokázali horší výkon v testu allocentrické i egocentrické strategie v porovnání s kontrolní skupinou a narušenou schopnost učení. Test „Křižovatky“ má na rozdíl od jiných úloh prostorové orientace tu výhodu, že věrně napodobuje reálné prostředí, a proto může přesněji hodnotit schopnost prostorové orientace a sloužit tedy jako užitečný nástroj pro posouzení kognitivních změn v časných stádiích AN.

**Podpora projektu:** Studie byla podpořena grantem GAUK č. 693018.

**P38 ROZDÍLNÝ IMUNITNÍ PROFIL U PACIENTŮ S ADENOKARCINOMEM A SKVMÓZNÍM KARCINOMEM: VYUŽITÍ PRO IMUNOTERAPII NEMALOBUNĚČNÉHO KARCINOMU PLIC**

Podzimková Hradilová N. (1, 2), Palata O. (1), Sadílková L. (1), Myšíková D. (3), Mrázková H. (3), Lischke R. (3), Špíšek R. (1, 2), Adkins I. (1, 2)

1 – SOTIO a.s., Praha, Česká republika; 2 - Oddělení imunologie, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a FN Motol, Praha, Česká republika; 3 - 3. chirurgická klinika, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a FN Motol, Praha, Česká republika

**Školitel:** Mgr. Irena Adkins, Ph.D.

**Úvod:** Karcinom plic patří k nejčastějším příčinám úmrtí na nádorové onemocnění na světě. Navzdory pokrokům v oblastech chirurgie, diagnózy a chemoterapie zůstává prognóza tohoto onemocnění velmi špatná. Porozumění úloze imunitní infiltrace a nádorového mikroprostředí je jednou z cest, jak vyvinout nové terapeutické přístupy pro toto onemocnění.

**Cíl:** Cílem této práce je porovnání imunitního infiltrátu v nádoru a ve zdravé plicní tkáni, analýza T buněčných odpovědí a sekretovaných cytokinů. Zaměřili jsme se také na detekci supresorových populací jako jsou T regulační lymfocyty (CD4+CD25+Foxp3+) a myeloidní supresorové buňky (MDSC) a na expresi inhibičních molekul PD-1, TIM3, LAG-3 a CTLA-4 na povrchu cirkulujících i intratumorálních T lymfocytů.

**Materiál a metody:** V této studii jsme doposud analyzovali více než 40 vzorků adenokarcinomu (AC) a 40 skvamózních karcinomů (SCC) nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC), dále krev pacientů a zdravých dárců. Vzorky tkáně byly disociovány na buněčnou suspensi a populace imunitních buněk a jejich vlastnosti byly detekovány pomocí průtokového cytometru. Buňky byly nespecificky stimulovány PMA a ionomycinem a buněčné odpovědi byly měřeny pomocí průtokového cytometru a sekretované cytokiny metodou Luminex.

**Výsledky:** U obou typů nádoru jsme pozorovali shodně vyšší infiltraci B lymfocytů, paměťových T lymfocytů, dendritických buněk, monocytů/makrofágů, žírných buněk a T regulačních lymfocytů v porovnání s nenádorovou tkání. Avšak mezi typy nádorů nebyly pozorovány žádné rozdíly. Na druhou stranu jsme však detekovali nižší podíl IFN $\alpha$ -produkujících T lymfocytů a nižší hladinu prozánětlivých cytokinů u SCC, což by naznačovalo vyšší supresivní prostředí u toho typu nádorů. Dále jsme pozorovali sníženou expresi PD-1, TIM-3 a LAG-3 molekul na cirkulujících T lymfocytech u AC pacientů v porovnání se SCC a zdravými kontrolami, dále vyšší hladinu PD-1 na CD8+ intratumorálních T lymfocytech u SCC. Zároveň jsme také detekovali vyšší množství MDSC u SCC, což koreluje s vyšší hladinou Arginázy 1 a se snížením exprese CD3+ řetězce u T lymfocytů u SCC pacientů. Naopak u AC pacientů bylo detekováno zvýšené množství T regulačních lymfocytů v krvi.

**Závěr:** Naše výsledky naznačují, že v jednotlivých typech nádorů se zastoupení supresorových buněčných populací liší. Tato zjištění by mohla napomoci k vývoji cílené léčby a nových terapeutických postupů při léčbě jednotlivých subtypů nemalobuněčného karcinomu plic.

### P39 VÝSLEDKY RESEKCIÍ PORTOMESENTERICKÉHO SEGMENTU PŘI PANKREATODUODENECTOMII PRO KARCINOM PANKREATU

Záruba P. (1), Nikov A. (1), Bělina F. (1), Ryska M. (1)

1- Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN, Ústřední vojenská nemocnice - Vojenská fakultní nemocnice

**Školitel:** prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc.

**Úvod:** Pankreatoduodenektomie (PDE) je jediným potenciálně kurabilním postupem u periampulárních nádorů. Žilní invaze těchto nádorů s předpokladem bezpečné rekonstrukce je indikována k primárnímu resekcímu výkonu. Zdá se, že tímto postupem lze dosáhnout stejných krátkodobých i dlouhodobých výsledků.

**Cíl:** Srovnání krátkodobých a dlouhodobých výsledků chirurgické léčby karcinomu pankreatu (CaP) s resekcí a bez resekce portomesenterického žilního komplexu.

**Materiál a metody:** Retrospektivní analýza pacientů, kteří mezi roky 2011 až 2017 podstoupili PDE pro CaP. Hodnotili jsme krátkodobé výsledky: 30denní mortalitu, výskyt závažných pooperačních komplikací, počet operačních revizí, výskyt pooperačních pankreatických píštěl (POPF) a dlouhodobé výsledky přežití.

**Výsledky:** Do studie bylo zařazeno celkem 154 pacientů s PDE. Prostá PDE (PD) byla provedena u 128 (83%), en block žilní resekce (VR) u 26 (17%). Z žilních resekcí byla 17x provedena resekce segmentu s end to end anastomosou a 9x tangenciální resekce se suturou stěny. Celková 30denní mortalita byla 5%. Ve skupině PD 4%, VR 7%, (OR = 1,68, 95% CI: 0,2-8,5). Výskyt pooperačních komplikací byl 49%, PD 50%, VR 49%, (OR = 0,85, 95% CI: 0,3-2,2). Revidováno bylo celkem 17% operovaných, PD 17%, VR 15%, (OR= 0,83, 95%CI: 0,2-2,8). Klinicky významnou píštěl jsme zaznamenali u 13% nemocných PD 15%, VR 3% (OR=0,22, 95%CI:0-1,5). Rozdíly mezi skupinami nebyly statisticky významné. Rozdíl jsme nezaznamenali ani ve střední době přežití: PD 19,2 měsíců, VR 25 měsíců (p= 0,93).

**Závěr:** En block resekce portomesenterického komplexu nezhoršují krátkodobé výsledky chirurgické léčby. Při dosažení Ro resekce je přežití v obou souborech srovnatelné.

**Podpora projektu:** Finanční podpora Ministerstva vnitra MO 10-12.

Tkadlec J., Krutová M., Melter O., Dřevínek P.

Ústav lékařské mikrobiologie, 2. LF UK a FN Motol

**Školitel:** prof. MUDr. Pavel Dřevínek, Ph.D.

**Úvod:** Meticilin rezistentní *Staphylococcus aureus*, nechvalně známá MRSA, patří mezi nejčastější původce infekcí získaných ve spojení se zdravotní péčí. Prevalence MRSA v Evropě má v posledních letech klesající trend, zejména díky zemím (např. Velká Británie), kde zavedli důsledná opatření pro kontrolu a omezení šíření tohoto patogenu. ČR patří k zemím se spíše nižším výskytem a prevalence se dlouhodobě nemění. Kromě prevalence je ale také důležitá znalost klonální struktury, která poskytuje informace o epidemiologii a šíření jednotlivých kmenů MRSA a je také indikátorem účinnosti protiepidemických opatření. Takovéto data však nejsou pro ČR za posledních několik let dostupná.

**Cíl:** Zmapovat výskyt epidemických kmenů MRSA v Motolské nemocnici a srovnat se situací v jiných českých nemocnicích.

**Materiál a metody:** V září 2017 jsme zahájili sběr izolátů MRSA z jedenácti českých nemocnic. Sbírány byly jak invazivní tak kolonizující izoláty (jeden izolát na pacienta). Do konce roku 2017 jsme nasbírali 441 izolátů. Po skončení této části studie pokračujeme ve sběru ve FN Motol a dosud jsme sesbírali dalších 178 izolátů MRSA. K izolátům jsme shromáždili základní demografické údaje o pacientech (věk, pohlaví, diagnóza, atd.), stanovili citlivost k antibiotikům a provedli typizaci k určení klonální struktury MRSA.

**Výsledky:** Ze 441 izolátů, shromážděných v první části studie, 78 % (n=343) patřilo k jedinému klonálnímu komplexu (CC5) reprezentovaném spa-typy too3 (n=136), t586 (n=92), to14 (n=81), too2 (n=20) a jinými (n=14). Jak ve FN Motol tak v ostatních nemocnicích tvořily izoláty těchto spa-typů 50 % a více záchytů MRSA. Původní too3, vyskytující se hojně v minulosti u nás i v okolních zemích, byl přítomen mezi nejčastějšími spa-typy ve všech nemocnicích. V několika nemocnicích včetně FN Motol se však stal dominantním t586 (některá oddělení FN Motol až 100 % izolátů), který byl dosud v odborné literatuře zaznamenán zcela okrajově. Typizace izolátů z navazující části studie dosud probíhá.

**Závěr:** Ve srovnání s okolními zeměmi velmi vysoká proporce výskytu omezeného množství kmenů, spa-typy too3, to14 a zejména nebývale vysoký záchyt t586, který se jinde ve světě téměř nevyskytuje, ukazuje na reálné riziko šíření těchto kmenů, jak ve FN Motol, tak v ostatních nemocnicích v ČR.

#### **P41 VÝSKYT SEKUNDÁRNÍCH NÁDORŮ U PACIENTŮ LÉČENÝCH V DĚTSTVÍ NA KLINICE DĚTSKÉ HEMATOLOGIE A ONKOLOGIE 2. LF UK A FN MOTOL**

Zichová A. (1), Kruseová J. (1), Ganevová M. (1), Bašeová J. (1), Nováková L. (1), Lukš A. (1), Eckschlager T. (1)

1 - Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol

**Školitel:** prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc.

**Úvod:** Se vzrůstající úspěšností protinádorové léčby roste i počet vyléčených pacientů. Zejména u dětí má ale léčba (i onemocnění samotné) značný negativní dopad na celý organismus a pacienti se tak celoživotně potýkají s řadou méně vážných i vážnějších pozdních následků. K těm nejzávažnějším (bohužel dost často fatálním) řadíme sekundární nádory – s odstupem let až desítek let se u vyléčeného pacienta objeví další nádor, jiný než původní.

**Cíl:** Cílem mé práce je zmapovat výskyt sekundárních nádorů u pacientů léčených na Klinice dětské hematologie a onkologie 2. LF a FN Motol (KDHO) a zhodnotit jejich rizikové faktory.

**Materiál a metody:** Z pacientů léčených na KDHO mezi lety 1975 – 2018 pro maligní solidní tumor jsem vyhledala ty, u nichž byl diagnostikován sekundární nádor (SN).

**Výsledky:** Z celkového počtu 4556 přeživších pacientů po léčbě maligního solidního tumoru na KDHO v letech 1975 – 2018 byl u 164 pacientů diagnostikován alespoň jeden maligní SN. V některých případech se jednalo o nádorovou multiplicitu či o kombinaci maligního a benigního SN. Dále byl u 119 pacientů zjištěn pouze benigní SN (jeden nebo více).

Ze 164 pacientů s maligním SN bylo 88 žen (54%) a 76 mužů (46%). Nejčastější primární diagnózou byl Hodgkinův lymfom (49 pacientů, 30%), dále nádor CNS (24, 15%), Non-Hodgkinův lymfom (17, 10%), sarkom měkkých tkání (13, 8%), neuroblastom (11, 7%) a retinoblastom (10, 6%). Celkem u nich bylo diagnostikováno 179 maligních SN a 51 benigních SN. Z maligních SN byly nejčastější karcinom štítné žlázy (37), sarkom měkkých tkání (26), nádor CNS (20), karcinom prsu (18) a leukémie (11). U 24 pacientů (15%) byl diagnostikován genetický syndrom spojený s častějším výskytem nádorů (Li-Fraumeni sy, NF1, mutace Rb genu). 59 pacientů (36%) zemřelo, většinou na progresi SN.

Ze 119 pacientů s benigním SN bylo 71 žen (60%) a 48 mužů (40%). Z primárních diagnóz byl nejčastější nádor CNS (29 pacientů, 24%), Hodgkinův lymfom (22, 19%), neuroblastom (13, 11%), nefroblastom (11, 9%) a Non-Hodgkinův lymfom (10, 8%). Sekundárních nádorů bylo celkem 162, nejčastěji zastoupený byl angiomylipom ledviny (30), meningeom (20), adenom štítné žlázy (14), basaliom (14) a fibroadenom prsu (10). Diagnóza genetického syndromu spojeného s nádorovým onemocněním byla u 18 pacientů (15%).

**Závěr:** Současným trendem je, kromě dlouhodobé dispenzarizace vyléčených pacientů, také snaha o definování rizikových faktorů podmiňujících rozvoj maligního SN, k nimž by mohl patřit vznik benigních SN, v literatuře dosti opomíjených.

## P42 LIVER FIRST APPROACH V LÉČBĚ JATERNÍCH METASTÁZ KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

Pudil J. (1), Batko S. (2), Menclová K. (1)

1 - Chirurgická klinika ÚVN; 2 - Onkologická klinika FNM

**Školitel:** prof. MUDr. Ryska Miroslav, CSc.

**Úvod:** U 60 % nemocných s kolorektálním karcinomem jsou diagnostikovány synchronní či metachronní jaterní metastázy (JM KRK). Pacienti se synchronními metastázami dosahují horších výsledků přežívání. Chirurgická léčba zůstává jedinou potenciálně kurabilní metodou s pětiletým přežíváním dosahujícím cca 50 %. Jaterní resekci však podstoupí méně než 20 % pacientů, u pacientů se synchronními metastázami dokonce méně než 10 %. Jedním z nových postupů, jak navýšit resekabilitu JMKRK je i liver first approach (LFA), kdy po iniciační systémové léčbě následuje resekce jater. Poté se pokračuje v systémové léčbě ev. doplněné o radioterapii a teprve v posledním kroku se operuje primární nádor.

**Cíl:** Srovnání proveditelnosti, krátkodobých i dlouhodobých výsledků klasického a liver first algoritmu v léčbě JM KRK.

**Materiál a metody:** V letech 2012 – 2017 jsme v ÚVN pro JM KRK operovali 197 pacientů. Liver first approach jsme využili u 26 pacientů (13 %). Jednalo se o 15 mužů a 11 žen ve věku 35 – 74 let (medián 62 let, průměr 56,7 let). Primární tumor byl vždy aborálně . 5 pacientů mělo již derivační kolostomii, ostatní byli bez poruchy pasáže. Léčebný postup byl vždy stanoven multidisciplinárním týmem.

**Výsledky:** Všichni pacienti primárně podstoupili systémovou léčbu. Po příznivé léčebné odpovědi jsme pacienty indikovali k resekci jater. U 25 pacientů jsme provedli RO resekci jaterních metastáz. Perioperační mortalita byla nulová, morbidita 33% (Clavien – Dindo > 2). 81 % pacientů pokračovalo v systémové léčbě, 28 % včetně radioterapie malé pánve pro lokálně pokročilý tumor rekta. U 54 % pacientů jsme doplnili resekci primárního tumoru a dokončili tak celý léčebný algoritmus. V současné době zemřelo na progresi onemocnění 19% pacientů, progresi onemocnění jsme zaznamenali u 46 % pacientů. 3 – leté přežívání jsme dosáhli u 62 % pacientů.

**Závěr:** LFA považujeme vhodný především u pacientů s primárním tumorem rekta a rektosigmatu. Vliv LFA na celkové přežívání a disease free interval ve srovnání s klasickým postupem musí být prokázán randomizovanými studiemi, které zatím chybí. Úzká spolupráce mezi chirurgy erudovanými v chirurgii jater a klinickými onkology v multidisciplinárních týmech je podmínkou navýšení resekability u pacientů s JMKRK.

**Podpora projektu:** Podpořeno MO1012.

Krsička D. (1), Geryk J. (1), Vlčková M. (1), Havlovicová M. (1), Macek M. (1), Kremlíková Pourová R. (1)

1. – ÚBLG 2. LF UK v Praze a FN Motol

**Školitel:** MUDr. Radka Kremlíková Pourová, Ph.D.

**Úvod:** Poruchy autistického spektra (PAS) jsou závažným a velmi variabilním neurovývojovým onemocněním s multifaktoriální etiologií, která kombinuje genetické, epigenetické a environmentální faktory. Jasná genetická příčina je zjištěna jen u části pacientů. V posledních letech se objevuje stále více důkazů o významu nejrůznějších epigenetických mechanismů, které v kombinaci s konkrétní genetickou výbavou mohou vést k rozvoji PAS. Jejich odhalení do budoucna dává naději na stratifikaci pacientů s PAS a možnost individualizované terapie pro pacienty podle jejich genotypu a dalších predispozic.

**Cíl:** Cílem naší práce bylo nalezení dalších podrobností o vlivu narušení folátového a na folátech závislého metabolismu na etiopatogenezi PAS. Zaměřili jsme se vliv změn folátového metabolismu v CNS na neurovývoj.

**Materiál a metody:** Vytvřili jsme nový automatizovaný výpočetní model zpracovávající data z veřejně dostupných databází jako je SFARI (geny asociované s PAS) a MetScape (metabolická data). Model pracuje se dvěma matematickými sítěmi. První tvoří metabolická mapa genů asociovaných s PAS, které jsou exprimovány v CNS a jejich produktem je enzym. Enzymy i související metabolity jsou také součástí sítě. Druhou síť tvoří mapa genů, enzymů, reakcí a metabolitů, ve kterých hraje roli některá z bioaktivních forem folátu.

**Výsledky:** Naš model nalezl 2 nezávislé interakční moduly sestávající z 3 metabolických cest, které mohou být v CNS narušeny změnou dodávky folátů. K analogickému metabolickému narušení dochází u některých genetických poruch asociovaných s PAS. Jde o poruchy genů TMLHE, SHMT1 a SHMT2, CBS, ATIC, ADSL a AMPD1. Nalezené moduly jsou součástí metabolismu serinu a lysinu, purinového metabolismu a syntézy inosin monofosfátu. Část těchto nálezů byla následně potvrzena další bioinformatickou analýzou na našem pracovišti využívající odlišná vstupní data a matematické postupy, které vedly k podobným a širším výsledkům.

