

VYDÁVÁ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ
SPOLEČNOST
J. E. PURKYNĚ



ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

VEDOUČÍ REDAKTOR

Prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.
I. interní klinika 3. LF UK a FNKV
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

REDAKČNÍ RADA

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.
Česká lékařská společnost J. E. Purkyně
Sokolská 31, 120 26 Praha 2

Prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.
Pšenčíkova 16,
142 00 Praha 12

Doc. MUDr. Petr Čáp, Ph.D.
Centrum alergologie a klinické imunologie
Nemocnice Na Homolce
Rentgenova 2, 150 30 Praha 5

Prof. MUDr. Jan Dvořáček, DrSc.
Urologická klinika 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 6, 128 08 Praha 2

Prof. MUDr. Miloš Hájek, DrSc.
Chirurgická klinika ÚVN
U Vojenské nemocnice 1/1200, 169 02 Praha 6

Pavel Hamet, M.D., Ph.D.
Centre hospitalier de l'université de Montreal
Hotel Dieu 3840, rue Saint-Urbain
Montreal (Québec) H2W 1T8, Canada

Prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc.
II. interní klinika LF UK a FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Prof. MUDr. Ivan Hulín, DrSc.
Ústav patologické fyziologie LF UKa
Sasinkova 4, 811 08 Bratislava
Slovenská republika

Prof. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.
I. interní klinika FN
tr. SNP 83/11, 040 11 Košice
Slovenská republika

Doc. MUDr. Lubomír Kukla, CSc.
RECETOX, Přírodovědecká fakulta MU
Kamenice 126/3, 625 00 Brno

Prof. MUDr. Jaroslav Lindner, CSc.
II. chirurgická klinika kardiiovaskulární chirurgie
1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Doc. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D.
Psychiatrické centrum Praha
Ústavní 91/7, 181 02 Praha 8

Prof. MUDr. Jan Petrášek, DrSc.
čestný člen redakční rady
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

Prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.
Onkologická klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Prof. PhDr. Milada Řihová, CSc.
Ústav dějin lékařství a cizích jazyků 1. LF UK
Karlovo náměstí 40, 120 00 Praha 2

Prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

Prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.
Interní klinika 1. LF UK s ÚVN
U Vojenské nemocnice 1/1200, 169 02 Praha 6

Prof. MUDr. Eduard Zvěřina, DrSc.
Klinika ORL a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FNM
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 – Motol

Prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc.
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

KONZULTANTI

Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.
I. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN
Kateřinská 30, 120 21 Praha 2

Prof. MUDr. Pavel Martásek, DrSc.
Ústav molekulární genetiky AV ČR v.v.i.
Útvar BIOCEV, City Point
Hvězdova 1689/2a, 140 62 Praha 4

OBSAH

Přehledové články

<i>Hoskovec D.</i> Perioperační chemoterapie u karcinomu žaludku – pohled chirurga.....	227
<i>Gál P, Varinská L, Perželová V, Jakubčo J, Kostelníková M, Kováč I, Spurný P.</i> Základné biologické úlohy galektínov v reparácii tkanív a raste nádorov.....	231
<i>Hlavatá K.</i> Vápník, mléčné výrobky a redukce hmotnosti.....	238

Původní práce

<i>Seemanová E, Zenker M.</i> Mutagení vliv vyššího věku otců u neurokardiofaciokutánního syndromu.....	242
<i>Králíková E, Kmeťová A, Felbrová V, Kulovaná S, Rameš J, Štěpánková L, Zvolská K, Skoupá J.</i> Centra pro závislé na tabáku v České republice v roce 2012: přehled, ekonomika.....	246

Speciální sdělení

<i>Munzarová M.</i> Která etika pro lékařskou etiku? Pocta Hansu Jonasovi, 1903–1993.....	251
<i>Kinkorová J.</i> Horizont 2020, rámcový program Evropské komise pro výzkum a inovace na roky 2014–2020.....	254

Sjezdy

<i>Mlčák P.</i> 15. Vejvodovského olomoucký vědecký den (Olomouc, 22. března 2014).....	257
<i>Brdička R.</i> ESHG Conference – Satellite meeting, MiCo (Milano, 30. května 2014).....	258

Osobní zprávy

Zprávy	250, 258, 260
---------------------	---------------

Knihy

Knihy	262
--------------------	-----

Laureáti Nobelovy ceny

<i>Čech P.</i> Daniel Nathansl.....	264
-------------------------------------	-----

CONTENTS

(No. 5, 13th October 2014) Journal of Czech Physicians

Review Articles

<i>Hoskovec D.</i> Perioperative chemotherapy in gastric cancer treatment – the surgeon's view.....	227
<i>Gál P, Varinská L, Perželová V, Jakubčo J, Kostelníková M, Kováč I, Spurný P.</i> Basic biological roles of galectins in tissue repair and tumor growth.....	231
<i>Hlavatá K.</i> Calcium, dairy products and weight reduction.....	238

Original Article

<i>Seemanová E, Zenker M.</i> Mutagenic effect of advanced paternal age in neurocardiofaciocutaneous syndrome.....	242
<i>Králíková E, Kmeťová A, Felbrová V, Kulovaná S, Rameš J, Štěpánková L, Zvolská K, Skoupá J.</i> Centres for the Tobacco-Dependent in Czech Republic in 2012: overview and economy.....	246

Special Article

<i>Munzarová M.</i> Which ethics for medical ethics? Homage to Hans Jonas, 1903–1993.....	251
<i>Kinkorová J.</i> Horizont 2020, new EU Framework programme for research and innovation, 2014–2020.....	254

Congresses

<i>Mlčák P.</i> Vejvodovský's scientific day in Olomouc (Olomouc, March 22, 2014).....	257
<i>Brdička R.</i> ESHG Conference – Satellite meeting, MiCo (Milan, May 30, 2014).....	258

Personal News

News	250, 258, 260
-------------------	---------------

Books

Books	262
--------------------	-----

Laureáti Nobelovy ceny

<i>Čech P.</i> Daniel Nathansl.....	264
-------------------------------------	-----

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2014

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Online verze časopisu na: www.prolekare.cz/cls

Registrací a zadáním svého předplatitelského kódu, který najdete na přebalu časopisu, získáte přístup do online verze časopisu a jeho archivu.

Kontakt pro dotazy: info@prolekare.cz nebo +420 602 244 819



Vedoucí redaktor:
prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.

Odpovědná redaktorka:
Mgr. Helena Glezgová,
e-mail: helena.glezgova@seznam.cz

**Vydává: Česká lékařská společnost
Jana Evangelisty Purkyně,
Sokolská 31, 120 26 Praha 2**

Pro ČLS JEP připravuje Mladá fronta a. s.



Generální ředitel: Ing. David Hurta

Ředitel divize Medical Services:
Karel Novotný, BA (Hons)

Koordinátor odborných časopisů ČLS JEP:
MUDr. Michaela Lízlerová

Produkční: Jana Schrammová

Grafická úprava, sazba: Petra Tejnická

Art director: Petr Honzátko

Marketing:

ředitelka marketingu: Hana Holková
brand manager: Veronika Zofová

Distribuce a výroba:

ředitelka distribuce a výroby: Soňa Štarhová
koordinátorka výroby a distribuce divize
Medical Services: Monika Šnaidrová

Tisk: EUROPRINT a. s.

V ČR rozšiřuje: A.L.L. production s.r.o.,
P.O. BOX 732, 111 21, Praha 1

V SR: Mediaprint Kapa – Pressegrasso, a. s.,
Vajnorská 137, P.O. BOX 183
831 04 Bratislava

Vychází: 6krát ročně

Předplatné: na rok pro ČR je 636,00 Kč,
SR 29,70 €, jednotlivé číslo 106 Kč,
SR 4,95 €.

**Informace o předplatném podává
a objednávky předplatitelů přijímá:**
ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2,
tel.: 296 181 805 – J. Spalová,
e-mail: spalova@cls.cz

Inzerce: František Bauer, bauer@mf.cz
tel.: +420 225 276 393

Rukopisy zasílejte na adresu:

Prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.
I. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10
e-mail: jjhorak@gmail.com

Rukopis byl předán do výroby 29. 7. 2014.
Zaslané příspěvky se nevracejí.
Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány,
autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu.

**Příspěvky do Časopisu lékařů českých
procházejí zdvojeným recenzním řízením.
Articles publisher in the Journal of Czech
Physicians are subject to double review.**

Vydavatel získává otištěním příspěvku výlučné nakladatelské právo k jeho užití. Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopíí, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

Perioperační chemoterapie u karcinomu žaludku – pohled chirurga

David Hoskovec

1. chirurgická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Čas. Lék. čes. 2014; 153: 227–230

SOUHRN

Současné platné evropské doporučené postupy pro léčbu karcinomu žaludku zahrnují podání několika cyklů perioperační chemoterapie. Tato doporučení vychází z publikovaných výsledků randomizovaných studií, kde pacienti v tomto léčebném režimu měli lepší celkové přežití, případně i jiné sledované parametry (disease free interval, time to progression). V přehledu je

podán rozbor chirurgické léčby pacientů v těchto studiích, ze kterého vyplývá, že u určitého procenta zařazených pacientů nebyl dodržen standardní rozsah chirurgického výkonu.

KLÍČOVÁ SLOVA

karcinom žaludku – perioperační chemoterapie – operační léčba – D2 lymfadenektomie

SUMMARY

Hoskovec D. Perioperative chemotherapy in gastric cancer treatment – the surgeon's view

Contemporary European gastric cancer treatment guidelines recommend a short course of perioperative chemotherapy. This is supported by several randomized studies in which patients with perioperative chemotherapy had longer overall survival and better results in other parameters too (pro-

gression free survival, time to progression). The analysis of surgical therapy is given in this article. According to published data, in some patients extend of the surgery did not fulfill the requirements of contemporary surgical standards of care.

KEYWORDS

gastric cancer – perioperative chemotherapy – surgery – D2 lymphadenectomy

Karcinom žaludku je čtvrté nejčastější maligní onemocnění ve světě. V České republice má sice jeho výskyt klesající tendenci, ale většina nemocných je diagnostikována s pokročilým, radikálně neřešitelným onemocněním. Proto také výsledky léčby nejsou povzbudivé (1, 2).

Jedinou terapií, která potenciálně vede k vyléčení nemocného, je radikální chirurgický výkon. Nepříznivé výsledky léčby mohou být zlepšeny, pokud se podaří onemocnění identifikovat v časnějším stadiu, nebo pokud budou nalezeny a zavedeny do praxe nové účinné adjuvantní a neoadjuvantní léčebné postupy (3).

V posledním desetiletí byl do řady doporučení, především evropských a severoamerických, včleněn koncept perioperační chemoterapie. Tento koncept vychází z několika publikovaných studií, ve kterých bylo zaznamenáno prodloužení přežití u pacientů, kterým byla podána perioperační chemoterapie (4, 5).

Guidelines z Japonska a dalších dálnovýchodních zemí jsou v rozporu s těmito doporučeními, protože primárně preferují chirurgický výkon, poté případně doplněný adjuvantní onkologickou léčbou (6).

ROZBOR PUBLIKOVANÝCH VÝSLEDKŮ STUDÍÍ

Doporučený rozsah resekce a lymfadenektomie u karcinomu žaludku je v současné době standardizován jak v Evropě (4), tak v dálnovýchodních zemích (6). Za adekvátní chirurgický výkon u tumorů T2–4 je považována subtotální resekce žaludku, případně gastrektomie (v anglickém originále subtotal and total gastrectomy) doplněná lymfadenektomií v rozsahu D2 u nádorů T2–4. U tumorů T1N0 japonské guidelines doporučují D1 + lymfadenektomii. Otázka případné splenektomie a resekce kaudy pankreatu není dosud uzavřena, v Evropě je doporučována při přímé invazi, japonská autoři čekají na výsledky studie JCOG 0110. (7)

Na tvorbu nových doporučení měli největší vliv studie MAGIC, ACCORD, EORTC 40954. Následně je podán přehled rozsahu chirurgického výkonu v těchto studiích.

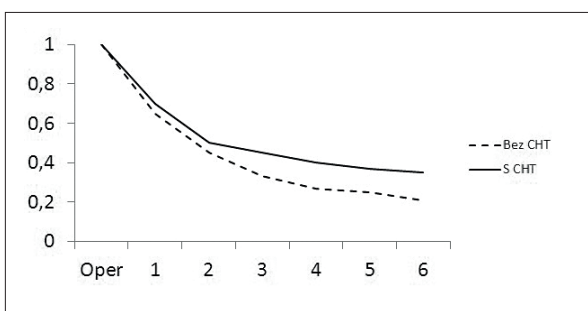
MAGIC

Do studie byli zařazeni pacienti s karcinomem žaludku, gastroezofageální (GE) junkce a dolní třetiny jícnu. Po zařazení byli randomizováni do dvou větví. Ve větvi s che-

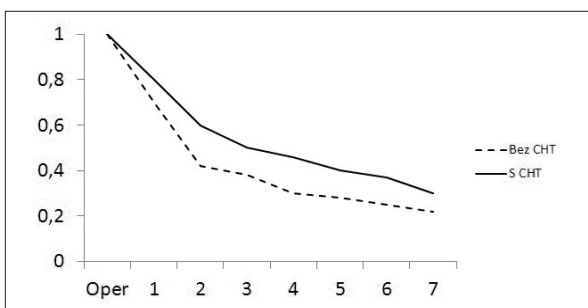
PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

moterapií byl nemocný léčen epirubicinem (50 mg/m² i.v. v den 1), cisplatinou (60 mg/m² i.v. v den 1) a následnou 21 dní trvající kontinuální infuzí fluorouracilu (200 mg/m²/den). Tento cyklus byl aplikován 3krát před operací a 3krát po operaci. Bylo zařazeno 503 nemocných, 250 bylo indikováno k perioperační chemoterapii. Výsledky byly publikovány v roce 2006 (8).

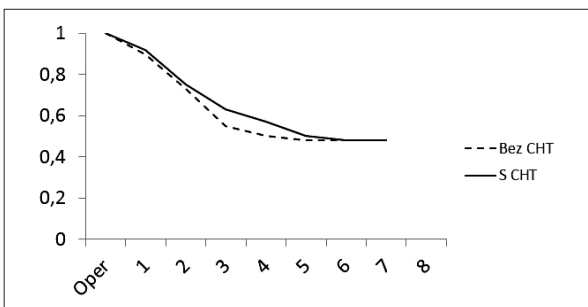
Sedmdesát čtyři procent nemocných mělo karcinom žaludku, 14 % nádor dolní části jícnu a 12 % karcinom gastroezofageální junkce. V době publikace bylo 90 % nemocných sledováno do úmrtí, nebo déle než 2 roky. Skupina s perioperační chemoterapií měla lepší výsledky jak v čase do progresse onemocnění ($p < 0,001$) i v celkovém přežití ($p = 0,009$) (graf 1). Typ operací a provedená lymfadenektomie je shrnuta v tabulce 1.



Graf 1 Studie MAGIC přežití



Graf 2 Studie ACCORD přežití



Graf 3 Studie EORTC 40954 přežití

Z tabulky jasně plyne, že u 18 % výkonů ve větvi s chemoterapií (a u 28 % ve větvi léčené chirurgicky), chirurg hodnotil rozsah resekce jako paliativní. Pokud se podíváme na rozsah výkonu, D2 lymfadenektomie byla provedena pouze u 42,5 % pacientů s chemoterapií a 40,4 % nemocných léčených chirurgicky. Pokud soubor zúžíme a nebudeme počítat pacienty s resekci distálního jícnu, je doporučení o rozsahu lymfadenektomie dodrženo pouze u 57,7 % pacientů s chemoterapií a 51,6 % chirurgicky léčených nemocných. Ve větvi s chemoterapií pouze 41,6 % dokončilo celý plánovaný cyklus.

ACCORD

Do studie byli zařazeni nemocní s karcinomem distální 1/3 jícnu, GE junkce a žaludku. Randomizace byla do dvou větví – s perioperační chemoterapií a operací vs. resekční výkon bez chemoterapie. Perioperační léčba byla rozdělena na dva až tři cykly před a dva až tři cykly chemoterapie po operaci. Každý cyklus spočíval v podání fluorouracylu 800 mg/m²/den v kontinuální infuzi 1–5 den + jednodinová infuze cisplatinu 100 mg/m² každý 28. den. Do studie bylo zařazeno 224 nemocných, z toho 113 ve skupině s chemoterapií a 111 v chirurgické skupině. Výsledky byly publikovány v roce 2011 (9).

Nejčastěji zastoupenou diagnózou byl karcinom GE junkce (64 %), následoval karcinom žaludku (25 %) a karcinom distálního jícnu (11 %). Skupina s chemoterapií měla lepší celkové přežití ($p = 0,02$) i disease free survival ($p = 0,003$) (graf 2). Rozsah provedených operačních výkonů je sumarizován v tabulce 2.

Rozsah lymfadenektomie není uveden, byla doporučena D2 lymfadenektomie, ale rozhodnutí záleželo na operujícím chirurgovi. Radikální chirurgický výkon byl proveden pouze u 74 % nemocných léčených chirurgicky a u 87 % ve větvi s chemoterapií. Obdobně jako ve studii MAGIC pouze 50 % nemocných absolvovalo kompletní pooperační chemoterapii.

EORTC 40954

Do studie byli zařazeni pacienti s lokálně pokročilým karcinomem žaludku (stadium III a IV), bez vzdálených metastáz, včetně karcinomů distálního jícnu Siewert I a II.

Ve větvi s chemoterapií proběhly dva 48denní cykly. V každém cyklu byla podána cisplatinu v dávce 50 mg/m² v jednodinové infuzi (trvání 1 hod.) ve dnech 1, 15 a 29, následována d-L kyselina listová 500 mg/m² a fluorouracylem 2000 mg/m² 1, 8., 15, 22, 29 a 36 den. Pooperační chemoterapie nebyla podávána (10). Karcinom horní třetiny žaludku a GE junkce mělo 52,8 % pacientů, 26,4 % karcinom střední 1/3 a 20,8 % dolní třetiny. Trial byl zastaven po zařazení 144 pacientů (72 v každé větvi). Při analýze se neprokázal benefit neoadjuvantní chemoterapie proti samotnému chirurgickému výkonu ani v celkovém přežití, ani v progression free intervalu (graf 3). Ve skupině s neoadjuvantní léčbou bylo více pooperačních komplikací, v chirurgické skupině vyšší počet uzlinových metastáz. Provedené operace jsou sumarizovány v tabulce 3.

DISKUZE

Největší počet pacientů s karcinomem žaludku je léčen v dálněovýchodních zemích, odkud (především z Japonska a Jižní Koreje) je také největší počet studií zaměřených na léčbu. Japonští chirurgové jsou také autoři konceptu rozšířené lymfadenektomie, který je po počátečním odmítnutí nyní

Tab. 1 Rozsah chirurgického výkonu ve studii MAGIC

	Skupina s chemoterapií (N = 250)	Skupina léčená pouze chirurgicky (N = 253)
rozsah resekce		
kurativní	169/244 (69,3 %)	166/250 (66,4 %)
paliativní	44/244 (18,0 %)	70/250 (28,0 %)
nespecifikováno	16/244 (6,6 %)	8/250 (3,2 %)
bez operace	15/244 (6,1 %)	6/250 (2,4 %)
neznámo	6/250 (2,4 %)	3/253 (1,2 %)
typ operace		
resekce žaludku + distálního jícnu	58/219 (26,5 %)	52/238 (21,8 %)
D1 resekce	19/219 (8,7 %)	30/238 (12,6 %)
D1 gastrektomie	20/219 (9,1 %)	20/238 (8,4 %)
D2 resekce	32/219 (14,6 %)	24/238 (10,1 %)
D2 gastrektomie	61/219 (27,9 %)	72/238 (30,3 %)
nereseční výkon	29/219 (13,2 %)	40/238 (16,8 %)
neznámo	10/229 (4,4 %)	6/244 (2,5 %)

Tab. 2 Rozsah operačního výkonu ve studii ACCORD

	Skupina s chemoterapií (N = 109)	Skupina léčená pouze chirurgicky (N = 110)
rozsah resekce		
bez resekčního výkonu	7 (6 %)	11 (10 %)
R0	95 (87 %)	81 (74 %)
R1	4 (4 %)	6 (5 %)
R2	2 (2 %)	11 (10 %)
RX	1 (1 %)	1 (1 %)
lymfadenektomie		
průměrný počet odstraněných uzlin	19 (1–49)	19 (2–82)

Tab. 3 Rozsah operačního výkonu ve studii EORTC 40954

	Skupina s chemoterapií (N = 72)	Skupina léčená pouze chirurgicky (N = 72)
typ operace		
resekce + D2 lymfadenektomie	67 (95,7 %)	63 (92,6 %)
resekce + D1 lymfadenektomie	2 (2,9 %)	5 (7,4 %)
neznámo	1 (1,4 %)	0

všeobecně přijímán. K dočasnému odmítnutí D2 lymfadenektomie přispěly i dvě známé evropské studie porovnávající D1 a D2 lymfadenektomii (11, 12). Obě studie byly kritizovány za nedostatečné dodržení standardů operační léčby a malý počet pacientů operovaných v jednom centru. Přesto analýza provedená 15 let poté ukázala benefit D2 lymfadenektomie (13).

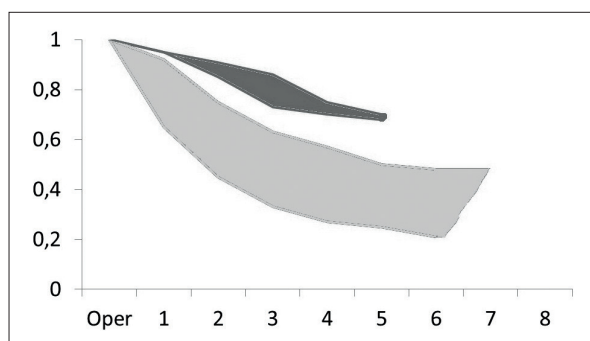
Současná asijská doporučení preferují provedení chirurgického výkonu s D2 lymfadenektomií, případně doplněného pooperační chemoterapií. Tento koncept se opírá jak o celou řadu provedených studií srovnávajících rozsah lymfadenektomie (D1–4) proti sobě, tak o srovnání chirurgického výkonu samotného, případně doplněného pooperační onkologickou terapií (3). Podání pooperační chemoterapie podporují např. studie CLASSIC (1035 pacientů) (14) nebo

ACTS-GC trial (1059 pacientů) (15). Standardem chirurgického výkonu byla D2 lymfadenektomie, u některých pacientů byla provedena D3 lymfadenektomie. Ve studii CLASSIC měl každý operující chirurg zkušenosti s minimálně 50 výkony pro karcinom žaludku za 1 rok. Ve studii CLASSIC bylo tříleté přežití 74 % ve větvi s následnou léčbou vs. 59 % ve větvi pouze s operací. Ve studii ACTS bylo tříleté přežití 80,1 % vs. 70,1 % (chemoterapie vs. operace). Po 5 letech přežívalo 70 % a 60 % nemocných. Eventuální přidání radioterapie (studie ARTIST), která randomizovala 458 pacientů, neprokázala statisticky signifikantní zlepšení přežití ve větvi s chemoradioterapií proti pouhé chemoterapii. Standardem chirurgické léčby byla opět D2 lymfadenektomie. Po 5 letech přežívalo 60–70 % pacientů (16).

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Rozdílné výsledky spojené s pooperační chemoradioterapií byly dosaženy v USA, např. ve studii SWOG 9008/INT 0116. Ve větvi s chemoradioterapií bylo tříleté přežití 50% a v chirurgické větvi 41%. Při rozboru rozsahu chirurgické terapie se ukazuje, že 54 % nemocných mělo lymfadenektomii méně než D1 (!), D2 lymfadenektomie byla provedena pouze u 10 % nemocných (17, 18).

Při porovnání evropských studií proti asijským se jasně ukazuje, že přežití v evropských (a obdobně severoamerických) studiích nedosahuje stejných hodnot jako v dálněvýchodních souborech. Ani nejlepší výsledky publikované v Evropě nebo v USA se nepřibližují k přežití v japonských studiích. Z tohoto pohledu je na tom nejlépe studie EORTC 40954 (10), kde tříleté přežití bylo 50% a 62%. V této studii byla důsledně (alespoň dle publikovaných výsledků) dodržena standardní chirurgická léčba – D2 lymfadenektomie (graf 4).



Graf 4 Srovnání přežití v japonských (tmavě šedá) a euro amerických (světle šedá) studiích

ZÁVĚR

Publikované studie, které vedly ke změně doporučení a zařazení perioperační chemoterapie do léčebného algoritmu, trpí nedostatky v dodržování současných doporučení rozsahu chirurgické terapie, především co se týká rozsahu lymfadenektomie. V tomto světle se zdá, že perioperační (a zřejmě i pooperační adjuvantní terapie) se uplatní především v případech, kdy není dodržen současný doporučený standardní rozsah operace. K diskusi se nabízí, zda je možné vůbec neadekvátní chirurgický výkon označit za radikální resekci. Na druhou stranu je nutné přiznat, že ani tam, kde je dodržen doporučený postup, nedosahují evropská centra obdobných výsledků jako v Asii. Je nutné si uvědomit, že v České republice určitě žádný chirurg neoperuje 50 případů karcinomu žaludku za 1 rok a v celé Evropě se bude jednat jen o několik jedinců (pokud se vůbec najdou). Takže do výsledků je nutné započítat i celkově menší zkušenost a rutinu.

Práce byla podpořena grantem Univerzity Karlovy PRVOUK 8.2.

Literatura

1. www.svod.cz
2. Tesař J, Krška Z, Zeman M. Karcinom žaludku a současnost. *Rozhledy v chirurgii* 2010; 89(3): 169–177.

3. De Manzoni G, Roviello F, Siquini W. Surgery in the multimodal management of gastric cancer. Italy: Springer Verlag 2012.

4. Okines A, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010; 21(Suppl 5): v50–v54.

5. Kol. Gastric cancer, NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Dostupné na: www.nccn.org

6. Japanese Gastric Cancer Association: Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer* 2011; 14: 113–123.

7. Hoskovec D. Rozsah lymfadenektomie u karcinomu žaludku. *Čas. Lék. čes.* 2012; 151(4): 217–218.

8. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11–20.

9. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Adenocarcinoma: A FNCLCC and FFCD Multicenter Phase III Trial, Published Ahead of Print on March 28, 2011 as 10.1200/JCO.2010.33.0597.

10. Schuhmacher Ch, Gretschel S, Lordick F, et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Randomized Trial 40954, Published Ahead of Print on November 8, 2010 as 10.1200/JCO.2009.26.6114.

11. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: Who may benefit? Final results of the randomized Dutch Gastric Cancer Group Trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2069–2077.

12. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, et al. Patient survival after D1 and D2 resection for gastric cancer: Long-term results of the MRC randomized surgical trial. *Surgical Co-operative Group. Br J Cancer* 1999; 79: 1522–1530.

13. Songun I, Putter H, Meershoek-Klein Kranenbarg E, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial *Lancet Oncol* 2010; 11: 439–449.

14. Yung-Jue Bang, Young-Woo Kim, Han-Kwang Yang et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 315–321.

15. Sakuramoto M, Sasako M, Yamaguchi T. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with s-1, an oral fluoropyrimidine *N Engl J Med* 2007; 357: 1810–1820.

16. Lee J, Lim DH, Kim S, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with d2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol* 2011; 30: 268–273.

17. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725–730.

18. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-Directed Intergroup Study 0116: a phase iii trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. Published ahead of print on May 14, 2012 as 10.1200/JCO.2011.36.7136.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. David Hoskovec

1. chirurgická klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 00 Praha 2
e-mail: david.hoskovec@vfn.cz

Základné biologické úlohy galektínov v reparácii tkanív a raste nádorov

^{1,2}Peter Gál, ³Lenka Varinská, ^{3,4}Vlasta Perželová, ¹Ján Jakubčo, ¹Martina Kostelníková, ⁵Ivan Kováč, ¹Peter Spurný, ²Karel Smetana ml.

¹Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s., Košice, SR

²Anatomický ústav 1. LF UK, Praha

³Ústav farmakológie, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika, Košice, SR

⁴Ústav patologickej anatómie, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie, Košice, SR

⁵II. chirurgická klinika, Univerzitná nemocnica Louisa Pasteura a UPJŠ, Košice, SR

Čas. Léč. čes. 2014; 153: 231–237

SÚHRN

Galektíny patria medzi endogénne lektíny – bielkoviny špecificky rozpoznávajúce cukorné motívy. Galektíny hrajú významnú úlohu v procesoch bunkovej proliferácie, diferenciácie, migrácie a tvorby medzibunkovej hmoty. Navyše sú schopné prenášať bunkové signály a podieľať sa na medzibunkových interakciách. Podobne bolo dokázané, že galektíny zohrávajú dôležitú úlohu pri tvorbe mikroprostredia nádoru a/alebo hojacej sa rany. Táto práca poskytuje

prehľad experimentálnych a klinických štúdií zaoberajúcich sa biologickými úlohami galektínov v tkanivovej reparácii a jej paralele k raste nádoru.

KLÚČOVÉ SLOVÁ

lektín – hojenie rán – proliferácia – diferenciácia – medzibunková hmota

SUMMARY

Gál P, Varinská L, Perželová V, Jakubčo J, Kostelníková M, Kováč I, Spurný P., Smetana K Jr. Basic biological roles of galectins in tissue repair and tumor growth

Galectins are representatives of endogenous lectins – molecules specifically recognizing distinct sugar motifs. They play an important role in the processes of cell proliferation, differentiation, migration and extracellular matrix formation. Furthermore, galectins are able to transfer cellular signals and

to participate in intercellular interaction. It has been proven that galectins play an important role in the formation of tumor and/or wound healing microenvironment. This review contains an overview of experimental and clinical studies dealing with biological roles of galectins in tissue repair and in its parallel – the tumor growth.

KEYWORDS

lectin – wound healing – proliferation; differentiation – extracellular matrix

ÚVOD

Z dôvodu stále stúpajúcich výskytov metabolických, kardiovaskulárnych a onkologických ochorení stúpa pravdepodobnosť výskytu zle sa hojajúcich rán. Už v roku 2003 sa len v Spojených štátoch amerických minulo vyše 9 miliónov dolárov na liečbu komplikácií spojených so zlým hojením (1). Medzi najvážnejšie komplikácie hojenia rán patrí stagnácia tvorby granulačného tkaniva, spomalená epitelizácia, dehiscencia a infekcia rany ako aj tvorba hypotrofických a keloidných jaziev. Za tieto problémy je často zodpovedná dysfunkcia kmeňových buniek a tkanivového mikroprostredia. Tieto biologické deje vedú k relatívne pomalému priebehu hojenia a k rozsiahlej tvorbe jaziev. Stimulácie hojenia rán je založená predovšetkým na protizápalovom efekte, zvýšení proliferácie buniek,

stimulácii tvorby extracelulárnej matrice alebo na indukciu kontrakcie rany.

Na druhej strane hlavný dôvod limitovanej úspešnosti konzervatívnej liečby pokročilých nádorových ochorení je daný skutočnosťou, že klasická onkologická terapia je zameraná predovšetkým na elimináciu rýchlo sa deliacich buniek nádorového parenchýmu (2, 3). Touto cestou, ale nie sme schopní zásadným spôsobom narušiť fungovanie nádorovej kmeňovej bunky, ktorá je zodpovedná za tak dôležité komplikácie protinádorovej terapie, ako je minimálna reziduálna choroba a multi-lieková rezistencia (4). Istou možnosťou by bola terapeutická manipulácia nádorového mikroprostredia (predovšetkým strómy), na ktorom sú závislé kmeňové bunky. Kľúčovú úlohu pri vytváraní nádorovej strómy a granulačného tkaniva hrajú fibroblasty

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

(5-8). Fibroblasty sú potentným zdrojom vybraných rastových faktorov (napr. IGF-2 (inzulínu podobný rastový faktor-2), BMP-4 (kostný morfogenetický proteín-4)), cytokínov (napr. IL-6 (interleukín-6)) a chemokínov (napr. CXCL-1, IL-8). Podobne nezameniteľný je ich význam pri produkcii štruktúrnych makromolekúl (kolagén, fibronektín, tenascín), ktoré tvoria extracelulárnu maticu. Pre kontrakciu rany je zásadná ich schopnosť diferenciácie na myofibroblasty, ktoré sú navyše schopné zásadným spôsobom ovplyvniť biologické vlastnosti nádorov (8). Okrem spomínaných regulačných molekúl existuje aj skupina glykoproteínov schopných zásadným spôsobom ovplyvniť biologické deje zapojené do hojenia rán a/alebo tvorby, rastu a metastázovania nádorov (tab. 1). Tieto molekuly sú endogénne lektíny s komplexným účinkom schopné špecificky rozpoznávať a viazať sacharidové štruktúry a prenášať rôzne signály (9). Nazývajú sa galektíny.

GALEKTÍNY

Prvý galektín bol objavený v roku 1975 Vivianom Teichbergom z extraktov elektrického úhora ako hemaglutinín s nízkou molekulovou hmotnosťou (14-16 kDa) viažuci beta-galaktozidy (10). Tento proteín bol nazvaný elektrolektín – dnes nazývaný galektín-1 (nová systematická nomenklatura označuje galektíny arabskými číslicami podľa poradia objavenia). Neskôr boli objavené podobné lektíny v ďalších tkanivách rôznych živočíšnych druhov vrátane človeka. Do dnešného dňa bolo identifikovaných 15 galektínov.

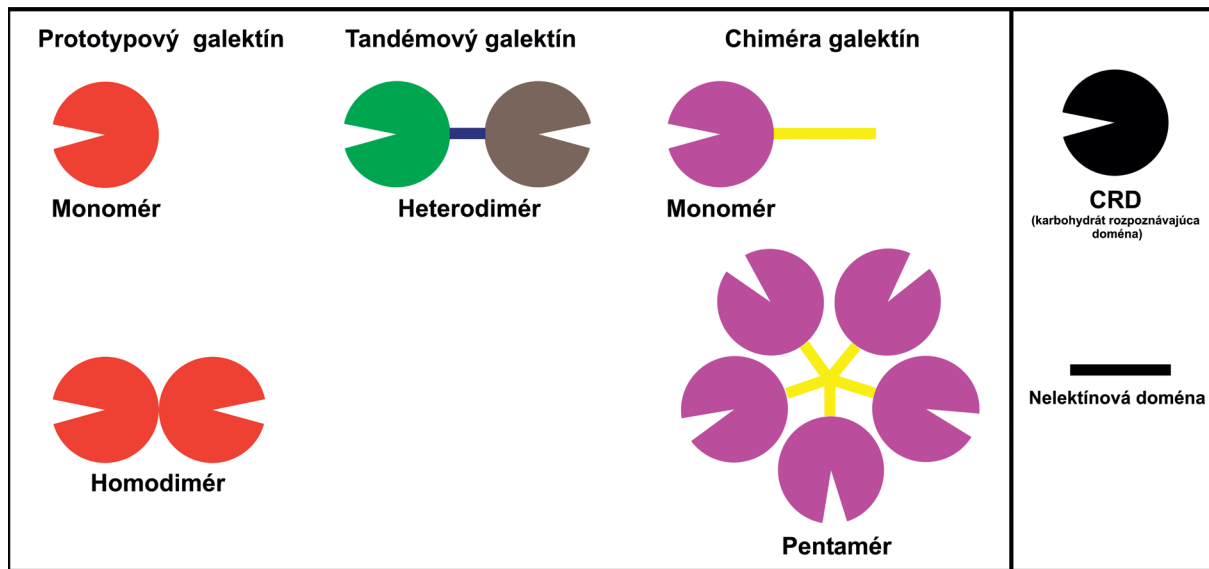
Galektíny majú veľa znakov cytoplazmatických proteínov, sú syntetizované cytozolickými ribozómami, nemajú disulfidické mostíky, žiadne sacharidové reťazce, žiadnu signálnu sekvenciu a vo väčšine prípadov je ich N-koniec acetylovaný (11). Ich morfológická lokalizácia nie je obmedzená len na cytoplazmu, ale nachádzajú sa v závislosti na type galektínu aj v jadre a medzibunkových priestoroch (9). Základom ich štruktúry je prítomnosť tzv. sacharid-rozpoznávajúcej domény CRD (carbohydrate recognition domain) tvorenej približne 130 aminokyselinami. V závislosti od ich štruktúry a počtu CRD sú galektíny rozdelené do troch skupín (obr. 1) (12): 1. prototypové galektíny, obsahujúce buď jednu CRD (monomér) alebo dve identické CRD (homodimér) (galektíny-1, -2, -5, -7, -10, -11, -13, -14 a -15); 2. chiméra typ galektín, ktorý má len jedného člena, galektín-3, ktorý je zložený z nelektínovej domény napojenej na CRD; a 3. tzv. tandemové galektíny, pozostávajúce z 2 CRD navzájom spojených krátkym polypeptidovým reťazcom (galektíny-4, -6, -8, -9, a -12).

Funkčné interakcie galektínov s glykokonjugátmi ovplyvňujú adhéziu buniek a bunkovú signalizáciu (13). Interakcie galektínov s intracelulárnymi ligandmi ovplyvňujú množstvo signálnych ciest (13). Vďaka týmto funkčným interakciám sú galektíny zapojené do mnohých biologických dejov zasahujúcich do funkcie buniek ako napríklad: rast, diferenciácia, proliferácia, migrácia (14), zostrih mRNA (15), adhézia (16), chemotaxia (17), a apoptóza (18). Majú dôležitú úlohu v patologických procesoch autoimunitných ochorení, alergických reakcií, zápalov (19), onkologických ochorení (20), aterosklerózy a taktiež mnohých diabetických komplikácií (21).

Tab. 1 Prehľad jednotlivých galektínov a ich vplyv na procesy ovplyvňujúce hojenie rán

	Adhézia	Apop-tóza	Chemo-taxia	Diferen-ciácia	Fago-cytóza	fibro-tizácia	Migrácia	Proliferácia	Reepite-lizácia	Tvorba extracelulárnej matrix	Zápal	Zostrih mRNAI
Gal-1	+	+	?	?	+	?	-	+	0	?	-	+
Gal-2	?	+	?	?	?	?	?	?	+	?	-	?
Gal-3	+	- intra + exo	+	?	+	+	+	?	+	+	+	+
Gal-4	?	?	?	?	?	?	?	?	+	?	-	?
Gal-5	?	?	?	+	?	?	?	?	?	?	?	?
Gal-6	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Gal-7	?	+	?	?	?	?	+	?	+	?	?	?
Gal-8	-	+	?	?	+	?	?	?	?	?	?	?
Gal-9	+	+	+	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Gal-10	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Gal-11	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Gal-12	?	+	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Gal-13	?	+	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Gal-14	+	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Gal-15	?	?	?	+	?	?	+	+	?	?	?	?

+ – stimuluje, - – inhibuje, 0 – neovplyvňuje, ? – neznáme, intra – intracelulárny, exo – exogénne pridaný



Obr. 1 Schematické znázornenie štruktúry galektínov. Prototypové galektíny (1, 2, 5, 7, 10, 11, 13, 14 a 15), obsahujúce jednu (monomér) alebo dve identické CRD (homodimér). Chimerický galektín (3) je zložený z nelektínovej domény napojenej na CRD môže byť vo forme monoméru, ale aj spájaný až do pentaméru. Tandémové galektíny (4, 6, 8, 9, a 12), pozostávajúce z 2 CRD navzájom spojených krátkym polypeptidovým reťazcom.

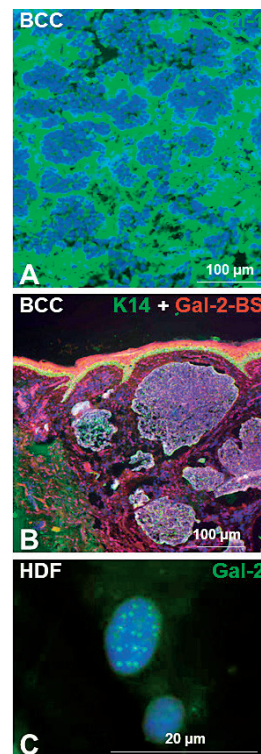
I. skupina galektínov

Galektín-1 je prítomný ako intracelulárne, tak aj extracelulárne (22) a zasahuje do mnohých fyziologických a patologických procesov. Ukázalo sa, že galektín-1 je vo zvýšenej miere prítomný v bunkách a medzibunkovej hmote strómy rôznych ľudských nádorov (obr. 2A) a v granulačnom tkanive hojacej sa rany (8, 23-26). Tento galektín rozpoznáva poly-N-acetyllaktosaminové epitopy nachádzajúce sa na množstve proteínov a niektorých lipídoch.

Galektín-1 je vo zvýšenej miere exprimovaný v zápalovej fáze hojenia rán (25, 26) a má protizápalový účinok, ktorý súvisí so supresiou prozápalových mediátorov IL-2, TNF- α (tumor nekrotizujúci faktor alfa), IFN- γ (interferón gama) (27), a indukciou protizápalových mediátorov IL-10, IL-5 a TGF- β (transformujúci rastový faktor-beta) (28). Preto sa viacero štúdií orientuje týmto smerom a snažia sa nájsť využitie galektínu-1 v liečbe chronických zápalových ochorení, ako je artritída (29), kolitída (30) a chronická pankreatitída (31).

Na druhej strane sa taktiež ukázalo, že galektín-1 v nízkych koncentráciách významne podporuje rast buniek (32). Galektín-1 zvyšuje adhéziu normálnych a rakovinových buniek k medzibunkovej hmote (ECM - extracellular matrix) (20). Galektín-1 môže interagovať s integrínovými receptormi a indukovať anoikis (programovaná bunková smrť indukovaná stratou kontaktu bunky k ECM) (33, 34). Na druhej strane ECM bohatá na galektín-1 vytvára vhodné mikroprostredie pre výskyt a prežívanie slabo diferencovaných keratinocytov (7). Zaujímavé bolo zistenie, že galektín-1 existuje aj v oxidovanej forme, ktorá stratila lektínovú aktivitu. Táto oxidovaná forma však urýchľuje regeneráciu axónov po poranení periférnych nervov (35).

Bolo dokázané, že tento endogénny lektín hrá dôležitú úlohu v nádorovej angiogenéze a taktiež v samotnom raste



Obr. 2 Galektín-1 je výrazne exprimovaný v stróme bazaliómov (BCC) (A). Značený galektín-2 rozpoznáva väzbové miesta normálnych aj nádorových epitelových buniek (Gal-2-BS) (B). PML (promyelocytický leukemický proteín) telieska v jadrách stresovaných ľudských dermálnych fibroblastov (HDF) exprimujú galektín-2 (C). DNA je v každom obrázku ofarbená modro pomocou DAPI.

a metastázování nádorů (36, 37). Přesná biologická funkce galektínu-1 při tvorbě nádorového mikroprostředí a hojení rán ale zůstává stále předmětem dalšího výzkumu. Avšak už dnes jsou známy vícečetné samostatné mechanismy, kterými galektín-1 stimuluje angiogenezi. Jedním z nich je interakce s neuropilínem-1 na povrchu endotelových buněk, který se správa jako ko-receptor pro receptor cievneho endotelového rastového faktora (VEGFR – vascular endothelial growth factor receptor). Neuropilín zvyšuje fosforylaciu VEGF receptora, čo následne aktivuje mitogénom-aktivovanú proteín kinázu (MAPK) (38). Dalším z mechanismov je stimulácia proliferácie, adhézie a migrácie endotelových buniek ako dôsledok aktivácie Ras-Raf-Erk signálnej dráhy (24). Ukázalo sa, že exogénna aplikácia galektínu-1 stimuluje proliferáciu a migráciu endotelových buniek ako aj tvorbu ciev v *in vitro* (38–40) a *in vivo* (24) podmienkach.

Zvýšená expresia galektínu-1 v nádorových endotelových bunkách bola pozorovaná vo zvieracích ako aj ľudských nádoroch (41). Ukázalo sa, že výskyt galektín-1 pozitívnych endotelových buniek je 7% v nenádorových kapilárach, kým vo vzorkách získaných z primárneho karcinómu prostaty bol nárast až na 64 % (42). Navyše vyradenie génu pre galektín-1 v nádorových bunkách viedlo k zníženiu rastu nádoru negatívnym ovplyvnením procesu angiogenezy (43).

Zlá prognóza spojená s upreguláciou galektínu-1 je spojená aj s únikom nádorových buniek imunitnému dozoru a apoptózou T-lymfocytov (44). Navyše zvýšená expresia galektínu-1 koreluje s výskytom myofibroblastov v karcinómoch hlavy a krku, čím je známkou malígnej progresie a predstavuje negatívnu prognózu pre pacienta (8). Podobne je exogénne pridaný galektín-1 schopný indukovať diferenciáciu fibroblastov na myofibroblasty nezávisle od TGF- β (7). Galektín-1 môže tak byť cieľom, ktorý by mohol spojovať protinádorovú terapiu a liečbu rán (45).

Galektín-2 je dominantne exprimovaný v gastrointestinálnom trakte (46). Bolo dokázané, že významne zlepšuje obnovenie črevného epitelu nezávisle od TGF- β , čo môže nájsť uplatnenie pri liečbe zápalových ochorení črevnej steny (IBD – inflammatory bowel disease) (47). V epidermis sú väzbové miesta pre galektín-2 prítomné v normálnom aj transformovanom epitelu (obr. 2B). U stresovaných buniek je galektín-2 lokalizovaný v PML (promyelocytický leukemický proteín) telieskach bunkových jadier (48) (obr. 2C).

Galektín-7 sa exprimuje vo viacvrstvových epitelo: epidermis, cornea, ústna dutina, esofagus, anorektálny epitel (49). Je asociovaný s migráciou epitelových buniek, čím zohráva dôležitú úlohu v procese reepitelizácie kože (9) a rohovky (50, 51). Ukázalo sa, že tento lektín je exprimovaný aj v trachei a hrá úlohu pri dozrievaní folikulov v ováriu (52). Galektín-7 takisto pôsobí ako pro-apoptotický faktor prostredníctvom p53 (53). U nádorov vychádzajúcich z dlaždicových epitelov je expresia galektínu-7 významne znížená (54).

Galektíny-5, -10, -11, -13, -14 a -15. Ďalšie galektíny nehrajú podľa doposiaľ známych literárnych dát až tak významné úlohy v tkanivovej reparácii. Ukázalo sa, že galektín-5 je lokalizovaný v cytosóle a na povrchu retikulocytov a erytrocytov a podieľa sa na diferenciácii erytroblastov na zrelé erytrocyty (55). Galektín-10 sa exprimuje v eozinofilných granulocytoch, kde vytvára kryštalické formy známe ako Charcot-Leydenove kryštály. Na rozdiel od ostatných galektínov vykazuje omnoho vyššiu afinitu pre manózu ako pre β -galaktozidy (13). Galektín-11 sa exprimuje v gastrointestinálnom trakte (56). Z onkologického pohľadu je

zaujímavý galektín-13, ktorý sa exprimuje v makrofágoch, NK- bunkách a v mnohých typoch nádorov (napr. karcinóm prsníka, adenokarcinóm prostaty, malígny melanóm atď.). Zvýšená expresia galektínu-13 vedie k indukcii apoptózy buniek prostredníctvom JNK/SAPK (C-junN-terminálna kináza/stresom aktivovaná proteínkináza) aktivácie (57). Na druhej strane k uvoľneniu galektínu-14 dochádza pri alergických zápaloch respiračného traktu a parazitárnych infekciách gastrointestinálneho traktu. Počas týchto zápalov ovplyvňuje adhéziu buniek a mení vlastnosti epitelu (58). Galektín-15 bol lokalizovaný v epitelových bunkách endometria a v zárodočných bunkách trofoektodermu. Extracelulárne reguluje migráciu buniek trofoblastu a ich adhéziu k epitelu endometria. Intracelulárne ovplyvňuje prežitie, rast a diferenciáciu buniek trofoblastu. Zároveň môže slúžiť ako marker funkcie endometria a plodnosti (59).

II. skupina galektínov

Galektín-3 je exprimovaný v aktivovaných makrofágoch, eozinofiloch, mastocytoch, fibroblastoch, epitelových bunkách gastrointestinálneho a respiračného traktu, obličkách a senzorických neurónoch. Ukázalo sa, že expresia galektínu-3 v ranách je v skorých štádiách nízka no v maturatione fáze hojenia (tvorba jazvy) stúpa (26, 60). Aj napriek tomu je tento lektín schopný zrýchliť epitelizáciu rán (61). Podobne sa ukázalo, že galektín-3 stimuluje proliferáciu fibroblastov (62) a taktiež je modulátorom interakcií bunka-medzibunková hmota (63). Z tohto pohľadu bolo logické zistenie, že galektín-3 je významným induktorom tkanivovej fibrózy v rôznych tkanivách (30, 64–66). Výrazný vzostup koncentrácie galektínu-3 exprimovaného na povrchu, ale aj v cytoplazme alveolárneho epitelu bol pozorovaný pri rozvoji pľúcnej fibrózy (67). Navyše sa ukázalo, že galektín-3 aktivuje tvorbu myofibroblastov a fibrózu pečene a obličiek (64, 65).

Z pohľadu hojenia a tvorby nádorov je zaujímavý aj vplyv galektínov na zápal. Vo všeobecnosti pôsobí galektín-3 ako pro-zápalový faktor (13). Inhibuje uvoľňovanie protizápalového IL-5 najmä v eozinofiloch, no na druhej strane môže aktivovať mastocyty, neutrofile, monocyty a bazofily (68). U galektín-3 deficientných myši sa prejavili znížené funkcie mastocytov a redukcia akumulácie s astmou asociovaných leukocytov pri zápale dýchacích ciest (13). Navyše mali galektín-3 deficientné makrofágy omnoho nižšiu schopnosť chemotaxie a fagocytózy (17, 69). Galektín-3 zohráva kľúčovú úlohu v skoréj fáze zápalu, prostredníctvom jeho väzby na integrínové receptory a patrí k dôležitým modulátorom funkcií neutrofilov. Interaguje s povrchovým receptorom neutrofilov CD66b, ktorý je zodpovedný za aktiváciu NADPH (nikotín amid adenín dinukleotid fosfát) oxidázy (70), čím indukuje respiračné vzplanutie neutrofilov (13). Zlepšuje adhéziu neutrofilov k laminínu (71), podporuje ich extravazáciu do zápalového ložiska (72). Ukázalo sa, že tieto regulácie prebiehajú cez alternatívnu MAPK cestu (73).

Galektín-3 výrazne ovplyvňuje proces apoptózy buniek. Intracelulárne pôsobí ako antiapoptický faktor T-lymfocytov a nádorových buniek (74), avšak nízke dávky exogénne pridaného galektínu-3 indukujú proapoptický signál (75). Zvýšená expresia galektínu-3 bola pozorovaná pri mnohých typoch karcinómov. Galektín-3 zvyšuje invazivitu nádoru a podporuje tvorbu metastáz (63). Podobne ako galektín-1 aj galektín-3 je zapojený do procesu nádorovej angiogenezy. Je schopný stimulovať angiogenezu ovplyvnením funkcie VEGF a bazálneho fibroblastového rastového faktora (bFGF). K to-

muto účinku dochádza po naviazaní sa galektínu-3 na $\alpha v\beta 3$ integrín na povrchu endotelových buniek. Táto interakcia aktivuje FAK (fokálne adhézna kináza), čo následne vedie k VEGF- a bFGF-sprostredkovanej tvorbe ciev (76). Exogénne pridaný galektín-3 zvyšuje angiogénnu odpoveď *in vitro* a stimuluje vaskularizáciu *in vivo* (77).