**Závěr:** Prokázali jsme in silico, že deplece folátu a některé vzácné genetické poruchy mohou rezultovat ve stejný klinický obraz – neurovývojové postižení s obrazem PAS. Hypotetizovali jsme, že určité polymorfismy v genech souvisejících s folátovým a na folátech závislým metabolismem, které mají samy osobě jen malý efekt, mohou v různé míře přispívat prostřednictvím narušení folátového metabolismu k riziku rozvoje PAS. Naše hypotézy byly následně potvrzeny mezinárodními klinickými studiemi.

#### P44 VARIABILITA TRUNCUS COELIACUS POMOCÍ MDCT: VÝSLEDKY METAANALÝZA

Whitley A. (1, 2), Oliverius M. (1), Havlůj L. (1), Kachlík D. (2), Gürlich R (1)

1 - Chirurgická klinika Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a 3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova 2 - Ústav anatomie, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova

**Školitel:** prof. MUDr. David Kachlík, Ph.D.

**Úvod:** Anatomické variace truncus coeliacus jsou rutinně studovány na kadaverech. S rozvojem zobrazovacích metod jsou v současné době tyto variace studovány také pomocí multidetektorové počítačové tomografie (MDCT). Výhodou radiologických studií je oproti studiím provedeným na kadaverech možnost získat násobně větší soubory pacientů.

**Cíl:** Cílem této studie je provedení meta-analýzy hodnotící anatomické variace truncus coeliacus pomocí MDCT.

**Materiál a metody:** K vyhledání všech dostupných studií zaměřených na hodnocení anatomických variací truncus coeliacus byly použity databáze Pubmed, Scopus, Web of Science a Google Scholar. Byla provedena statistická analýza výsledků z jednotlivých studií a stanovena celková incidence pro každou anatomickou variaci.

**Výsledky:** Do meta-analýzy bylo celkem zařazeno 24 studií ze 12 zemí a 4 světadílů s celkovým počtem 15 063 pacientů. Normální anatomie truncus coeliacus byla přítomna u 90,2 % pacientů. Nejčastějšími variacemi byly truncus splenogastricus (3,92 %) a truncus hepatosplenicus (3,23%). Truncus hepatogastricus byl přítomen pouze u 0,47 % pacientů. Ageneze truncus coeliacus byla zastižena u 0,40 % pacientů. Truncus coeliacomesentericus byl zastoupen u 0,76 % pacientů, truncus hepatosplenomesentericus u 0,46% pacientů a truncus splenogastromesentericus u 0,03 % pacientů. Truncus hepatogastromesentericus nebyl přítomen u žádného pacienta. Arcus Bühleri, spojka mezi kmeny truncus coeliacus a arteria mesenterica superior byl zastižen u 0,02 % případů.

**Závěr:** MDCT je přesnou a spolehlivou metodou ke studiu anatomie cévního zásobení horní části trávicího ústrojí a přidružených orgánů. Znalost anatomických variací truncus coeliacus je důležitá při provádění léčebně-diagnostických výkonů v hepatopankreatobiliární chirurgii, transplantační chirurgii a intervenční radiologii.

#### P45 PHLDA3 OVEREXPRESSION IN ASTROCYTES CAUSES ENDOPLASMIC RETICULUM STRESS

Rehorova M. (1, 2), Tureckova J. (1), Vargova I. (1, 2), Kwok J. C. F. (1, 3), Fawcett J. W. (1, 4), Jendelova P. (1, 2)

1 - Institute of Experimental Medicine Czech Academy of Science, Prague, Czech Republic; 2 - Second Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic; 3 - Faculty of Biological Sciences, University of Leeds, UK; 4 - John van Geest Centre for Brain Repair, University of Cambridge, UK

**Supervisor:** doc. RNDr. Pavla Jendelova, Ph.D.

**Introduction:** Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive neurodegenerative disease with a fatal outcome characterized by the loss of spinal cord and brain motor neurons (MNs), which control voluntary muscles. Previous studies have shown that astrocytes (ACs) contribute to MNs degeneration and death in ALS. However, the mechanisms underlying the behavioral change of ACs during the pathogenesis of ALS remain unclear. Recent evidence suggests that pleckstrin homology-like domain, family A, member-3 (PHLDA3) could participate in astrocyte-specific degeneration process in ALS. PHLDA3 was shown to be significantly upregulated in the ACs in ALS. In addition, PHLDA3 was recently discovered as a molecule implicated in p53-dependent signaling and is activated in endoplasmic reticulum stress (ER stress). ER stress is one of the mechanisms implicated in the pathogenesis of ALS.

**Aims:** The aim of this study is investigating the role of PHLDA3 in the interaction of MNs and ACs during activation of ER stress in ALS in vitro model.

**Materials and Methods:** In this study, we used an optimized isolation protocols suitable for ACs isolation from the cortex of mouse pups of postnatal day 1-3 (P1-P3) and MNs derived from embryonic day 14 mouse spinal cord. The functional effect of PHLDA3 on primary ACs cultures was demonstrated using plasmid delivery of PHLDA3 gene fused with a green fluorescent protein (GFP). The expression of PHLDA3, marker of ER stress (p-eIF2 $\alpha$ ) and p53 were evaluated using Western blot and fluorescence microscopy. To test that PHLDA3 overexpression in ACs may cause astrocyte-mediated toxicity to MNs, we cultivated MNs with conditioned medium collected from ACs overexpressing PHLDA3.

**Results:** We demonstrated that overexpression of PHLDA3 resulted in an increased level of p-eIF2 $\alpha$  and decreased survival of transfected ACs, while overexpression of PHLDA3 directly in motor neurons had no effect on activation of ER stress.

**Conclusions:** Our results suggest that overexpression of PHLDA3 in astrocytes causes their death by ER stress and the modulation of PHLDA3 expression may be exploited in designing new strategies to control astrocytic death in ALS disease.

**Support:** CZ.02.1.01/0.0./0.0/15\_003/0000419.

#### P46 VLIV JEDNOKOMOROVÉ CÍRKULACE NA SPLANCHNICKÉ ORGÁNY U PACIENTŮ S KOMPLEXNÍMI VROZENÝMI SRDEČNÍMI VADAMI

Bernardová D. (1), Antonová P. (2), Vávrová S. (2), Tomek V.(1), Kovanda J. (1), Štefánek M. (3), Janoušek J. (1), Chaloupecký V. (1)

1 - Dětské kardiocentrum 2. LF a FN Motol; 2 - Klinika kardiiovaskulární chirurgie 2. LF a FN Motol; 3 - Klinika zobrazovacích metod 2. LF a FN Motol

**Školitel:** prof. MUDr. Václav Chaloupecký, CSc.

**Úvod:** Úplné kavopulmonální spojení (TCPC, Total Cavopulmonary Connection), při němž je napojena horní a dolní dutá žíla přímo na větev plicnice, zajišťuje u jedinců s komplexními vrozenými srdečními vadami s funkčně jedinou komorou úplné okysličení krve za cenu zvýšeného tlaku v žilním řečišti. V Dětském kardiocentru bylo v letech 1992–2016 provedeno TCPC celkem u 338 pacientů s časnou mortalitou 1,8 % a s pravděpodobností přežití 91 % za 20 let po operaci. Kvalita života většiny jedinců je po operaci dobrá, nicméně výsledky dlouhodobých studií ukazují, že žilní městnání má nežádoucí účinky zejména na funkci orgánů ve splachnické oblasti.

**Cíl:** Cílem této longitudinální studie bylo analyzovat vliv dlouhodobého žilního městnání na funkci splachnických orgánů u opakovaně vyšetřených jedinců po TCPC.

**Materiál a metody:** Skupina 46 pacientů (25 mužů, 21 žen; medián věku 25 let; IQR 23-28) byla opakovaně vyšetřena ve Studii 1 v intervalu medián 5; IQR 3-6 let, ve Studii 2 medián 13; IQR 11-14 let a ve Studii 3 medián 21; IQR 20-22 let po dokončení TCPC. Srdeční funkce byla hodnocena echokardiograficky a funkce jater komplexním panelem biochemických a hematologických vyšetření. Ve Studii 3 byla navíc hodnocena subjektivní kvalita života (dotazník SF-36), elastografické vyšetření tuhosti jater a přímý biochemický ukazatel jaterní fibrózy (ELF, enhanced liver fibrosis score).

**Výsledky:** V intervalech mezi Studiemi 1, 2 a 3 došlo k významnému vzestupu GGT ( $p < 0,001$ ), bilirubinu ( $p = 0,014$ ) a biochemických indexů hodnotících jaterní poškození FIB-4 ( $p < 0,001$ ) a FORNS ( $p < 0,001$ ).

Abnormální hodnota indexu ELF ( $> 7,7$ ) byla prokázána u 41 ze 43 (95 %) a abnormální elastografie ( $> 7,2$  kPa) u všech 39 (100 %) vyšetřených subjektů.

Echokardiograficky semikvantitativně hodnocená srdeční funkce byla dobrá u 38 (83 %), mírně snížená u 6 (13 %) a u středně snížená u 2 (4 %) ze 46 vyšetřených jedinců.

Dle dotazníku SF-36 hodnotilo své zdraví celkově jako výborné 8 (17 %), velmi dobré 23 (50 %), dobré 11 (24 %) a dostačující 4 (9 %) ze 46 respondentů.

**Závěr:** U pacientů s funkčně jedinou srdeční komorou dochází po TCPC následkem žilního městnání k postupnému poškození jaterní tkáně, přestože většina z nich hodnotí subjektivně své zdraví pozitivně a má dobrou nebo jen mírně sníženou srdeční funkci.

**Podpora projektu:** Podpořeno MZ ČR – RVO, FN v Motole 00064203.

Přidal J. (1), Šťastný E. (1), Trč T. (1), Havlas V. (1)

1 - Klinika dětské a dospělé ortopedie a traumatologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a Fakultní nemocnice v Motole

**Školitel:** prof. MUDr. Tomáš Trč, CSc., MBA

**Úvod:** Osteochondritis dissecans (OCHD) je stále častěji diagnostikovaným onemocněním dospívajících pacientů. Jedná se o onemocnění subchondrální kosti a přilehlé chrupavky. Pokud není onemocnění léčeno, může vést k dřívějšímu rozvoji artrózy. Nejčastěji postiženými klouby jsou kolenní a hlezenní kloub, dále také loketní kloub a ramenní kloub.

**Cíl:** Cílem naší studie je prezentovat soubor pacientů diagnostikovaných s OCHD v letech 2010 - 2015 a následně léčených metodou fokálních artroskopických návrťů. Dále prezentovat klinické nálezy před a po operaci při následných kontrolách.

**Materiál a metody:** V letech 2010 - 2015 bylo ošetřeno celkem 34 pacientů (36 kloubů) pomocí metody artroskopických návrťů. Věk operovaných pacientů se pohyboval mezi 6 - 19 lety. Bylo ošetřeno 17 chlapců a 17 dívek. Všichni pacienti byli operováni metodou transartikulárních antegrádních návrťů. Každý pacient byl diagnostikován na základě klinického nálezu, dále také bylo provedeno RTG nebo MRI vyšetření. Pacienti byli kontrolováni v 6 týdnech a dále ve 3, 6 a 12 měsících po operaci. Každý pacient byl hodnocen na základě klinického nálezu (otok, rozsah pohybu daného kloubu, bolest hodnocená škálou VAS) a RTG snímků. Někteří pacienti byli evaluováni také pomocí MRI.

**Výsledky:** Průměrné předoperační skóre bolesti dle škály VAS bylo 2,9. To se snížilo na průměrnou hodnotu 1,5 při první kontrole po operaci. Žádný z pacientů již nepocítoval bolest při kontrole rok po operaci. Ze 36 pacientů byl u 34 pacientů předoperačně přítomen otok operovaného kloubu. Pouze u 9 pacientů byl otok přítomen při první kontrole 6 týdnů po operaci. U žádného pacienta již nebyl otok přítomen rok po operaci. Dle RTG hodnocení se u 35 ze 36 pacientů prokázala RTG regrese nálezu rok po operaci. Jedna pacientka podstoupila operaci opakovaně pro přetrvávající omezení rozsahu pohybu a perzistující RTG nález.

**Závěr:** Léčba OCHD pomocí metody artroskopických fokálních návrťů prokázala velice slibné výsledky u našeho souboru pacientů. Dle výsledků doporučujeme použití této metody u pacientů v I. - III. stádiu onemocnění dle RTG, pokud alespoň tříměsíční konzervativní léčba nepřináší klinické zlepšení stavu. Na naší klinice je tato metoda nejpoužívanější metodou k ošetření této kloubní afekce, jelikož je jednoduchá, rychlá a efektivní.

#### P48 GASTROINTESTINÁLNÍ SYMPTOMATOLOGIE U DIABETIKŮ 1. A 2. TYPU A VZTAH K AUTONOMNÍ NEUROPATII

Hoskvcová L. (1), Malá Š. (1), Štoviček J. (1), Brož J. (1), Kvapil M. (1)

1 - Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

**Školitel:** prof. MUDr. Milan Kvapil CSc., MBA

**Úvod:** Gastrointestinální autonomní neuropatie (GAN) je funkční motilitní porucha, která vzniká na podkladě dysfunkce autonomních nervů. Manifestuje se heterogenní nespécifickou skupinou příznaků. Nejčastějším případem GAN je gastroparéza. Ta se po 20 letech trvání DM2T i DM1T objevuje u 30-60% diabetiků. Symptomatická forma se vyskytuje pouze u 12% z nich, zbytek pacientů je asymptomatických. Incidence u pacientů s DM1T je 5%, u pacientů s DM2T 1% a v běžné populaci pouze 0,2%.

**Cíl:** V provedených studiích nebyla dosud prokázána korelace mezi symptomatologií GIT a GAN. Vyslovili jsme tedy hypotézu, že elektrogastrografie (EGG) by mohla korelovat s GIT symptomatologií. Zároveň nás zajímalo, zda tito pacienti trpí autonomní neuropatií, zastoupenou kardiální autonomní neuropatií (KAN). Položili jsme si tedy otázku, zda existuje vztah mezi EGG, KAN a GIT symptomatologií.

**Materiál a metody:** Do projektu byli zařazeni pacienti s DM 1 a 2. typu, u kterých bylo podezření na autonomní neuropatii. Pacienti vyplnili vstupně dotazník zažívacích obtíží. Dále bylo všem pacientům provedeno měření KAN, a bylo natočeno EGG k detekci poruch vedení pomalých elektrických vln žaludkem. Snímání probíhá cestou perkutánních elektrod v preprandiální a postprandiální fázi. Před vyšetřením je nutné vysadit léky ovlivňující motilitu žaludku, použita byla standardizovaná snídaně. Při vyšetření je nutný absolutní klid v poloze na zádech. Výsledkem je trojrozměrný graf získaný fourierovou analýzou, který je obrazem amplitudy a frekvence pomalých vln v čase a pomáhá určit abnormální vyprazdňování žaludku.

**Výsledky:** Celkem bylo změřeno 52 pacientů, u 21 z nich bylo zachyceno patologické EGG. Ke zhodnocení statistických výsledků byla použita nulová hypotéza cestou chí-kvadrát testů nezávislosti z kontingenčních tabulek pro dotazník zažívacích obtíží. Jedná se nejpoužívanější test nezávislosti, kdy nulovou hypotézou je tvrzení, že sledované proměnné na sobě nezávisí. S hladinou významnosti 0,95 zamítáme nulovou hypotézu a prokazujeme závislost sledovaných parametrů. Z měření nebyla prokázána korelace mezi dotazníkem a EGG. Byla prokázána signifikantní závislost KAN a symptomatologie GIT z dotazníkového šetření.

**Závěr:** Tyto výsledky je nutné je ověřit ještě na větším souboru pacientů. Do budoucna by mohl mít symptomatologický dotazník své místo k nalezení pacientů v riziku. 5-ti letá mortalita diabetiků s KAN je 29% oproti diabetikům bez KAN, kde je pouze 6%. Zároveň je KAN spojena s vyšším rizikem peroperačních komplikací.

Sejkorová A. (1), Švihlová H. (2), Petr O. (3), Dennis K. D. (4), Uthamaraj S. (4), Lanzino G. (5), Sameš M. (1), Dragomir Daescu D. (6), Hejčl A. (1)

1 - Neurochirurgická klinika Univerzity J. E. Purkyně, Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem; 2 - Matematický Institut Karlovy Univerzity, Praha; 3 - Die Universitätsklinik für Neurochirurgie, Innsbruck, Österreich; 4 - Division of Engineering, Mayo Clinic, Rochester, USA; 5 - Department of Neurological Surgery, Mayo Clinic, Rochester, USA; 6 - Department of Physiology and Biomedical Engineering, Mayo Clinic, Rochester, USA

**Školitel:** MUDr. Aleš Hejčl, Ph.D.

**Úvod:** V klinické praxi rozhodnutí o konzervativní terapii či intervenci u neprasklého intrakraniálního aneurysmatu vychází z analýzy klinických faktorů na straně pacienta či morfologických parametrů aneurysmatu a jeho lokalizace. Exaktnější diagnostika není aktuálně k dispozici. Významnou roli ve vývoji mozkové výdutě hraje hemodynamika krevního toku. Hemodynamické parametry se mění v čase a přispívají ke změnám ve vlastnostech endoteliálních buněk cévní stěny, což může vést ke zvýšení rizika ruptury a poté i k samotné ruptuře aneurysmatu.

**Cíl:** Získání dat o těchto změnách v čase a jejich analýza matematickým modelováním hemodynamiky (CFD) krevního toku v aneurysmatu může pomoci specifikovat konkrétní parametry a jejich změny, které nejvíce vypovídají o rostoucím riziku ruptury aneurysmatu.

**Materiál a metody:** Data pacientů s neprasklým intrakraniálním aneurysmatem, kteří byli pro incidentální nález aneurysmatu sledováni v ambulantním režimu na dvou pracovištích (Mayo Clinic, Rochester a Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem) od roku 2000 do roku 2016, byla retrospektivně analyzována. Pouze čtyři pacienti splnili kritéria studie. Jejich aneurysma po určitém čase praskla a k dispozici byla dvě a více kvalitní angiografická vyšetření (MRA, CTA, DSA) pořízená před rupturou aneurysmatu. Vytvořené segmentace ze zdrojových dat těchto vyšetření posloužily k vytvoření 3D modelů a následnému vygenerování tetrahedrální povrchové sítě. Následně byly spuštěny simulace krevního toku v modelech. Získaná data byla zpracována a vizualizována. Hodnoty hemodynamických parametrů byly porovnány s ohledem na jejich vývoj v čase v období před rupturou aneurysmatu.