Okrem zapojenia sa galektínu-3 do hojenia rán a nádorového rastu zohráva tento lektín úlohu aj v patogenéze srdcového zlyhania, kde je považovaný za nový potenciálny prognostický faktor. Vo viacerých klinických štúdiách bolo totiž preukázané, že pacienti so zvýšenou hladinou cirkulujúceho galektínu-3 majú horšiu prognózu (zvýšené riziko mortality) a riziko hospitalizácie v porovnaní s pacientmi s nízkymi alebo normálnymi hladinami (78, 79). Chimerický galektín spúšťa proliferáciu fibroblastov v myokarde pri srdcovom zlyhaní (80, 81).

III. tretia skupina galektínov

Galektín-4. Z tejto skupiny galektínov má z pohľadu hojenia rán pravdepodobne najväčší význam galektín-4, ktorý je podobne ako galektín-2 dominantne exprimovaný v gastrointestinálnom trakte (82). Ukázalo sa, že aj tento lektín dokáže signifikantne urýchliť črevnú reepitelizáciu nezávisle od TGF- β (47).

Galektín-6, -8, -9 a -12. Skupina týchto galektínov nemá významný dopad na biologické procesy zapojené do tkanivovej reparácie. Galektín-6 sa exprimuje v epitelových bunkách gastrointestinálneho traktu (GIT) (83). Galektín-8 je exprimovaný v pľúcach, pečeni, srdci, mozgu a obličkách. Špecificky interaguje s $\alpha 3\beta 1$ a $\alpha 6\beta 1$ integrínmi na bunkových povrchoch čím inhibuje adhéziu buniek v procesoch, ktoré vyžadujú interakciu proteín-sacharid. Navyše sa ukázalo, že galektín-8 indukuje proces apoptózy nezávisle od p53 (84) a podieľa sa na regulácii funkcie neutrofilov pri fagocytóze (85). Na druhej strane galektín-9 pôsobí ako chemotaktický faktor eozinofilov (86), čo naznačuje jeho potenciálnu úlohu v modulácii alergických a parazitárnych ochorení (87). Je exprimovaný v týmuse, pečeni, GIT, pľúcach a indukuje apoptózu aktivovaných T-lymfocytov a rakovinových buniek (88). Galektíny -8 a -9 sú okrem toho exprimované aj endotelovými bunkami. V porovnaní s galektínmi -1 a -3, ktoré sú intenzívne študované v súvislosti s nádorovou angiogenezou a ich zapojením do progresie rastu nádoru, je o galektínoch -8 a -9 dostupné len obmedzené množstvo informácií. Štúdie však naznačujú proangiogénny charakter predovšetkým galektínu-8 (89). Galektín-9 je v normálnych dlaždícových epiteloch exprimovaný v bazálnej vrstve, ktorá má proliferáciu aktivitu. Počas aktivácie epitelových buniek alebo v nádoroch sa tento galektín z epitelových buniek stráca (90). Toto pozorovanie naznačuje, možnú funkciu galektínu-9 v procese hojenia a kancerogenézy. Expresia galektínu-12 bola lokalizovaná v jadre a mitochondriách adipocytov, pričom indukuje ich apoptózu (91).

ZÁVER

V tejto prehľadnej práci sme systematicky zosumari-zovali regulačné úlohy galektínov na procesy zapojené do regenerácie a reparácie tkanív a poukázali sme na určitú podobu k tvorbe nádoru. Ukázalo sa, že expresia jednotlivých galektínov je často odlišná. Aj keď majú galektíny zjavnú sekvenčnú homológiu, každý proteín nasleduje svoj charakteristický vzor expresie a biologickej úlohy v priebehu

hojenia. Zdá sa, že existuje určitá paralela medzi hojením rán a rastom nádorov (92, 93). Terapeutické riešenie oboch patologických stavov vyvoláva potrebu komplexného prístupu, z ktorého nie je možné vyňať väzivovú zložku vytvárajúcu vhodné mikroprostredie.

Zdá sa, že na modulácii mikroprostredia sa výraznou mierou podieľa galektín-1, ktorý je upregulovaný v skorej fáze reparácie, kde zásadným spôsobom ovplyvňuje zápal a diferenciáciu buniek. Podobne tomu je aj v niektorých typoch nádorov. Na druhej strane galektín-3 je upregulovaný v maturačnej fáze hojenia a pravdepodobne zohráva významnú úlohu v procese vyzrievania granulačného tkaniva a následnej tvorby jazvy. Tento lektín je v dnešnej dobe považovaný za marker fibrózy a srdcového zlyhania. Z publikovaných prác vyplýva, že v hojení rán môže mať určitý modulačný efekt ešte galektín 2, 4 a 7. Zásadná úloha ostatných galektínov v samotnom hojení tkanív ostáva zatiaľ otázná.

Je potrebné však povedať, že väčšina prác bola realizovaná na hlodavcoch. Korelácia animálnych štúdií k človeku by bola možná keby neexistovala žiadna medzidruhová variabilita. Keď boli porovnávané dáta zo štúdií na hlodavcoch k prasacej koži, zistilo sa, že sa môžu určité kvantitatívne aspekty preda len líšiť (25, 26). Z toho vyplýva, že výsledky prezentované v animálnych štúdiách nemôžu byť priamo aplikovateľné aj pre ľudský organizmus. Vďaka dostupnosti tkanivových lektínov pre *in vitro* a *in vivo* experimenty môže byť ich úloha v procese hojenia rán aj naďalej skúmaná v ďalších klinických štúdiách.

Literatúra

1. Ashcroft GS, et al. Estrogen modulates cutaneous wound healing by downregulating macrophage migration inhibitory factor. *J Clin Invest* 2003; 111: 1309–1318.
2. Korkaya H, et al. Breast cancer stem cells, cytokine networks, and the tumor microenvironment. *J Clin Invest* 2011; 121: 3804–3809.
3. Scatena R, et al. Cancer stem cells: the development of new cancer therapeutics. *Expert Opin Biol Ther* 2011; 11: 875–892.
4. Motlík J, et al. Porcine epidermal stem cells as a biomedical model for wound healing and normal/malignant epithelial cell propagation. *Theriogenology* 2007; 67: 105–111.
5. Strnad H, et al. Head and neck squamous cancer stromal fibroblasts produce growth factors influencing phenotype of normal human keratinocytes. *Histochem Cell Biol* 2010; 133: 201–211.
6. Plizák J, et al. Epithelial-stromal interaction in squamous cell epithelium-derived tumors: an important new player in the control of tumor biological properties. *Anticancer Res* 2010; 30: 455–462.
7. Dvořánková B, et al. Human galectins induce conversion of dermal fibroblasts into myofibroblasts and production of extracellular matrix: potential application in tissue engineering and wound repair. *Cells Tissues Organs* 2011; 194: 469–480.
8. Valach J, et al. Smooth muscle actin-expressing stromal fibroblasts in head and neck squamous cell carcinoma: increased expression of galectin-1 and induction of poor prognosis factors. *Int J Cancer* 2012; 131: 2499–2508.
9. Gendronneau G, et al. Galectin-7 in the control of epidermal homeostasis after injury. *Mol Biol Cell* 2008; 19: 5541–5549.
10. Teichberg A, et al. beta-D-galactoside binding protein from electric organ tissue of *Electrophorus electricus*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72: 1383–1387.
11. Leffler H, et al. Introduction to galectins. *Glycoconj J* 2004; 19: 433–440.

- 12. Hirabayashi J, et al.** The family of metazoan metal-independent beta-galactoside-binding lectins: Structure, functions and molecular evolution. *Glycobiology* 1993; 3: 297–304.
- 13. Cummings RD, et al.** Galectins. *Essentials of Glycobiology*. 2nd edition. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2009. Chapter 33.
- 14. Hsu DK, et al.** Regeneration of cellular homeostasis by galectins. *Glycoconj J* 2004; 19: 507–515.
- 15. Liu FT, et al.** Intracellular functions of galectins. *Biochem Biophys Acta* 2002; 1572: 263–273.
- 16. Hughe RC, et al.** Galectins as modulators of cell adhesion. *Biochimie* 2001; 83: 667–676.
- 17. Sano H, et al.** Human galectin-3 is a novel chemoattractant for monocytes and macrophages. *J Immunol* 2000; 165: 2156–2164.
- 18. Hsu DK, et al.** Galectins in apoptosis. *Methods Enzymol* 2006; 417: 256–273.
- 19. Sato S, et al.** Seeing strangers or announcing „danger“: Galectin-3 in two models of innate immunity. *Glycoconj J* 2004; 19: 583–591.
- 20. Van den Brule F, et al.** Expression of galectins in cancer. *Glycoconj J* 2004; 19: 537–542.
- 21. Yang RY, et al.** Galectins: structure, function and therapeutic potential. *Expert Rev Mol Med* 2008; 10: e17.
- 22. Camby I, et al.** Galectin-1: a small protein with major functions. *Glycobiology* 2006; 16: 137–157.
- 23. Thijssen VL, et al.** Galectins in the tumor endothelium: opportunities for combined cancer therapy. *Blood* 2007; 110: 2819–2827.
- 24. Thijssen VL, et al.** Tumor cells secrete galectin-1 to enhance endothelial cell activity. *Cancer Res* 2010 70: 6216–6224.
- 25. Klíma J, et al.** Differential regulation of galectin expression/ reactivity during wound healing in porcine skin and in cultures of epidermal cells with functional impact on migration. *Physiol Res* 2009; 58: 873–884.
- 26. Gál P, et al.** Open wound healing in vivo: monitoring binding and presence of adhesion/growth-regulatory galectins in rat skin during the course of complete re-epithelialization. *Acta Histochem Cytochem* 2011 44: 191–199.
- 27. Rabinovich GA, et al.** Specific inhibition of T cell adhesion to extracellular matrix a proinflammatory cytokine secretion by human recombinant galectin-1. *Immunology* 1999; 97: 100–106.
- 28. Van der Leij J, et al.** Dimeric galectin-1 induces IL-10 production in T-lymphocytes, an important tool in the regulation of the immune response. *J Pathol* 2004; 204: 511–518.
- 29. Rabinovich GA, et al.** Recombinant galectin-1 and its genetic delivery suppress collagen-induced via T cell apoptosis. *J Exp Med* 1999; 190: 385–398.
- 30. Santucci L, et al.** Galectin-1 suppresses experimental colitis in mice. *Gastroenterology* 2003; 124: 1381–1394.
- 31. Wang L, et al.** Galectin-1 and galectin-3 in chronic pancreatitis. *Lab Invest* 2000; 80: 1233–1241.
- 32. Adams L, et al.** Biphasic modulation of cell growth by recombinant human galectin-1. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1312: 137–144.
- 33. André S, et al.** Tumor suppressor p16INK4a-modulator of glycomic profile and galectin-1 expression to increase susceptibility to carbohydrate-dependent induction of anoikis in pancreatic carcinoma cells. *FEBS J* 2007; 274: 3233–3256.
- 34. Rabien A, et al.** Tumor suppressor p16INK4a controls oncogenic K-Ras function in human pancreatic cancer cells. *Cancer Sci* 2012; 103: 169–175.
- 35. Miura T, et al.** Galectin-1beta, a natural monomeric form of galectin-1 lacking its six amino-terminal residues promotes axonal regeneration but not cell death. *Cell Death Differ* 2004; 11: 1076–1083.
- 36. Saussez S, et al.** Increased expression and altered intracellular distribution of adhesion/growth-regulatory lectins galectins-1 and -7 during tumour progression in hypopharyngeal and laryngeal squamous cell carcinomas. *Histopathology* 2008; 52: 483–493.
- 37. Saussez S, et al.** Adhesion/growth-regulatory tissue lectin galectin-1 in relation to angiogenesis/lymphocyte infiltration and prognostic relevance of stromal up-regulation in laryngeal carcinomas. *Anticancer Res* 2009; 29: 59–65.
- 38. Hsieh SH, et al.** Galectin-1, a novel ligand of neuropilin-1, activates VEGFR-2 signaling and modulates the migration of vascular endothelial cells. *Oncogene*. 2008; 27: 3746–3753.
- 39. D'Haene N, et al.** VEGFR1 and VEGFR2 involvement in extracellular galectin-1- and galectin-3-induced angiogenesis. *PLoS One* 2013; 8: e67029.
- 40. Ito K, et al.** Thiodigalactoside inhibits murine cancers by concurrently blocking effects of galectin-1 on immune dysregulation, angiogenesis and protection against oxidative stress. *Angiogenesis* 2011 14: 293–307.
- 41. Thijssen VL, et al.** The galectin profile of the endothelium: altered expression and localization in activated and tumor endothelial cells. *Am J Pathol*. 2008; 172: 545–553.
- 42. Clausse N, et al.** Galectin-1 expression in prostate tumor-associated capillary endothelial cells is increased by prostate carcinoma cells and modulates heterotypic cell-cell adhesion. *Angiogenesis* 1999; 3: 317–325.
- 43. Laderach DJ et al.** A unique galectin signature in human prostate cancer progression suggests galectin-1 as a key target for treatment of advanced disease. *Cancer Res* 2013; 73: 86–96.
- 44. Zou W.** Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 263–274.
- 45. Smetana K, et al.** Phylogeny, regeneration, ageing and cancer: role of microenvironment and possibility of its therapeutic manipulation. *Folia Biol (Praha)* 2012; 59: 207–216.
- 46. Paclik D, et al.** Galectin-2 induces apoptosis of lamina propria T-lymphocytes and a meliorates acute and chronic experimental colitis in mice. *J Mol Med (Berl)* 2008; 86: 1395–1406.
- 47. Paclik D, et al.** Galectin-2 and -4, but not galectin-1, promote intestinal epithelial wound healing in vitro through a TGF- β -independent mechanism. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1366–1372.
- 48. Dvořánková B, et al.** Human galectin-2: nuclear presence in vitro and its modulation by quiescence/stress factors. *Histol Histopathol* 2008; 23: 167–168.
- 49. Magnaldo T, et al.** Galectin-7, a marker of all types of stratified epithelia. *Differentiation* 1998; 63: 159–168.
- 50. Saussez S, et al.** Galectin-7. *Cell Mol Life Sci* 2006; 63: 686–697.
- 51. Cao Z, et al.** Galectin-7 as a potential mediator of corneal epithelial cell migration. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 82–86.
- 52. Sato M, et al.** Quantification of galectin-7 and its localization in adult mouse tissues. *J Biochem* 2002; 131: 255–260.
- 53. Polyak K, et al.** A Model for p53 – induced apoptosis. *Nature* 1997; 389: 300–305.
- 54. Čada Z, et al.** Galectin-7: will the lectin's activity establish clinical correlations in head and neck squamous cell and basal cell carcinomas? *Histol Histopathol* 2009; 21: 44–48.
- 55. Barrés C, et al.** Galectin-5 is bound onto the surface of rat reticulocyte exosomes and modulates vesicle uptake by macrophages. *Blood* 2010; 115: 696–705.
- 56. Rapoport EM, et al.** Mammalian galectins: structure, carbohydrate specificity, and functions. *Biochemistry* 2008; 73: 393–405.
- 57. Boronkai A, et al.** Potentiation of paclitaxel- induced apoptosis by galectin-13 overexpression via activation of Ask-1-p38-MAP kinase and JNK/SAPK pathways and suppression of Akt and ERK 1/2 activation in U-937 human macrophage cells. *J Cell Biology* 2009; 89: 753–763.
- 58. Young AR, et al.** Functional characterization of an eosinophil – specific galectin, ovine galectin-14. *Glycoconj J* 2009; 26: 423–432.
- 59. Gray CA, et al.** Discovery and characterization of an epithelial specific galectin in the endometrium that forms crystals in the trophectoderm. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 7982–7987.

- 60. Grendel T, et al.** Early stages of trachea healing process: (immuno/lectin) histochemical monitoring of selected markers and adhesion/growth-regulatory endogenous lectins. *Folia Biol (Praha)* 2012; 58: 135–143.
- 61. Cao Z, et al.** Galectins-3 and -7, but not galectin-1, play a role in re-epithelialization of wounds. *J Biol Chem* 2002; 277: 42299–42305.
- 62. Maeda N, et al.** Stimulation of proliferation of rat hepatic stellate cells by galectin-1 and -3 through different intracellular signalling pathways. *J Biol Chem* 2003; 278: 18938–18944.
- 63. Matarrese P, et al.** Galectin-3 overexpression protects from apoptosis by improving cell adhesion properties. *Int J Cancer* 2000; 85: 545–554.
- 64. Henderson NC, et al.** Galectin-3 regulates myofibroblasts activation and hepatic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 5060–5065.
- 65. Henderson NC, et al.** Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis. *Am J Pathol* 2008; 172: 288–298.
- 66. de Boer RA, et al.** Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 811–817.
- 67. Kasper M, et al.** Immunohistochemical evidence for the occurrence of similar epithelial phenotypes during lung development and radiation-induced fibrogenesis. *Int J Radiat Biol* 2000; 76: 493–501.
- 68. Zuberi RI, et al.** Activation of rat basophilic leukemia cells by epsilon BP, an IgE-binding endogenous lectin. *Cell Immunol* 1994; 156: 1–12.
- 69. Sano H, et al.** Critical role of galectin-3 in phagocytosis by macrophages. *J Clin Invest* 2003; 112: 389–397.
- 70. Almkvist J, et al.** Activation of the neutrophil nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase by galectin-1. *J Immunol* 2002; 168: 4034–4041.
- 71. Kuwabara I, et al.** Galectin-3 promotes adhesion of human neutrophils to laminin. *J Immunol* 1996; 156: 3939–3944.
- 72. Sato S, et al.** Role of galectin-3 as an adhesion molecule for neutrophil extravasation during streptococcal pneumonia. *J Immunol* 2002; 168: 1813–1822.
- 73. Fernández GC, et al.** Galectin-3 and soluble fibrinogen act in concert to modulate neutrophil activation and survival. Involvement of alternative MAPK-pathways. *Glycobiology* 2005; 15: 519–527.
- 74. Yang RY, et al.** Expression of galectin-3 modulates T-cells growth and apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 6737–6742.
- 75. Fukumori T, et al.** CD29 and CD7 mediate galectin-3-induced type II T-cell apoptosis. *Cancer Res* 2003; 63: 8302–8311.
- 76. Markowska AI, et al.** Galectin-3 is an important mediator of VEGF- and bFGF-mediated angiogenic response. *J Exp Med* 2010; 207: 1981–1993.
- 77. Nangia-Makker P, et al.** Galectin-3 induces endothelial cell morphogenesis and angiogenesis. *Am J Pathol* 2000; 156: 899–909.
- 78. van der Velde AR, et al.** Prognostic value of changes in galectin-3 levels over time in patients with heart failure: data from CORONA and COACH. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 219–226.
- 79. Motiwala SR, et al.** Serial measurement of galectin-3 in patients with chronic heart failure: results from the ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) study. *Eur J Heart Fail.* 2013; 15: 1157–1163.
- 80. Luecke N, et al.** Secreted proteome of the murine multipotent hematopoietic progenitor cell line DKmix. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2010; 24: 561–570.
- 81. Hrynchysyn N, et al.** Galectin-3: a new biomarker for the diagnosis, analysis and prognosis of acute and chronic heart failure. *Arch Cardiovasc Dis* 2013; 106: 541–546.
- 82. Huflejt ME, et al.** Galectin-4 in normal tissues and cancer. *Glycoconj J* 2003; 20: 247–255.
- 83. Rapoport EM, et al.** Mammalian galectins: structure, carbohydrate specificity, and functions. *Biochemistry (Mosc)* 2008; 73: 393–405.
- 84. Hadari YR, et al.** Galectin-8 binding to integrins inhibits cell adhesion and induces apoptosis. *J Cell Sci* 2000; 113: 2385–2397.
- 85. Nishi N, et al.** Galectin-8 modulates neutrophil function via interaction with integrin alphaM. *Glycobiology* 2003; 13: 755–763.
- 86. Matsumoto R, et al.** Biological activities of ealectin: a novel eosinophil-activating factor. *J Immunol* 2002; 168: 1961–1967.
- 87. Rabinovich GA, et al.** Galectins as immunoregulators during infectious processes: from microbial invasion to the resolution of the disease. *Parasite Immunology* 2005; 27: 103–114.
- 88. Kageshita T, et al.** Possible role of galectin-9 in cell aggregation and apoptosis of human melanoma cell lines and its clinical significance. *Int J Cancer* 2002; 99: 809–816.
- 89. Delgado VM, et al.** Modulation of endothelial cell migration and angiogenesis: a novel function for the „tandem-repeat“ lectin galectin-8. *FASEB J* 2011; 25: 242–254.
- 90. Fik Z, et al.** Loss of adhesion/growth-regulatory galectin-9 from squamous cell epithelium in head and neck carcinomas. *J Oral Pathol Med* 2013; 42: 166–173.
- 91. Hotta K, et al.** Galectin-12, an adipose-expressed galectin-like molecule possessing apoptosis-inducing activity. *J Biol Chem* 2001; 276: 34089–34097.
- 92. Dvorak HF, et al.** Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N Engl J Med* 1986; 315: 1650–1659.
- 93. Kolar M, et al.** Upregulation of IL-6, IL-8 and CXCL-1 production in dermal fibroblasts by normal/malignant epithelial cells in vitro: Immunohistochemical and transcriptomic analyses. *Biol Cell* 2012; 104: 738–751.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

RNDr. Peter Gál, PhD.

Východoslovenský ústav srdcových
a cievnych chorôb, a.s.
Úsek pre biomedicínsky výskum
Ondavská 8, 040 11 Košice, SR
e-mail:pgal@vus.ch.sk

Vápník, mléčné výrobky a redukce hmotnosti

Karolína Hlavatá

Endokrinologický ústav, Praha

Čas. Lék. čes. 2014; 153: 238–241

SOUHRN

Z hlediska nutričních faktorů je s ohledem na nadváhu a obezitu zaměřena značná pozornost na vápník a další komponenty mléka. Na základě studií se ukazuje, že především vápník, bílkoviny, větvené aminokyseliny a syrovátkové bioaktivní peptidy mohou napomáhat redukci hmotnosti a zlepšovat složení těla v průběhu hubnutí, zejména ve smyslu šetření beztukové hmoty (fat free

mass, FFM). Dieta o vyšším obsahu bílkoviny a vápníku se uplatňuje i v regulaci příjmu potravy a zlepšuje celkovou spolupráci pacienta při dodržování redukčního režimu.

KLÍČOVÁ SLOVA

obezita – vápník – bílkoviny – bioaktivní peptidy syrovátky – mastné kyseliny – mléčné výrobky – redukce hmotnosti

SUMMARY

Hlavatá K. Calcium, dairy products and weight reduction

Considerable attention is focused on calcium and other components of milk in terms of nutritional factors in the context of overweight and obesity. Studies have shown that calcium, proteins, branched amino acids and bioactive whey peptides in particular may help to reduce weight and improve body composition during weight

loss, especially in terms of fat free mass (FFM) loss prevention. A diet with a higher content of proteins and calcium is also relevant to the regulation of food intake and improves overall patient compliance with weight management.

KEYWORDS

obesity – calcium – proteins – bioactive whey peptides – fatty acids – dairy products – weight reduction

ÚVOD

Nutriční faktory sehrávají důležitou úlohu nejen při vzniku obezity, ale predikují i úspěšnost redukčního režimu a jsou stěžejní pro celkovou úspěšnost léčby. Z hlediska rozvoje obezity je rizikový zejména nadměrný příjem tuků a jednoduchých sacharidů, nedostatek potravin bohatých na komplexní sacharidy a vlákninu, nedostatečná konzumace zeleniny a méně tučných mléčných výrobků. Z mikronutrientů je zvažován nedostatek vápníku a vitamínu D. Nutriční faktory obsažené v mléce a mléčných výrobcích příznivě ovlivňují metabolismus, tělesné složení a brání rozvoji metabolického syndromu. Jsou proto důležitou součástí vyvážené stravy a měly by být pravidelně zařazovány i v rámci redukční diety. Za optimální jsou považovány 2–3 porce mléčných výrobků denně, přičemž důraz by měl být kladen na polotučné výrobky a sýry s nižším obsahem tuku.

Vlivu vápníku na tělesnou hmotnost je věnována značná pozornost již dlouhou dobu. Vztah mezi zvýšeným příjmem vápníku, redukcí hmotnosti a pozitivním ovlivněním složení těla byl prokázán v řadě studií (1–6). Také ve studii prováděné v Endokrinologickém ústavu byl v odpovědi na redukční režim pozorován významně nižší úbytek FFM ve skupinách

lčených kalcium, na rozdíl od skupiny placebové, kde docházelo k většímu úbytku aktivní svalové hmoty (7). Vyšší příjem vápníku je z hlediska příznivějšího složení těla a profilu růstu příjmový i u dětí staršího školního věku a u adolescentů (3).

BÍLKOVINY MLÉKA A BIOAKTIVNÍ PEPTIDY SYROVÁTKY

Ze studií na hlodavcích i na lidech vyplývá, že mléčné výrobky mají výraznější účinek na snížení tělesné hmotnosti, množství tuku a na redukci krevního tlaku než samotný vápník (6, 8, 9). Mléko a mléčné výrobky obsahují řadu bioaktivních látek, které buď nezávisle na vápníku, nebo společně s ním ovlivňují lipogenezi, lipolýzu, oxidaci lipidů a/nebo přerozdělování energie. Ve skutečnosti se tedy jedná o synergismus mezi syrovátkovými proteiny a dalšími složkami mléka, jako je vápník (2, 8, 10), triacylglyceroly (TG) s mastnými kyselinami se středně dlouhým řetězcem (11) a konjugovaná kyselina linolová (12).

Mléčné výrobky a mléčné komponenty také potlačují krátkodobý příjem stravy, zvyšují subjektivní pocit sytosti a stimuluji mechanismus, který signalizuje pocit nasycení a sytosti (13). Bílkoviny mají ve srovnání s tuky a sacharidy největší

*Článek je věnován k 90. narozeninám prof. MUDr. Vratislava Schreibera, DrSc.

schopnost zasytit. To znamená, že nasycení si vyžádá konzumaci většího množství tuků než bílkovin nebo sacharidů (14).

Peptidy odvozené ze syrovátky mají řadu fyziologických funkcí zahrnujících modulaci krevního tlaku, ovlivnění zánětlivých procesů, glykémie a systémů regulujících příjem potravy. Syrovátkové proteiny jsou prekurzory peptidů, které inhibují angiotenzin konvertující enzym (ACE) a které mají antihypertenzní a potenciálně antiobezigenní účinek (15). Inhibice ACE látkami obsaženými v syrovátce vede ke snížené přeměně angiotenzinu I na angiotenzin II, a v konečném důsledku i ke snížené tvorbě mastných kyselin *de novo* (16).

Bílkoviny mléka obsahují vysoké procento (asi 26 %) rozvětvených aminokyselin (AMK). Tyto AMK sehrávají významnou úlohu v syntéze bílkovin i jako energetické substráty. Layman (17) poukazuje na roli těchto AMK v podpoře glukoneogeneze a syntéze dalších AMK. Větvené AMK, speciálně leucin, hrají také klíčovou roli v regulaci syntézy svalových proteinů, což by mohlo vysvětlit, proč při dietě o vyšším obsahu mléčných bílkovin nedochází k tak výraznému úbytku aktivní svalové hmoty. Větvené AMK jsou považovány za hlavní faktor zodpovědný za inzulínotropní účinky syrovátkového proteinu. Studie také dokládají, že bílkoviny ovlivňují uvolňování řady hormonů gastrointestinálního traktu, které mají vliv na pocit sytosti a následný příjem potravy (18). Tlumivý vliv bílkovin na příjem potravy je dán jak stimulací sekrece cholecystokininu (CCK), glukagonu a glukagonu podobného peptidu 1 (GLP1), tak přímým ovlivněním regulace příjmu potravy v hypotalamu některými AMK, např. tryptofanem jako prekurzorem serotoninu (17, 19).

Vliv syrovátkového proteinu na krátkodobý příjem potravy u lidí je výraznější než po příjmu kaseinu, sójového proteinu nebo vaječného albuminu (20). Nicméně konečný efekt je závislý na řadě faktorů, jako je dávka proteinu, forma (pevná látka nebo tekutina), interval mezi jednotlivými jídly a přítomnost nebo absence dalších mikronutrientů (21).

Významný je také vliv bílkovin na postprandiální termogenezi, která je po jejich požití stimulována, a to více než po požití sacharidů a tuků (22). Proteiny indukovaný energetický výdej může být dán syntézou proteinů a urey a stimulací jaterní glukoneogeneze. Tento efekt je výraznější při příjmu plnohodnotných bílkovin, které obsahují všechny esenciální aminokyseliny v optimálním poměru. Oxidace AMK přijímaných v nadbytku, zejména pokud se jedná o tryptofan, může být částečně zodpovědná za sytící schopnost proteinů (23).

MASTNÉ KYSELINY MLÉKA

Tělesnou hmotnost a rozvoj složek metabolického syndromu ovlivňují též mastné kyseliny mléka. Studie ukazují na inverzní vztah mezi příjmem mléčného tuku nebo mléčných výrobků a metabolickým syndromem nebo jednotlivými složkami metabolického syndromu (24–26). Navzdory tomu, že v mléčném tuku převažují nasycené mastné kyseliny, v loňském roce provedená metaanalýza překvapivě nenalezla pozitivní asociaci mezi konzumací mléčného tuku a mírou hromadění tělesného tuku (27). Přesto je s ohledem na snížení kardiometabolických rizik vhodnější preferovat méně tučné mléčné výrobky a sýry. Mléčný tuk přežvýkavců obsahuje více než 400 různých mastných kyselin, zejména kyselinu laurovou (C12), myristovou (C14), palmitovou (C16), kyselinu máselnou (C18:0), konjugovanou kyselinu linolovou, kyselinu *cis* a *trans* palmitolejovou (C16:1) a kyselinu fytanovou (28). Kyselina máselná

tvorí přibližně 4 % mastných kyselin obsažených v mléce. Dále vzniká i mikrobiální fermentací sacharidů, zejména vlákniny v tlustém střevě. Uplatňuje se jako zdroj energie pro enterocyty a snižuje produkci prozánětlivých faktorů (29). Přidání kyseliny máselné do diety vedlo ve studii u myši k zabránění rozvoje obezity a k lepší citlivosti k inzulinu (30). Kyselina fytanová stimuluje α i β oxidaci v játrech vazbou na transkripční faktory RXR a PPAR α a ovlivněním aktivace odpřahujícího proteinu 1 (uncoupling protein 1, UCP1). U myši bylo pozorováno i snížení obsahu TG v játrech, produkce VLDL lipoproteinů a zlepšení inzulínové senzitivity (31).

Recentní studie poukazují i na možný účinek kyseliny *cis* palmitolejové na stimulaci oxidace tuků, inhibici lipogeneze v játrech a zlepšení inzulínové senzitivity (32). Nicméně v jiných studiích se tento účinek neprokázal (33). Zajímavý je i pohled na účinek kyseliny *trans* palmitolejové, která se přirozeně vyskytuje v mléce, mléčných produktech a tuku přežvýkavců. Vyšší koncentrace kyseliny *trans* palmitolejové v plazmatických fosfolipidech je spojena s nižším množstvím tukové tkáně, s vyšší hladinou HDL cholesterolu, nižší hladinou TG a nižší inzulínovou rezistencí (34).

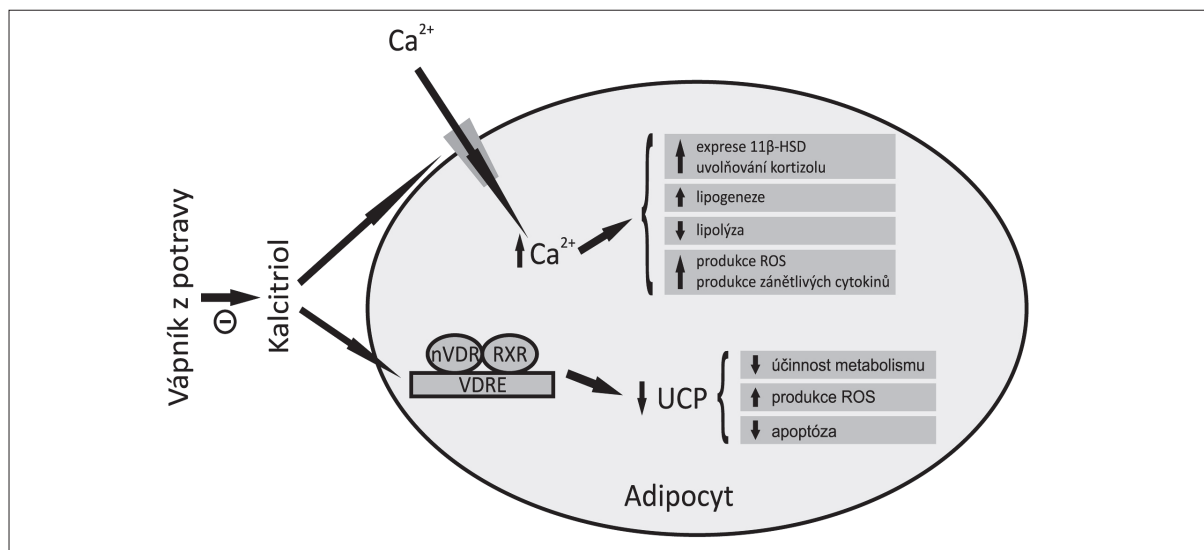
MECHANISMUS PŮSOBENÍ VÁPNIKU

Hlavními regulátory hladiny vápníku v séru jsou parathormon (PTH) a vitamin D (1,25(OH)₂D₃, kalcitriol). Dieta s nízkým obsahem vápníku vede ke snížení hladiny vápníku v séru a k vzestupu produkce a uvolňování PTH do cirkulace. PTH stimuluje resorpci vápníku z kostí, reabsorpci vápníku v ledvinách a aktivuje 1 α -hydroxylázu v ledvinách. Tento enzym konvertuje 25-hydroxyvitamin D₃ (25OHD) na 1,25(OH)₂D₃, který svým účinkem na střevu, kosti a ledviny zvyšuje hladinu vápníku v krvi. Spolu s PTH zvyšuje i hladinu intracelulárního vápníku v adipocytech.

Intracelulární vápník sehrává klíčovou úlohu v regulaci lipidového metabolismu adipocytů (35). Vzestup intracelulárního vápníku v adipocytech stimuluje expresi FAS (Fatty Acid Synthase) genu, a tím tedy i aktivitu syntézy mastných kyselin. Navíc zvýšená hladina intracelulárního vápníku inhibuje lipolýzu, což v konečném důsledku vede k hromadění TG v adipocytech (36–39) (obr. 1).

Suplementace vápníkem vede k poklesu intracelulárního vápníku v řadě typů buněk, včetně adipocytů. Tento efekt je zprostředkován zejména redukcí hladiny kalcitriolu, která vede ke snížení vstupu vápníku do buňky, a tím dochází k poklesu hladiny intracelulárního vápníku. Současné poznatky naznačují, že dieta o vyšším obsahu vápníku může také ovlivňovat energetický metabolismus supresivním účinkem kalcitriolu na inhibici exprese odpřahujících proteinů (UCP) a to cestou přes jaderný receptor pro vitamin D (nVDR). Kalcitriol prostřednictvím nVDR suprimuje expresi UCP v tukové tkáni (40). Suprese hladiny kalcitriolu dietou o vyšším obsahu vápníku vedla u myši k vzestupu exprese UCP2 v tukové tkáni a UCP3 v kosterním svalu (41) a zeslabila pokles tělesné teploty, který je jinak pozorován při energetické restrikci (6). Přímé ovlivnění UCP2 kalcitriolem tak může přispět k větší oxidaci tuků (42). Byly prováděny i studie porovnáující vliv diety o vysokém obsahu tuku a různém obsahu vápníku na expresi UCP3. Výsledky ukazují, že vápník zvyšuje expresi UCP3 v kosterním svalu, a to prostřednictvím vzestupu sérových hladin leptinu a volného trijódtyroninu (43).

Studie ukazují, že 1,25(OH)₂D₃ může také ovlivňovat obezitu inhibicí apoptózy tukových buněk. Účinek je zčásti



Obr. 1 Role kalcitriolu v regulaci energetického metabolismu (upraveno dle Zemel a Sun 2008)

zprostředkován inhibicí exprese UCP2 a následným vze-
stupem mitochondriálního membránového potenciálu
a částečně prostřednictvím účinku 1,25(OH)₂D₃ na hladinu
intracelulárního vápníku v cytoplazmě a výměnu vápníku
mezi endoplasmatickým retikulem a mitochondriemi (44).

Kalcitriol může také regulovat energetický metaboli-
smus prostřednictvím regulace produkce a exprese cytokinů.
Produkce ROS (Reactive Oxygen Species) je zvýšena u obéz-
ních a je asociována s rozvojem hyperglykémie a hyperlipi-
démie (45). Bylo prokázáno, že produkce ROS je ovlivněna
aktivitou UCP v mitochondriích a cytozomální vápníkovou
signalizací (46). Nadbytek tukové tkáně, zejména v abdo-
minální oblasti, je asociován se systémovým oxidativním
stresem u lidí a myši. Zvýšený oxidativní stres v tukové tkáni
se zdá být důležitým faktorem v patogenezi metabolického
syndromu. Recentní studie ukazují, že 1,25(OH)₂D₃ zvyšuje
oxidativní a zánětlivý stres, jelikož stimuluje produkci tumor
nekrotizujícího faktoru- α , interleukinu-6, interleukinu-8
v adipocytech. Inhibice 1,25(OH)₂D₃ při dietě s vyšším obsahem
vápníku snižuje u obézních myši oxidativní i zánětlivý stres
jak v tukové tkáni, tak na úrovni celého organismu (47).

Další mechanismus působení vápníku spočívá ve zvýšené
exkreci tuků stolicí. Tento efekt není příliš výrazný při běžné
dietě, ale mohl by sehrávat důležitou úlohu u lidí, jejichž
dietní příjem tuků je nadměrný (48). Novější hypotézy o vlivu
příjmu vápníku na tělesnou hmotnost poukazují na to, že
vápník v dietě může ovlivňovat chuť k jídlu, a snižovat tak
příjem potravy (48). Ukazuje se také, že nedostatečný příjem
vápníku v průběhu redukčního režimu může spouštět pocity
hladu, a narušit tak compliance k dietě (49).

Nicméně tyto výsledky jsou v rozporu se studiemi, které
prokazují, že mléčné výrobky nebo suplementace vápníkem
nemá žádný efekt (50, 51) nebo může mít dokonce opačný efekt
na tělesnou hmotnost (52). Rozdílné výsledky studií o vlivu
vápníku mohou být dány především odlišnými charakteristi-
kami sledovaných skupin, co se týká věku, etnika a tělesného
složení a různými způsoby ovlivnění příjmu vápníku, resp.

jeho sledování. Významnou úlohu mohou sehrávat také roz-
dílné doby sledování studie a použitá dávka a forma vápníku.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR NT/12342-5/2011.

Seznam použitých zkratk

1,25-(OH) ₂ D ₃	1,25-dihydroxyvitamin D (kalcitriol)
25OHD	25-hydroxyvitamin D
ACE	enzym konvertující angiotenzin (Angiotensin Converting Enzyme)
AMK	aminokyselina
CCK	cholecystokinin
FAS	syntáza mastných kyselin (Fatty Acid Synthase)
FFM	beztuková hmota (Fat free mass)
GIP	gastriční inhibiční peptid (Gastric Inhibitory Peptide)
GLP1	glukagonu podobný peptid 1 (Glucagon like peptide 1)
nVDR	jaderný receptor pro vitamin D
ROS	Reactive Oxygen Species
TG	triacylglycerol
UCP	odpřahující protein (uncoupling protein)

Literatura

- Davies KM, et al.** Calcium intake and body weight. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(12): 4635–4638.
- Heaney RP.** Normalizing calcium intake: projected population effects for body weight. *J Nutr* 2003; 133(1): 268S–270S.
- Hlavatá K, et al.** Effect of calcium intake on anthropometric parameters in Czech adolescents. *ICO 2014, Kuala Lumpur.*
- Zemel MB, et al.** Dairy augmentation of total and central fat loss in obese subjects. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29: 391–397.

- 5. Zemel MB, et al.** Effects of calcium and dairy on body composition and weight loss in African-American adults. *Obes Res* 2005; 13(7): 1218–1225.
- 6. Zemel MB, et al.** Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB J*. 2000; 14(9): 1132–1138.
- 7. Kabrnová-Hlavatá K, et al.** Calcium intake and outcome of short-term weight management. *Physiol Res* 2008; 57: 237–245.
- 8. Zemel MB.** Mechanisms of dairy modulation of adiposity. *J Nutr* 2003; 133(1): 252S–256S.
- 9. Shi H, et al.** Effects of dietary calcium on adipocyte lipid metabolism and body weight regulation in energy-restricted *ap2-agouti* transgenic mice. *FASEB J* 2001; 15(2): 291–293.
- 10. Zemel MB.** Role of calcium and dairy products in energy partitioning and weight management. *Am J Clin Nutr* 2004; 79(5): 907S–912S.
- 11. St-Onge MP, et al.** Greater rise in fat oxidation with medium-chain triglyceride consumption relative to long-chain triglyceride is associated with lower initial body weight and greater loss of subcutaneous adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27(12): 1565–1571.
- 12. Wang YW, et al.** Conjugated linoleic acid and obesity control: efficacy and mechanisms. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28(8): 941–955.
- 13. Aziz A, et al.** The effect of dairy components on food intake and satiety: mechanisms of actions and implications for the development of functional foods. In: Saarela M., *Functional Dairy Products*, vol. 2. Cambridge, UK, Woodhead Publishing Ltd. 2007.
- 14. Alfenas RC, et al.** Effect of fat sources on satiety. *Obes Res* 2003; 11: 183–187.
- 15. Boos CJ, et al.** Is hypertension an inflammatory process? *Curr Pharm Des* 2006; 12(13): 1623–1635.
- 16. Harris RBS.** Dairy protein, calcium and body weight – the need for a mechanism. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29(4): 388–390.
- 17. Layman DK.** The role of leucine in weight loss diets and glucose homeostasis. *J Nutr* 2003; 133(1): 261S–267S.
- 18. Moran TH, et al.** Intestinal feedback signaling and satiety. *Physiol Behav* 2011; 105: 77–81.
- 19. Hall WL, et al.** Casein and whey exert different effects on plasma amino acid profiles, gastrointestinal hormone secretion and appetite. *Br J Nutr* 2003; 89(2): 239–248.
- 20. Anderson GH, et al.** Protein source, quantity, and time of consumption determine the effect of proteins on short-term food intake in young men. *J Nutr* 2004; 134: 3011–3015.
- 21. Luhovy BL, et al.** Whey proteins in the regulation of food intake and satiety. *J Am Coll Nutr* 2007; 26(6): 704S–712S.
- 22. Westertep-Plantenga MS.** The significance of protein in food intake and body weight regulation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6(6): 635–638.
- 23. Westertep-Plantenga MS, et al.** Dietary protein, weight loss, and weight maintenance. *Annu Rev Nutr* 2009; 29: 21–41.
- 24. Smedman AE, et al.** Pentadecanoic acid in serum as a marker for intake of milk fat: relations between intake of milk fat and metabolic risk factors. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(1): 22–29.
- 25. Mennen LI, et al.** Possible protective effect of bread and dairy products on the risk of metabolic syndrome. *Nutr Res* 2000; 20: 335–347.
- 26. Wirfalt E, et al.** Food patterns and components of the metabolic syndrome in men and women: a cross-sectional study within the Malmo Diet and Cancer cohort. *Am J Epidemiol* 2001; 154(12): 1150–1159.
- 27. Kratz M, et al.** The relationship between high-fat dairy consumption and obesity, cardiovascular, and metabolic disease. *Eur J Nutr* 2013; 52(1): 1–24.
- 28. Månsson HL.** Fatty acids in bovine milk fat. *Food Nutr Res* 2008; 52: 1821–1828.
- 29. Hamer HM, et al.** Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(2): 104–119.
- 30. Gao Z, et al.** Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes* 2009; 58(7): 1509–1517.
- 31. Schlüter A, et al.** Phytanic acid, a novel activator of uncoupling protein-1 gene transcription and brown adipocyte differentiation. *Biochem J* 2002; 362(Pt 1): 61–69.
- 32. Cao H, et al.** Identification of a lipokine, a lipid hormone linking adipose tissue to systemic metabolism. *Cell* 2008; 134(6): 933–944.
- 33. Gong J, et al.** Adipose tissue palmitoleic acid and obesity in humans: does it behave as a lipokine? *Am J Clin Nutr* 2011; 93(1): 186–191.
- 34. Mozaffarian D, et al.** Trans-Palmitoleic Acid, Metabolic Risk Factors, and New-Onset Diabetes in US Adults. *Ann Intern Med* 2010; 153(12): 790–799.
- 35. Zemel MB.** The role of dairy foods in weight management. *J Am Coll Nutr*. 2005; 24(6 Suppl): 537S–546S.
- 36. Jones BH, et al.** Upregulation of adipocyte metabolism by agouti protein: possible paracrine actions in yellow mouse obesity. *Am J Physiol* 1996; 270(Pt 1): E192–196.
- 37. Kim JH, et al.** The effects of calcium channel blockade on agouti-induced obesity. *FASEB J* 1996; 10(14): 1646–1652.
- 38. Zemel MB, et al.** Effects of a potent melanocortin agonist on the diabetic/obese phenotype in yellow mice. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22(7): 678–683.
- 39. Zemel MB.** Nutritional and endocrine modulation of intracellular calcium: implications in obesity, insulin resistance and hypertension. *Mol Cell Biochem* 1998; 188(1–2): 129–136.
- 40. Wong KE, et al.** Involvement of the vitamin D receptor in energy metabolism: regulation of uncoupling proteins. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296(4): E820–828.
- 41. Sun X, et al.** Calcium and dairy products inhibit weight and fat regain during ad libitum consumption following energy restriction in *Ap2-agouti* transgenic mice. *J Nutr* 2004; 134(11): 3054–3060.
- 42. Zemel MB, et al.** Calcitriol and energy metabolism. *Nutr Rev*. 2008; 66(10 Suppl 2): S139–146.
- 43. Yu X, et al.** The effect of dietary calcium on the expression of uncoupling protein 3 gene in skeletal muscle of rat fed with high fat diet. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2003; 32(3): 204–207.
- 44. Sun X, et al.** Role of uncoupling protein 2 (UCP2) expression and 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ in modulating adipocyte apoptosis. *FASEB J* 2004; 18(12): 1430–1432.
- 45. Furukawa S, et al.** Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114(12): 1752–1761.
- 46. Sun X, et al.** Dietary calcium regulates ROS production in *ap2-agouti* transgenic mice on high-fat/high-sucrose diets. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30(9): 1341–1346.
- 47. Jacobsen R, et al.** Effect of short-term high dietary calcium intake on 24-h energy expenditure, fat oxidation, and fecal fat excretion. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29: 292–301.
- 48. Teegarden D, et al.** Can the controversial relationship between dietary calcium and body weight be mechanistically explained by alterations in appetite and food intake? *Nutr Rev* 2008; 66(10): 601–605.
- 49. Astrup A, et al.** Dairy beverages and energy balance. *Physiol Behav* 2010; 100(1): 67–75.
- 50. Barr SI.** Increased dairy product or calcium intake: is body weight or composition affected in humans? *J Nutr* 2003; 133(1): 245S–248S.
- 51. Yanovski JA, et al.** Effects of calcium supplementation on body weight and adiposity in overweight and obese adults: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150(12): 821–829.
- 52. Barr SI, et al.** Effects of increased consumption of fluid milk on energy and nutrient intake, body weight, and cardiovascular risk factors in healthy older adults. *J Am Diet Assoc* 2000; 100(7): 810–817.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

PhDr. Karolína Hlavatá, Ph.D.Endokrinologický ústav
Národní 8, 116 94 Praha 1
e-mail: khlavata@endo.cz

Mutagenní vliv vyššího věku otců u neurokardiofaciokutánního syndromu

¹Eva Seemanová, ²Martin Zenker

¹Oddělení klinické genetiky, Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK, Praha

²Institut für Humangenetik der Technischen Hochschule, Magdeburg, SRN

Čas. Lék. čes. 2014; 153: 242–245

SOUHRN

Východisko. Zvýšená pravděpodobnost vzniku chromozomálních aberací u plodů matek starších 35 let je obecně známa a již 40 let je indikací k vyšetření karyotypu plodu při invazivní metodě prenatalní diagnostiky, neboť genetické riziko a jeho klinický význam je podstatně vyšší než riziko spojené s nezbytnou amniocentézou. Mutagenní vliv vyššího věku otců je znám jen genetikům (1–4). Důvodem je nepochybně řádově nižší riziko vzniku čerstvých genových mutací, velké spektrum možných mutovaných genů a jen limitovaný počet autozomálně dominantně determinovaných poruch s bezprostřední manifestací po porodu. Abiotrofický charakter některých afekcí umožňuje je omezenou nabídku jejich prevence neinvazivními metodami prenatalní diagnostiky. **Metody.** V souboru 83 pacientů s autozomálně dominantně dědičnými syndromy spektra neurokardiofaciokutánní symptomatiky (NCFCs) jsme zhodnotili genealogická data a věk rodičů, abychom ověřili podíl tohoto mutagenního faktoru na restituci populační incidence při vysokém selekčním koeficientu (0,65). Syndrom neurokardiofaciokutánního spektra

(5–7) byl zvolen po identifikaci odpovědných genů, aby mohla být na molekulární úrovni ověřena diagnóza pacientů a rozlišeny formy zděděné a mutace vzniklé *de novo*.

Závěr. V souboru 83 pacientů s klinickou diagnózou NCFC syndromu byla u 32 detekována mutace v PTPN11 genu, u deseti mutace v SOS1 genu, u čtyř mutace v HRAS genu, u tří pacientů mutace v RAF1 genu, u dvou pacientů mutace v BRAF genu a mutace v MEK1, KRAS a NRAS genech detekována vždy u jednoho pacienta. Mutace *de novo* byla zjištěna u 35 pacientů a u 19 pacientů byla mutace děděna. Selekční koeficient 0,60 (29 *de novo* ze 48) byl zjištěn u pacientů s Noonanovým a LEOPARD syndromy (mutace v PTPN11, SOS1 a RAF1, KRAS a NRAS genech), syndromy Costello a kardiofaciokutánní byly ve všech šesti případech důsledkem čerstvé mutace v HRAS a BRAF genech. U 29 pacientů nemohla být diagnóza NCFC syndromu potvrzena, mutace nebyla v žádném z osmi genů detekována.