**Výsledky:** Čtyři ženy byly ambulantně sledovány průměrně po dobu 5 let a 3 měsíců. Deset vysoce kvalitních vyšetření bylo vybráno k vytvoření 3D modelů cév a aneurysmat. Dvě aneurysmata byla lokalizována v přední cirkulaci a dvě v zadním povodí. Získaná data z CFD posloužily k posouzení časově závislých změn hodnot hemodynamických parametrů v aneurysmatech asociovaných s rupturou. Tyto změny byly charakterizovány snižující se hodnotou minimálního smykového tření na stěně aneurysmatu a zároveň zvětšováním oblasti s nízkým smykovým třením. Výsledky naznačují, že postupné snižování WSS a tím pádem i LSA v intrakraniálním aneurysmatu je asociováno se zvýšeným rizikem ruptury aneurysmatu.

**Závěr:** Provádění a výsledky matematického modelování hemodynamiky v intrakraniálních aneurysmatech během období sledování by mohly vést k lepšímu posouzení rizika ruptury aneurysmatu a následně k adekvátnímu rozhodnutí o dalším postupu.

**Podpora projektu:** Práce byla podpořena grantem AZV 17-32872A.

**P50 QUANTITATIVE CHARACTERISTICS OF GLYCEMIC EXCURSIONS DURING DEFINED LEVEL OF PHYSICAL ACTIVITY LEADING TO HYPOGLYCEMIA AND AFTER ITS TREATMENT WITH 20G OF INGESTED GLUCOSE**

Nunes M. (1), Polak J. (2), Brabec M. (3) and Brož J. (4)

1 - Second Medical Faculty of Charles University, Prague, Czech Republic; 2 - Department for the Study of Obesity and Diabetes, Third Medical Faculty of Charles University, Prague, Czech Republic; 3 - Institute of Computer Science, The Czech Academy of Sciences, Czech Republic; 4 - Department of Internal Medicine, Second Medical Faculty of Charles University, Prague, Czech Republic

**Pregraduate student**

**Supervisor:** doc. MUDr. Jan Brož

**Introduction:** Controlled levels of physical activity are recommended for all patients with diabetes mellitus. Physical activity in type 1 diabetes, however, is a major risk factor for the occurrence of hypoglycemia, a common, unpleasant and dangerous side effect of insulin treatment.

**Aims:** To determine the speed of decrease of glucose concentration during the defined level of physical activity leading to hypoglycemia and the speed of its increase after ingestion of 20g of saccharides.

**Materials and Methods:** 10 male patients with type 1 diabetes (mean age  $34,8 \pm 8,1$  year, mean diabetes duration  $5,2 \pm 1,8$  year, HbA<sub>1c</sub>  $56,6 \pm 6,8$ ) participated in the study. Physical exercise was performed using an electrically braked ergometer at the target heart rate (THR) according to 50% of individual heart rate reserve, calculated following the Karvonen equation ( $THR = ((HR_{max} - HR_{rest}) \times \%Intensity) + HR_{rest}$ ). The test begun approx. 120 minutes after breakfast. The arterialised blood glucose (ABG) levels were monitored every 5 min during the exercise and for 60 min after hypoglycemia treatment. The exercise was interrupted when either symptoms of hypoglycemia occurred or glycemia of 3,5 mmol/L was measured. Hypoglycemia was immediately treated by ingestion of 20g of glucose diluted in water (150ml). Generalized additive model with smoothing spline was fitted to the ABG data against time which was used to compute the glucose concentration curve during exercise and 60 min after.

**Results:** Individual training heart rate was reached and maintained by all subjects. The mean speed of decrease of glycemia during exercise was  $0,107 \pm 0,028$  mmol/L.min<sup>-1</sup> (minimum: 0,074 mmol/L.min<sup>-1</sup>, maximum: 0,166 mmol/L.min<sup>-1</sup>). The mean speed of glycemia increase after glucose ingestion was  $0,128 \pm 0,046$  mmol/L.min<sup>-1</sup> (minimum: 0,064 mmol/L.min<sup>-1</sup>, maximum: 0,186 mmol/L.min<sup>-1</sup>). The mean time of glycemia increase for 1 mmol/L after glucose ingestion was  $16,5 \pm 5,4$  min.

**Conclusions:** Blood glucose levels are shown to decrease during exercise each minute by mean 0,107 mmol/L and increase after hypoglycemia treatment with ingested glucose by mean 0,128 mmol/L. The mean time of glycemia increase for 1 mmol/L was  $16,5 \pm 5,4$  min. We believe a better understanding of the glycemic changes associated with physical activity may help patients keep better control over their glycemic excursions both as a preventive measure against development of hypoglycemia and for its better management.

## P51 VLIV OPERAČNÍCH POSTUPŮ NA PERIOPERAČNÍ DISEMINACI CÍRKULUJÍCÍCH NÁDOROVÝCH BUNĚK U KARCINOMU PLIC

Malý O. (1,2), Kološťová K. (2), Pospíšilová E. (2), Pavlíčková V.(2), Malý V. (3), Bobek V. (2,3)

1 - 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze; 2 - Oddělení laboratorní genetiky, Ústav laboratorní diagnostiky Fakultní nemocnice Královské Vinohrady v Praze; 3 - Centrum vysoce specializované pneumonochirurgické péče a Oddělení hrudní chirurgie Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem

### Pregraduální student

**Školitel:** Mgr. Katarína Kološťová, Ph.D.

**Úvod:** Chirurgické řešení karcinomu plic u pacientů s operabilním tumorem zůstává stále neefektivnějším způsobem jejich léčby. Vedle běžného otevřeného operačního postupu se dnes používá také metoda VATS (Video-Assisted Thoracoscopic Surgery), sice finančně náročnější, ale s výhodou menší zátěže pro pacienta. V naší práci oba chirurgické postupy porovnáváme z hlediska jejich vlivu na perioperační uvolňování nádorových buněk do periferní krve a vzniku cirkulujících buněk (Circulating Tumor Cells, CTCs). CTCs mají ambici stát se novým nádorovým markerem.

**Cíl:** Porovnání operačních postupů (VATS lobektomie (LE.), VATS LE. po klínové resekci, otevřená LE. a otevřená pneumonektomie) z hlediska perioperační změny počtu CTCs z důvodu vlastního provedení operace. Porovnání perioperační diseminace CTCs vzhledem k histologickému typu, stupni diferenciace, velikosti a případné angioinvasi primárního nádoru.

**Materiál a metody:** Každému pacientovi (celkem 28, VATS LE. – 10, VATS LE. + klín – 2, otevřená LE. – 10, pneumonektomie – 6) byla odebrána sada vzorků venózní krve (tzv. triplet) – 1. před operací, 2. 1 hodinu po operaci, 3. 24 hodin po operaci (vždy 2x8ml EDTA). CTCs byly izolovány filtrací odebrané krve přes porézní polykarbonátovou membránu (velikost pórů 8μm, Metacell s.r.o.) a poté kultivovány in vitro standardizovaným způsobem. Kultivované buňky byly dále barveny vitálními fluorescenčními barvivy za cílem cytomorfologické analýzy a určení počtu CTCs.

**Výsledek:** Doposud bylo zpracováno 141 vzorků (47 kompletních tripletů od 28 pacientů), CTCs byly detekovány ve 100% vzorků. Počet detekovaných CTCs byl nejvyšší v perioperačních vzorcích (průměrně 3315 CTCs; ve vzorcích preoperačních pak průměrně 258 CTCs a v pooperačních 611 CTCs). U VATS LE byl pozorován nejmenší perioperační nárůst počtu CTC (průměrně <4krát). Otevřeným způsobem provedená LE vede k nárůstu počtu buněk v některých případech i více než stonásobně, výrazněji u pacientů se spinocelulárním ca. než u pacientů s adenokarcinomem. V případech VATS LE. po klínové resekci byly zaznamenány obdobné výsledky jako u otevřené LE.

**Závěr:** Z hlediska perioperační změny počtu CTCs se jako nejšetrnější prokázala VATS LE provedená bez klínové resekce. Nárůst počtu CTC byl mnohem výraznější u pacientů se spinocelulárním karcinomem než u pacientů s adenokarcinomem. Stupeň diferenciace, velikost nádoru ani přítomnost angioinvasze neovlivňovaly v našem souboru perioperační změnu počtu CTCs.

**Podpora projektu:** IGA-KZ-2018-1-2 Sledování a charakterizace CTC u nádorů plic.

## P52 ARTEMETHER/LUMEFANTRIN, ATOVACHON/PROGUANIL A MEFLOCHIN V TERAPII NEKOMPLIKOVANÉ TROPICKÉ MALÁRIE

Grebenyuk V. (1), Stejskal F. (1,2,3,4), Richterová L. (5), Nohýnková E. (3), Roháčková H. (2), Trojáněk M. (1,2,6), Herrmannová K. (2).

1 – Klinika infekčních nemocí 2. LF UK, 2 – Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí Nemocnice Na Bulovce, 3 – Ústav imunologie a mikrobiologie 1. LF UK, 4 – Infekční oddělení, Krajská nemocnice Liberec, 5 – Oddělení klinické mikrobiologie Nemocnice Na Bulovce, 6 – Katedra infekčního lékařství IPVZ

### Pregraduální student

**Školitel:** MUDr. Milan Trojáněk, Ph.D.

**Úvod:** Malárie představuje jednu z nejčastěji importovaných tropických nákaz. Infekce vyvolaná *Plasmodium falciparum* může vést k celé řadě orgánových komplikací, kterým lze předejít časně zahájenou účinnou antimalarickou terapií. V České republice lze k léčbě užít artemisininy, atovachon/proguanil a meflochin.

**Cíl:** Porovnat účinnost dostupných perorálních antimalarik a riziko rekrudescence malárie u cestovatelů s nekomplikovanou tropickou malárií.

**Materiál a metody:** Retrospektivní studie srovnávala účinnost antimalarické terapie u dospělých pacientů s infekcí vyvolanou *P. falciparum* (iniciální parazitémie < 5%) hospitalizovaných na Klinice infekčních, parazitárních a tropických nemocí Nemocnice Na Bulovce. Ve studii byla hodnocena rychlost clearance parazitémie a riziko rekrudescence u pacientů léčených artemether/lumefantrinem, atovachon/proguanilem a meflochinem. Spojité proměnné jsou prezentovány jako medián s interkvartilovým rozpětím a k jejich srovnání bylo užito Kruskal-Wallisova testu.

**Výsledky:** Do studie bylo zařazeno 84 pacientů s věkovým mediánem 38 let (IQR 29-48) a poměrem mužů a žen 3,42:1. Celkem 45 pacientů (53,6 %) bylo léčeno artemether/lumefantrinem, 12 (14,3 %) atovachon/proguanilem a 27 (32,1 %) meflochinem. Vstupní parazitémie byla 0,61% (IQR 0,18-2,50) u pacientů léčených artemether/lumefantrinem, 0,13% (IQR 0,02-3,02) a 1,04% (IQR 0,27-1,53) v případě atovachon/proguanilu a meflochinu (p=NS). Clearance parazitémie byla 4 dny (IQR 4-5 a IQR 3-5) u pacientů léčených meflochinem a atovachon/proguanilem a 2 dny (IQR 2-3) u pacientů léčených artemether/lumefantrinem (p<0,001). U pěti pacientů léčených artemether/lumefantrinem (11,1%) však došlo k časně rekrudescenci, která v případě terapie ostatními antimalariky nebyla zaznamenána.

**Závěr:** Časně zahájení antimalarické léčby a především rychlý pokles parazitémie je hlavním předpokladem prevence rozvoje závažných orgánových komplikací u tropické malárie. Naše studie jednoznačně prokázala, že artemisininy ve srovnání s ostatními dostupnými antimalariky vedou k rychlejší clearance parazitémie, avšak jejich limitací je poměrně vysoké riziko časně rekrudescence.

**P53 TIGHT-JUNCTION PROTEIN AS A NOVEL ADC TARGET FOR THE ANTITUMOR THERAPY IN GASTRIC AND PANCREATIC CANCER**

Valentova I. (1, 2), Partlova S. (1), Vopalensky P. (1), Spisek R. (1, 2), Sadilkova L. (1)

1 - SOTIO a.s., Prague, Czech Republic; 2 - Department of Immunology, Charles University and University Hospital Motol, Prague, Czech Republic

**Supervisor:** prof. MUDr. Radek Spisek, Ph.D.

**Introduction:** Many drugs routinely used as a standard of care antitumor therapy are known to cause problems with non-specific toxicity, limited systemic exposure, rather narrow therapeutic window and increasing resistance rates. These facts have point out to an urgent need to develop new strategies for the treatment of cancer which would increase their therapeutic potential while reducing the systemic toxicity to lead to better therapeutic outcomes.

One of the approaches included in this field is the use of the so called antibody-drug conjugates (ADCs). The compound consists of a target antigen-specific monoclonal antibody that is chemically or enzymatically linked to a highly toxic agent (e.g. tubulin inhibitor or DNA intercalating compound) which is via this linkage kept in a rather stable and non-toxic state. ADCs have the ability to recognize surface cancer cell antigens, bind to them through the monoclonal antibody, which can get internalized and deliver the cytotoxic payload preferentially to the cells of interest. This process leads to cancer cell death after toxin is released from the ADC complex.

The key criterion for the development of an efficacious ADC is the target selection. The target antigen should be expressed exclusively or in much larger amount on cancer cells and not on cells of healthy tissues. In case this parameter is not fulfilled the use of such an ADC then leads to toxic side effects and decrease in efficacy after its systemic depletion due to the binding to healthy tissues.

**Aims:** We aim to develop a monoclonal antibody that recognizes selectively a variant of a tight junction protein which is expressed almost exclusively in gastric and pancreatic adenocarcinoma cells. From the clinical point of view these cancer indications belong to those where the patients are in an emergent need of new and efficacious therapeutic approaches.

**Materials and Methods:** We have analyzed cancer cell lines via flow cytometer (FC) and qPCR to select a naturally expressing cancer cell lines for expression of target antigen. We have also prepared transfected HEK293 cell line for the target antigen overexpression to test its biology (internalization assay) in the context of the newly developed ADC. We have also evaluated the efficacy of this ADC in the selected mouse patient-derived xenograft (PDX) models of gastric and pancreatic cancer in several studies.

**Results:** Our results suggest potential ADC target based on in vitro and in vivo studies. We have proved the expression of the protein of interest in some gastric and pancreatic adenocarcinoma cell lines and patient samples and binding of naked mAb against the target protein. Positive patient tumor samples have been selected for PDX model establishment. Our ADC shows decreased RTV and stable BW compared to control ADC and control vehicle in PDX mice model.

**Conclusions:** We have so far characterized developed target mAb to prove its successful internalization in cell lines expressing the target antigen. No binding or further internalization was observed in negative control cell lines. Our future steps will be focused on biodistribution of our potential ADC in mice and more PDX studies.

**Support:** SOTIO a.s., Prague, Czech Republic.

Odintsov I. (1, 2), Siau E. (2), Vojnic M. (2), Ladanyi M. (2), Somwar R. (2)

1 - Ústav patologie a molekulární medicíny, 2. LF UK Praha a FN Motol; 2 - Department of Pathology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA.

#### Pregraduální student

Školitel: Romel Somwar, Ph.D.

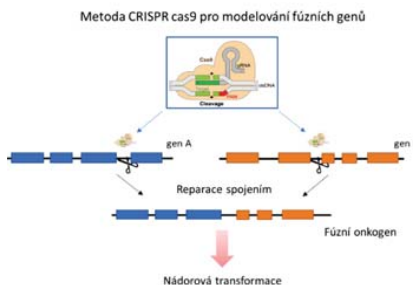
**Úvod:** Sarkomy měkkých tkání jsou maligními nádory s častým výskytem charakteristických chromosomálních translokací. Tyto translokace vedou ke vzniku fúzních genů s novou onkogenní funkcí. Vzhledem k tomu, že se nádory s těmito translokacemi často odlišují relativně nízkým výskytem dalších mutací, považují se onkogenní fúze za hlavní drivery tumorigeneze těchto malignit. Modelování takových translokací pomocí moderních metod genomového inženýrství může prohloubit znalosti o těchto onkogenech a pomoci vyvinout specifickou terapii. CRISPR cas9 systém je novou technologií editace genomu s možností cíleného navádění restriktivních endonukleáz. Dvouvláknové zlomy DNA navozené endonukleázou se reparují vlastními mechanismy buňky. Současné cílení dvou intronových sekvencí různých genů může indukovat jejich reparativní spojení se vznikem chromosomální translokace.

**Cíl:** Použít CRISPR cas9 systém pro modelování sarkomových chromosomálních translokací onkogenního významu.

**Materiál a metody:** Specifické vodící RNA (sgRNA) pro intronové sekvence byly designovány pomocí [crispr.mit.edu](http://crispr.mit.edu) softwaru. Oligonukleotidy komplementární k sgRNA byly vloženy do CRISPR cas9 exprimujících plazmidů nesoucích fluorescenční značku GFP (Green Fluorescent Protein, pSpCas9(BB)-2A-GFP (PX458)) nebo gen pro puromycinovou rezistenci (pSpCas9(BB)-2A-Puro (PX459)) pro selekci buněk. Jako výchozí buněčné linie jsme použili HEK293T (linie lidských embryonálních buněk z ledvin) a immortalizované myoblasty skeletálních svalů člověka (HSMM-TS). Po současné transfekci oběma plazmidy byly buňky selektovány pomocí puromycinu a průtokové cytometrie s tříděním pro GFP. Po 96hodinové kultivaci jsme izolovali RNA buněk pro validaci vzniku fúzních genů pomocí metody PCR. Individuální buněčné klony byly izolovány z pozitivních kultur pro založení čistých buněčných linií. Tyto linie byly validovány pomocí metod PCR a Western blot specifických pro příslušné fúze.

**Výsledky:** Náš postup vedl k vytvoření rhabdomyosarkomových fúzních genů PAX3-FOXO1, PAX7-FOXO1 a VGLL2-CITED2 a fúzních genů typických pro synoviální sarkom (SS18-SSX1, SS18-SSX2) v HEK293T buněčné línii. PAX7-FOXO1 translokace byla indukovaná i v HSMM-TS pro napodobení biologického kontextu rhabdomyosarkomů (nádory se svalovou diferenciací).