SUMMARY

Seemanová E, Zenker M. Mutagenic effect of advanced paternal age in neurocardiofaciocutaneous syndrome

Background. Increased frequency of chromosomal aberration in children of mothers aged 35 years and older is very well known and since 1973 it is an indication to investigate the foetal karyotype in cells obtained by invasive method (amniocentesis), because the genetic risk of severe affection is higher than the risk of necessary invasive method. Mutagenic effect of advanced paternal age is known only among geneticists (1–4). The reason is not only low absolute risk of new mutation but particularly a high number of involved genes and last not least the limited spectrum of autosomal dominant disorders without abiotrophic character. Therefore the preventive methods for elimination of this risk are very limited. Only a few of them could be recognized prenatally by noninvasive methods of prenatal diagnostics.

Methods. Genealogical, anamnestic and clinical data of 83 patients were studied with clinical suspicion on neurocardiofaciocutaneous syndrome (NCFCs) (5–7). The diagnosis has not been confirmed in 29 patients, no mutation was detected in 8 investigated genes (PTPN11, SOS1, HRAS, BRAF, RAF1, MEK1, KRAS,

NRAS). In 54 patients with autosomal dominant inherited Noonan syndrome, Costello syndrome and cardiofaciocutaneous syndrome the diagnosis was confirmed on DNA level and the biological fitness was estimated for each disorder. Paternal age at conception was compared in the group of patients with familial and sporadic occurrence of Noonan and NCFC syndromes. The clinical prognosis of this disorder is represented by biological fitness of patients. Coefficient of selection is 0,6 in Noonan and LEOPARD syndromes (29 from 48). All 6 patients with Costello and cardiofaciocutaneous syndromes developed due to a new mutation.

Conclusion. Paternal age at birth was studied in 83 children patients with autosomal dominant Neurocardiofaciocutaneous syndrome (Noonan, LEOPARD, Costello, CFC) with a high population incidence and decreased biological fitness. Due to severe congenital heart defects, failure to thrive in infancy, increased risk for malignancy and further health problems the clinical prognosis of patients in the past was not good. Therefore high mutation rate is expected until now. Identification of genes responsible for manifestation of this disorder, enables to confirm the diagnosis and to recognize inherited and *de novo* mutations. Genealogy and DNA analysis of PTPN11, SOS1, HRAS, BRAF, RAF1, MEK1, KRAS and

KLÍČOVÁ SLOVA

vyšší věk rodičů při porodu dětí – mutagení efekt, chromozomální aberace – genové mutace – manifestace čerstvých mutací – selekční koeficient – mutační poměry

NRAS were obtained in cohort of 54 patients with NCFC syndromes and their parents. There were 48 patients with Noonan and LEOPARD syndromes, in 29 cases due to mutation de novo, 19 patients inherited the mutation from one of parents. All 6 patients with Costello syndrome and CFC syndrome were affected due to new mutation. DNA analysis revealed 32 mutations in PTPN11 gene, mutation in SOS1 gene was found in 10 patients, RAF1 mutation was present in 3 patients; mutation in MEK1, KRAS and NRAS genes was present in one patient each. In Costello syndrome and CFC syndrome mutations in HRAS (4 patients) and BRAF (2 patients) genes were detected. Genealogic data allow analysing parental age in the group of patients with new mutation and inherited mutation. Paternal age at conception of

patients with Noonan syndrome due to new mutation was significantly increased in comparison to the group of fathers of Noonan patients with inherited mutation – 38,4 years and 29,6 years, resp., range 28 to 55 years and 25 to 35 years, resp. Maternal age was slightly increased too, –30,9 and 27,7, resp. and range 24 to 42 years and 21 to 36 years, resp. but not significantly. The results support the mutagenic effect of paternal age, espec. autosomal dominant mutations.

KEYWORDS

advanced parental age – mutagenic effect – chromosomal mutations – gene mutations – manifestation of new mutations – coefficient of selection – mutation rate

ÚVOD

Mutace, změny genetické výbavy, mohou postihnout celou **chromozomální sadu** (polyploidie), jednotlivé **chromozomy** (numerické aberace, aneuploidie) nebo jejich části (**strukturální** aberace jako delece, duplikace, translokace, inverze, prstencové chromozomy) nebo jednotlivé **geny** (genové mutace dominantního či recesivního charakteru na autosomech či gonosomech). Mutace může postihnout pohlavní buňky (**germinální** mutace, předávané do dalších generací) nebo nepohlavní buňky (**somatické** mutace, jejichž výsledkem je mozaika, kdy organismus má nejméně dvě linie buněk různého genotypu). Časně postzygoticky vzniklé mozaiky narušují ontogenezi a projeví se malformacemi, pozdní postzygotické po ukončené ontogenezi mohou dát vznik nádoru, mohou však postihnout jen buňky pohlavních žláz – gonadální mozaiky). Mutace většinou probíhají od normální „divoké“ formy k patologické, vzácněji obráceně (zpětné mutace jako uniparentální dizomie, izodizomie, zpětné mutace časté u syndromů chromozomální instability jako Fanconio anémie). Mutace mohou vzniknout spontánně, nebo jsou indukované vlivem mutagenů. Mutagení efekt vyššího věku matek na vznik chromozomálních aberací jejich plodů (trizomie na 21. chromozomu – Downův syndrom, trizomie 18. chromozomu – Edwardsův syndrom, trizomie X chromozomu – superfemale syndrom, Klinefelterův syndrom) je dobře znám i laické veřejnosti, neboť je důvodem k nabídce genetické prevence starším těhotným, vyšetřením karyotypu plodu. Genetické riziko se pohybuje od 0,5 % do několika procent podle stáří ženy, a tím opravňuje nabídnout nezbytnou invazivní metodu, jejíž riziko představuje 0,3–0,5 %, k získání plodových buněk pro cytogenetické vyšetření. Normální karyotyp plodu tak dovolí vyloučit zvýšené

genetické riziko numerické chromozomální čerstvě vzniklé mutace vyplývající z věku matky. Vyšší věk otců, a to také již od 35. roku výše (1–4) má mutagení efekt především na genové mutace. Relativní riziko je vysoké, obvykle až desetinásobné (např. u achondroplazie s populační incidencí 1 : 20 000, má plod staršího otce pravděpodobnost postižení 1 : 2000, což však absolutně představuje pouze 0,5 %). Kromě malého absolutního rizika postižení plodu především velký počet genů, ve kterých mutace může nastat, a zatím úzký záběr molekulárně genetických metod (cílené na jednotlivé geny) nedovoluje nabídnout genetickou prevenci (vyšší riziko spojené s invazivním odběrem plodových buněk, než je riziko genetické, široké spektrum možných genů, mutacemi zasažených, fenotypická manifestace pouze autozomálně dominantních mutací non abiotrofického charakteru a v neposlední řadě i jejich lepší klinická prognóza než u chromozomálních mutací.

Studovali jsme mutagení vliv vyššího věku otců u pacientů s čerstvě vzniklou mutací, podmiňující autozomálně dominantně dědičný syndrom Noonanové (5, 6) s vysokou populační incidencí (1 : 2000 porodů) a vysokým selekčním koeficientem 0,60. Nižší selekce je známa u LEOPARD asociace, naopak až 100 % u Costello a CFC syndromů (6, 7).

Syndrom Noonanové popsán v roce 1963 (5) je klinicky charakterizován faciální dysmorfii (antimongoloidní oční štěrbinou, ptózou víček, epikantou, strabismem, anomálií ušních boltců), závažnou kardiální anomálií, nejčastěji progresivní valvulární pulmonální stenózou, benigní hypertrofickou kardiomyopatií, nebo defekty septa, otevřenou tepennou dučejí, anomáliemi větví a. pulmonalis). Bývá přítomen hypogenitalismus, kryptorchismus u chlapců, anomálie hrudníku (soudkovitý, pectus carinatum nebo

PŮVODNÍ PRÁCE

infundibulare), neprospívání v kojeneckém věku, později růstová porucha z necitlivosti tkání k STH (somatotropní hormon). Charakteristické jsou kučeravé vlasy a snížení vlasové hranice zejména na krku, který může mít pterygium nebo jen kožní řasy. Mentální vývoj je u 80 % pacientů normální, avšak ve srovnání s rodinnými předpoklady většinou horší. Řeč bývá opožděna a hlas hrubší. Pacienti mohou mít relativně větší hlavu, neurosenzorickou sluchovou poruchu, sušší kůži, drobné mamily, vysoké patro, odstálé lopatky, cubiti valgi, kyfoskoliotické změny páteře, krční přespočetná žebra, edémy na dorzech rukou a nohou z dysplazie mízních cév, atypické dermatoglyfické vzory. Klinická prognóza v minulosti nebyla příznivá, neboť jen necelá polovina pacientů zanechávala potomky (selekční koeficient 0,6). Úmrtnost na srdeční anomálie, infekce a neprospívání v kojeneckém období a později na malignity byla vysoká. I zhoršená šance nalézt partnera (neatraktivní facies, nízký vzrůst, hypogonadismus, smyslové poruchy) přispívaly ke genetické letalitě (6).

Nezanechá-li i dlouhověký jedinec potomstvo, je podíl selekce kompenzován podle Hardyho-Weinbergova zákona o rovnováze mezi mutacemi a selekcí vysokou mutační intenzitou. NCFC syndromy jsou geneticky i molekulárně heterogenní, v současnosti je známo devět genů, jejichž mutace se manifestují spektrem příznaků charakteristických pro Noonanové syndrom (6–8). Zajímá nás podíl čerstvých mutací v souboru našich pacientů a věk otce při jejich narození, resp. koncepci.

SOUBOR PACIENTŮ A POUŽITÉ METODY

Soubor pacientů

V roce 1999 byl identifikován *PTPN11* gen odpovědný za manifestaci fenotypu Noonanova syndromu, čímž byla otevřena cesta k potvrzení diagnózy na DNA úrovni a ověření přítomnosti mutace u rodičů pacienta pro odlišení čerstvých a děděných forem. Shromáždili jsme soubor 83 pacientů s klinickou diagnózou Noonanova, LEOPARD, Costello and CFC syndromy, u všech pacientů byl sestaven čtyřgenerační rodokmen, zaznamenána podrobná těhotenská, osobní, pracovní anamnéza a po písemném souhlasu rodin odebrán vzorek EDTA krve. Biologický materiál pacientů, jejich rodičů a příp. sourozenců jsme odeslali v rámci meziuniverzitní spolupráce na zahraniční pracoviště (v současnosti je spoluautor ředitelem IHG v Magdeburgu), neboť v té době metoda u nás nebyla dostupná. V průběhu desetileté spolupráce byly identifikovány další geny *RAF1*, *MEK1*, *HRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *KRAS*, *SOS1*, *RIT1* odpovědné za manifestaci fenotypu Noonanové syndromu a tyto geny s výjimkou *RIT1* genu byly vyšetřeny postupně i u našich pacientů.

Tab. 2 Průměrné věky rodičů při narození pacientů s NCFC syndromy)

De novo mutace		Zděděná mutace		Nepotvrzená mutace	
otcové	matky	otcové	matky	otcové	matky
38,4	30,9	29,6	27,1	29,6	24,5
medián					
36	30	29	26	28	24

Tab. 1 Zastoupení mutací v genech u pacientů s ověřenou diagnózou NCFC syndromu)

Gen	Lokus	Počet pacientů
<i>PTPN11</i>	12q24.1	32
<i>SOS1</i>	2p22	10
<i>RAF1</i>	3p25	3
<i>KRAS</i>	12p12.1	1
<i>NRAS</i>	1p13.2	1
<i>BRAF</i>	7q34.2	2
<i>HRAS</i>	11p15.5	4
<i>MEK1</i>	15q21	1
celkem		54

Z rodokmenů jsme analyzovali věky rodičů pacientů, údaje o jejich styku s mutageny v prekoncepčním období a výskyt NCFC v rodinách.

Použité metody

Genomová DNA byla extrahována z EDTA krevních vzorků. Postupně bylo provedeno v každém vzorku sekvenování osm genů (9, 10). Vyšetřeny byly geny: *PTPN11* lokalizovaný na 12q34.13, *SOS1* na 2p22, *RAF1* na 3p25, *KRAS* na 12p12.1, *NRAS* na 1p13.2, *BRAF* na 7q34, *HRAS* na 11p15.5 a *MEK1* (MAP2K1) na 15q21. Gen *RIT1* byl identifikován až v roce 2013 a u našeho souboru nebyl vyšetřován.

VÝSLEDKY

Celkem jsme získali genealogická, anamnestická a klinická data a vzorky DNA od 83 pacientů s klinickou diagnózou Noonanova syndromu. Mutace v některém z odpovědných genů byla potvrzena u 54, tj. 65 %. Zastoupení jednotlivých mutovaných genů v našem souboru je uvedeno v tabulce 1.

Na podkladě DNA analýzy v rodinách pacientů s potvrzenou diagnózou jsme zjistili 19 děděných mutací, tj. 35 %, 35 pacientů bylo důsledkem mutace *de novo* (65 %). Styk s mutageny nebyl udáván rodiči našich 57 dětských pacientů. U 26 dospělých pacientů nebylo již možné od rodičů data o styku s mutageny v prekoncepčním období získat. Analyzovali jsme věk rodičů ve skupině pacientů se zděděnou mutací a ve skupině pacientů s izolovaným, prvním výskytem afekce v rodině. Rodiče pacientů z čerstvých mutací byli starší. Rodiče pacientů s *de novo* mutací průměrného věku 38,4 roku (otcové) a 30,9 roku (matky), rodiče pacientů zděděných mutací 29,6 roku (otcové) a 27,1 roku (matky), rodiče pacientů se suspektu, ale nepotvrzenou diagnózou NCFC 29,6 roku

(otcové) a 24,5 roku (matky). Signifikantní rozdíl byl zjištěn jen u věku otců *de novo* mutací oproti otcům pacientů zděděných mutací a pacientů se suspektní, ale nepotvrzenou diagnózou NCFC ($P = 0,01$ dle Studentova t-testu). Podíl čerstvých mutací je poměrně vysoký (fitness 0,35) a svědčí stále o závažnosti klinické prognózy pacientů se syndromem Noonanové, Costello a CFC (tab. 2).

DISKUZE

Před 40 lety se naši studenti v rámci studentské vědecké činnosti zabývali vlivem věku otce při početí na vznik genových mutací a první manifestaci autozomálně dominantně dědičné neurofibromatózy von Recklinghausenovy, Marfanova syndromu, tuberózní sklerózy a gonozomálně recesivně dědičné Duchennovy muskulární dystrofie v rodině. Ověření diagnózy molekulárně genetickým vyšetřením nebylo tehdy ještě možné, a proto byly zvoleny afekce s dobře rozpoznatelným fenotypem. Z těchto studentských prací vysvítalo, že více než 50 % pacientů jsou prvními nemocnými ve své rodině, a tedy s vysokou pravděpodobností důsledkem čerstvé mutace. U autozomálně dominantně dědičných poruch byl sledován věk otce, u gonozomálně recesivních věk maternálního děda a ve všech skupinách byl zjištěn významně vyšší věk otců (resp. maternálních dědů) pacientů z čerstvé mutace oproti otcům/maternálním dědům pacientů, v jejichž rodině se afekce již dědila po generace. V posledním desetiletí je studován mutagenní vliv věku otce (1-4).

K novému zájmu o mutagenní vliv věku otců vedou změněné rodičovské zvyklosti (mnohočetná manželství s novým potomstvím) a ovšem i dostupnost exaktní diagnózy choroby molekulárně genetickým vyšetřením.

V posledním desetiletí je možné potvrdit diagnózu NCFC přímou DNA analýzou, detekcí odpovědné mutace (6-8), která tak dovolí odlišit vyšetřením rodičů i děděné mutace od čerstvě vzniklých. Vysoký podíl potvrzených mutací u pacientů s klinickou diagnózou Noonanova syndromu (65 %) svědčí o dostatečně charakteristickém fenotypu pacientů (5-7), nicméně je u nás afekce zřejmě poddiagnostikována, neboť na základě udávané populační incidence 1 : 2000 je očekáváno narození 50 pacientů ročně. V našem souboru je však v jednom roce narozeno tři až pět pacientů, tedy necelá desetina očekávaného počtu v období, kdy jsme zajišťovali molekulárně genetickou diagnostiku pacientů z celé republiky v zahraničí. Dosud vysoký podíl čerstvých mutací mezi pacienty s NCFC syndromy svědčí o trvajících závažnosti klinické prognózy afekce. Ve španělské studii bylo 35 % mutací v genu *PTPN11* vzniklých čerstvě (7). Geneticky letálních, selekcí vyloučených z přenosu do další generace, je v našem souboru 65 %, což lze vysvětlit zařazením pacientů s Costello a CFC syndromů, u kterých se pro závažnou klinickou prognózu (hluboká mentální deficiencia a vysoká dětská úmrtnost) s reprodukcí nesetkáváme.

Zvýšené genetické riziko čerstvé genové mutace v důsledku věku otců nad 35 let není dosud preventabilní medicínskými metodami. Lze mu ale snadno předcházet včasným otcovstvím. Pokud by toho osvěta docílila, kromě osobních problémů by se podařilo i zlevnit výdaje na zdravotní péči (o postižené děti i náklady na procedury prenatální diagnostiky). Poděkování patří rodinám pacientů s klinickou

diagnózou Noonanova syndromu za trpělivou a vstřícnou spolupráci.

Seznam použitých zkratek

EDTA	ethylen diamino-tetraacetická kyselina
NCFCs	neurokardiofaciokutánní symptomatiky
STH	somatotropní hormon

Literatura

1. de la Rochebrochard E, Thonneau P. Paternal age and maternal age are factors for miscarriage, results of a multicentre European study. *Hu Reprod* 2002; 17(6): 1649-1656.
2. Wiener-Megnazi Z, Auslender R, Dirnfeld M. Advanced paternal age and reproductive outcome. *Asian J Androl* 2012; 14(1): 69-76.
3. Balasch J, Gratacos E. Delayed childbearing: effects on fertility and the outcome of pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012; 24(3): 187-193.
4. Alío AP, Salihu HM, McIntosh C, August EM, Weldeselasse H, Sanchez E, Mbah AK. The effect of paternal age on fetal birth outcomes. *Am J Mens Health* 2012; 6(5): 427-435.
5. Noonan JA, Elinke DA. Associated noncardiac malformations in children with congenital heart disease. *J Pediatr* 1963; 63: 469-474.
6. <http://OMIM.org/entry>
7. Ferrezo GB, Baldassarre G, Delmonaco AG, Biamano E, Bananda E, Carta C, Rossi C, Silengo MC. Clinical and molecular characterization of 40 patients with Noonan syndrome. *Eur J Med. Genet* 2008; 51(6): 566-572.
8. Ezgueta B, Santorné JL, Carcavillo A, Guillen-Navarro E, Perez-Aytes A, Sanchez del Pozo J, Garcia-Minaur S, Castillo E, Alonso M, Vendrell T, Santoria A, Maroto E, Gallus L. Alterations in RAS-MAPK genes in 200 spanish patients with Noonan and other neuro-cardio-facio-cutaneous syndromes. Genotype and cardiopathy. *Rev Esp Cardiol* 2012; 65(5): 447-455.
9. Schulz AL, Albrecht B, Arici C, van der Burgt I, Buske A, Gillesen-Kaesbach G, Helter R, Horn D., Hübner CA, Korenke GC, König R, Kress W, Krüger G, Meinecke P, Mücke J, Plecko B, Rossler E, Schinzel A, Schultze A, Seemanová E, Seidel H, Spranger S, Tuysuz B, Uhring S, Wiczorek D, Kutsche K, Zenker M. Mutation and phenotypic spectrum in patients with cardio-facio-cutaneous and Costello syndromes. *Clin Genet* 2007; 73(1): 62-70.
10. Cristea IC, Kutsche K, Dvorsky R, Gremer L, Carta C, Horn D, Roberts A-E, Lepri F, Merblitz-Zahradnik T, König R, Kratz CP, Pantaleoni F, Dentici ML, Joski VA, Kucherlapati RS, Mazzanti L, Mundlos S, Patton MA, Silengo MC, Rossi C, Zampino G, Digillo C, Stuppia L, Seemanová E, Pennacchio LA, Gelb BD, Dallapiccola B, Wittinghofer A, Ahmadian MR, Tartaglia M, Zenker M. A restricted spectrum of NRAS mutations causes Noonan syndrome. *Nat Genet* 2010; 42(1) 27-29.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. Eva Seemanová, DrSc.

Oddělení klinické genetiky
Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 – Motol
e-mail: eva.seemanova@lfmotol.cuni.cz

Centra pro závislé na tabáku v České republice v roce 2012: přehled, ekonomika

^{1,2}Eva Králíková, ^{1,2}Alexandra Kmeťová, ¹Vladislava Felbrová, ¹Stanislava Kulovaná, ²Jiří Rameš, ^{1,2}Lenka Štěpánková, ^{1,2}Kamila Zvolská, ³Jana Skoupá

¹Centrum pro závislé na tabáku III. interní kliniky 1. LF UK a VFN, Praha

²Ústav hygieny a epidemiologie 1. LF UK a VFN, Praha

³Medicínské datové centrum; 1. LF UK, Praha

Čas. Lék. čes. 2014; 153: 246–250

SOUHRN

Východisko. Od roku 2005 vznikají v ČR při nemocnicích Centra pro závislé na tabáku. **Metodika.** Dotazníkové hodnocení činnosti 37 (100 %) center za rok 2012, ekonomické náklady na léčbu a odhad ceny LYG (life year gained).

Výsledky. Většina center (26 z 37) je na pneumologii. Ordinační doba je průměrně 7 hod./týden. Výkony 25501 a 25503 vykazuje 28 center. Průměrný počet nových pacientů: 45/centrum. Pacienti sleduje 12 měsíců 24 center, 5 center jen 6 měsíců, ostatní déle. Průměrný počet návštěv během roku je 5. Vstupní návštěva trvá v průměru 61 minut, kontrolní návštěvy 22 minut. Náhradní terapie nikotinem i vareniklin jsou indikovány ve všech centrech, bupropion ve 14. Většina využívá návaznost na jiné klinické obory, na další vyšetření je posíláno 10,5 % pacientů. Nejčastější bariérou širší činnosti je absence finančního

ohodnocení a personálního vybavení. Centrum pro závislé na tabáku III. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze léčilo v roce 2012 celkem 430 pacientů za cenu 3792 Kč/pacienta (≈ 150 euro), respektive při úspěšnosti 38 % za cenu 10 003 Kč/úspěšného pacienta (≈ 400 euro) a 1334 Kč/LYG (life year gained) (≈ 50 euro).

Závěr. V budoucnu by bylo dobré zlepšit pracovní podmínky center a lépe využít tento potenciál potřebné, účinné a navíc velmi ekonomicky výhodné léčby.

KLÍČOVÁ SLOVA

Centra pro závislé na tabáku – léčba – personál – ekonomika – náklady – Life Year Gained (LYG)

SUMMARY

Králíková E, Kmeťová A, Felbrová V, Kulovaná S, Rameš J, Štěpánková L, Zvolská K, Skoupá J. Centres for Tobacco-Dependent in the Czech Republic in 2012: overview and economy

Background. Since 2005, in the Czech Republic the Centres for Tobacco-Dependent are being established at hospitals.

Methods. Evaluation of the activity of these 37 centres in 2012, economic analysis of treatment costs and assessment of the cost of life year gained (LYG).

Results. Most of the centres (26 of 37) are based at pulmonary clinics with opening hours for smokers: on average 7 hours/week. Treatment codes 25501 and 25503 are used at 28 centres. Entry visit usually takes on average 61 minutes, follow-up visits 22 minutes. Nicotine replacement therapy and varenicline are indicated in all centres, but only 14 centres use bupropion. Virtually all centres use links to other clinical disciplines, about

10.5 % of patients are sent to other departments. The most common barriers for wider activity are insufficient salaries and staffing. In 2012, the Centre for Tobacco-Dependent at the 3rd Medical Department, 1st Faculty of Medicine, Charles University in Prague and the General University Hospital treated 430 patients for the price of 3792 CZK per treated patient (≈ 150 Euro), respectively, with 38 % success rate for the price of 10,003 CZK per abstinent patient (≈ 400 Euro), or for 1,334 CZK per LYG (≈ 50 Euro/LYG). **Conclusion.** In the future it would be good to improve working conditions in centres and to take advantage of their potential for the indispensable, effective and highly cost-effective treatment.

KEYWORDS

Centres for tobacco-dependent – treatment – personnel – economics – cost-effectiveness – Life Year Gained (LYG)

ÚVOD

Léčba závislosti na tabáku má být komplexní, v rámci všech klinických kontaktů, ať již od lékaře, zdravotní sestry, farmaceuta, adiktologa či jiného klinického pracovníka.

Obecně by měla vždy zahrnovat krátkou intervenci podle časových možností, řádově několika minut, a pro zájemce by měla být dostupná intenzivní léčba. Krátká intervence představuje tři základní body: dotaz na kouření, u kuřáka

doporučení přestat a nabídku léčby – přímo nebo zprostředkování kontaktu. Závislostí na tabáku by se mělo zabývat co nejvíce pracovišť různých zaměření v rámci své klinické praxe. V tomto článku hodnotíme jen **specializovanou klinickou léčbu** v ČR, která tu probíhá podle vzoru Nicotine Dependence Center na Mayo Clinic, USA (1, 2) v Centrech pro závislé na tabáku.

Tato centra vznikají od roku 2005, první bylo při III. interní klinice 1. LF UK a VFN v Praze a jako dosud jediné pracuje plnou pracovní dobu jen pro kuřáky. Nyní je v republice 37 center, jejich kontakty jsou na webu Společnosti pro léčbu závislosti na tabáku (SLZT) www.sltz.cz, kde i řada dalších materiálů ke stažení včetně podrobného popisu jejich činnosti. Schéma návštěv i struktura intervence jsou podrobně popsány na uvedeném webu (viz www.sltz.cz/centra-lecby, „Materiály pro centra“ či „Struktura intervence“ pod mapkou).

METODIKA

SLZT je v kontaktu s pracovníky center, nejméně jednou ročně pořádá celodenní seminář pro jejich lékaře i zdravotní sestry s aktualizací činnosti a poskytuje konzultace v otázkách léčby i praxi, a to lékařům i zdravotním sestram center. V období březen až červen 2013 jsme rozeslali poštou i mailem všem centrům dotazník, jehož výsledky prezentujeme. Po maximálně třech urgencích mailem i telefonicky odpovědělo 100 % (N = 37) center. Všechny otázky se týkaly jejich činnosti pouze v roce 2012.

Pro ekonomickou analýzu jsme použili data Centra pro závislé na tabáku III. interní kliniky 1. LF UK a VFN za rok 2012 – celkové náklady na provoz centra podle nákladového střediska včetně mezd: spotřeba materiálu, energie, opravy a údržba, služby, správa, mzdy, zákonné sociální pojištění a náklady, ostatní náklady, odpisy (1 630 525 Kč). Od této částky byly odečteny příjmy za regulační poplatky (56 100 Kč) a zdravotnické služby – samoplátci (724 Kč). Zohlednili jsme počet pacientů v tomto roce (430), jejich průměrný věk (45 let) a úspěšnost léčby 38 % validizované abstinence po roce (3) i předpoklad získaných 7,5 roku života pro kuřáky, kteří v tomto věku přestanou kouřit, podle publikace Dolla et. al (4).

VÝSLEDKY

Centra pro závislé na tabáku

Většina center je na pneumologických klinikách – 26 (70 %), dále čtyři na interních, tři na kardiologii, po jednom centru na neurologii, onkologii, pediatrii a psychiatrii. Centra jsou vždy v rámci zdravotnického zařízení (nemocnice), aby byla možná návaznost na jiné klinické obory. Označení „Centrum pro závislé na tabáku“ je uvedeno na informační tabuli ve 23 zdravotnických zařízeních (62 %), ve statutu zdravotnického zařízení v 20 případech (54 %), na dveřích ordinace na 25 pracovištích (68 %), v telefonním seznamu zdravotnického zařízení 18krát (49 %), na webové stránce zdravotnického zařízení 27krát (73 %).

Ordinační doba

Týdně ordinují centra pro kuřáky průměrně 6,84 hod. (v rozmezí 1–40, SD 8,15), po odečtení nejvyšších hodnot ze dvou center (40 a 34 hodin týdně) je to v průměru 5 hodin týdně. Konzultace přes internet poskytuje 41 % center (15). Počet místností, které má centrum k dispozici v době ordinace: jednu místnost má 21 center (57 %), dvě místnosti devět center, tři místnosti tři centra, po jednom centru čtyři a pět místností (tab. 1).

Vykazování léčby, vzdělávací aktivity

Centra, která splňují základní podmínky SLZT, mohou nasmlouvat dva výkony určené pro léčbu závislosti na tabáku: vstupní intervenci – 25501 (60 min), a kontrolní návštěvu – 25503 (30 min). Tyto výkony používá 28 center (76 %). Centra by měla také edukovat ostatní zdravotnické pracovníky. Školení/vzdělávací akce v krátké intervenci pro lékaře pořádalo celkem 14 center (38 %), přičemž pět center 1krát, šest center 2krát, dvě centra 3krát, jedno centrum více než 10krát. V edukaci sester bylo aktivních 15 center (41 %), a sice šest center 1krát, šest center 2krát, dvě centra 3krát, jedno centrum více než 10krát.

Pacienti, úspěšnost

Průměrný počet nových pacientů na jedno centrum byl 45,09 (6–430, SD 71,83), po odečtení 430 z největšího centra

Tab. 1 Vybraná data z Center pro závislé na tabáku za rok 2012 (N = 37 center, tedy 100 %, některá centra však nezodpověděla všechny otázky, 3 centra v roce 2012 nebyla ještě v provozu)

	N	Průměr	Interval spolehlivosti -95,000%	Interval spolehlivosti -95,000%	Medián	Modus	Četnost modu	Min.	Max.	Rozptyl
Ordinační doba – hod./týden	37	6,84	4,12	9,56	4,00	2,00	8	1,00	40,00	66,47
Počet nových pacientů / rok	33	45,09	19,62	70,56	27,00	20,00	5	6,00	430,00	5 159,77
Bez 430 pacientů pracoviště autorů	32	33,06	25,87	40,25	27,00	20,00	5	6,00	80,00	397,67
Počet návštěv za rok	34	5,03	4,21	5,84	4,75	více-násobný	7	2,00	12,00	5,45
Trvání vstupní intervence	36	60,69	51,66	69,73	60,00	60,00	13	20,00	180,00	713,08
Trvání kontrolní návštěvy (min)	36	21,53	18,82	24,24	20,00	20,00	12	10,00	45,00	64,03

PŮVODNÍ PRÁCE

případlo průměrně 33,06 (6–80, SD 19,94) pacientů na jedno centrum.

Všem centrům je k dispozici webová aplikace ELZT (elektronická léčba závislosti na tabáku), kterou lze používat jako zdravotní dokumentaci nebo jen zapisovat několik základních „povinných“ údajů pro evidenci. Do ELZT však zapisuje pravidelně jen sedm center (19 %). Důvodem absence je nejčastěji čas či zdvojená dokumentace. Přitom 18 center (49 %) by si přálo své výsledky z ELZT využít k hodnocení.

K hodnocení úspěšnosti se nabízí velký prostor. Samo si úspěšnost hodnotí 17 center (46 %). Ať již samohodnocením nebo odhadem, úspěšnost uvádějí průměrně 36 %, v rozmezí 0,6–72 %, přičemž průměrně uvádějí, že na poslední návštěvu přijde 30 % pacientů. Tím však centra sama podávají důkaz o nereálnosti tohoto odhadu: Úspěšnost počítáme ze 100 % těch, kdo do centra přišli, a jen ti, kdo přijdou osobně na poslední návštěvu a mají negativní hodnoty CO, jsou považováni za nekuřáky. Nemí tedy možné, aby byla úspěšnost vyšší než procento těch, kdo na poslední návštěvu přišli.

Průběh léčby

Délka sledování je většinou 12 měsíců, takto sleduje pacienty 24 center (65 %), pět center sleduje pacienty jen 6 měsíců, ostatní déle. Aktivně pacienty po 12 měsících kontaktuje 16 center (43 %).

Průměrný počet návštěv během roku je 5 (5,03 v rozmezí 2–12, SD 2,34). Jen 22 center (59 %) vyplňuje při každé návštěvě Minnesotskou škálu abstinčních příznaků, 32 center (86 %) uvádí vyplňování Fagerströmova testu závislosti na cigaretách. Monitor CO má 34 center (92 %), ale při každé návštěvě měří CO jen 29 center (78 %).

Vstupní návštěva je většinou jen jedna (26 center, 70 %), na dvě (screening + intervence) ji dělí jedenáct center (30 %). Vstupní intervence (v případě dělených návštěv obě dohromady) trvá v průměru 61 min (60,69 v rozmezí 20–180

min, SD 21,66), kontrolní návštěvy 22 min (21,53 minut v rozmezí 10–45, SD 6,49). Vstupní intervence je v 31 centrech (84 %) individuální, v šesti centrech individuální i skupinová s počtem do čtyř osob.

Intervence obsahuje identifikaci s nekuřáctvím v 31 centrech (84 %), prevenci zvyšování hmotnosti v 32 centrech (86 %), hledání nekuřáckých řešení pro typicky kuřácké situace v 34 centrech (92 %), princip závislosti vysvětluje 33 center (89 %), princip farmakoterapie 33 center (89 %).

Farmakoterapie

Všechna centra (37 center, 100 %) indikují náhradní terapii nikotinem (Nicorette, NiQuitin) i vareniklin (Champix), ale jen 14 center (38 %) bupropion jako Wellbutrin a jen dvě centra (5 %) bupropion jako Elontril. Často uvádějí ohledně bupropionu odesílání na psychiatrii.

Personální zastoupení

Ve většině center (25 center, 68 %) pracuje jeden vyškolený lékař, v osmi centrech dva lékaři, ve dvou centrech tři a po jednom centru čtyři a pět vyškolených lékařů. Jednu vyškolenou sestru má 21 center (57 %), dvě sestry šest center (16 %), po jednom centru má čtyři a osm vyškolených sester. Žádnou nemá osm center (22 %). Tato situace je dána personálními změnami, školení průběžně probíhají.

Návaznost na jiné klinické obory

Možnosti zdravotnického zařízení pro spolupráci s jinými klinickými obory využívá naprostá většina center, nejčastější je návaznost na pneumologii (34 center), obezitologii (34 center), internu (34 center), kardiologii (33 center), diabetologii (33 center), psychiatrii (29 center), endokrinologii (28 center). Odhad počtu pacientů posílaných na další vyšetření je 10,5 %. Konziliární službu je schopné poskytovat 14 center (38 %), ale téměř nikde není prakticky využívána.

Tab. 2 Struktura nákladů na léčbu v Centru pro závislé na tabáku III. interní kliniky 1. LF UK v roce 2012

Výdaje	
spotřeba materiálu MZT	8 493 Kč
spotřeba materiálu – zdravotnická technika	5 413 Kč
energie (voda 1765 Kč, elektrická energie 15 996 Kč)	17 762 Kč
stavební údržba	11 434 Kč
správa (praní prádla 1680 Kč, úklid 1200 Kč)	2 880 Kč
ostatní služby	8 972 Kč
mzdové náklady	1 205 757 Kč
zákonné sociální pojištění	405 590 Kč
zákonné sociální náklady	21 048 Kč
Celkem výdaje	1 687 349 Kč
Příjmy	
regulační poplatky	56 100 Kč
zdravotnické služby – samoplátci	724 Kč
Celkové výdaje po odečtení příjmů	1 630 525 Kč
počet léčených pacientů	N = 430
počet úspěšných pacientů (úspěšnost 38 %, podle 4)	N = 163
náklady na jednoho léčeného pacienta (1 630 525/430)	3792 Kč
Náklady na jednoho úspěšně léčeného pacienta (1 630 525/163)	10 003 Kč
Cena roku získaného života (LYG, life years gained) při předpokladu 7,5 roku/pacienta (podle 4) (10 003/7,5)	1338 Kč

Bariéry v léčbě

Jako hlavní překážku činnosti center uváděli respondenti zcela jistě absenci finančního ohodnocení a s tím související nedostatek času a personálního vybavení. Podstatný je přístup zdravotních pojišťoven, ale i vedení klinik, nemocnic a obecně legislativa – např. absence nekuřáckých restaurací, zákaz reklamy atd. Kromě příspěvku 4000 Kč jedné zdravotní pojišťovny (207) si pacienti sami hradí farmakoterapii. Obecně si centra stěžují na pokles zájmu i počtů pacientů, daný mimo jiné i malým zájem kolegů, kteří s pacienty o kouření nemluví a nedoporučují je do center.

Ekonomika

Léčba závislosti na tabáku je jednou z ekonomicky nejuhodnějších intervencí v medicíně (5-9). Proto jsme se pokusili o orientační analýzu nákladové efektivity, hodnotící vynaložené náklady na rok získaného života (LYG, life year gained).

Centrum pro závislé na tabáku III. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze léčilo v roce 2012 celkem 430 pacientů. Validizovaná úspěšnost tohoto centra byla 38 % (3). Celkové náklady na provoz centra činily v tomto roce 1 630 525 Kč (po odečtení příjmu za regulační poplatky 56 100 a placené zdravotnické služby 724 Kč) (tab. 2). Medikaci si pacienti hradili sami.

Na jednoho léčeného pacienta připadá tedy částka 3792 Kč (1 630 525/430). Pokud uvažujeme úspěšnost 38 %, znamenalo to 163 abstinujících pacientů. Náklady na jednoho úspěšně léčeného kuřáka tedy činily 10 003 Kč (1 630 525/163).

Po dobu 12 měsíců abstinovalo 38 % pacientů, tedy 163 osob, muži a ženy rovnoměrně zastoupení, v průměrném věku 45 let % (3). Jestliže po zanechání kouření v 50 letech získá kuřák průměrně 6 let života navíc a ve 40 letech 9 let života navíc (4), můžeme uvažovat, že naši pacienti v průměrném věku 45 let získali v průměru 7,5 roku života navíc. Cena 1 roku získaného života (LYG) tedy činila 1333,70 Kč (10 003/7,5). Celkem získali naši pacienti 1222,5 roků života (163 × 7,5).

DISKUZE

Na situaci je bohužel znát, že kromě pracoviště autorů (toto centrum jako jediné pracuje plnou pracovní dobu jen pro kuřáky) mají centra pro léčbu kuřáků vyhrazen jen omezený čas a omezené personální možnosti, zdravotnická zařízení se často svými centry příliš „nechlubí“ (nedostatečné označení). To se podepisuje na počtu pacientů a je to nejčastějším steskem jinak motivovaných a vyškolených lékařů i sester. Sami cítí, že by tato činnost pro jejich pacienty měla velký význam a rádi by se jí věnovali více.

Ve vlastních odhadech úspěšnosti léčby bez přesného vedení statistiky je vidět nereálnost odhadů a potřeby systematického hodnocení podle daných pravidel – takovou možnost dává právě webová aplikace ELZT, jak ukazují výsledky pracoviště autorů. Z výše uvedených omezených kapacitních důvodů však není dostatečně využívána.

Překvapivé je, že ačkoli 92 % center má monitor CO, jen 78 % měří CO při každé návštěvě, i když se jedná o úkon v řádu 2 minut. Přitom tato hodnota slouží jednak k odhadu intenzity kouření, a tak odhadu množství nikotinu vstřebaného z jedné cigarety a stanovení farmakoterapie, jednak k objektivizaci expozice tabákovému kouří.

Na našem pracovišti se osvědčilo rozdělení vstupní návštěvy na dvě – screeningovou a vlastní intervenci. Takové

možnosti však využívá jen jedenáct center, samozřejmě hrají roli opět časové a personální možnosti.

Data také ukazují výhodnost lokalizace center v nemocnicích, protože často využívají návaznosti na jiné klinické obory.

Překvapivé je omezené využívání třetího z léků první linie, bupropionu – jen 38 % center předepisuje Wellbutrin, respektive 5 % předepisuje Elontril.

Součástí dotazníku byla také nabídka sedmi letáků, resp. brožurek pro pacienty, které SLZT vydala: „Sekněte s cigaretami než cigarety seknou s vámi“, „Kouření a těhotenství“, „Kouření a duševní zdraví“, „Nemoc – příležitost přestat kouřit“, „Pasivní kouření“, „Kouření a diabetes mellitus“, „Kouření a kila“. Tyto materiály byly centřům podle jejich přání zaslány.

Centřům byla poskytnuta zpětná vazba ve formě těchto výsledků na setkání jejich pracovníků v září 2013, kdy jsme se zaměřili na slabá místa.

Pokud jde o farmakoeconomickou část, tak leží náklady na rok zachráněného života hluboko pod obecně přijímanou hranicí ochoty platit v českém zdravotním systému, a to řádově statisíce Kč/LYG.(10). Navíc v našich výpočtech není zohledněn finanční přínos za výkony 25 501 (vstupní intervence, 417 bodů) a 25 503 (kontrolní návštěva, 209 bodů) pro pracoviště. Uvedený propočtení nákladů na rok zachráněného života potvrzuje literární údaje o tom, že intervence u závislých na tabáku vedoucí k abstinenci jsou vysoce nákladově efektivní. Přitom v našem propočtu není zahrnuta redukce morbidit u trvale abstinujících osob. Zohlednění nákladů spojených s komorbiditami u kuřáků by námi propočtené náklady na rok zachráněného života ještě snížilo.

Podrobnější analýza jednoho pracoviště ukazuje, že dosažovaná úspěšnost (podíl abstinujících po roce) může být na specializovaném pracovišti vysoká, přesahující míru abstinujících v klinických studiích (11-16). Kromě velmi intenzivních intervencí v tom může hrát roli i vyšší motivace pacientů, kteří tato centra vyhledávají.

ZÁVĚR

V České republice existuje síť pracovišť s lékaři a sestrami, schopnými a motivovanými léčit závislost na tabáku, bohužel k tomu často nemají dostatečné podmínky. Vedení jejich klinik, ale ani zdravotní pojišťovny si neuvědomují význam i ekonomickou výhodnost této léčby. Můžeme si jen přát, aby se situace v souladu s trendem ve vyspělých zemích změnila.

Léčba závislosti na tabáku šetří nejen životy, ale i peníze. Čím více do ní stát investuje, tím více životů i peněz ušetří. Jedná se o extrémně ekonomicky výhodnou lékařskou intervenci.

Doufejme, že lékaři a sestry center neztratí motivaci a odhodlání a že budeme všichni v této aktivitě pokračovat. Zcela jistě je to krok správným směrem.

Seznam použitých zkratk

CO	oxid uhelnatý
ELZT	elektronická léčba závislosti na tabáku
LYG	life year gained
SLZT	Společnost pro léčbu závislosti na tabáku

Podpořeno grantem IGA MZ ČR NT 12170-5 a PRVOUK 25/LF1/2.

Literatura

1. **Croghan IT, Offord KP, Evans RW, Schmidt S, Gomez-Dahl LC, Schroeder DR, Patten CA, Hurt RD.** Cost-effectiveness of treating nicotine dependence: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc* 1997; 72(10): 917-924.
2. **Hurt RD, Ebbert JO, Hays JT, McFadden DD.** Treating tobacco dependence in a medical setting. *CA Cancer J Clin* 2009; 59(5): 314-326.
3. **Kralikova E, Kmetova A, Stepankova L, Zvolaska K, Davis R, West R.** Fifty-two-week continuous abstinence rates of smokers being treated with varenicline versus nicotine replacement therapy. *Addiction* 2013; 108(8): 1497-1502.
4. **Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I.** Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004; 328: 1519.
5. **Stapleton JA, West R.** A direct method and ICER tables for the estimation of the cost-effectiveness of smoking cessation interventions in general populations: application to a new cytisine trial and other examples. *Nicotine Tob Res* 2012; 14(4): 463-471.
6. The NICE Tobacco Return on Investment Tool, National Institute for Health and Clinical Care Excellence, www.nice.org.uk/usingguidance/implementationtools/returnoninvestment/TobaccoROITool.jsp
7. **Flack S, et al.** Cost-effectiveness of Interventions for Smoking Cessations. York Health Economics Consortium 2007; www.nice.org.uk
8. **Wang D, et al.** 'Cut down to quit' with nicotine replacement therapies in smoking cessation: a systematic review of effectiveness and economic analysis. *Health Technology Assessment* 2008; 12(2): III-IV, IX-XI, 1-135.
9. **Annemans L, et al.** Cost effectiveness of varenicline in Belgium, compared with bupropion, nicotine replacement therapy, brief counselling and unaided smoking cessation: a BENESCO Markov cost-effectiveness analysis. *Clin Drug Investig* 2009; 29: 655-665.
10. **Doležal T.** Kde leží hranice ochoty platit za QALY? *Farmakoekonomika* 2007; 2(1): 21-22.
11. **Nohler E, et al.** Long-term follow-up of a high- and a low-intensity smoking cessation intervention in a dental setting – a randomized trial. *BMC Public Health* 2013; 13: 592-601.
12. **Jorenby DE, et al.** Efficacy of varenicline, an $\alpha_4\beta_2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296(11): 56-63.
13. **Nides M, et al.** Smoking cessation with varenicline, a selective $\alpha_4\beta_2$ nicotinic receptor partial agonist. results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1561-1568.
14. **Gonzales D, et al.** Varenicline, an $\alpha_4\beta_2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2006; 296(1): 47-55.
15. **Tonstad S, et al.** Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006; 296: 64-71.
16. **Aubin H-J, et al.** Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomised openlabel trial. *Thorax* 2008; 63: 717-724.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

doc. MUDr. Eva Králíková, CSc.

Ústav hygieny a epidemiologie 1. LF UK a VFN
 Studničkova 7, 128 00 Praha 2
 e-mail: eva.kralikova@lf1.cuni.cz

PLÁNOVANÉ AKCE SLOŽEK ČLS JEP

ŘÍJEN 2014

22. až 24. října

60. výroční konference České urologické společnosti ČLS JEP

Místo: Brno

Pořadatel: Česká urologická společnost ČLS JEP

24. října

Den uveitid 2014

Místo: Praha

Pořadatel: Česká oftalmologická společnost ČLS JEP

30. října

Zkušenosti s rivaroxabanem v léčbě HŽT a PE

Místo: Strakonice

Pořadatel: Spolek lékařů Strakonice ČLS JEP

LISTOPAD 2014

Škola anafylaxe

4. listopadu Brno

11. listopadu Praha

Pořadatel: Česká společnost alergologie a klinické imunologie ČLS JEP

5. listopadu

Morfologický večer

12. listopadu

Večer Infekční kliniky

19. listopadu

Večer Kliniky zobrazovacích metod

26. listopadu

Večer Dermatovenerologické kliniky

Místo: Plzeň

Pořadatel: Spolek lékařů Plzeň ČLS JEP

7. listopadu

16. Brněnské setkání dětských neurologů a pediatriů

Místo: Brno-Kohoutovice, hotel Myslivna

Pořadatel: Společnost dětské neurologie ČLS JEP

XIV. českokrumlovský seminář dětské neurologie

7. až 8. listopadu

Místo: Český Krumlov

Pořadatel: Česká společnost dětské neurologie ČLS JEP

11. až 12. listopadu

Tradiční setkání pracovníků kojeneckých ústavů, dětských domovů a dětských center

Místo: Karlovy Vary

Pořadatel: Společnost sociální pediatrie ČLS JEP ve spolupráci s Krajským dětským domovem pro děti do 3 let

13. listopadu

Lékové alergie

Místo: Praha

Pořadatel: Česká společnost alergologie a klinické imunologie ČLS JEP

14. listopadu

IV. neuromodulační den

Místo: Praha

Pořadatel: FN Motol

27. až 29. listopadu

VII. kongres České lékařské akademie – Současný stav a perspektivy regenerativní medicíny

Místo: Mariánské Lázně

Pořadatel: Česká lékařská akademie ve spolupráci s ČLS JEP, Psychiatrickou klinikou 3. LF UK, Psychiatrickým centrem Praha a Českou lékařskou komorou

Která etika pro lékařskou etiku?

Pocta Hansu Jonasovi, 1903–1993

Marta Munzarová

Čas. Léč. čes. 2014; 153: 251–254

SOUHRN

Hans Jonas, jeden z největších filozofů 20. století, věnoval řadu studií i etice v kontextu lékařství a/nebo novému biomedicínskému výzkumu. V textu jsou uvedeny jeho hlavní myšlenky z této oblasti (smrt a umírání, smrtelnost, úvahy o experimentování s lidskými subjekty – neterapeutický výzkum, klonování, chiméry). Byl člověkem plným moudrosti a jeho lidskost a mravní

citlivost jsou hodné obdivu. Jeho myšlení je zcela v souladu s etikou a s důstojností lékařské profese. Kontrast s některými proudy současné bio„etiky“ je evidentní.

KLÍČOVÁ SLOVA

Hans Jonas – lékařská etika – bioetika

SUMMARY

Munzarová M. Which ethics for medical ethics? Homage to Hans Jonas, 1903–1993

Hans Jonas, one of the greatest philosophers of the 20th century, devoted several studies to the ethics in context with medicine and/or to the new biomedical research. His main thoughts in this field are presented (death and dying, mortality, reflections on experimenting with human subjects

– nontherapeutic research, cloning, chimaeras). He was a man of wisdom and his humanity and moral sensibility are a matter of admiration. His ethics is in full consent with ethics and the dignity of medical profession. His ideas are compared (and contrasted) with those of the new bio“ethics“.

KEYWORDS

Hans Jonas – medical ethics – bioethics

Více než 2000 let byla základem lékařské etiky Hippokratova přísaha a tzv. „hipokratovská tradice“. V přísaze byla zakotvena řada závazných principů a návodů určujících správné jednání ve vztahu k nemocnému stejně tak, jako důležitost „čistoty a posvátnosti života“ lékaře. Jeho rozhodování spočívalo v posouzení, zda určitá forma jednání vyústí v dodržení oněch principů. Příklad byla zasazena do teistického kontextu, byla vkládána do rukou bohů pohanských a později, v kontextu různých náboženství, do rukou Boha. Lékařství je v ní představeno především jako závazek mravní. V průběhu času byly zásady rozšiřovány i o jiné povinnosti, aniž by tyto byly v rozporu s oněmi původními, v přísaze uvedenými. Takovéto syntézy se staly výchozím bodem lékařských etických kodexů i jiných doporučení. Nebyly důvody cokoli v tomto směru měnit nebo zpochybňovat (1).

V posledních desetiletích se však mění mnohé. Díky nesmírnému vědeckému pokroku v oblasti biomedicíny a díky rozmachu nových technologií dochází ke dříve ani netušeným možnostem léčby chorob a k nebývalému prodlužování věku člověka. Současně se však objevují i nová dilemata, a to v době, kdy je klasická lékařská etika nahrazena tzv. moderní „bioetikou“. Ta se však často omezuje jen na jakýsi popis problémů, preferencí, pocitů a postojů, bez jasného hledání rozdílu mezi správným (a tedy dobrým) a nesprávným (a tedy špatným) a bez jednoznačného normativního vyústění. Mnozí se navíc domnívají, že vše, co je možné zkoumat, je i nutné zkoumat, protože je to

jistě „etické“ (zasahování do lidského genomu nejen za účelem terapeutickým, produkce lidsko-zvířecích chimér, klonování atd.).