**Závěr:** CRISPR cas9 byl úspěšně použit pro modelování chromosomálních translokací rhabdomyosarkomů a synoviálních sarkomů. Naše buněčné modely mohou být použity ve výzkumu onkogeneze a cílené terapie.



## P55 GENETICKÁ PODSTATA ATYPICKÉHO HEMOLYTICKO UREMICKÉHO SYNDROMU U PEDIATRICKÝCH PACIENTŮ V ČESKÉ REPUBLICE

Štolbová Š. (1)

1 - Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

**Školitel:** doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.

**Úvod:** Atypický hemolyticko uremický syndrom (aHUS) je velice vzácné život ohrožující onemocnění. Mutace v genech kódujících faktory komplementu mohou být nalezeny u velké většiny (60%) pacientů s aHUS. Protilátky proti faktoru H bývají zjištěny u rozdílného množství (5 - 56%) pacientů s aHUS. Základní podstata toho onemocnění ovlivňuje jeho průběh, terapii i prognózu.

**Cíl:** Cílem studie bylo testování přítomnosti mutací CFHR1 a CFHR3 u pacientů s aHUS asociovaných s protilátkami proti faktoru H a dále prokázat mutace v genech způsobujících genetickou formu aHUS u všech našich dětských pacientů.

**Materiál a metody:** Genetické testování jsme provedli u 21 pediatrických pacientů s diagnózou aHUS. Nejprve byly vzorky DNA analyzovány metodou MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) pro zjištění strukturálních variant v genech CFH a CFHR1-5. Dále jsme provedli sekvenování nové generace (NGS) pomocí panelu 15 genů asociovaných s aHUS: C3, C5, CD46, CFB, CFD, CFH, CFHR1, CFHR2, CFHR3, CFHR4, CFHR5, CFI, DGKE, THBD a PLG. Protilátky proti faktoru H byly testovány u všech pacientů před první plazmaferézou.

**Výsledky:** Pomocí NGS jsme našli rizikové varianty pro rozvoj aHUS u 13 z 21 (62%) pacientů: kombinované varianty v genech CFH a MCP (N=1), dvojitá mutace v CFH (N=2), MCP (N=3), C3, CFB, CFH, CFI a MCP (jeden pacient u každého genu). MLPA analýza objevila silnou predispozici k aHUS u jednoho pacienta: vzácný hybridní gen CFH/CFHR1. Protilátky proti faktoru H byly nalezeny u 13 pacientů (62%), u 11 z nich (84%) byla identifikována homozygotní delece genů CFHR1 a CFHR3. U osmi pacientů (38%) bylo zjištěno více genetických nálezů: heterozygotní nebo homozygotní delece CFHR1/CFHR3 spolu s jednou nebo dvěma rizikovými variantami.

**Závěr:** Předpokládanou etiologii aHUS jsme stanovili u všech 21 (100%) pacientů. V naší skupině dětských pacientů byly nalezeny protilátky proti faktoru H s velmi vysokou prevalencí (62%). Rizikové varianty genů kódujících komplement jsme našli u 38% pacientů. Naše studie potvrzuje předpokládanou polygenní etiologii tohoto onemocnění.

**Podpora projektu:** Výzkum byl financován z grantu AZV ČR číslo 15-31586A.

## P56 HYPOXIE NEZVYŠUJE PŘÍTOMNOST SUPEROXIDU V PLICNÍM ŘEČÍŠTI POTKANA

Tkaczyk J. (1), Uhlík J. (2), Vajner L. (2), Vízek M. (1)

1 - Ústav patologické fyziologie 2. LF UK; 2 - Ústav histologie a embryologie 2. LF UK

**Školitel:** prof. MUDr. Martin Vízek, CSc.

**Úvod:** Zvýšená produkce reaktivních sloučenin kyslíku během počáteční fáze hypoxie je považována za významnou příčinu rozvoje hypoxické plicní hypertenze. Jak jsme ukázali na minulé vědecké konferenci, hypoxie zvyšuje přítomnost peroxidu vodíku v plicních cévách. Mechanismus odpovědný za toto zvýšení není jasný.

**Cíl:** Pomoci histochemické metody porovnat přítomnost superoxidu (typického zdroje reaktivních sloučenin kyslíku) a peroxidu vodíku v plicní tkáni pokusných zvířat vystavených hypoxii.

**Materiál a metody:** Skupina 10 pokusných potkanů (samci Wistar) byla v komoře vystavena 3-denní hypoxii (10%O<sub>2</sub>). Po vynětí byli potkani anestetizováni (pentobarbital 50mg/kg) a po intubaci napojeni na ventilátor. Cestou pravé komory byla kanylována plicnice a po promytí fyziologickým roztokem byl 5 z nich aplikován roztok k detekci přítomnosti peroxidu vodíku (Fe/diaminobenzidine) a 5 k detekci superoxidu (Mn/diaminobenzidine, blíže viz Babbs, Methods in Enzymology, 233, 619-630, 1994). U kontrolní skupiny (umístěné na vzduchu) bylo postupováno stejně. Plíce byly následně fixovány parafrínem a zpracovány běžnou metodou. Na řezech plic byly detekovány cévy dle lokalizace podél větvení dýchacích cest (terminální bronchioly, respirační bronchioly, alveoly) a určeno procento jejich obvodu pokryté indikátorem peroxidu vodíku, resp. superoxidu. Výsledky byly zpracovány programem GraphPad Prism 6 (one way ANOVA + Tukey Multiple comparison test).

**Výsledky:** Přítomnost superoxidu byla v plicních cévách kontrolní skupiny (8±1 %) i hypoxické skupiny (9±1%) stejná, zatímco peroxid vodíku se podařilo prokázat jen v plicních cévách potkanů vystavených hypoxii (7±2%). Tento nález naznačuje, že hypoxie spíše než produkci reaktivních sloučenin kyslíku ovlivňuje jejich odbourávání.

**Závěr:** Na rozdíl od peroxidu vodíku krátkodobá hypoxie neovlivňuje přítomnost superoxidu v plicních cévách.

## P57 ZVÝŠENÁ PRODUKCE OXIDU DUSNATÉHO V ČASNÉM NEONATÁLNÍM OBDOBÍ POTKANA

Doul J. (1), Miková D. (2), Rašková M. (2), Ošťádalová I. (3), Maxová H. (1), Ošťádal B. (3), Charvátová Z. (1)

1 - Ústav patologické fyziologie 2. LF UK; 2 - Ústav fyziologie 2. LF UK, 3 - Fyziologický ústav AV ČR

**Skolitel:** MUDr. Zuzana Charvátová, Ph.D.

**Úvod:** Rozsah ischemického poškození srdečního svalu nezávisí pouze na intenzitě a trvání ischemického inzultu, ale také na odolnosti srdce k nedostatku kyslíku, která v průběhu ontogenetického vývoje klesá. Vysokou odolnost neonatálních srdcí lze snížit pomocí inhibitoru NO (L-NAME). Protektivní vliv NO se uplatňuje i v mechanismech kardioprotektivních intervencí u dospělých srdcí, v kterých se rovněž protektivně uplatňují kyslíkové radikály. O endogenní produkci NO a kyslíkových radikálů u neonatálních potkanů však dosud není nic známo.

**Cíl:** Cílem práce bylo stanovení množství sérových nitrátů a 3-nitrotyrozinu v neonatálních srdcích jako markeru endogenní produkce NO a superoxidu.

**Materiál a metody:** K pokusům byla použita mláďata laboratorního potkana kmene Wistar ve stáří 1 a 10 dnů. Vzorek krve pro stanovení nitrátů byl odebrán po usmrcení mláďat dekapitací, poté byl rychle otevřen hrudník a vyjmuta srdce. Vzorky séra a srdce byly následně zmrazeny v tekutém dusíku a uchovány při -70 °C pro následnou analýzu. Z nitrátů obsažených ve vzorku séra bylo pomocí  $\text{VCl}_3$  v 2M HCl a zahřátí na 90°C uvolněno NO, které bylo následně změřeno pomocí NO analyzátoru. Vzorky srdcí byly homogenizovány a po extrakci pomocí TBS byl stanoven 3-nitrotyrozin metodou ELISA.

**Výsledky:** Mezi 1. a 10. dnem postnatálního života potkanů byl nalezen signifikantní pokles sérových nitrátů. Navzdory tomu nebyl nalezen signifikantní rozdíl v množství tkáňového 3-nitrotyrozinu v srdcích neonatálních potkanů mezi 1. a 10. dnem.

**Závěr:** Nález vyššího množství sérových nitrátů u jednodenních potkanů svědčí o podílu NO na vysoké odolnosti neonatálních srdcí k ischemicko-reperfučnímu poškození. Nezměněné hodnoty 3-nitrotyrozinu jsou pravděpodobně způsobeny absencí superoxidu nutného pro jeho tvorbu. Zdá se tedy, že mechanismy vysoké odolnosti neonatálních srdcí a mechanismy kardioprotektivních intervencí u dospělých srdcí se v některých bodech liší.

**Podpora projektu:** Tato studie byla podporována Grantovou agenturou České republiky (GAČR 17-11223S).

## P58 THE STRUCTURAL STUDY OF THE INTERACTION BETWEEN CASPASE-2 AND 14-3-3 PROTEIN

Smidova A. (1), Kalabova D. (1,3), Petrvalska O. (1,2), Obsil T. (1,2) and Obsilova V. (1)

1 - Department of Structural Biology of Signaling Proteins, Division Biotechnology and Biomedicine Center of the Academy of Sciences and Charles University in Vestec (BIOCEV), Institute of Physiology, The Czech Academy of Sciences, Prague 14220, Czech Republic; 2 -Department of Physical and Macromolecular Chemistry, Faculty of Science, Charles University, Prague 12843, Czech Republic; 3 - Second Faculty of Medicine, Charles University, Prague 15006, Czech Republic

**Supervisor:** RNDr. Veronika Obsilova, Ph.D.

**Introduction:** The 14-3-3 proteins are a family of highly conserved regulatory proteins found in all eukaryotic organisms and that participate in developmental, signal transduction, checkpoint control, nutrient sensing, and cell survival pathways. 14-3-3 proteins bind a wide range of functionally diverse signaling proteins, including kinases, phosphatases, and transmembrane receptors. 14-3-3 proteins interact in phosphorylation dependent manner. Apoptosis is a process of programmed cell death that maintain number of cell in tissues. This set of biochemical pathways occurs for instance during aging or immune reactions. Caspases were identified to play a crucial role in apoptotic pathways and they are named due to their specific cysteine protease activity. Our research is focused on human procaspase-2 (proC2) interaction with the 14-3-3. The sufficient NADPH level induces phosphorylation of caspase-2 and 14-3-3 protein binding prevents procaspase-2 maturation. The nutrient depletion promotes the 14-3-3 protein release and caspase-2 activation.

**Aims:** The aim of the project is to gain insight into mechanism of the 14-3-3 protein-mediated inhibition of caspase-2. It includes biochemical and biophysical characterization of the proC2:14-3-3 complex.

**Materials and Methods:** We used various biochemical and biophysical approaches as native electrophoresis, analytical ultracentrifugation, small-angle X-ray scattering, circular dichroism spectra measurements, tryptophan fluorescence measurements, fluorescence polarization assay and X-tal crystallography.

**Results:** In this study, we show that human procaspase-2 interaction with 14-3-3 is governed by phosphorylation at both S139 and S164. We show that only doubly phosphorylated procaspase-2 and 14-3-3 form a stable complex with a dissociation constant in the nanomolar range with stoichiometry 1:2. The structural model suggests that phosphorylated caspase-2 and 14-3-3 $\zeta$  form a compact and rigid complex in which the p19 and the p12 domains of caspase-2 are positioned within the central channel of the 14-3-3 dimer and stabilized through interactions with the C-terminal helices of both 14-3-3 $\zeta$  protomers. In this conformation, the surface of the p12 domain, which is involved in caspase-2 activation by dimerization, is sterically occluded by the 14-3-3 dimer, thereby likely preventing caspase-2 activation. In addition, 14-3-3 protein binding to caspase-2 masks its NLS. Therefore, our results suggest that 14-3-3 protein binding to caspase-2 may play a key role in regulating caspase-2 activation.

**Conclusions:** We clarified the interaction of proC2 and its regulatory 14-3-3 protein in human. We provided a structural characterization of proC2:14-3-3 complex and its binding interface.

**Support:** This study was supported by the Czech Science Foundation (Projects 17-00726S), the Czech Academy of Sciences (Research Projects RVO: 67985823 of the Institute of Physiology).

**P59 FOLLICULAR CYTOTOXIC CD8 T CELLS IN HEALTH AND COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY – TIRED BUT UNIQUE**

Klocperk A. (1,2), Unger S. (2), Seidl M. (3), Zoldan K. (4), Friedman D. (2), Sediva A. (1), Warnatz K. (2)

1 – Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motoj, 2 – Center for Chronic Immunodeficiency (CCI) University Medical Center Freiburg; 3 – Institute for Surgical Pathology University Medical Center Freiburg; 4 – Department of Medicine II University Medical Center Freiburg

**Školitel:** prof. MUDr. Anna Šedivá, DSc.

**Úvod:** Follicular cytotoxic T cells (TFC) are a unique CD8<sup>+</sup> subpopulation which expresses the CXCR5 chemokine receptor and homes into germinal centers of secondary lymphoid organs. Even though some papers in recent years suggested their function as controllers of chronic viral infections or main responders to PD1/PD1L checkpoint blockade, their role in humans is not clear.

**Cíl:** Since we observed an increased CD8 population in germinal centers of patients with common variable immunodeficiency (CVID) during routine biopsy histology staining, we decided to investigate how these TFCs differ from non-TFC CD8s and what unique characteristics they have in the setting of primary immunodeficiency.

**Materiál a metody:** Secondary lymphatic organs (SLOs, in particular lymph nodes from CVID patients and healthy donor tonsils) were evaluated with histologic and extensive flow cytometric staining. TFC cells were sorted from healthy and CVID SLOs and their transcription profiles assessed with RNA sequencing. Sensitivity to FasL-induced apoptosis and ability to assist or suppress immunoglobulin production by B cells was tested with in vitro culture.

**Výsledky:** SLOs of CVID patients have generally more CD8 T cells, but also more TFC specifically. CVID TFC have a distinct transcriptional profile with upregulation of senescence/exhaustion markers HAVCR (Tim3) and B3GAT1 (CD57), IL10 and CTLA4 as well as anti-apoptotic molecule FAIM2. While CVID TFC may have higher intrinsic ex vivo apoptotic rate, their sensitivity to FasL is lower, which along with higher proliferation rate (as measured by expression of Ki67) may lead to their increased numbers in CVID SLO. Finally, CVID TFC harbour a much greater proportion of terminally differentiated CD127-PD1<sup>hi</sup> cells compared to healthy TFC and generally produce fewer cytotoxic molecules such as granzyme B.

**Závěr:** Our results expand previously limited knowledge of human follicular cytotoxic T cells and suggest a role for these cells in the immune dysregulation of some patients with common variable immunodeficiency. While the scope of our study was limited due to difficulty in obtaining appropriate biologic material, we were able to verify our initial hypothesis that these cells are expanded in CVID and have a distinct phenotype which may contribute to the poor control of germinal center reactions seen in CVID patients.

**Podpora projektu:** ESID medium term fellowship 2018. Second Faculty of Medicine international research support. AZV NV18-05-00162 issued by the Czech health research council.

## P6o VÝZNAM V-ATPÁZY PRO CHEMOREZISTENCI NÁDOROVÝCH BUNĚK A POTENCIACE ÚČINKU CYTOSTATIK INHIBITORY V-ATPÁZY

Belhajová M. (1), Hraběta J. (1), Eckschlager T. (1), Plch J. (1), Černá T. (2)

1- Klinika dětské hematologie a onkologie, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Motol, Praha 5, Česká republika; 2- Katedra biochemie, Přírodovědecká fakulta UK, Albertov 2020, Praha 2, Česká republika

**Školitel:** prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc.

**Úvod:** Onkologická onemocnění patří mezi nejzávažnější problémy moderní medicíny a jejich výskyt se neustále zvyšuje. Neuroblastom (NB) je maligní embryonální nádor, vystupující z periferního nervového systému a je nejčastějším nádorem u dětí. Léčba se provádí chirurgicky a také chemoterapií za použití cytostatik. Cytostatika, jako je doxorubicin, cisplatina či ellipticin, se stala velmi významná v léčbě zhoubných nádorů. Nicméně je známo, že indukují rezistenci v buňkách NB. Vakuolární ATPáza (V-ATPáza), protonová pumpa potřebná pro okyselení vakuol jako senzor cytozolického pH, hraje důležitou roli ve vývoji rezistence vůči lékům. Tato rezistence je spojena s V-ATPázou zprostředkovaným vakuolárním zachycením slabě bazických cytostatik, mechanismem známým jako lysozomální sekvestrace a může ovlivnit jeho protinádorové působení.

**Cíl:** Cílem projektu je zjistit, jaký podíl na vzniku chemorezistence u buněk neuroblastomu má V-ATPáza a jakým způsobem lze tento typ chemorezistence potlačit. Zjistit, které cytotoxické látky jsou potencovány, případně inhibovány inhibitory V-ATPázy.

**Materiál a metody:** Senzitivní neuroblastomové buňky (UKF-NB-4) a buňky rezistentní na ellipticin, doxorubicin a cisplatinu (UKF-NB-4ELLI, UKF-NB-4DOXO, UKF-NB-4CCDP) byly vystaveny těmto cytostatikům. Lysozomální kapacita (objem) byla měřena lysozomálním vychytáváním specifické barvy LysoTracker red (LTR). QRT-PCR byla použita k detekci hladin exprese V-ATPázy v buňkách. Byla pozorována subcelulární lokalizace cytostatik (ellipticinu a doxorubicinu) a jejich kolokalizace s lysozomy v konfokálním mikroskopu. Kvantitativní analýza obrazu byla provedena pomocí Squash plug-in, ImageJ a statistickým softwarem R.

**Výsledky:** U rezistentních neuroblastomových buněčných linií jsme pozorovaly vyšší expresi V-ATPázy, která se ještě zvyšovala působením příslušných cytostatik. Rezistence vůči doxorubicinu a ellipticinu v testovaných buňkách neuroblastomu je spojena s vakuolárním zachycením těchto léků, zprostředkovaným V-ATPázou v lysozomech a pozorovali jsme zvětšení lysozomálních kompartmentů v senzitivních buněčných liniích ve srovnání s rezistentními a nižší fluorescenci jader. Působením specifického inhibitoru V-ATPázy, bafilomycinu A, dochází ke snížení počtu lysozomů, či jejich vymizení a cytostatika jsou pak lokalizována převážně v jádrech buněk. Měření intenzity fluorescence ukazuje, že LTR se akumuluje v lysozomech v závislosti na koncentraci ellipticinu, nikoliv však cisplatinu.

**Závěr:** Tvorba lysozomů a zvýšená exprese V-ATPázy, vyvolaná testovanými cytostatiky, vedou k jejich sekvestraci do tvořených lysozomů. Dochází tak ke snížení jejich aktuálních koncentrací v buňkách, a tím i ke snížení jejich cytotoxicity, což vede k následné lékové rezistenci.

## P61 CANNABINOID RECEPTOR 1 MULTISITE PHOSPHORYLATION IS CRUCIAL FOR DESENSITIZATION AND INTERNALIZATION

Gazdarica M. (1), Noda J. (1), Mackie K. (2), Prezeau L. (3), Blahos J. (1)

1 - Laboratory of Molecular Pharmacology, Institute of Molecular Genetics, Czech Academy of Sciences, Prague, Czech republic; 2 - Department of Psychological and Brain Sciences, Gill Center for Molecular Bioscience, Indiana University, Bloomington, IN, USA; 3 - Department of Neuroreceptors, Dynamics and function, Institut de Génomique Fonctionnelle, Montpellier, France

**Supervisor:** doc. MUDr. Jaroslav Blahos, Ph.D.

**Introduction:** The endocannabinoid system is crucial for the regulation of synaptic plasticity and plays an important role in the development of the central nervous system (CNS) and energy homeostasis. Cannabinoid receptor 1 (CB1R), G protein-coupled receptor (GPCR), is highly expressed in the CNS and is a target for endocannabinoids and phytocannabinoids, such as THC. Abnormal activity and dysregulation of CB1R is linked to the broad spectrum of pathological conditions as anxiety, depression, schizophrenia, multiple sclerosis, neurodegeneration, epilepsy, and addiction. CB1R signaling is regulated by G protein-coupled receptor kinases (GRKs). GRK3-mediated phosphorylation of the C-tail of the CB1R acts as a molecular sign for the binding of regulatory proteins as arrestins, ultimately leading to desensitization and internalization of CB1R. However, the molecular determinants that control these events remain unclear.

**Aims:** The aim of the presented research is to link the C-tail multisite phosphorylation of CB1R to the dynamics of GRK3 and other molecules, relevant to CB1R signaling and desensitization.

**Materials and Methods:** Phospho-mimetic approach: A set of CB1R mutants with mutations in the serine/threonine region in the C-tail regions relevant to the modulation of CB1R desensitization and internalization, was prepared. Residues were mutated into non-phosphorylatable alanines or phosphorylation-mimetic aspartic acids.

**BRET:** To study the protein interactions between CB1R and signaling molecules, Bioluminescence resonance energy transfer (BRET) method was used.

**Results:** We have found that the amino acid residues in the extreme C-tail region are important for the proper recruitment of GRK3, as mutations of these residues into alanine lead to impaired association of GRK3 following activation of CB1R. Phosphorylation of S426 and S430 residues underlies GRK3 dissociation, as their mutation to alanine strengthens and extends CB1R-GRK3 association.  $\beta$ -arrestin2 binding was affected by the phosphorylation pattern of the CB1R C-tail. The receptor mutants with a disturbed  $\beta$ -arrestin2 association still had preserved ERK1/2 signaling, indicating that the involvement of G proteins was retained.

**Conclusions:** Phosphorylation of the CB1R C-tail at residues S426 and S430, and those within the extreme C-tail, plays an important role in regulating CB1R signaling in a pathway-specific manner.

**Support:** This research was cofunded by Czech Ministry of Education, Youth and Sports and European Structural and Investment Funds.

**P62 CHILDHOOD ANTHROPOMETRIC DATA PREDICT AEROBIC CAPACITY IN ADULT PATIENTS WITH UNIVENTRICULAR CIRCULATION**

Illinger V. (1), Bernardova D. (2), Gombosova A. (1), Slaby K. (1), Prochazka M. (1), Pokorny J. (1), Radvansky J. (1)

1 - Department of Rehabilitation and Sports Medicine, Second Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Motol University Hospital; 2 - Children's Heart Center, Second Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Motol University Hospital

**Supervisor:** doc. MUDr. Jiri Radvansky, CSc.

**Introduction:** Fontan circulation is a surgical strategy for patients with complex congenital heart disease, in whom functioning biventricular circulation cannot be achieved. The final hemodynamic outcome of contemporary surgery approach is a univentricular circulation attained by total cavopulmonary connection (TCPC). Exercise tolerance is a major prognostic factor in these patients, so finding ways to improve their aerobic capacity is important in the long term management.

**Aims:** The purpose of this study was to reveal changes in anthropometric data between child- and adulthood in TCPC patients and to evaluate the effects on their functional status.

**Materials and Methods:** A cross-sectional study of adult patients with TCPC, who were operated at Motol University Hospital during childhood; included basic anthropometry, bioimpedance body composition analysis and cardiopulmonary exercise testing. Also, retrospective data from previous exercise tests undertaken throughout childhood and adolescence were retrieved.

**Results:** Total of 55 patients who underwent TCPC surgery in childhood were included in the study; consisting of 27 females (49%) at a mean age of 25,9 years ( $\pm 3,9$  years). Anthropometry: mean BMI Z-score was +0,99 ( $\pm 1,7$ ); bioimpedance derived fat mass was 16,3% ( $\pm 6,2\%$ ) in men and 28,7% ( $\pm 6,7\%$ ) in women. Exercise: true maximal stress test data were acquired in 53 (96%) patients. Mean Z-score of  $VO_{2max}$  was -2,1 ( $\pm 0,8$ ) in men and -2,8 ( $\pm 1,4$ ) in women respectively ( $p=0,006$ ).

Retrospective longitudinal data (from ages between 10-18 years) were available in 43 patients (78%). Mean Z-score of childhood BMI values was +0,3 ( $\pm 1,1$ ), mean Z-score of  $VO_{2max}$  values was -2,7 ( $\pm 1,0$ ). Childhood  $VO_{2max}$  Z-scores correlated with adult  $VO_{2max}$  Z-scores in both men ( $p=0,0009$ ) and women ( $p=0,00009$ ) with TCPC.

Difference between pediatric and current BMI and  $VO_{2max}$  Z-scores was calculated as Z BMI +0,7 ( $\pm 1,0$ ) and Z  $VO_{2max}$  +0,4 ( $\pm 1,1$ ) respectively. The rise in BMI correlated significantly with the decline of aerobic capacity ( $p=0,01$ ). Gender subgroup analysis revealed, that effect in men is non-significant ( $p=0,81$ ); but the effect of weight gain in women is a highly significant predictor of  $VO_{2max}$  decrease ( $p=0,00001$ ,  $R^2=0,69$ ).

**Conclusions:** We disclosed the impact of long term changes in body mass index on  $VO_{2max}$  in patients with univentricular circulation. Weight management should be encouraged in all patients, but substantially stressed out in women to maintain their exercise capacity.

## P63 MOLEKULÁRNÍ PODSTATA REZISTENCE NA CISPLATINU U TESTIKULÁRNÍCH GERMINÁLNÍCH NÁDORŮ

Bakardjieva-Mihaylova V. (1), Škvárová Kramarzová K. (1), Slámová M. (1), Svatoň M. (1), Rejllová K. (1), Žaliová M. (1), Dobrášková A. (1), Fišer K. (1), Stuchlý J. (1), Grega M. (2), Rosová B. (3), Buchler T. (4), Trka J. (1), Boublíková L. (1, 4)

1 - CLIP - Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol; 2 - Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF a FN Motol; 3 - Ústav patologie 1. LF UK Thomayerova nemocnice; 4 - Onkologická klinika 1. LF UK Thomayerova nemocnice

**Školitel:** MUDr. Ludmila Boublíková, Ph.D.

**Úvod:** Testikulární germinální nádory jsou nejčastější solidní tumory a hlavní příčina úmrtí na tyto tumory u mužů ve věkové skupině 20-40 let. Hlavní příčinou selhání léčby u těchto nádorů je získaná rezistence na cisplatinu.

**Cíl:** Cílem práce bylo vyšetřit a zhodnotit molekulární aberace s potenciálním klinickým významem u testikulárních tumorů s ohledem na vznik rezistence na cisplatinu.

**Materiál a metody:** Buněčné linie germinálních nádorů varlat NCCIT a Tera-2 byly kultivovány po dobu 20 měsíců ve stoupající koncentraci cisplatinu. U linie NCCIT byla po této době zjištěna desetinásobná rezistence na cisplatinu, u linie Tera-2 se rezistence na cisplatinu neobjevila. Takto získané buněčné linie byly celoxomově a celotranskriptomově osekvenovány. Dále jsme celoxomově sekvenovali primární TGCT nádory od 4 pacientů a analyzovali vzorky nádorů dalších 23 pacientů osekvenovaných ampikonovým sekvenováním.

**Výsledek:** U buněčné linie NCCIT, u které se podařilo navodit rezistenci na cisplatinu, jsme celoxomovým sekvenováním zjistili signifikantně více získaných variant (21 missense nebo variant způsobujících posun čtecího rámce). Oproti tomu u buněčné linie Tera-2, u které se neprokázala získaná rezistence na cisplatinu, byla zjištěna pouze jedna varianta. Mezi nejvíce alterované geny patřily BCOR, ATRX, BWRD3, MAP3K4, COMP, SLC22A2, HPSE a KDR. Pomocí transkriptomového sekvenování jsme zjistili rozdíly v expresi u genů PAX5, DAB2, SPINT2, TFPD1, DLK1, CNKSR1, CNFSR1, APCDD1, ANPAP, PPARGC1A, CDH1, POSTN, PYCARD, SIX6 a EN2. Analýza počtu kopií genů odhalila několik významných rozdílů u cisplatin-rezistentních NCCIT buněk.

U pacienta, který vyvinul rezistenci na cisplatinu, byly ve vzorku primárního tumoru zjištěny mutace v genech DOHH a GRIPAP1, u dalšího pacienta, u kterého došlo ke kompletní remisi byly zjištěny mutace v genech TFAP2C a TRERF1.

**Závěr:** Získání cisplatinové rezistence u buněčných linií i u námi osekvenovaných pacientů bylo spojené se zvýšeným množstvím získaných aberací jak na úrovni genů, tak i na úrovni genových lokusů v podobě změn CNV. Mezi zjištěnými aberacemi byly aberace v genech účastnících se DDR (DNA damage response), které mohou podmiňovat ztrátu vysoké citlivosti na chemoterapii. Další skupinou mutovaných genů byly geny účastnících se chromatinové remodelace a geny dříve popsané v etiologii TGCT (DMRTA, MDM2). Nově jsme v naší práci zjistili mutaci v genu ATRX u buněčné linie s cisplatinovou rezistencí i u TGCT pacienta.

**Podpora projektu:** Podpořeno MZ ČR – RVO Thomayerova nemocnice – TN 0064190, MŠMT ČR - NPU I LO1604 a IP FNM - 00064203FNM.

**P64 VÝVOJ PROTOKOLU PRO SLEDOVÁNÍ IMUNITNÍ ODPOVĚDI BĚHEM IMUNOTERAPIE ZALOŽENÉ NA DENDRITICKÝCH BUNĚKÁCH U PACIENTŮ S KARCINOMEM PLIC**

Palata O. (1,2), Sadílková L. (1), Podzimková N. (1,2), Vančurová I. (1,2), Myšíková D. (3), Mrázková H. (3), Lischke R. (3), Špíšek R. (1,2), Adkins I. (1,2)

1 - Sotio a.s., Praha; 2 - Ústav imunologie, 2. LF Univerzity Karlovy a FN Motol Praha; 3 - III. chirurgická klinika 1. LF Univerzity Karlovy a FN Motol Praha

**Školitel:** Mgr. Irena Adkins, Ph.D.

**Úvod:** Alogenní nádorové linie mohou sloužit jako univerzální zdroj antigenů při výrobě protinádorové vakcíny na bázi dendritických buněk. Ukázali jsme, že antigenní profil nádorových linií se překrývá s antigenním profilem primárních nemalobuněčných karcinomů plic (NSCLC). Naším cílem bylo zjistit, zda je možné detekovat T buněčné odpovědi proti těmto nádorovým antigenům v krvi pacientů s NSCLC, zda se zastoupení těchto odpovědí liší u dvou hlavních histologických subtypů NSCLC - skvamózního karcinomu a adenokarcinomu, jaká je exprese inhibičních molekul na CD4+ a CD8+ T-lymfocytech a jaké je zastoupení populací imunosupresivních buněk v krvi těchto pacientů.

**Cíl:** Cílem tohoto projektu bylo zkoumat přítomnost CD8+ a CD4+ T buněčných odpovědí specifických proti vybraným nádorovým antigenům v mononukleárních buňkách pacientů s nemalobuněčným karcinodem plic.

Dále byla analyzována exprese inhibičních molekul TIM3, CTLA-4, PD-1 a LAG-3 na CD8+ a CD4+ lymfocytech a zastoupení populací imunosupresivních buněk myeloidních supresorových buněk (MDSC) a regulačních T-lymfocytů v krvi těchto pacientů.

**Materiál a metody:** Exprese nádorových antigenů v primárních karcinomech pacientů a nádorových liniích byly stanoveny pomocí metody qPCR.

Mononukleární buňky pacientů byly stimulovány a restimulovány komerčně dostupnými mixy peptidů po dobu 9 dní. Nádorově specifické CD4+ a CD8+ T-lymfocyty byly charakterizovány produkcí interferonu gamma, perforinu a granzymu B pomocí průtokové cytometrie.

Exprese inhibičních molekul a zastoupení imunosupresivních populací byly analyzovány taktéž pomocí průtokové cytometrie. Aktivace myeloidních supresorových buněk byla zkoumána na základě exprese imunitních supresorových faktorů arginázy 1 a iNOS pomocí qPCR a také na základě down regulace CD3z na T-lymfocytech pomocí průtokové cytometrie.

**Výsledky:** Ukázali jsme, že je možné detekovat antigenně specifické T-lymfocyty v krvi pacientů pro všechny vybrané antigeny. Také jsme pozorovali, že pacienti se skvamózním karcinodem mají T buněčné odpovědi pro více nádorových antigenů než pacienti s adenokarcinodem. Analýza imunosupresivních populací ukázala, že jedna populace myeloidních supresorových buněk byla více zastoupena v krvi pacientů se skvamózním karcinodem zatímco v krvi pacientů s adenokarcinodem byla více zastoupena populace regulačních T-lymfocytů.

**Závěr:** Na základě těchto výsledků byl vyvinut protokol pro imunomonitoring klinické studie fáze I imunoterapie na bázi dendritických buněk karcinomu plic (NCT02470468).

## P65 SUMMARY OF EPILEPSY SURGERY PATIENTS ENROLLED INTO E-PILEPSY DATABASE IN MOTOL EPILEPSY CENTER

Li A. (1), Gilev L. (1), Navratil P. (1), Kalina A. (1), Krsek P. (2), Tichy M. (3), Marusic P. (1), on behalf of Motol Epilepsy Center

1 - Department of Neurology, Second Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital; 2 - Department of Paediatric Neurology, Second Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital; 3 - Department of Paediatric and Adult Neurosurgery, Second Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital

### Pregraduate student

**Supervisor:** prof. MUDr. Petr Marusic, Ph.D.

**Introduction:** Epilepsy surgery is a proven effective treatment for patients with pharmacoresistant epilepsy. Because of the great individual differences between patients, pharmacoresistant epilepsy is considered rare disease and multicentric studies are necessary. To provide a common framework for data sharing and comparison E-epilepsy consortium (predecessor of EpiCARE - European Reference Network for Rare and Complex Epilepsies) developed RedCap based database managed by each center. Unlike similar projects, this is a prospective database and epilepsy surgery candidates are enrolled even though some of them are not operated later.

**Aims:** The goal was to compare groups of patients by their eligibility for epilepsy surgery and by their demographic traits.

**Materials and Methods:** Data of children and adult patients enrolled in epilepsy surgery programme in epilepsy center of Motol University Hospital were de-identified and entered into E-epilepsy RedCap database running on a local server. We analyzed data of patients enrolled between July 2016 to June 2018 (two years period since the start up of the database).

**Results:** We enrolled 112 patients, 54 children, 58 adults, from these 3 children and 7 adults underwent previous epilepsy surgery. 30 children (55,5 % of all pediatric patients) and 17 adults (29,3 % of all adult patients) were operated in the given period. Seven children and 12 adults underwent intracranial electrode placement and investigation (SEEG) in given period. Nine children (16,7 %) and 28 adults (48,3 %) were not operated in given period because no decision was yet made. In addition in 15 children (27,8 %) and 13 adults (22,4 %) decision not to operate was made. Median age at operation was 7.5 years in children (n = 30) and 35 years in adults (n = 17). Median time span between epilepsy onset and operation was 3 and 29 years respectively. Median time span between enrollment and operation was 3 and 7 months respectively.

**Conclusions:** More children were operated in given period. In children the span between epilepsy onset and operation as well as between enrollment and operation is much shorter. This is mainly because ongoing seizures can cause developmental delay or regression in this age group and epilepsy surgery is considered "intellect saving" procedure as well. More adult patients underwent SEEG before resective surgery which can significantly prolong the time span between enrollment and operation in this age group.

**P66 JE NEZBYTNÁ REKONSTRUKCE KORAKOKLAVIKULÁRNÍHO VAZU PŘI OPERAČNÍ LÉČBĚ LUXACE AKROMIOKLAVIKULÁRNÍHO KLOUBU?**

Hudák R. (1, 2), Hanus M. (1), Šťastný E. (1), Trč T. (1), Havlas V. (1)

1 - Klinika dětské a dospělé ortopedie a traumatologie 2. LF UK a FN Motol Praha; 2 - Ústav anatomie 2. LF UK

**Školitel:** prof. MUDr. Vojtěch Havlas, Ph.D.

**Úvod:** Luxace akromioklavikulárního kloubení je jedním z častých poranění v oblasti ramene u dospělých.

**Cíl:** Klasifikace dle Tossyho a Rockwooda na základě RTG nálezů jsou velmi přínosné při rozhodování o konzervativní nebo operační terapii. Nejkontroverznější je poranění typu III, kde existuje řada prací, které ukazují srovnatelné výsledky terapie konzervativní i operační. Dalším úskalím, na které se zaměřili autoři tohoto sdělení, je otázka nutnosti rekonstrukce korakoklavikulárního vazů při operačním řešení poranění III-VI typu.