Nelze se vůbec divit, že lidé, kteří stáli u zrodu bioetiky, se od takovéto „etiky“ důrazně distancují. Přiznávají, že uvedená „disciplína ...se solidně nezakotvila jako význačná a obdivovaná oblast, ... postihl ji osud multidisciplinárních subjektů: Jako celek postrádá specifickou metodologii a standardní způsob hodnocení kvality práce... a mnozí...nejsou hrdí na to, že jsou nazýváni bioetiky“. (2). „Ačkoliv je nazývána „etikou“, není vůbec podobná oborům, z nichž vzešla dle jména – filozofii nebo teologii“. (3). „Kdy, pokud vůbec kdy, se interdisciplinární disciplína stala natolik všezahrnující, že ztratila svou identitu? Kdy rozředila normativní průraznost tak pečlivě, že etika samotná vybledla, a to do té míry, že se stala neidentifikovatelnou?“ (4).

Není rovněž divu, že mezinárodní společenství sleduje radikální výše uvedený pokrok s obavami; snaží se zaručit, aby výsledky vědy nemohly být zneužívány proti člověku a aby byl člověk chráněn před nepřiměřenými zásahy do jeho identity. Tvorba „Úmluvy na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny“ (Rada Evropy, 1997) a dodatkového protokolu k této úmluvě „O zákazu klonování lidských bytostí“ (Rada Evropy, 1998) byla motivována právě touto starostí.

V uvedeném kontextu je vhodné připomenout názory velkého filozofa, Hanse Jonase, žáka Bultmanna a Heideggera,

kteřý přednášel na řadě univerzit v USA. Mnoho svých úvah věnoval otázkám odpovědnosti člověka v různých souvislostech (v českém překladu – citace 5) a četné studie zaměřoval přímo na problematiku etiky lékařské; na tomto poli vždy nacházel řešení. Byl totiž zakotven v moudrosti, která je hodná následování. V letošním roce vzpomínáme na jeho dvě kulatá výročí, 110 let od narození a 20 let od úmrtí. Je proto patřičné s úctou zmínit alespoň některá z jeho zvažování, která nepozbyla na významu ani po desítkách let.

OTÁZKY NETERAPEUTICKÉHO VÝZKUMU

„V průběhu léčení je lékař povinován svému nemocnému a nikoliv někomu jinému. Není agentem společnosti nebo zájmů lékařské vědy, rodiny nemocného, spolutrpitelů nemocného nebo budoucích trpitelů toutéž chorobou. Jedině sám nemocný... je zde důležitý. ...žádný jiný zájem nemůže interferovat se zájmem jeho.“ „Nemocný má plné právo předpokládat, že lékař nekoná s jeho osobou něco jen proto, aby získal poznání.“ „Lékaři musí bojovat proti pokušení zcela klamně sofistiky, že zařazení beznadějných případů do výzkumu je ospravedlnitelné (jelikož jsou již pro budoucnost stejně obětovány) – opak je pravdou“. „Pokud jde o nemocné v bezvědomí, pak pokusy, nemající za cíl jejich léčení, na nich prostě provádět nelze. Pokrok nepokrok, nikdy tomu tak být nesmí. Existuje neměnný princip, který platí i dnes: absolutní bezmocnost vyžaduje absolutní ochranu.“ (6; podrobný rozbor této studie – viz citace 7).

VĚDA A VÝZKUM V KONTEXTU VZTAHU JEDINCE A SPOLEČNOSTI

„Jedná se o možný konflikt mezi právem jedince a právy společnosti. A zde je nutné vnímat, že jedinec je vždy konkrétní, jeho základní dobro je více méně známo. Na druhé straně je společnost pojmem abstraktním. Pokud by bylo vůbec možno zvažovat, zda lze hodnoty jedince pro společnost obětovat, pak je třeba nejprve definovat, co to jsou potřeby, zájmy a práva společnosti. Neznámá v naší otázce je na straně společnosti a nikoliv na straně jedince.“ „Pokud jde o úvahu, zda existuje nějaká povinnost jedince účastnit se výzkumu v rámci „sociální smlouvy“, pak lze jednoznačně uzavřít, že zde musí jít o rozhodnutí zcela svobodné. Je vhodné uvažovat spíše v rovině pojmů ušlechtilost, nezaslouženost, vděčnost a pocit dluhu těm, kteří byli účastníky výzkumu.“ (6).

SMRT A UMÍRÁNÍ

„V případě hlubokého bezvědomí, které je hodnoceno jako nevratné, není třeba považovat mimořádné prostředky k udržování života za povinné; jejich použití může být ukončeno a nemocného je možno „nechat zemřít“ svou vlastní smrtí.“ „...Jelikož neznáme přesnou hranici mezi životem a smrtí – ta je vždy spojena s určitou nejistotou, je potřeba pro účely odběru orgánů za účelem transplantace použít co nejpřísnější definici okamžiku smrti dříve, než přistoupíme k povolení definitivního násilí vůči zemřelému. Nemocný si musí být absolutně jistý, že jeho lékař se nestane jeho popravčím. Musí si být také jistý, že žádná definice lékaři nikdy nedovolí, aby se jím stal.“ „Poslední okamžiky života, ty před posledním vydechnutím, musí být opředeny posvátnou úctou a musí být zcela bezpečné před využíváním.“ (6).

PRÁVO ZEMŘÍT

„Jak zvláštní kombinace slov...když v průběhu věků veškeré představy o právech pokládaly za nejdůležitější právo – právo na život!“ V současné době se uvedené týká především „umírajících nemocných, kteří jsou pasivním způsobem vystavováni oddalování jejich vlastní smrti díky postupům moderní medicíny...“ „Terminálně nemocný má právo na pravdivou informaci...“ (s právem uvedené postupy odmítnout). Má „právo na svou vlastní smrt vědomě předjímanou“. Zcela odlišná situace je „přímé urychlení smrti podáním letálního prostředku. Po lékaři nikdo nemůže ani požadovat, aby s tímto úmyslem jednal...“ „Zákon to zakazuje, avšak zákon je proměnlivý – zabraňuje tomu především nejvnitřnější smysl lékařského poslání; lékař nikdy nemůže obsadit roli přidělovače smrti, a to ani tehdy, žádá-li to po něm nemocný.“ (8).

SMRTELNOST ČLOVĚKA

„Smrtelníci od pradávna truchlili nad svou smrtelností, toužili po tom, aby jí unikli, a hledali cestu temnotami za určitou nadějí na věčný život. Mluvíme pochopitelně o lidských smrtelnících. Lidé jediná ze všech bytostí vědí, že musí zemřít, lidé jediná oplakávají své mrtvé, pohřbívají své mrtvé, vzpomínají na své mrtvé. Smrtnost je do té míry považována za znak lidského stavu, že přízvisko smrtelný je rezervováno téměř výhradně pro člověka: V homérickém, stejně tak jako v pozdějších obdobích starověkého Řecka, se například slovo „smrtelník“ používalo téměř jako synonymum pro člověka, který je takto postaven do protikladu k záviděníhodné, věčné nesmrtnosti bohů. *Memento mori* zvoní do věků jako trvalé filozofické a náboženské napomínání za účelem pomoci ke skutečné lidskému životu. Tak, jak je to řečeno v devadesátém žalmu: Nauč nás počítat naše dny, ať získáme moudrost srdce.“ „Naše smrtnost má, jednoduše řečeno, pravdu; mohli bychom sice pokračovat v životě nekonečně, ať už za pomoci kdovíjakých prostředků, avšak jediné za cenu ztráty minulosti, a tudíž naší skutečné identity, anebo žítím pouze minulostí – a tedy bez reálné přítomnosti.“ „Vezměme v úvahu...můj vlastní příklad: I ve stáří přetrvává a není ani příliš otupena má vrozená citlivost pro vizuální a básnické umění; dosud mě dojmají díla, která jsem se naučil milovat a s nimiž jsem stárnul. Avšak umění dnešní doby je mi cizí. Nerozumím jeho jazyku a v tomto směru se již cítím na světě jako cizinec. Představa nekonečného postupování uvedeného, a to v každém ohledu, je děsivá... A tímto končím obhajobu – smrtnost je požehnaním.“ (9; text je nazván *The burden and blessing of mortality* – smrtnost je tedy nejen břemenem ale i požehnaním.)

„Každý z nás zemřeme, ať na tu nebo na onu nemoc. Náš smrtelný úděl na nás doléhá nejen svou trpkostí nýbrž i svou moudrostí. Bez něj by nebylo věčně obnovovaného slibu čerstvosti, bezprostřednosti a dychtivosti mládí. Bez něj by ani nebylo podnětu, abychom počítali naše dny a vydávali z nich počet. Při veškerých snahách o únik před smrtností můžeme jen jediné: nést toto břemeno s trpělivostí a s důstojností.“ (6).

KLONOVÁNÍ

Zatímco někteří oponenti klonování apelují hlavně na „právo člověka na jedinečný genotyp“, Hans Jonas – „ač je mu tato myšlenka sympatická“, nestavěl by jen na ní. A to

proto, „že je-li právo na jedinečnost, pak jde o jedinečnost bytí (being), a zde jedinečnost genotypu může, ale nemusí být nezbytnou podmínkou. To všechno ještě nevíme. ... avšak to, co je základem individuální jedinečnosti, je ve skutečnosti metafyzickým a nikoliv fyzickým postulátem (kdysi se to nazývalo duší)“. Snad poněkud vážněji – avšak jen na úrovni čiré abstrakce – se zamýšlí nad „replikací excelence“ – lidí s mimořádnými dary a kvalitami. Ani tato uvažování nepřeváží nad jeho jasným odmítnutím všech takových postupů. Nejdůležitějším argumentem je jeho přesvědčení, že by bylo porušeno právo každého na ignoranci („right to ignorance“ – nevědění, neznalost). „Klon, který by byl kopií dřívě existujícího jedince“ („ve skutečnosti identickým dvojčetem se svým dárcem – avšak s časovým odstupem“), by se ocitl v dosud nebývalé situaci – „klon by toho věděl ... sám o sobě příliš mnoho ... anebo by byl až příliš dobře znám pro ostatní.“ „Krátko řečeno, byl by již předem oloupen o svobodu, která se může rozvíjet jedině pod ochranou nevědění (ignorance).“ „Etickým příkazem je nikdy neporušit právo na tuto ignoranci, která je podmínkou autentického jednání; nebo: respektovat právo každého lidského života nacházet svou vlastní cestu a být překvapen sám nad sebou.“ (10).

LIDSKO-ZVÍŘECÍ CHIMÉRY

„Pouhé pomýšlení na „chiméry“ složené z dědičného materiálu různých druhů může vést k nechtěnému zachvění hrůzou. Snad je dosud prostor pro diskuzi v tomto ohledu – úcta k přirozenému řádu se totiž velmi odcizila západnímu myšlení. Pokud však jde o člověka, absolutně zde zvedá svůj hlas; mimo jakékoliv počítání ztráty a užitku vnáší do hry základní mravní, existenciální a dokonce metafyzické aspekty... přežívající pocity náboženské, které ... kdysi započaly větou ze 6. dne stvoření. Ta zní: „Bůh stvořil člověka ke svému obrazu, k Božímu obrazu jej stvořil, stvořil jej jako muže a ženu“. „Není možné ... zvažovat všemožné ... představy biologů, kteří se nezastaví ani před výměnou genetického materiálu mezi zvířaty a člověkem; ... připomíná to starobylé, již zapomenuté termíny jako svatokrádež a ohavnost. Stejně tak jako v případě klonování, i zde platí, že úplně první pokus stvořit chiméru s lidskou příměsí by bylo ohavností. A tedy výzkum, který pouze vynalézá, co vše je ještě možné – již při prvním pokusu riskuje vstup do zakázaného teritoria.“ (11).

DNEŠNÍ BIOETICKÁ ARÉNA

Na závěr uvedme alespoň dva příklady z posledních let, které ukazují, čeho všeho se člověk může na poli bioetiky nadít, pokud vymizí moudrost Jonasova formátu.

V bioetické aréně se již dlouho diskutuje o vztahu mezi kvalitou života a jeho hodnotou; utilitaristé podmiňují osobní existenci – a z ní vyplývající právo na život – přítomností určitých empiricky prokazatelných znaků (12). Ten, kdo určité znaky postrádá, není osobou a může být i zabit. Není vůbec divu, že postižení lidé mají strach (13). Mohlo by být považováno za tragikomické to, že úvahy na téma, kdy je možno člověka zabit, zveřejňuje časopis s názvem „The Journal of Medical Ethics“. Je to však, bohužel, do té míry tragické a hrůzné, že s komedií tato realita nemůže mít vůbec nic společného. Ukázkou budiž text z roku 2012, nazvaný „After-birth abortion: why should the baby live?“ (14). Jeho

autoři tvrdí, že novorozenec nemá stejný morální statut jako skutečná osoba, je jen potencionální osobou. A tedy zabít novorozence po narození by mělo být přípustné, a to na základě rozhodnutí rodičů. Vždyť přece ne-osoby nemají morální právo na život. Potěšitelné je, že po zveřejnění tohoto textu se zcela zhroutily webové stránky časopisu kvůli nespočetným negativním ohlasům. Autoři i editor však vůbec nechápali, proč tomu tak bylo – vždyť to přece byl kvalitní text na akademické úrovni! Odvolávali se i na to (zcela v souladu s realitou; 15), že přece uvedené názory již desítky let zastávají „velmi vlivní filozofové“ – např. Peter Singer; ten zvažuje, že by dítě mohlo být zabito asi tak do věku 1 roku. Toto je obraz současné bio„etiky“.

Časopis Nature zveřejnil v roce 2011 článek týkající se regulace v oblasti zvířeco-lidských chimér (16). Text přibližuje dokument „Animals containing human material“, který dokládá, že technologie v oblasti genetiky a kmenových buněk jsou dnes již natolik pokročilé, že i stvoření zvířat „obsahujících lidský materiál“ (např. „opice s mozkem tvořeným lidskými neurony“) by již mohlo být uskutečnitelné. Žádná země však dosud nemá směrnice pro výzkum tohoto typu – jde přece o „eticky citlivé výzkumné pole“. Musí být proto „sestavena pracovní skupina odborníků z oblasti filozofie, etiky, sociálních věd, práva a biomedicíny“. Určité experimenty by měly být prozatím (sic! „for the time being“) zakázány, jiné pokusy by měly pokračovat – pokud budou schváleny specialisty komise.

V tomto kontextu se nutně vybaví prorocká vize Richarda Johna Neuhausa, která se doslova naplňuje: „Lékařští etikové a bioetikové, jak se dnes nazývají, profesionálně převádějí nemyslitelné průchodem přes diskutovatelné na cestě k ospravedlnitelnému až se nakonec – to původně nemyslitelné – etabluje jako vynikající a nenapadnutelné. Těm, kteří příliš dlouho vyčkávají se zvažováním znepokojivých otázek, je vysvětleno, že „odborníci již překročili tento bod“. Bioetikové pak odfukují a lapají po dechu ve snaze dohnat to, co již je prováděno bez jejich pozhnutí“. (17). Tentýž autor rovněž velmi výstižně vyjádřil, že „celá nová disciplína – bioetika – byla vytvořena proto, aby ošetřovala náš vnitřní nepokoj a neklid, a tudíž nás zbavovala tohoto neklidu. Jsou určité věci, které vyžadují kvalifikované povolení; to, co je po mravní stránce pochybné, musí být legalizováno odborně vedenou a tlumenou úzkostí“. (18). (Vzpomeňme na výše uvedené „eticky citlivé výzkumné pole“ a na sestavení „komise odborníků“, která se jistě dohodne a zbaví nás úzkostí – budeme moci bez obav pokračovat.)

A co tedy s tím vším, co předvádí současná bio„etika“? I zde by nám mohl Hans Jonas poradit. „Náš svět, úplně zbavený všech tabu, musí dobrovolně prosadit nové, má-li být schopen zápasit s novými způsoby uplatňování své vlastní moci. Je nutné pochopit, že jsme již zašli hodně daleko a že existuje něco, co je „až příliš daleko“. To začíná tehdy, je-li ve hře integrita obrazu člověka, která musí zůstat „neporušitelná“. „Musíme znovu objevit strach a třesení ... a také bázeň před tím, co je posvátné. Je ještě dost práce na této straně hranice, kterou bychom si měli vytýčit.“ „Postavení člověka neustále volá po vylepšení. Pokusme se pomáhat, pokusme se předcházet, ulevovat a hojit. Avšak nehrajme si na stvořitele v základech našeho bytí...“ (11).

Je vůbec nutné na konci naší úvahy klást otázku: „Která etika pro lékařskou etiku?“

Literatura

1. **Munzarová M.** Zdravotnická etika od A do Z. Praha: Grada Publishing 2005.
2. **Callahan D.** Judging the future: Whose fault will it be? *The Journal of Medicine and Philosophy* 2000; 25: 677-687.
3. **Jonsen AR.** Why has bioethics become so boring? *The Journal of Medicine and Philosophy* 2000; 25: 689-699.
4. **Pellegrino ED.** Bioethics at century's turn: can normative ethics be retrieved? *The Journal of Medicine and Philosophy* 2000; 25: 655-675.
5. **Jonas H.** Princip odpovědnosti. Praha: Oikoymenh 1997. (Originál: *Das Prinzip Verantwortung*. Frankfurt: Suhrkamp 1984.)
6. **Jonas H.** Philosophical reflections on experimenting with human subjects. *Daedalus* 1969; 98: 219-247.
7. **Munzarová M.** Filozofické úvahy o experimentování s účastí lidských subjektů (podle Hanse Jonase). *Prakt. Léč.* 2001; 81: 228-231.
8. **Jonas H.** The right to die. In: Shannon TA (ed.) *Bioethics – basic writings on the key ethical questions that surround the major, modern biological possibilities and problems* (third edition). Mahwah, New Jersey: Paulist Press 1987; 195-208.
9. **Jonas H.** The burden and blessing of mortality. *Hastings Center Report* 1992; 34-40.
10. **Jonas H.** *Philosophical Essays: From ancient creed to technological man*. Chicago: University of Chicago Press 1980; 155-163.
11. **Jonas H.** Ethics and biogenetic art. *Social research*. Autumn 1985; 52: 491-504.

12. **Slabý A, Slabý J.** Spor o status lidské osoby v bioetice. *Trendy v medicíně* 2000; 2: 107-112.
13. **Munzarová M.** Stanovisko osob s postižením k bioetice a k lidským právům (aneb Jak učit lékařskou etiku). *Prakt. Léč.* 2003; 83: 101-104.
14. **Giubilini A., Minerva F.** After-birth abortion: why should the baby live? *Journal of Medical Ethics*. Published Online First 2012; <http://jme.bmj.com/content/early/2012/03/01/medethics-2011-100411.full>
15. **Munzarová M.** Proč NE eutanazii. *Filosofický časopis* 2012; 60: 403-420.
16. **Abbott A.** Regulations proposed for animal-human chimaeras. *Nature*, published online 21 July 2011. <http://www.nature.com/news/2011/110721/full/475438a.html>
17. **Neuhaus RJ.** The return of eugenics. *Commentary* 1988; 15-26.
18. **Neuhaus RJ.** The way they were, the way we are. In: *When medicine went mad. Bioethics and the Holocaust*. Ed. Caplan AL. Totowa, New Jersey: Humana Press 1992; 211-230.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. Marta Munzarová, CSc.
emeritní profesorka LF MU, Brno
Heinrichova 25, 602 00 Brno
e-mail: mmunzar@med.muni.cz

Horizont 2020, rámcový program Evropské komise pro výzkum a inovace na roky 2014–2020

Judita Kinkorová

Technologické centrum Akademie věd České republiky, Praha

Čas. Léč. čes. 2014; 153: 254-256

SOUHRN

Horizont 2020 je finančním nástrojem Evropské komise implementující projekt Unie inovací a vizi Evropa 2020, který má zabezpečit konti-

nuální rozvoj a konkurenceschopnost Evropy. Horizont 2020 je plánován na období 2014–2020 s rozpočtem 80 miliard €. Horizont 2020 bude podporovat výzkum a inovace, vytvářet podmínky pro

SUMMARY

Kinkorova J. Horizon 2020, new EU Framework programme for research and innovation, 2014-2020

Horizon 2020 is a financial instrument implementing the Innovation Union, a Europe 2020 flagship initiative aimed at securing Europe's global competitiveness. Running from 2014 to 2020 with a budget of just

růst a vznik nových pracovních míst. Významné místo v programu Horizont 2020 zaujímá biomedicínský výzkum, péče o pacienta a zdravotní systémy.

KLÍČOVÁ SLOVA

Horizont 2020 – rámcový program – zdraví – stárnoucí populace – wellbeing

over € 80 billion, the EU's new programme for research and innovation is part of the drive to create new growth and jobs in Europe. Societal challenge *Health, demographic change and wellbeing* is an important part of Horizon 2020.

KEYWORDS

Horizon 2020 – framework programme – health – ageing population – wellbeing

Horizont 2020 (H2020) je navazujícím rámcovým programem (RP) na 7. RP 2007-2013. Je to významný finanční nástroj Evropské komise pro podporu vědy, výzkumu a inovací v Evropě. Rozpočet H2020 na celé sedmileté období je více než 80 miliard €. Program H2020 je členěn na tři priority: excelentní věda, konkurenceschopný průmysl a sociální výzvy. Sociálních výzev je celkem sedm a první z nich *Zdraví, demografické změny a wellbeing* (*Health, demographic change and wellbeing*) je první a finančně nejvíce podpořenou sociální výzvou s celkovým rozpočtem 8033 mil € na celé období.

V roce 2013 byly publikovány pracovní programy s tématy pro projekty do sociální výzvy *Zdraví, demografické změny a wellbeing* na první 2 roky programu, tedy roky 2014 a 2015. Program obsahuje sedm oblastí v nich 32 témat zaměřených na personalizaci zdraví a péči o pacienta a 10 témat na tzv. koordinační aktivity. Na tyto 2 roky je plánován rozpočet 1,06 miliardy €. Výběr a formulace jednotlivých témat vychází z aktuální situace a vývoji evropské populace s výhledem do roku 2020, jejímiž hlavními aspekty jsou stárnutí populace, rostoucí význam infekčních

i neinfekčních onemocnění, a také důsledky ekonomické krize. Výše uvedené skutečnosti významně ohrožují udržitelnost evropských systémů zdravotní (a sociální) péče, jejíž náklady v Evropě činí 10 % HDP.

Personalizace zdraví a péče směřuje k vytvoření nových možností pro pokrok ve výzkumu a inovací cestou podpory přenosu nových poznatků do klinické praxe. Dále bude podporovat vytvoření prostředí, které zlepší výstupy, jež budou redukovat zdravotní nerovnosti a podporovat aktivní a zdravé stárnutí.