**Materiál a metody:** 64 pacientů bylo náhodně rozděleno na dvě skupiny. Pacienti první skupiny podstoupili stabilizaci akromioklavikulárního kloubu s rekonstrukcí korakoklavikulárního vazů. U druhé poloviny pacientů jsme provedli revizi akromioklavikulárního kloubení, repozici a stabilizaci osteosyntetickým materiálem, bez revize a verifikace léze korakoklavikulárního vazů.

**Výsledky:** Na základě porovnání RTG snímků, subjektivního hodnocení pacientů podle Constantova skóre, objektivního hodnocení podle rozsahu pohybu ramene a na základě pooperačních komplikací autoři nezaznamenali žádný signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami.

**Závěr:** Dle námi získaných výsledků se lze domnívat, že není potřeba při stabilizaci akromioklavikulárního kloubu osteosyntetickým materiálem při akromioklavikulární luxaci provádět rekonstrukci a suturu korakoklavikulárního vazů.

**P67 DISTINCTIVE PATTERNS OF SEIZURE-INDUCED WHITE MATTER DAMAGE IN RIGHT AND LEFT TEMPORAL LOBE EPILEPSY**

Martinkovic L.(1), Stepan-Buksakowska I.(2, 3), Szabo N. (3, 4), Kincses Z. T.(3, 4), Vrana J. (5), Rocek M.(2), Horinek D. (6), Marusic P. (1)

1 - Department of Neurology, Second Faculty of Medicine, Charles University, Motol University Hospital, Prague; 2 - Department of Radiology, Second Faculty of Medicine, Charles University, Motol University Hospital, Prague; 3 - International Clinical Research Center, St. Anne's University Hospital, Brno; 4 - Department of Neurology, Faculty of General Medicine, University of Szeged, Szeged, Hungary; 5 - Department of Radiodiagnostics, Military University Hospital, Prague; 6 - Department of Neurosurgery, Second Faculty of Medicine, Charles University, Motol University Hospital, Prague

**Supervisor:** prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D.

**Introduction:** Neuroimaging studies of unilateral temporal lobe epilepsy (TLE) revealed further temporal and extra-temporal white matter (WM) alterations. It was shown that TLE-associated WM changes are not restricted to the pathologic structure (e.g. hippocampus) and involve a larger epileptogenic network, reflecting the underlying seizure-induced WM damage. Most TLE-related WM alterations were described without consideration of affected side or neglecting the possible discrepancies resulting from lateralization of brain function.

**Aims:** We hypothesized that right and left TLE have spatial patterns of WM changes that can be differentiated and interpreted with the use of multiple diffusion parameters. The current study compares global microstructure of fibre bundles with regard to seizure-induced WM alterations in both right and left TLE, addressing some of the methodological issues of previous studies.

**Materials and Methods:** Diffusion tensor imaging (DTI) data from 17 patients with right TLE (age:  $40.7 \pm 10.4$ ), 15 patients with left TLE (age:  $37.3 \pm 10.4$ ) and 15 healthy controls (age:  $34.8 \pm 11.2$ ) were used in the study. WM integrity was quantified by fractional anisotropy (FA), mean (MD), longitudinal (LD) and perpendicular diffusivity (PD). The diffusion parameters were compared between the groups in 'skeletonised' tracts representing the core of the fibre bundles.

**Results:** Significantly reduced FA, increased MD, LD and PD were found bilaterally over widespread brain regions in right TLE as compared to controls. An increase in left MD and PD values were observed in widespread WM fibre bundles ipsilaterally, largely overlapping with regions where FA was lower. No increase in LD was observed.

**Conclusions:** We showed that right and left TLE have distinct spatial patterns of WM microstructural abnormalities that can be differentiated and interpreted with the use of multiple diffusion metrics. It appears that patients with right TLE exhibit more widespread WM alterations that extend far beyond the temporal lobe in both ipsi- and contralateral hemispheres. On the other hand, the changes in left TLE imply less severe axonal damage more restricted to the ipsilateral hemisphere.

**P68 SROVNÁNÍ PŘEDPOKLÁDANÉ DOBY DOŽITÍ A ZÁKLADNÍCH PARAMETRŮ DIABETU PRO ČR A SR V LETECH 1980 AŽ 2017**

Hronová M. (1), Lukáč O. (1), Brabec M. (2), Brož J. (1)

1 - Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha; 2 - Ústav informatiky AV ČR

**Pregraduační student**

**Školitel:** as. MUDr. Jan Brož

**Úvod:** Česká republika (ČR) a Slovenská republika (SR) po mnoho dekad tvořily jednu zemi a oba národy sdílely organizačně i ekonomicky jednotné podmínky. Po rozdělení ČSR se jejich cesty rozešly, a přestože jsou obě země součástí EU, v řadě ukazatelů se začaly odlišovat. Cílem naší práce bylo zjistit, zda se změnily i některé základní zdravotní parametry týkající se nejen diabetu.

**Cíl:** Cílem práce bylo zjištění hodnot předpokládané doby dožití a incidence a prevalence diabetu v obou zemích od roku 1980 do současnosti a jejich analýza stran případné změny vzniklé po rozdělení 1. 1. 1993.

**Materiál a metody:** Vycházeli jsme ze statistik Eurostatu a zdravotních ročenek Péče o nemocné s cukrovkou dostupných z Ústavu zdravotnických informací, a ze zpráv Činnosti diabetologických ambulancí v SR dostupných z Národního centra zdravotnických informací. Údaje byly v obou zemích sbírány podle stejné metodiky. Data z ČR a SR byla následně zpracována z pohledu trendů jak incidence, tak některých odvozených (např. poměrových) charakteristik. K statistickému modelování byl využit GAM (generalized additive model) s penalizovanými spliny pro zohlednění případných odchylek od lineární závislosti.

**Výsledky:** Rozdíl v předpokládané době dožití při narození (roky) byl v r. 1980:0, 1990:+0,4, 2000:+1,8, 2005:+2,02, 2010:+2,1 a 2015:+2,0 ve prospěch ČR. Incidence diabetu na 100 000 obyvatel v ČR/SR byla v letech 1980:400,74/307,21, 1990:460,46/313,84, 2000:512,82/412,47, 2005:551,60/403,95, 2010:617,09/429,25 a 2015:760,43/403,76. Analýzou dat jsme zjistili, že incidence na 100 000 ob. je konstantně vyšší v ČR od roku 1980 do roku 2008, od roku 2008 se tento rozdíl zvyšuje (v ČR dochází ke většímu nárůstu a v SR k poklesu). Incidence na 100 000 obyvatel věku nad 50 let je od r. 1980 do r. 1997 vyšší v ČR, od roku 1997 do roku 2007 je obdobná v obou zemích a od roku 2008 se v ČR zvyšuje a v SR snižuje. V roce 1980 se v SR léčilo 122 197 pacientů a v ČR 316 144. V roce 2015 je to v SR 345 475 a v ČR 858 010 pacientů.

**Závěr:** Předpokládaný věk dožití při narození se v obou zemích prodloužil. Nicméně toto prodloužení bylo větší v České republice, rozdíl v roce 2015 byl 2 roky. Incidence v diabetu v obou zemích mírně narůstala do roku 2007 a poté začala výrazněji narůstat v ČR a mírně klesat v SR. Rozdíl v hodnotách incidence vztažen k celé populaci a k populaci starší 50 let může být způsoben tím, že v ČR je diagnostikováno více pacientů ve věku pod 50 let.

**P69 THE RELATIONSHIP BETWEEN CIRCULATING TUMOR DNA, RESPONSE TO TREATMENT AND SURVIVAL IN LOCALLY ADVANCED RECTAL CANCER**

Pazdirek F. (1), Stepanek L. (2), Minarik M. (1, 3), Halkova T. (3), Benesova L. (3), Hoch J. (1)

1 - Department of Surgery, Second Medical Faculty, Motol University Hospital, Prague; 2 -Institute of Biophysics and Informatics, 1st Medical Faculty, Charles University, Prague; 3 - Center for Applied Genomics of Solid Tumors (CEGES), Genomac Research Institute, Prague

**Supervisor:** prof. MUDr. Jiří Hoch, CSc.

**Introduction:** Current treatment of locally advanced rectal cancer is multimodal. Prior to surgery, neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT) is recommended. CRT contributes to reduction of local recurrence of the disease but is accompanied by side effects. In general, close to 40% of patients show no profit from neoadjuvant CRT. In order to minimize the adverse effect, various markers are evaluated. Circulating tumor DNA (ctDNA), released into the blood from necrotic tumor cells, represents a new and potentially promising marker.

**Aims:** We investigated potential use of ctDNA as a marker for early prediction of CRT response in rectal cancer. As well we investigated the relationship between ctDNA levels and survival of these patients.

**Materials and Methods:** The studied group consisted of 31 patients with locally advanced rectal. All patients underwent CRT followed by a surgery after a 8 week period. A panel of somatic mutations was initially examined in the tumor tissue. The found mutations were subsequently detected in plasma. We have investigated ctDNA in plasma samples acquired before and after the first week of CRT. Response to CRT was evaluated by Dworak histopathological score. Patients were followed after the surgery.

**Results:** We have detected presence of somatic mutations in tumors from 29 of 31 patients. The probability of a 3 year overall survival was 55.6 %. ctDNA was positive in 7 patients. There was no association of ctDNA levels with the response to CRT, however, we found that the presence of ctDNA in plasma prior to the CRT is a negative prognostic factor reducing the overall survival by 1.37 years ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** The presence of ctDNA prior to initiating the neoadjuvant treatment in the blood plasma of patients with locally advanced rectal cancer may be an independent prognostic factor for patient survival. There is no evidence of a link between the presence of ctDNA and the response to CRT.

**Support:** The project was supported by the Czech Ministry of Health grant no. 15-27939A.

## P70 DLOUHODOBÝ EFEKT EPILEPTOCHIRURGICKÉHO VÝKONU NA SOCIÁLNÍ KOGNICI U PACIENTŮ S EPILEPSIÍ SPÁNKOVÉHO LALOKU

Ogurčáková V. (1), Marusič P. (1), Amlerová J. (1)

1 -Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

### Pregraduální student

Školitel: MUDr. Jana Amlerová, Ph.D.

**Úvod:** Pacienti s farmakorezistentní epilepsií spánkového laloku mají sníženou kvalitu života nejen v důsledku primárního onemocnění, které je provázáno četnými záchvaty, ale i vlivem dalších neuropsychiatrických komorbidit, které se prolínají do mezilidských vztahů. Sociální kognice zahrnuje schopnosti, jako jsou empatie, schopnost vcítit se do pocitů druhých, s čímž souvisí i správné rozpoznání emocí z výrazu tváře. Patologie v oblasti spánkového laloku může vést k deterioraci schopností sociální kognice. Efekt epileptochirurgie spánkového laloku na kognitivní funkce není dodnes plně objasněn a obvykle jsou pacienti sledováni rok až dva po operaci. Dlouhodobé sledování pacientů nebylo dosud publikováno.

**Cíl:** Zhodnotit efekt epileptochirurgického výkonu na sociální kognici u pacientů testovaných 7-11 let po operaci.

**Materiál a metody:** Sociální kognice byla sledována dvěma testy - Test rozpoznání emocí z výrazu tváře dle Ekmana a Friesena a Test emočního vcítění (Faux Pas Test). Otestováno bylo 10 pacientů (3 epilepsie vpravo/ 7 vlevo), v rozmezí 7-11 let po operaci. Průměrný věk pacientů byl 48,9 let. V minulosti byli testováni stejnými metodami předoperačně, následně rok po operaci. Dále byl sledován počet záchvatů za měsíc a medikace.

**Výsledky:** V našem souboru nebyl nalezen jednoznačný efekt epileptochirurgického výkonu na oba sledované testy. V 50 % u testovaných pacientů došlo oproti poslednímu testování, t.j. rok po operaci ke zvýšení skóre v testu rozpoznávání emocí a to průměrně o 2,5 bodu. U 60% z nich byla po zákroku dosažena bezzáchvatovost i když s nutností medikace. Naopak, zhoršení skóre jsme pozorovali u 30% testovaných, kde průměrné zhoršení bylo o 2 body oproti poslednímu testování a z těch bezzáchvatovosti dosáhlo 33%. V testu Faux Pas jsme v porovnání s posledním testováním pozorovali snížení skóre v průměru o 7 bodů u 60% subjektů, z nichž je 100% bez záchvatů. Naproti tomu, u 20% pacientů, kteří svoje bodové hodnocení navýšili v průměru o 2,5 bodu, záchvaty ve 100% přetrvávají.

**Závěr:** Dlouhodobé sledování pacientů po epileptochirurgickém výkonu je důležitou součástí klinické praxe. Efekt operačního výkonu se může projevit v důsledku plasticity a reorganizace neuronálních sítí i v delším časovém horizontu. Pro další sledování a vyvození jednoznačných závěrů je potřeba zvýšit počet testovaných pacientů v našem souboru.

**P71 EFFECTS OF VENOUS CONGESTION AND INTRARENAL RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM ACTIVATION ON RENAL HEMODYNAMICS IN RATS WITH HIGH-OUTPUT HEART FAILURE**

Kratky V. (1,2), Vanourkova Z. (1), Charvatova Z. (2), Kopkan L. (1)

1 - Center for Experimental Medicine, Institute for Clinical and Experimental Medicine; 2 - Department of Pathophysiology, Second Faculty of Medicine, Charles University

**Supervisor:** MUDr. Zuzana Charvatova, Ph.D.

**Introduction:** Patients suffering from heart failure have a poorer outcome if kidney dysfunction develops. To improve deteriorated renal functions, we first need to fully understand mechanisms that lead to their worsening.

**Aims:** Therefore, we set up to investigate which factors contribute to changes in renal hemodynamics observed in heart failure and if manipulation with the renin-angiotensin system can reverse these changes.

**Materials and Methods:** Renal hemodynamics were studied under general anesthesia in male Hannover Sprague-Dawley rats 20 weeks after the creation of an aorto-caval fistula (ACF). At this stage, heart failure due to placement of an ACF is fully developed (rats suffer from bilateral cardiac hypertrophy, lung congestion) and rats begin to decompensate.

**Results:** Untreated rats with ACF showed significantly decreased mean arterial pressure when compared to sham-operated rats and treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi) trandolapril or angiotensin type 1 receptor blocker (ARB) losartan for 15 weeks further decreased the pressure. We observed a threefold rise in renal vein pressure in rats with ACF, on the other hand, rats on both therapeutic protocols had renal vein pressure similar to that of the control group. Untreated heart failing rats had a substantial decline in renal blood flow compared to controls, ACE inhibition failed to improve renal perfusion, however treatment with ARB was able to raise renal blood flow to similar values as in control rats. Rats with induced heart failure had mild but significant reduction of glomerular filtration rate as compared to sham-operated rats and ACE inhibitors as well as ARB preserved glomerular filtration.

**Conclusions:** In summary, these findings indicate that angiotensin receptor blockers are effective in preventing renal hypoperfusion in rats with ACF. Failure of ACE inhibitors in raising renal blood flow can be attributed to intrarenal renin-angiotensin system activation, which circumvents the classic formation of angiotensin II by the angiotensin-converting enzyme. Nonetheless, glomerular filtration rate remains stable in hypoperfused kidneys, unless there is another factor opposing filtration. We suggest that in untreated rats with ACF this factor is the rise in renal vein pressure, causing congestion in kidneys. We conclude that both renal vein congestion and renal hypoperfusion play important roles in changes in renal hemodynamics in rats with high-output heart failure and that blockage of the AT<sub>1</sub> receptor effectively reverse these changes.

**P72 ADVERSE REACTIONS TO BIOLOGICAL AGENTS - INFECTIOUS COMPLICATIONS IN THE TREATMENT OF PSORIASIS**

Marques E. (1), Bohac P. (2), Hercogova J. (2), Juzlova K. (2), Jiraskova-Zakostelka Z. (2), Smerhovsky Z. (2)

1 - Dermatovenerology dept. Faculty Hospital Kralovske Vinohrady, 2 - Dermatovenerology dept. Faculty Hospital na Bulovce

**Supervisor:** doc. MUDr. Zoltan Paluch, Ph.D., MBA

**Introduction:** After years of therapies directed to symptom control, biological agents are a new and revolutionary class of drugs that target specific immune mediators of the immunopathogenesis of a disease. Psoriasis is only one of many diseases with a totally different prognosis, after the introduction of these agents. Unsurprisingly, these drugs are on the rise, even though many still lack consistent and solid data regarding their delayed adverse reactions.

**Aims:** Since biological agents target one's immune system, our aim was to measure the occurrence of new infectious complications among patients being treated with these drugs.

**Materials and Methods:** This was a retrospective study of a total of 98 patients (32 women, 66 men) treated with biological agents (TNF- $\alpha$  and IL-12/IL-23 inhibitors) during a 12 month period. Their average age was 46,3 years old. This group of patients visited our outpatient department every 2-3 months, where they were examined and all records taken, including any possible health issues. In addition, they underwent regular blood tests. Data collected from both their records and blood tests was then compared to a control group. This control group consists of 100 patients (51 women, 44 men) that casually visited our outpatient department and completed an anonymous questionnaire. These patients were selected randomly, regardless of their sex, age, ethnicity or diseases - the only condition being that they were not under immunosuppressive drugs during the followed-up period. Their average age was 45,3 years old. Statistical hypothesis were tested by the chi-squared test and Fisher's exact test. Association strength between the observed parameters was expressed as odds ratio and relevant 95% confidence intervals were calculated for this indicator.

**Results:** No differences were noted on the onset of infectious complications between patients treated with biological agents and our control group. However, we did register a statistically significant lower number of onset of infections in patients treated with IL-12/23 inhibitors than in those treated with TNF- $\alpha$  inhibitors. In addition, upper respiratory infections in patients treated with IL-12/23 inhibitors were also found to occur less often than in those treated with TNF- $\alpha$  inhibitors (results were found to be close to the margin of statistical significance).

**Conclusions:** Although biological agents are generally known to cause infectious complications, we found IL-12/23 inhibitors to have a substantially safer profile than TNF- $\alpha$  inhibitors.

**P73 VLIV POMĚRU VELIKOSTI PLIC A SHODY POHLAVÍ DÁRCE A PŘÍJEMCE NA PŘEŽITÍ A INCIDENCI AKUTNÍ CELULÁRNÍ REJEKCE PO OBOUSTRANNÉ TRANSPLANTACI PLIC**

Zajacová, A. (1), Švorcová, M. (2), Šimonek, J. (2), Balko, J. (3), Valentová – Bartáková L. (4), Burkert, J. (5), Fila, L. (4), Lischke, R. (2), Havlín, J. (2)

1 - 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy; 2 - III. chirurgická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole; 3 - Ústav patologie a molekulární medicíny 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole; 4 - Pneumologická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole; 5 - Oddělení transplantací a tkáňové banky Fakultní nemocnice v Motole

**Pregraduální student**

**Školitel:** MUDr. Jan Havlín, Ph.D.

**Úvod:** Vhodné párování velikosti plic mezi dárce a příjemcem je považováno za jeden z hlavních prediktorů přežívání po transplantaci plic (LuTx). Jeho vliv na incidenci akutní celulární rejekce (ACR) zůstává nejasný.

**Cíl:** Cílem studie bylo vyhodnotit vliv poměru predikované celkové plicní kapacity (pTLCr) a shody pohlaví dárce a příjemce na přežití a incidenci ACR po bilaterální LuTx.

**Materiál a metody:** Retrospektivně jsme analyzovali 110 pacientů z našeho centra po oboustranné LuTx v období únorem 2012 a červencem 2016 rozdělených do dvou skupin na základě pTLCr: "oversized" pTLCr >1 (n = 68) a "undersized" pTLCr <1 (n = 42). Další 4 skupiny byly definovány na základě párování pohlaví: M-M (n = 39), M-F (n = 17), F-F (n = 32) and F-M (n = 22). Sledovali jsme jednoleté a dvouleté přežití a čas do první biopsky ověřené ACR ≥ A2 v 1. roce po transplantaci.

**Výsledky:** Studie prokázala signifikantně lepší přežití v prvním roce (94% vs. 76%, p = 0,01) a hraničně lepší přežití ve druhém roce po LuTx (85% vs. 72%, p = 0,06) pro "oversized" skupinu. Tento efekt byl pozorován hlavně u non-COPD pacientů. Nepotvrdili jsme vliv neshody pohlaví na přežití pacientů. pTLCr signifikantně neovlivnil délku intervalu do rozvoje ACR ≥ A2 v prvním roce po LuTx, pozorovali jsme pouze trend ve prospěch "oversized" skupiny (75% vs. 67%, p = 0,23). Zaznamenali jsme signifikantně delší interval do rozvoje ACR ≥ A2 pro skupinu M-F (p = 0,02).

**Závěr:** "Oversized" štep je asociovaný s lepším přežitím po LuTx, především u non-COPD pacientů. Neprokázali jsme vliv neshody pohlaví na přežívání po LuTx. Pozdější nástup ACR ≥ A2 u M-F skupiny vyžaduje další výzkum.

## P74 NÁDORY ASOCIOVANÉ S CVID – ČESKÁ NÁRODNÍ STUDIE ZAMĚŘENÁ NA EPIDEMIOLOGII, IMUNOLOGII A GENETICKÉ POZADÍ

Milota T. (1), Kralickova P. (2) Litzman J. (3), Malkusova I. (4), Jilek D. (5), Petanova J. (6), Vydlačkova J. (7), Zimulova A. (8), Fronkova E. (9), Svaton M. (9), Kanderova V. (9), Bloomfield M. (1), Parackova Z. (1), Klocperk A. (1), Haviger J. (10), Kalina T. (9) a Sediva A. (1)

1.- Ústav imunologie, 2. LF UK a FN Motol, Praha; 2.- Ústav alergie a klinické imunologie, LF UK a FN, Hradec Králové; 3.- Ústav alergologie a klinické imunologie, LF MU a FN USA, Brno; 4.- Ústav aletgologie a klinické imunologie, LF UK a FN, Plzeň; 5.- Oddělení alergologie a klinické imunologie, ZÚ Ústí nad Labem; 6.- Ústav imunologie a mikrobiologie, 1. LF UK a VFN, Praha; 7.- Ústav klinické imunologie a alergologie, IKEM, Praha; 8.- Oddělení pneumologie, KN T. Bati, Zlín; 9.- CLIP, 2. LF UK, Praha; 10.- Ústav informatiky a kvantitativních metod, Fakulta informatiky a managementu, Univerzita Hradec Králové

**Školitel:** prof. MUDr. Anna Šedivá, DSc.

**Úvod:** Běžný variabilní imunodeficit (CVID) je jednou z nejčastějších vrozených poruch imunity projevující se zvýšenou vnímavostí k infekcím a dysregulací imunitního systému. U pacientů s CVID byla popsána také zvýšená incidence malignit, především lymfomů a karcinomu žaludku. U rozvoje malignit se předpokládá významná role dysregulace imunitního systému, infekcí, chronického zánětu a genetického pozadí.

**Cíl:** Zde jsou prezentovány výsledky první české národní studie zaměřené na epidemiologii, imunologii a genetické pozadí u pacientů s CVID s nádorovým onemocněním.

**Materiál a metody:** Kohorta 295 pacientů s CVID byla sledována po dobu 3070 paciento-roků. K určení rizika bylo kalkulováno SIR (Standardized Incidence Ratio), významu komorbidit jako prediktivního faktoru RR (Risk Ratio). Dále provedena imunofenotypizace (hladiny imunoglobulinů, lymfocytární subpopulace). U všech pacientů s lymfomy pak bylo provedeno celoxomové sekvenování WES) ke zjištění genetického pozadí.

**Výsledky:** Dvacet pět malignit bylo nalezeno u 22 pacientů z celé kohorty 295 CVID pacientů. SIR bylo pro pacienty s CVID 6x větší ve srovnání s běžnou populací. Nejčastějšími diagnostikovanými nádory byly karcinomy žaludku a lymfomy. Diagnóza karcinomu žaludku byla stanovena v průměru u o 15-20 let mladších pacientů ve srovnání s pacienty bez protilátkového deficitu, u lymfomů pak u o 30-35 let mladších. Imunní trombocytopenická purpura (ITP) pak byla jasným negativním prognostickým faktorem pro rozvoj nádorů ve skupině pacientů s CVID s více než 3-násobným rizikem. Počet B lymfocytů pak byl v době diagnózy lymfomu významně snížen. Navíc T a B lymfopénie asociovaná s léčbou lymfomu a negativní prognóza byla zjištěna u většiny pacientů. Na druhou stranu, počet NK buněk nebyl chemoterapií ovlivněn. Genetické vyšetření pak objevilo varianty genů asociovaných s primárními imunodeficity (jako CTLA4, PIK3CD, PMS2, TACI) nebo zvýšenou vnímavostí k malignitám (zahrnující BRCA1, RABEP1, EP300, KDM5A).

**Závěr:** Incidence malignit u našich CVID pacientů byla až 6x vyšší ve srovnání s běžnou populací. Karcinom žaludku a lymfomy byly nejčastěji diagnostikovanými malignitami. Anamnéza ITP pak byla jasným rizikovým faktorem pro rozvoj malignity. WES potvrdilo velkou genetickou heterogenitu. Byly zjištěny kauzální i modifikující varianty genů přispívající jak k rozvoji imunodeficitu, tak malignity.

**Podpora projektu:** Projekt vznikl za podpory Grantové agentury UK GAUK číslo 2120217 a Agenturou pro zdravotnický výzkum AZV číslo NV18-05-00162.

**P75 PANCREATIC NECK THICKNESS: A POSSIBLE KEY TO STUMP CLOSURE TECHNIQUE SELECTION AFTER DISTAL PANCREATECTOMY**

Nikov A. (1), Zaruba P. (1), Belina F. (1), Ryska M. (1)

1 - Department of Surgery, Second Faculty of Medicine, Charles University and Military University Hospital; Prague, Czech Republic

**Supervisor:** prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc.

**Introduction:** To date, no stump closure technique has been shown to be superior in lowering the risk of postoperative pancreatic fistula (POPF) after pancreatectomy.

**Aims:** The aims our study were to investigate the possibility to influence POPF risk by selection of stump closure technique according to pancreatic parenchyma thickness and to establish a thickness cut-off value for selection of a hand-sewn and stapled closure technique.

**Materials & methods:** A retrospective analysis of consecutive patients who underwent distal pancreatectomy at a single centre was performed. Anatomical determination of the transection site (pancreatic neck, body, or tail) was based on operative report and postoperative follow-up computed tomography (CT), with the thickness measured on the most recent CT image before surgery. Patients were classified by the thickness of the transection site, and sub-classified according to stump closure technique. POPF incidence, morbidity, mortality, and baseline-characteristics were investigated between groups.

**Results:** Among the 115 cases included in the analysis, the incidence of POPF was 33%, with no difference between stapled (29.9%) and hand-sewn (37.5%) closure techniques ( $p=0.426$ ), regardless of transection site thickness. Among those with a transection site  $<13$  mm, the incidence of POPF was 4.6% in the stapler subgroup versus 45.5% in the hand-sewn subgroup ( $p=0.0002$ ). Among patients with a transection site  $>13$  mm, the incidence of POPF was 75% in the stapler subgroup versus 30.8% in the hand-sewn subgroup ( $p=0.007$ ).

**Conclusions:** Transection in the pancreatic neck, stapler closure of thin parenchyma, and hand-sewn closure of thick parenchyma were associated with significantly lower risk of POPF.

**Support:** Supported by Institutional funding programme of Military University Hospital Prague MO1012 .

## P76 VČASNÝ ZÁCHYT A STUDIUM PROJEVŮ SEKRETORICKÉ OTITIDY U DĚTÍ S ROZŠTĚPOVOU VADOU OPEROVANÝCH V NOVOROZENECKÉM VĚKU

Jurovčík M. (1), Borský J. (1), Černý M. (2), Dytrch P. (1), Maciak M. (4), Kotaška K. (3), Skřivan J. (1)

1 - Klinika ušní, nosní a krční 2. LF UK a FN v Motole, 2 - Novorozenecké oddělení 2. LF UK a FN v Motole; 3 - Ústav klin. biochemie a patobiochemie 2. LF UK FN v Motole; 4 - Matematicko-fyzikální fakulta UK v Praze

**Školitel:** MUDr. Jiří Skřivan, CSc.

**Úvod:** Od roku 2005 se v ČR provádí časná sutura rozštěpu rtu v novorozeneckém věku. Výhodou je využití fetálního typu hojení s minimalizací jizvy. U pacientů, kde je zároveň postiženo i patro dochází téměř vždy k insuficienci Eustachovy trubky s následným rozvojem sekreторické otitidy. Doposud se první ošetření středouší obvykle provádělo až v souvislosti s další fází chirurgické léčby, kterou je plastická operace patra okolo osmi měsíců až jednoho roku věku.

**Cíl:** Zachytit první projevy středoušní patologie u novorozenců s rozštěpovou vadou operovaných v časném poporodním období a jejich další sledování s ohledem na případný rozvoj středoušní patologie. Zhodnocení přínosu audiologických vyšetřovacích metod se zřetelem na novorozenecký věk. Studium vlastností středoušního sekretu. Statistické zhodnocení výsledků vyšetřovaného souboru.

**Materiál a metody:** Prospektivní studie zachycuje soubor 300 novorozenců operovaných od května 2010 do prosince 2018 mezi 2-14 dnem věku. Byla provedena audiologická diagnostika a výkonu předcházele otomikroskopické vyšetření. Použita byla standardní a vysokofrekvenční tympanometrie a měřením otoakustických emisí. 50 vzorků středoušního sekretu bylo odesláno na rozbor ke stanovení hladiny kyseliny hyaluronové.

**Výsledky:** Z počtu 300 pacientů bylo 168 s rozštěpem rtu a patra a 132 pouze s rozštěpem rtu. Všichni pacienti s izolovaným rozštěpem rtu měli v době výkonu vzdušné středouší. V 73% byl v případě rozštěpu patra zachycen patologický sekret ve středouší. U 76 pacientů jsme v odstupu 6-8 měsíců provedli palatoplastiku. V 65% jsme našli sekret v obou středouších při první operaci v novorozeneckém věku. Ve 24% byl sekret pouze v jednom uchu a u 11% byl nález negativní. Následně byl indikován další výkon na středouší u 47 pacientů. U 15 pacientů (31%) byl nález sekretu negativní a středoušní parametry vykazovaly normální vzdušnost. Jediným prediktorem přítomnosti středoušního sekretu u novorozenců je VF tympanometrie (p-value <0.0001). Hodnoty kyseliny hyaluronové u vyšetřovaných vzorků se pohybovaly mezi 489-16934 µg/l.

**Závěr:** První příznaky sekreторické otitidy lze pozorovat již od druhého poporodního dne u pacientů s rozštěpem patra, a to bez závislosti na straně rozštěpu. V průběhu dalšího sledování jsme v 31% nezaznamenali přítomnost středoušního sekretu u pacientů se sekretem diagnostikovaným a odsátým během prvního výkonu. Jediným prediktorem přítomnosti středoušního sekretu u novorozenců je VF tympanometrie (p-value <0.0001).

## P77 ZMĚNA TLOUŠTKY VESTIBULÁRNÍ KORTIKÁLNÍ KOSTI PO PROTRUZI DOLNÍCH ŘEZÁKŮ

Filipová D. (1), Dostálová T. (1), Filipi V. (2), Kamínek M. (3)

1 - Stomatologická klinika dětí a dospělých, Fakultní nemocnice v Motole, Praha; 2 - Privátní praxe, Brno; 3 - Stomatologická klinika, Univerzita Palackého, Olomouc

**Školitel:** prof. MUDr. Tatjana Dostálová, DrSc., MBA

**Úvod:** Pozice dolních řezáků má velký význam v plánování ortodontické léčby, protože rozsah možného pohybu ovlivňuje léčebné možnosti. Pro dosažení optimálních výsledků je nutné respektovat hranice pohybu řezáků vestibulárním nebo orálním směrem, protože jejich překročení může mít za následek iatrogenní poškození

**Cíl:** Změřit tloušťku vestibulární kortikální kosti a celkovou šířku alveolu v oblasti dolních řezáků před ortodontickou léčbou a po ní. Dalším cílem je vyhodnotit tyto změny a zjistit jejich případnou spojitost rozsahem pohybu zubů.

**Materiál a metody:** Do studie bylo zařazeno 58 pacientů (19 mužů a 39 žen) ve věku 16 - 33 let, kteří byli léčeni pomocí fixního ortodontického aparátu neextrakčním postupem. Během léčby byly dolní řezáky protrudovány. Z CBCT skenů před léčbou a po léčbě byly vygenerovány axiální řezy dolních řezáků v hladinách měření 3, 6, 9 a 12 mm od cementosklovinné hranice, kde byla změřena tloušťka vestibulární kortikální kosti a celková šířka alveolárního výběžku v místě přiléhajícím k největšímu labiolingválnímu rozměru kořene řezáku.

**Výsledky:** Vrstva vestibulární kortikální kosti se zmenšila v hladinách měření 3, 6 a 9 mm. V hladině 12 mm nebyla změna statisticky signifikantní. Celková šířka alveolu zůstala zachována ve všech hladinách. Nebyly nalezeny korelace mezi rozsahem ortodontického pohybu a mírou ztráty kosti.

**Závěr:** Na základě výsledků lze konstatovat, že při protruzi dolních řezáků hrozí ztráta alveolární kosti s možným vznikem dehiscencí a fenestrací.

**Podpora projektu:** IGA MZCR 13351-4 a 00064203 (FN Motol).

## P78 TRANSANÁLNÍ OŠETŘENÍ DEHISCENCE NÍZKÉ KOLOREKTÁLNÍ ANASTOMÓZY POMOCÍ MINIMÁLNĚ INVAZIVNÍ CHIRURGIE (TAMIS) – EXPERIMENTÁLNÍ STUDIE

Kalvach J. (1, 2), Ryska O. (2, 3), Pažin J. (1, 2), Hadač J. (1, 2), Juhás Š.(2), Juhásová J.(2), Martínek J.(2, 4), Ryska M. (1, 5)

1 - Chirurgická klinika 2. LF UK a Ústřední Vojenské nemocnice, Praha; 2 - Ústav Živočišné fyziologie a genetiky AV ČR, v.v.i. centrum PIGMOD, Liběchov; 3 - Royal Lancaster Infirmary, UHMB NHS Foundation Trust, Lancaster, UK; 4 - Klinika Hepatogastroenterologie, IKEM, Praha; 5 - Fakulta zdravotnictva a sociální práce, Trnavská Univerzita, Trnava

**Školitel:** prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc.

**Úvod:** Dehiscence nízké kolorektální anastomózy představuje závažnou pooperační komplikaci zatíženou vysokou mortalitou. Pokud dojde k rozvoji sepse, je obvykle nutná operační revize s vyvedením stomie, která je často trvalá a snižuje tak kvalitu života. Technika TAMIS (Transanal Minimally Invasive Surgery) by mohla být vhodnou metodou pro ošetření časně diagnostikované dehiscence a pomoci tak k záchraně anastomózy.

**Cíl:** Cílem studie bylo zhodnotit, zda je TAMIS vhodnou metodou k časnému ošetření dehiscence anastomózy po nízké přední resekci rekta. Sekundárním cílem bylo zhodnotit, zda tato technika ovlivňuje výskyt nitrobrříšních septických komplikací (IASC).

**Materiál a metody:** U 28 prasat byla provedena laparoskopická nízká přední resekce. Anastomóza byla konstruována pomocí cirkulárního stapleru po odstranění poloviny svorek (model dehiscence). Po dvou dnech byl u 14 prasat proveden uzávěr defektu technikou TAMIS s pomocí transanálně vloženého portu. Zbýlých 14 bylo ponecháno bez léčby jako kontrola. Proveditelnost uzávěru byla hodnocena pomocí škály I-III (I=kompletní; II=s drobnými defekty; III=neproveditelné). Přítomnost IASC (absces a/nebo purulentní či sterkorální výpotek) a zhojení anastomózy (bez slizničního defektu) bylo hodnoceno při pitvě 9. pooperační den.

**Výsledky:** Uzávěr byl proveditelný ve všech 14 případech (9x I, 5x II) za 48 (20-70) minut. Výskyt IASC byl častější v kontrolní skupině - 10/14 vs. 4/14 ( $p=0,0079$ ). Počet zhojených anastomóz byl signifikantně vyšší ve skupině TAMIS - 9/14 vs. 2/14 ( $p=0,0068$ ).

**Závěr:** Časně ošetření dehiscence nízké kolorektální anastomózy metodou TAMIS je technicky proveditelné s vysokým stupněm úspěšnosti. Intervence vedla ke snížení výskytu intraabdominálních septických komplikací a zvýšení frekvence kompletně zhojených anastomóz.

**Podpora projektu:** AZV 16-31806A a MO 1012.

## P79 POROVNÁNÍ BIOCHEMICKÝCH BIOMARKERŮ FIBRILACE SÍNÍ U PACIENTŮ PO ISCHEMICKÉ CÉVNÍ MOZKOVÉ PŘÍHODĚ

Štovičková L. (1), Janský P. (1), Chudomel O. (1), Magerová H. (1), Šarbochová I. (1), Hořejší M. (1), Kešnerová P. (1), Paulas-Schwabová J. (1), Růžičková T. (1), Šrámek M. (1), Bulková V. (2), Tomek A. (1)

1 - Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha; 2 - MDT-Medical Data Transfer, nestátní zdravotnické zařízení – telemedicinské centrum, Brno

### Pregraduační student

**Školitel:** MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., FESO

**Úvod:** Paroxysmální fibrilace síní (FS) nemusí být u pacientů po akutní ischemické cévní mozkové příhodě (iCMP) při standardní EKG monitoraci na JIP zjištěna, její detekce je však klíčová pro volbu správné terapie v sekundární prevenci. Dostupnost dlouhodobé EKG monitorace, která dle rozsáhlých prospektivních studií umožňuje významně zvýšit zachyt FS, je v klinické praxi limitována, bylo by tedy účelné využít biomarkerů k identifikaci rizikovějších pacientů.

**Cíl:** Porovnat asociaci vybraných biochemických biomarkerů s výskytem fibrilace síní u pacientů s iCMP.

**Materiál a metody:** Retrospektivní monocentrická analýza konsektivních pacientů přijatých pro iCMP za pětíměsíční období. Jako potenciální biomarkery byly porovnávány markery protrombotického stavu (d-dimer, fibrinogen, antitrombin III), kardiální biomarkery (NT-proBNP, hs troponin I), zánětlivé parametry (CRP) a parametry renálních funkcí (eGFR).

**Výsledek:** Analyzována byla data 195 pacientů, průměrného věku 68,3 (25-96) let. Využitím všech monitorovacích možností (EKG při příjmu, monitorace na JIP, telemetrie na standardním oddělení, dlouhodobá holterovská monitorace a smyčkový záznamník) byla FS prokázána celkem u 32,3% pacientů. Statisticky signifikantní rozdíl mezi skupinami s FS a bez FS byl nalezen v hladinách NT-proBNP (4487,2 vs 667,4 ng/l;  $P=0,001$ ), hs troponinu I (1587,4 vs 0,1 ng/l;  $P<0,001$ ), d-dimeru (927,9 vs 455,5 ng/ml,  $P<0,001$ ) a eGFR (1,0 vs 1,1 ml/s/1,73m<sup>2</sup>;  $P=0,003$ ). Hladina CRP, fibrinogenu a antitrombinu III nebyla u pacientů mezi těmito skupinami signifikantně rozdílná.

**Závěr:** Zvýšená hladina NT-proBNP, d-dimeru, hs troponinu I a snížená eGFR je asociována s výskytem fibrilace síní u pacientů po ischemické CMP.

**P8o MRI VOLUMETRIC PARAMETERS OF ISCHAEMIC LESION AND RISK OF HEMORRHAGIC TRANSFORMATION IN ISCHAEMIC STROKE PATIENTS**

Jansky P. (1), Olserova A. (1), Kala D. (2), Sulc V. (1), Magerova H. (1), Otahal J. (2), Jiruska P. (2), Marusic P. (1), Tomek A. (1)

1 - Department of Neurology, Charles University and Motol University Hospital, Prague; 2 - Institute of Physiology, Czech Academy of Sciences, Prague

**Supervisor:** MUDr. Ales Tomek, Ph.D., FESO

**Introduction:** Impairment of blood-brain barrier (BBB) is an important phenomenon observed in ischaemic stroke. Infarcted tissue is frequently affected by hemorrhagic transformation (HT). HT can significantly worsen the clinical outcome and prognosis.

**Aims:** The aim of the study is to assess the relation of HT occurrence to the volumes of regions of the ischaemic lesion, ischaemic core and area of an impaired BBB on MRI.

**Materials and Methods:** Prospective monocentric study on patients with supratentorial acute ischaemic lesion with a negative history of previous stroke and no HT on early imaging (24-72 hours). MRI imaging with gadolinium contrast agent was performed 7-12 days after stroke. Volumes of the ischaemic core (hyperintensity on DWI), the area of lesion affected by stroke (hyperintensity on FLAIR) and the area of BBB impairment (gadolinium detection) were measured by an automatic algorithm and compared between HT and non-HT groups.

**Results:** The data of 72 patients were analyzed (64% men, average age 67 years, median NIHSS 5, 36% received intravenous thrombolysis, in 13% mechanical thrombectomy was done). HT occurred in 25 patients. Between HT and non-HT groups the volumes differed: DWI lesion 15.48ml vs. 8.18ml ( $p<0.05$ ), FLAIR lesion 33.36ml vs. 17.13ml ( $p<0.001$ ), BBB impairment 38.30ml vs. 18.49ml ( $p<0.05$ ), the lesion area that is FLAIR positive and DWI negative at the same time 21.68ml vs. 11.10ml ( $p<0.001$ ), this parameter was the best predictor of HT in ROC analysis (0.779).

**Conclusions:** Patients with ischaemic stroke affected by HT have significantly larger ischaemic lesions on all compared MRI sequences, the volume of lesion that is FLAIR positive and DWI negative at the same time being the best predictor.

**Support:** The study was supported by the Czech Health Research Council grant 15-33115A.



# NOC FAKULTY 2019

## Program

### Čtvrtek 11. dubna

Žižala, kampus 2. lékařské fakulty Plzeňská

17.30 / Pelouchova posluchárna

#### **Na cestě k zero waste**

Zero waste je termín, který se v poslední době čím dál častěji dostává do veřejné debaty. Co ale vlastně znamená a je vůbec možné neprodukovat žádný odpad? To se přijďte dozvědět na přednášku, kde vám Aneta Sequencová poví, jak se k redukci odpadu dostala, jaké byly začátky a co může každý z nás jednoduše změnit, aby bez větší námahy přispěl k redukci odpadu. Určitě nebudou chybět ani pokročilejší tipy, pro které je třeba obětovat trochu času a pohodlí. Zkrátka se přijďte inspirovat, dozvědět se něco nového nebo přispět svými zkušenostmi do závěrečné diskuse.

17.30 / místnost/room 109

#### **Medicinaulici/Medicsinthestreets**

Projekt Medicinaulici sdružuje studenty pražských lékařských fakult Karlovy univerzity, které spojuje zájem o problematiku bezdomovectví a poskytování zdravotní péče lidem v nouzi. Jeho členové sdílí myšlenky a principy celosvětového hnutí Street medicine, které má kořeny v 90. letech kolem internisty Jima Witherse, MD (Pittsburgh). Medicinaulici již několik let spolupracují s pražskými charitativními organizacemi (Armáda spásy, Naděje ad.), poskytují zdravotnickou pomoc lidem v nouzi a iniciují mezioborovou diskusi a spolupráci nejen na akademické půdě.

/

Medicinaulici (Medicsinthestreets) project unites medical students of Charles University in Prague who are passionate about making a difference concerning homeless and poverty. They provide healthcare to those in need. Its members share the ideas and principles of a world-wide street medicine movement, which dates all the way back to the 90's with the help of its founder Jim Withers, MD (Pittsburgh). Medicinaulici has been cooperating with Prague's charity organizations (Salvation Army, Naděje etc.) for several years, providing healthcare to people in need and initiating interdisciplinary discussion and cooperation not only in the academic field.

17.30 / místnost/room 110

### **Chirurgické šití / Surgical suturing**

Pro nadšence chirurgických oborů proběhne i letos kurs šití. V základním kursu se naučíte základní steh, pokračující steh a techniku chirurgického uzlení. Že už tohle umíte? Pak přijďte o něco později na pokročilý kurs (22.00), kde se naučíte suturu šlach, intradermální steh a základní laloky.

/

Tired of listen to lectures all day? Then come to another great surgical suturing workshop and put your hands to work! You will learn how to do a basic stitch, a continuous stitch and a surgical knotting technique in our basic workshop. You know that already? Then come to the advanced workshop (10 pm) where we will teach you tendon stitches, the intradermal stitch and basic flaps.

17.30 / místnost/room 111

### **Kaligrafie na vlastní kůži / First hand calligraphy**

Pojem kaligrafie zná asi každý. Ale co pojmy, jako je lettering, sign painting, typografie, faux calligraphy, flourishing nebo copperplate? Přednáška o technikách psaní, od papíru přes sklo a textil až k iPadu, o psacím náčiní všeho druhu i o produktech pro psaní na materiály, na které si jen vzpomeneš. Následuje workshop, kde si na vlastní kůži vyzkoušíš základní techniky kaligrafického psaní.

17.30 / místnost/room 112

### **Měkké techniky hlavy a šíje / Soft tissue therapy of head and neck**

Už vás z toho věčného učení bolí za krkem a nevíte, co s tím? Tak to je pro vás náš další workshop tím správným místem. Naučíme vás hmaty klasické masáže šíje, které doplníme základními fasciálními technikami na hlavu a krk. Díky tomu si zvládnete uvolnit ztuhlý krk během několika minut!

18.45 / respirium

### **Slavnostní zahájení / Opening ceremony**

Slavnostního zahájení se i letos ujme Spectabilis pan děkan prof. Vladimír Komárek a pod taktovkou sbormistryně Veroniky Holcové vystoupí ve světové premiéře fakultní pěvecký sbor Choron. Noc fakulty si prostě nemůžete nechat ujít!

19.00 / Pelouchova posluchárna / Pelouch Lecture Hall

**89 + 30**

Panelová diskuse / Panel discussion

O sametové revoluci toho bylo řečeno mnoho, ale co se dělo pak? Jakými změnami si společnost prošla za posledních 30 let od osudného listopadu 1989? Jak jsme se dostali do dnešního stavu? Přijďte o tom diskutovat s našimi hosty Tomášem Sedláčkem, Janem Bubeníkem, Rut Kolínskou a Jakubem Szántó.

/

A lot has been said about the Velvet Revolution, but what happened next? What changes has the society gone through in the past 30 years since 1989? How have we get into today's situation? Come discuss with our guests Tomáš Sedláček, Jan Bubeník, Rut Kolínská and Jakub Szántó.

19.00 / Room 111

**Medicine — burn for, not out**

Do you feel exhausted, anxious, tired? Have a cynical look on life? Well did you know that you might be suffering from burnout? What is burnout? How can you prevent it? How not to crumble into pieces when you are drowning in school, personal life and other duties? We will discuss this and more in our interactive workshop with Mgr. Andrea Šíchová from the National Institute of Mental Health.

20.45 / respirium

**Vyhlášení Vědecké konference  
(Thanosovo slavnostní zakončení)**

/

**Science Conference Award ceremony  
(Thanos closing ceremony)**

Soutěžit se dá nejen ve sportu či umění. I naši mladí vědci si z letošní Vědecké konference odnesou výhry. A to konkrétně v následujících kategoriích: cena Jana Hergeta za nejlepší přednášku, cena za nejlepší poster, cena za nejlepší přednášku pregraduálního studenta, cena návštěvníků a cena proděkana pro vědu a výzkum. A pozor! I na jednoho z návštěvníků se chystá odměna, a to cena pozorného posluchače? Budeš vítězem právě ty?

21.00 / Pelouchova posluchárna / Pelouch Lecture Hall

### **Jake Davis: Hacks of the past, present and future**

Přednáška v angličtině / Lecture in English

Určitě jste zaznamenali název uskupení hackerů z celého světa: „Anonymous“. Jejich vzpoura otřásla vládami i nadnárodními společnostmi. Jake Davis pod přezdívkou Topiary byl ve středu dění, stal se „hláskou troubou“ Anonů a pro nás si připravil téma Hacks of the past, present and future. Co nám hrozí v budoucnosti ze strany internetu a jeho nedostatečné bezpečnosti?

/

Anonymous, a group of hackers from all over the world. You've heard of them, haven't you? Their rebellion shook governments and even companies worldwide. Jake Davis, aka Topiary, was in the centre of action. He became Anon's speaker and has prepared the topic Hacks of the past, present and future for us. With the lack of internet security rising, who knows what type of online threats we might run into in the future?

21.15 / Dr. Voják

### **Cysta kolem světa / Around the world**

Léta páně 2017: Mladý naivní člověk se vydává na cestu kolem světa, aby zjistil, co je jeho talentem a jakým směrem by se měl ubírat jeho život. Shodou okolností je to člověk, který bude přednášet na 2. lékařské fakultě, a tím talentem se ukázalo být dostávání se do průšvihů. A někdy i z nich...

/

Anno Domini 2017: A young and naive man starts a journey around the world, unknown to what awaits him in this travel to come. Through his brave expedition he begins to discover his true talents and the way his life should be lived. Coincidentally, this man's journey has led him to a lecture hall at the Second Faculty of Medicine, where he shall elaborate on this talents, which might not of always gotten him out of trouble but rather in trouble...

22.00 / respirium

### **Pozor na pozoun! / Attention: A Trombone!**

Z přednášek občas trochu bolí hlava, to snad nikdo studentům medicíny říkat nemusí... Nezoufejte, letos jsme mysleli opravdu na všechno, od bolehlu vám mezi přednáškami dopomůže svými léčivými tóny trombonový kvartet! Ale pozor: Dosage makes the poison, zkrátka, nedoporučujeme stát příliš blízko pánům muzikantům z důvodu případné ototoxicity...

**22.00 / místnost/room 110**

### **Chirurgické šití / Surgical suturing**

Pro nadšence chirurgických oborů proběhne i letos kurs šití. V základním kursu se naučíte základní steh, pokračující steh a techniku chirurgického uzlení. Že už tohle umíte? Pak přijďte o něco později na pokročilý kurs, kde se naučíte suturu šlach, intradermální steh a základní laloky.

/

Tired of listen to lectures all day? Then come to another great surgical suturing workshop and put your hands to work! You will learn how to do a basic stitch, a continuous stitch and a surgical knotting technique in our basic workshop. You know that already? Then come to the advanced workshop where we will teach you tendon stitches, the intradermal stitch and basic flaps.

**22.30 / Pelouchova posluchárna / Pelouch Lecture Hall**

### **Ianua linguarum**

Letos se můžete těšit na literáty z 2. lékařské fakulty, poslechnout si poezii i prózu, uslyšíte češtinu, slovenštinu i angličtinu, můžete se pobavit u komických výstupů, nebo si zadumat u „těžších“ témat. A to vše tradičně s hudebním doprovodem, kde i letos zazní jak písně klasické, tak ty z dílny našich studentů. Ianua linguarum – Brána jazyků – je otevřena pro všechny zájemce.

/

Have you discovered all the beautiful corners of the Czech language and need more? Then come to the literary cabaret, which will be packed with poetry and prose works of our students. Some will be humorous, some passionate and some serious. And all of that accompanied by music, songs classical and written by our students.

Ianua linguarum – The Door of Languages – is open for everybody.

**22.30 / místnost 109**

### **Workshop intubace**

Zprůchodnění a zajištění dýchacích cest patří mezi život zachraňující úkony. Přijďte si je vyzkoušet na praktický workshop a diskutovat o problémech, se kterými se můžete setkat v praxi. Budeme se věnovat metodám bez pomůcek i těm „nejsofistikovanějším“, tedy samotné intubaci. Těší se na vás absolventka 2. lékařské fakulty MUDr. Gabriela Holubová.

22.30 / místnost/room 111

## **Chuťová výzva po vietnamsku / Vietnamese gourmet challenge**

Všem milovníkům vietnamské gastronomie nabízíme rychlokurs o tradičních jídlech, která dennodenně obohacují jídelní stůl vietnamských rodin. Přijďte ochutnat a dozvědět se něco víc o svém oblíbeném pokrmu.

/

A quick course for all lovers of vietnamese gastronomy about traditional meals that you can see in vietnamese kitchens every day. Come taste and learn some more about your favourite food.

22.30 / místnost 112

## **Pro medicínu zahořet, ne vyhořet**

Co je syndrom vyhoření a jak mu předcházet? Jak se nesesypat v momentě, kdy vás zavalí škola, projekty, osobní život a další povinnosti? Nejen o tom se pobavíme v interaktivním workshopu s paní magistrou Andreou Šíchovou z Národního ústavu duševního zdraví.

23.15 / Room 109

## **Intubation workshop**

Airway management belongs to life saving maneuvers. Learn how to execute them in our practical workshop and discuss the problems you may encounter in real life.

2. LF alumni Dr. Gabriela Holubová will teach you some basic and also sophisticated methods including intubation itself.

24.00 / Dr. Voják

## **The Triggered Points**

Basa, co má koule, vymazlená kytara, nebeské zvuky kláves a našlapané bicí...a nebo spíš jen čtyři kluci ze třetáku, co se občas rádi baví muzikou. Po debutovém vystoupení v Klubovně se kapela The Triggered Points konečně dostává i na posvátnou stage v našem Vojákově. Nechte si klidně ujet poslední metro a přijďte zakončit Noc fakulty pořádným rockovým nářezem!

/

A bass with balls, a sweet guitar, heavenly sounds of a keyboard and pumped up drums... or just three guys from 3rd year that enjoy making music. They had their debut gig in Klubovna and now they're coming to the sacred stage of Dr. Voják. So don't worry about missing the last metro and wrap up the Faculty Night with a real rock jam!

**Celý večer / místnost/room 113**

### **Deskovky / Board games**

Jste v deskovkách mistři a rádi byste to někomu nandali? Předvedte své schopnosti proti ostatním a utkejte se s nimi ve hrách nových i klasických.

A že vám některé názvy nic neříkají? Nebojte se, budeme mít pravidla s sebou.

/

Are you a master of board games? Would you like to defeat someone? Show off your skills and challenge your mates to new or classic board games. Some names don't ring a bell? Don't worry, we've got the rules!

**Celý večer / 2. patro / 2nd floor**

### **Výstava fotografií / Photo exhibitions**

**Celý večer / 2. patro / 2nd floor**

### **#prsakoule / #boobsandballs**

**Celý večer / 2. patro / 2nd floor**

### **Přiznání mediků / Meds' confessions**

Letos nám je přízemí Žižaly už malé, takže poprvé bude doprovodný program i ve 2. patře. Těšit se můžete třeba na výstavu fotek MUDr. Pavlíny Pitřové, PhD., stánek organizace Loono s jejich známým projektem #prsakoule nebo nám můžete nechat vzkaz na jedné ze sedmi tabulí. Takže si klidně naberte občerstvení a vzhůru po schodech.