Témata (tab. 1) v pracovním programu na roky 2014, 2015 jsou rozdělena do sedmi oblastí, které odrážejí potřeby pro translační a integrovaný přístup k sociální výzvě podporou jak dlouhodobých, tak střednědobých výzkumných projektů a také krátkodobých inovačních aktivit. Celkově jednotlivá témata napomohou lepšímu chápání příčin a mechanismů zdraví a zdravého stárnutí a nemoci, zlepšit naši schopnost monitorovat zdraví a zlepšit prevenci, diagnózu, léčbu a management nemocí, přispějí k podpoře starých osob co možná nejdéle zůstat aktivní a zdravý; a testovat nové modely a nástroje pro poskyto-

Tab. 1 Témata v pracovním programu na roky 2014, 2015

Identifikace tématu	Okruchy a témata první a druhé výzvy Health, demographic change and wellbeing na roky 2014-2015
	Pochopení zdraví, stárnutí a nemoci
PHC 1 - 2014	pochopení zdraví, stárnutí a nemoci: určující faktory, rizikové faktory, dráhy
PHC 2 - 2015	pochopení zdraví, stárnutí a nemoci: systémová medicína
	účinná podpora zdraví, prevence nemocí, připravenost a screening
PHC 3 - 2015	podpora zdraví a prevence nemocí: lepší mezioborová spolupráce pro životní prostředí a zásahy ve prospěch zdraví
PHC 4 - 2014	podpora zdraví a prevence nemocí: translace „omics“ do stratifikovaných přístupů
PHC 5 - 2014	evaluace existujících screeningových a preventivních programů
PHC 6 - 2014	zlepšení kontroly infekčních epidemií a nemocí přenášejících jídlem včasnou identifikací patogenů
PHC 7 - 2014	vývoj vakcín pro nemoci spojené s chudobou a opomíjeným infekčním nemocem: tuberkulóza
PHC 8 - 2015	vývoj vakcín pro nemoci spojené s chudobou a opomíjeným infekčním nemocem: hiv/aids
	Lepší diagnostika
PHC 9 - 2014	vývoj nových diagnostických nástrojů a technologií: <i>in vitro</i> zařízení, analýzy, programy
PHC 10 - 2015	vývoj nových diagnostických nástrojů a technologií: <i>in vivo</i> medicínské zobrazovací technologie
PHC 11 - 2014 a 2015	klinické validace biomarkerů
	Inovativní léčby a technologie
PHC 12 - 2014	nové terapie pro chronické neinfekční nemoci
PHC 13 - 2015	nové terapie pro vzácné choroby
PHC 14 - 2014/15	klinický výzkum v regenerativní medicíně
PHC 15 - 2015	nástroje a technologie pro pokročilé terapie
PHC 16 - 2014	srovnání účinnosti existujících zdravotních intervencí ve stáří
PHC 17 - 2015	ustavení/zavedení účinné zdravotní péče u pediatrické populace

Tab. 1 pokračování

Identifikace tématu	Okruhy a témata první a druhé výzvy Health, demographic change and wellbeinga roky 2014-2015
	Podpora aktivního a zdravého stárnutí
PHC 18 – 2014	podpora zdravého a aktivního stárnutí s využitím ICT (informačních a komunikačních technologií): robotické služby v asistovaném prostředí a ICT řešení pro nezávislý život/nezávislé žití s kognitivními poruchami
PHC 19 – 2015	podpora aktivního a zdravého stárnutí s využitím ICT: včasné odhalení rizik a intervence
PHC 20 – 2015	podpora mentálního zdraví: u stárnoucí populace
	Integrovaná, udržitelná péče, pacient v centru péče
PHC 21 – 2014	vývoj a srovnání nových modelů pro bezpečnou, účinnou, preventivně zaměřenou zdravotně sociální péči
PHC 22 – 2015	personalizovaná medicína ve zdravotním a sociálním systému, pilotní projekt
PHC 23 – 2015	moderní/pokročilé ICT systémy a služby pro integrovanou péči
PHC 24 – 2014	self-management ve zdraví a nemoci: zapojení občanů a mHealth
PHC 25 – 2015	self management ve zdraví a nemoci: rozhodovací systémová podpora a pacient s podporou ICT
PHC 26 – 2015	veřejné zakázky na inovativní eHealth služby
PHC 27 – 201x	eHealth – nespecifikováno
	Lepší zdravotní informace, lepší využívání dat a poskytování podkladů pro zdravotní politiky, předpisy a nařízení
PHC 28 – 2015	digitální zobrazení/zastoupení zdravotnických dat k zlepšení diagnostiky a léčby nemocí
PHC 29 – 2014	foresight pro vývoj zdravotních politik a nařízení
PHC 30 – 2014	moderní bioinformatika pro biomedicínské a klinické potřeby
PHC 31 – 2015	nové přístupy ke zlepšení předpovědi bezpečného testování
PHC 32 – 2014	eHealth interoperabilita
	Koordinační aktivity
HCO 1 – 2014	inovační partnerství: podpora evropského inovačního partnerství „Aktivní a zdravé stárnutí“
HCO 2 – 2014	společné programování: koordinační akce pro společné programování „více let, lepší život“ – výzva a možnosti demografické změny
HCO 3 – 201x	podpora evropské referenční sítě: účinná síť modelování a validace
HCO 4 – 2014	podpora výzkumu pro připravenost na „mezinárodní“, infekční nemoci
HCO 5 – 201x	globální aliance pro chronické nemoci: prevence a léčba diabetu typu 2
HCO 6 – 2014	ERA-NET: synergie mezi společným programováním o neurodegenerativních chorobách a Horizontem 2020
HCO 8 – 2014	ERA-NET: programy a aktivity výzkumu onemocnění spojených s mozkem
HCO 9 – 2014	ERA-NET: programy a aktivity výzkumu systémové medicíny pro klinické potřeby
HCO 10 – 201x	ERA-NET: výzkum vzácných chorob a implementace výzkumných záměrů IRDiRC (International Rare Diseases Research Consortium)
	rychlá cesta k inovacím – pilot

vání zdravotní a sociální péče. Nově se v programu ve srovnání se 7. RP objevila témata spojující bývalou prioritu *Health a ICT* (Informační a komunikační technologie).

Aktivity spadající pod koordinační aktivity, jak jejich název napovídá, mají zejména koordinovat národní programy formou společného programování (Joint programming initiatives) nebo budou nově aktivněji využívat jiné formy vědecko-výzkumné spolupráce, např. IMI 2 (Innovative medicines initiative), ve které se spojuje financování z veřejných i soukromých zdrojů. EDCTP 2 (European and developing countries clinical trials partnership), program zaměřený na výzkum a vývoj vakcín pro nejvýznamnější nemoci v subsaharské Africe a program AAL (Active and assisted living) zaměřený na podporu stárnoucí populace v samostatném životě v domácím prostředí s využitím zařízení informačních a komunikačních technologií.

Pracovní program na roky 2014–2015 navazuje na poslední tzv. překlenovací výzvu 7. RP. Témata jsou však formulována méně detailně, stručněji a v širším kontextu. To dává větší volnost předkladatelům při přípravě projektu, umožňuje uplatnění inovativních postupů a otevírá prostor pro širokou škálu

participantů v kolaborativních projektech. Na základě zkušeností ze 7. RP budou projekty hodnoceny převážně dvoukolově, v prvním kole krátké „summary“ a ve druhém kole plné znění návrhu projektu. Tak jako v 7. RP důraz bude kladen na účast malých a středních podniků (SMEs) v projektech.

Projekty budou řešeny multidisciplinárními mezinárodními týmy, budou převažovat tzv. kolaborativní projekty. Kromě nich, zejména u koordinačních aktivit budou zastoupeny tzv. ERA-NET projekty (European Research Area Networks), které jsou založeny na koordinaci národních programů v dané problematice.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

doc. RNDr. Judita Kinkorová, CSc.
Technologické centrum Akademie věd ČR
Ve Struhách 27, 160 00 Praha 6
e-mail: kinkorova@tc.cz

15. Vejdovského olomoucký vědecký den

Olomouc, 22. březen 2014

V sobotu 22. března 2014 se v prostorách Právnické fakulty Univerzity Palackého v Olomouci uskutečnil 15. Vejdovského olomoucký vědecký den. Významného setkání předních českých sítnicových specialistů i ostatních oftalmologů se letos zúčastnilo 380 lékařů z Česka, Slovenska i Německa. Zaznělo 29 odborných sdělení. U osmi z nich byli autory pracovníci Oční kliniky Lékařské fakulty Univerzity Palackého (LF UP) a Fakultní nemocnice Olomouc (FNOL). Setkání bylo rozděleno do čtyř tematických bloků: venózní okluze sítnice, odchlípení sítnice, diabetická retinopatie - 1. část, diabetická retinopatie - 2. část a varia.

První blok uvedl souborným referátem doc. MUDr. Matuš Řehák, Ph.D., FEBO (Universitäts-Augenklinik, Charité - Campus Benjamin Franklin, Berlin). Prevalence okluze sítnicové vény (OSV) je 5,2/1000 osob. Ve světě postihuje 16,4 milionu pacientů, přičemž výrazně dominuje kmenová okluze sítnicové vény nad větвовou okluzí sítnicové vény. Prevalence výrazně stoupá s věkem. Nejvíce jsou ohroženy osoby nad 70 let. Základem léčby je kompenzace přidružených onemocnění (hypertenze, hypercholesterolemie, diabetu a obezity) a eliminace ovlivnitelných rizikových faktorů (kouření). Samotná oční léčba patří do rukou specialisty, který na základě typu okluze a dalších vyšetření rozhodne, zda je pro pacienta vhodná antikoagulační terapie, laserové ošetření sítnice, pars plana vitrektomie (odstranění sklivce), intravitreální aplikace anti-VEGF (látek působících proti vaskulárnímu endotelovému růstovému faktoru; Lucentis, Eylea) či depotního steroidu (Ozurdex) nebo kombinace několika metod. V dalších přednáškách se specialisté podrobně věnovali příčinám OSV, jejím prognostickým faktorům a strategii léčby. Na konci bloku proběhla panelová diskuze na téma venózní okluze sítnice moderovaná přednostou Oční kliniky LF UP a FNOL prof. MUDr. Jiřím Řehákem, CSc., FEBO.

Ve druhém bloku organizovaném MUDr. Oldřichem Chrapkem, Ph.D. (vedoucím lékařem vitreoretinálního centra Oční kliniky LF UP a FNOL) jsme měli možnost získat informace o anatomických a funkčních výsledcích operací odchlípené sítnice. Odchlípení sítnice je akutní stav v očním lékařství, kdy by měla být operací ochlípěná sítnice opět přiložena. Bez operace dojde k oslepnutí postiženého oka. Například kryochirurgická operace sítnice (zevnější typ operace se zachováním sklivce) vhodná u pacientů s méně závažným nálezem a vlastní čočkou) umožnila u 88 % pacientů přiložit sítnici jedinou operací. Následnými operacemi se podařilo sítnici přiložit celkem u 97,5 % pacientů. Centrální zraková ostrost se po kryochirurgické operaci zlepšila u 87 % pacientů s odchlípením sítnice včetně makuly. Pacienti s dobou odchlípení makuly ≤ 10 dnů mají vyšší naděje na lepší centrální zrakovou ostrost než pacienti s dobou odchlípení makuly ≥ 11 dnů.

Ve třetím a čtvrtém bloku byla mimo jiné věnována pozornost léčbě diabetického makulárního edému. Aktuální možnosti léčby je kromě kompenzace diabetu a přidružených onemocnění (zejména hypertenze, hypercholesterolemie a obezity) laserového ošetření sítnice a pars plana vitrektomie, nově také použití intravitreálně aplikovaných anti-VEGF (Lucentis, Eylea). Podle výsledků klinických studií i podle zkušeností z reálné praxe přináší opakovaná aplikace anti-VEGF šanci na zlepšení centrální zrakové ostrosti, a tím i zlepšení kvality života diabetiků.

Peny za nejlepší přednášky mladých oftalmologů (do 35 let) s vitreoretinální problematikou v roce 2013, udělované Českou vitreoretinální společností (ČVRS), převzali z rukou prezidenta ČVRS prim. MUDr. Jana Ernesta, Ph.D.: 1. místo MUDr. Martin Šín, Ph.D., FEBO (Oční klinika LF UP a FNOL), 2. MUDr. Zuzana Pešková (Oční klinika LF UK v Plzni a FN Plzeň), 3. MUDr. Zuzana Hlaváčková (Oční klinika 1. LF UK a Ústřední vojenské nemocnice, Praha).

15. Vejdovského olomoucký vědecký den byl stejně jako předchozí ročníky příležitostí k výměně zkušeností a přínosem v našem profesním životě.

MUDr. Petr Mičák

Oční klinika LF UP a FNOL
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: mlcakpetr@seznam.cz



Obr. 4 Na fotografii (zleva): prim. MUDr. Jan Ernest, Ph.D. (prezident ČVRS, Oční klinika 1. LF UK a Ústřední vojenské nemocnice, Praha), doc. MUDr. Petr Kolář, Ph.D. (Oční klinika LF MU a FN Brno), prof. MUDr. Jiří Řehák, CSc., FEBO (přednosta Oční kliniky LF UP a FNOL), doc. MUDr. Matuš Řehák, Ph.D., FEBO (Universitäts-Augenklinik, Charité - Campus Benjamin Franklin, Berlin)

ESHG Conference – Satellite meeting, MiCo

Miláno, 30. května 2014

Letošní ESHG konference v Miláně měla své předkonferenční schůzování 30. května 2014 na téma „**Klinické problémy a otázky kvality při vnášení nových technologií do genomiky**“.

V rámci jednodenního programu přednášek a diskuzí se účastníci jednání nejen seznámili s dosud získanými zkušenostmi, ani ne tak po stránce technické týkající se sekvenací nových generací (NGS), ale hlavně s výsledky jejich aplikací v podobě celogenomového sekvenování (WGS), či exomového (WES). A díky tomu se již v mnoha státech používání NGS intenzivně rozvíjí a počty vyšetřených osob rychle rostou (Velká Británie plánuje vyšetřit 100 000 osob v nejbližších 5 letech, kdy v závěrečné etapě předpokládá až 100 analýz denně (30 000 ročně)). Zatímco metoda microarrayCGH (komparativní genomová hybridizace) problémy se standardizací a ověřováním kvality a laboratorní (analytickou) interpretací výsledků patrně již zvládla, před aplikacemi NGS se tyto problémy teprve otevírají a vyžadují urychlené zvládnutí problémů, které je nezbytné vyřešit dříve, než se tyto metody stanou běžným pomocníkem klinické medicíny – než definitivně přejdou z oblasti výzkumu do rutinní diagnostiky. Zdá se, že v některých státech již potřebná pravidla vytvořili (Austrálie); v EU (Eurogentest) se připravuje jejich vydání na www stránkách vycházejících z původních doporučení (1) v nejbližších dnech. V každém případě budou tato pravidla vyžadovat celosvětové rozšíření s nezbytným zohledněním případných odlišností v etických hlediscích. Jedním ze základních požadavků bude sjednocení úrovně kvality, kterou je např. povolená hranice odhadovaných chyb (při tzv 1krát coverage se odhad počtu chyb rovná 1/10 000) a zavedení systému externí kontroly kvality tak, aby bylo možné sjednotit parametry identifikace odchylek (variant calling), jejich vyhodnocování z funkčního hlediska a postupy při získání abnormálních výsledků. Diskuze ukázala, že na otázku zda výsledky NGS je nutné ověřovat klasickou sekvenací (Sanger) se názory přítomných odborníků lišily.

Pochopitelně je třeba též sjednotit nároky na obsah klinikům předávaných informací. Nejzávažnější problémy se

momentálně zdají přinášet tzv. „incidental findings“ – náhodné nálezy (2). Na podávání informací o nich jsou zcela rozdílné názory, neboť jejich význam je obvykle, v době jejich nálezu, nejasný. Proto v těch institucích, kde o nich neinformují, přistupují k možnosti návratu k výsledkům po několika letech a k jejich novému zhodnocení (někdy jen na žádost dotčené osoby). The American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) již dala svá doporučení k vydávání nálezů.

Zvláštní pozornost byla věnována etickým a sociálním aspektům genomové diagnostiky, kde došlo, vzhledem k tradičnímu pojetí, ke znatelným změnám v názorech na testování nezletilých v pozitivním smyslu. V současnosti jsou v řadě zemí používány metody NGS v tzv. cílené aplikaci (gene targetting), kde jak ukazují např. italské zkušenosti, lze ve srovnání s klasickým přístupem dosáhnout značných ekonomických úspor (např. vyšetření BRCA1 klasicky odpovídá cca 1700 euro, zatímco WES 2150 euro). Rovněž se rozšiřuje vytváření a používání genových panelů, které pokrývají určitou klinickou oblast a testují skupiny genů v počtech od několika desítek až stovek genů – např. (<https://genetics.emory.edu/egl/about/index.php/1583>).

Oblastí, na kterou se nyní zaměřuje projekt DDG2P (Developmental Disorders), a současně tak ukazuje směr vývoje výzkumu a diagnostiky zahrnuje nejméně 1000 genů a celosvětově na něm spolupracuje 206 center s přibližně 28 000 pacienty. (www.ddduk.org, decipher.sanger.ac.uk)

Literatura

1. van El CG, Cornel MC, Borry P, et al. Whole-genome sequencing in health care: recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet* 2013; 21(6): 580–584. doi:10.1038/ejhg.2013.46.
2. Green RC, Berg JS, Grody WW, et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med*. 2013; 15(7): 565–574. doi:10.1038/gim.2013.73-

prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.

PLÁNOVANÉ AKCE SLOŽEK ČLS JEP

ŘÍJEN a LISTOPAD 2014

Novinky v péči o novorozence a malé kojence

29. října Plzeň
5. listopadu Praha
12. listopadu Ústí nad Labem
19. listopadu Brno
26. listopadu Hradec Králové
3. prosince České Budějovice
10. prosince Ostrava
Pořadatel: Česká pediatriká společnost ČLS JEP ve spolupráci s BOS. org s.r.o.

PROSINEC 2014

3. prosince
Večer Neurologické kliniky
10. prosince
Večer Stomatologické kliniky
17. prosince
Večer Radiodiagnostického oddělení FN Bory
Místo: Plzeň
Pořadatel: Spolek lékařů Plzeň ČLS JEP

Životní jubileum doc. MUDr. Dagmar Lincové, CSc.

V červnu letošního roku oslavila významné životní jubileum doc. MUDr. Dana Lincová, CSc., významná představitelka české farmakologie a toxikologie. Narodila se 5. června 1939 v Novém Bydžově, kde absolvovala svá středoškolská studia a maturovala v roce 1956. Vystudovala fakultu všeobecného lékařství Univerzity Karlovy v Praze, kde promovala v roce 1962. Již jako studentka projevila zájem o farmakologii a pokračovala i po promoci ve Farmakologickém ústavu FVL UK u prof. Maxe Wenkeho.

Zapojila se do studia interakčních mechanismů látek ovlivňujících vegetativní nervový systém, zejména se věnovala metabolickým funkcím sympatiku a studiu glykogenolýzy a lipolýzy. Spolupracovala s doc. Václavem Trčkou ve studiu metabolických účinků blokátorů adrenergních receptorů vyvíjených ve Výzkumném ústavu pro farmacii a biochemii. Navázala neméně významnou výzkumnou činností, studiem vlivu estrogenů a kortikoidů na metabolismus v tukové tkáni. Zasáhla tím do tématu, které je aktuální i v současnosti. Správné nasměrování farmakodynamického výzkumu potvrzují také práce analyzující vaskulární účinky a další biologické funkce oxidu dusnatého. Výsledky vědecké práce uveřejnila téměř ve 200 domácích i zahraničních odborných publikacích. V roce 1968 doc. Lincová obhájila kandidaturu věd a v roce 1988 se habilitovala v oboru farmakologie na 1. LF UK v Praze.

Do paměti několika generací vysokoškoláků se zapsala jako velmi oblíbená přednášející všech bakalářských i magisterských směrů medicíny. Kromě práce na 1. LF je docentka Lincová garantem výuky farmakologie studentů Pedagogické fakulty UK – obor speciální pedagogika, spolupodílí se na

výuce posluchačů VŠCHT a zapojila se i do postgraduálních přednášek pracovníků SUKL.

Navázala na ediční činnost prof. Wenkeho a jeho spolupracovníků při přípravě řady učebních textů a praktických cvičení z farmakologie. Vyvrcholením této činnosti doc. Lincové je její editorské působení při vydání celostátní učebnice „Základní a aplikovaná farmakologie“. Moderní učebnice zahrnují nejen obecnou farmakologii, ale i nejdůležitější poznatky o léčivech používaných u onemocnění jednotlivých orgánů. To zajistilo této publikaci velkou oblibu a opakovaně vydání. Text je zdrojem informací nejenom pro posluchače lékařství a farmacie, ale pomáhá při postgraduálním studiu lékařů, farmaceutů a těm, kteří se věnují biomedicínskému výzkumu. Monografie byla oceněna cenou České společnosti pro experimentální a klinickou farmakologii a toxikologii ČLS JEP. Kromě toho, jako projev ocenění dlouholeté vědecké a pedagogické činnosti v oboru, získala doc. Lincová v roce 2004 Čestné členství České společnosti pro experimentální a klinickou farmakologii a toxikologii ČLS JEP.

Docentka Lincová má za sebou více než 50 let aktivního života pedagoga a výzkumníka na poli farmakologie. Jménem spolupracovníků „naší“ Daně za tuto činnost upřímně děkujeme a přejeme jí k jubileu pevně zdraví a neutuchající elán do dalších let.

prof. MUDr. František Perlík, DrSc.
doc. MUDr. Ondřej Slanař, Ph.D.
Farmakologický ústav 1. LF UK

Odešel doc. MUDr. Petr Hach, CSc.

Dne 24. května letošního roku zemřel ve věku nedožitých 73 let doc. MUDr. Petr Hach, CSc., Dr. med h.c., emeritní děkan 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, rytíř svrchovaného rytířského řádu Maltéžského, člen Papežské akademie Pro Vita.

Docent Petr Hach se narodil 7. června 1941 do lékařské rodiny. Po maturitě s výborným prospěchem studoval v letech 1958–1964 na Fakultě všeobecného lékařství UK, kde promoval 24. června 1964. Už během studií na fakultě projevils svůj živý zájem o morfologii, když pracoval jako demonstrátor postupně na ústavě anatomie, patologie a embryologie, dále jako pomocná vědecká síla a pomocný asistent Embryologického ústavu FVL UK. Zde také po promoci absolvoval řádnou aspiranturu spojenou i s několikaměsíční stáží na Humboldtově univerzitě v Berlíně a v roce



1969 byl ustanoven odborným asistentem katedry embryologie. V roce 1980 obhájil kandidátskou práci a v roce 1986 se habilitoval v oboru histologie a embryologie. V průběhu své dlouholeté vědecké činnosti se věnoval různým tématům. Jakožto morfolog se metodicky se zaměřil na kvantitativní elektronovou mikroskopii, morfometrii a stereologii. Největší význam a ohlas měly jeho práce věnované procesu melanogeneze, které vznikly ve spolupráci s tehdejší 2. ústavem lékařské chemie a biochemie FVL UK. Postupem času se mimo své základní odborné zaměření také stále více věnoval etickému rozměru medicíny. Publikoval mnoho desítek prací v mezinárodních i českých lékařských časopisech. Přednesl více než 150 odborných přednášek u nás i v zahraničí.

Kromě své vědecké a pedagogické činnosti pan docent Petr Hach působil od roku 1990

OSOBNÍ ZPRÁVY/ZPRÁVY

v mnoha akademických a odborných funkcích. Byl prodekanem pro pedagogické záležitosti, členem a předsedou akademických senátů UK a 1. LF UK. V letech 1993–1999 byl děkanem 1. LF UK, od roku 1995 do roku 2011 byl přednostou Ústavu pro histologii a embryologii 1. LF UK. Byl členem a funkcionářem řady odborných a společenských organizací včetně Papežské akademie Pro Vita.

Za svůj život byl mnohokrát oceněn čestnými tituly a medailemi. V roce 1983 získal cenu Československé onkologické společnosti za nejlepší práci v oboru, v roce 1997 obdržel čestný doktorát medicíny University of Dublin (Trinity College), Irsko.

V neposlední řadě je nutné připomenout, že pan docent Hach byl výborným učitelem, který poutavou formou zpřístupňoval obor histologie a embryologie generacím

studentů, u nichž se těšil velké oblibě. Věnoval se sportovní kanoistice, později jachtingu. Působil v pěveckých souborech, zabýval se historií a literaturou faktu a díky svému širokému záběru zájmů a osobitému humoru byl nejen oblíbeným učitelem, jak už bylo zmíněno, ale rovněž příjemným společníkem.

Jeho náhlým odchodem jsme ztratili významného člena akademické obce Univerzity Karlovy, vynikajícího odborníka a dobrého člověka.

Čest jeho památce.

doc. MUDr. Tomáš Kučera, Ph.D.
přednosta Ústavu histologie a embryologie 1. LF UK

Cena J. E. Purkyně udělena na 56. Purkyňově dni

I v letošním roce Česká lékařská společnost (ČLS JEP) ve spolupráci se Spolkem lékařů v Ústí nad Labem ČLS JEP uspořádaly slavnostní shromáždění – 56. Purkyňův den na zámku v Libochovicích – na které je udělována Cena J. E. Purkyně. Moderátorem této slavnosti byl prof. MUDr. Michal Anděl, CSc., který seznámil účastníky s programem.

Úvodní slovo přednesl prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., předseda ČLS JEP, který ve stručnosti charakterizoval Purkyňovu cenu jako nejvyšší vyznamenání člena ČLS JEP, která je udělována za mimořádné zásluhy pro společnost, pro medicínu, pro kulturní a vzdělávací aktivity, jak si to přáli zakladatelé lékařské společnosti. Sto dvacet odborných společností a 40 Spolků lékařů mohou podat do 31. března každého roku návrh na svého kandidáta. Předsednictvo v tajných volbách zvolilo, na základě společného návrhu České onkologické společnosti a její pediatoonkologické sekce pro rok 2014 pana profesora MUDr. Josefa Kouteckého, DrSc. Ze zdůvodnění lze uvést, že „prof. Koutecký je všeobecně znám v lékařských i mimolékařských kruzích jako skvělý lékař, zakladatel české dětské onkologie, opakovaně děkan 2. LF UK, prorektor UK, nositel státního vyznamenání, titulu Česká hlava, předseda a člen správních rad Národního divadla a dalších národních institucí a jejich organizací. Je členem řady domácích vědeckých orgánů i mezinárodních organizací a společností s bohatou odbornou i jinou publikační aktivitou, stovkami přednášek i šedesátkou úvodních proslovů na karolínských a rudolfínských koncertech na kontě. Prof. Koutecký je členem ČLS JEP od roku 1957, byl členem předsednictva a pracoval zejména v odborných společnostech onkologické a pediatrické a ve Spolku českých lékařů. Ve všech organizačních složkách včetně předsednictva ČLS JEP byl opakovaně vyznamenán.“

Předávání Ceny je již tradičně spojeno s krátkým úvodem, vzpomínkou na zdejšího rodáka. Při studiu jeho života vyšlo najevo několik málo známých vyznání, z nichž některá prof. Blahoš uvedl. „Výryvky z mého života začínají rokem 1807,

kdy jsem jako dvacetiletý vystoupil z Piaristického řádu a „per pedes apostolorum“ se vrátil domů. Zde v Libochovicích jsem poznal celou bibliotéku a čítával matce za večera, kdy jsme oba nad osudy našich reků zaplakali. Mojí oblíbenou knihou bylo Komenského Orbis pictus se známými obrázky s textem latinským a českým a spisy Krameriovy.“ Mladý Purkyně si všímal podle svého naturelu i medicínských událostí. Ze vzpomínek na své zdraví dále píše: „Nejprvnější jest pád na bradu, po němž jizvu až dosavad chovám. Baruška Ratzrovic jednou stonala na neštovice, které i mne dosáhly. Mělt jsem jich, jak praveno, toliko 52, i ukazovány mi jizvy ještě poz-



Obr. Prof. M. Anděl gratuluje prof. J. Kouteckému

dější léta. „Poslední vzpomínky z Libochovic věnuje Purkyně panským zahradám zámku. Purkyně po celý život sentimentálně vzpomínal na tuto zantropomorfizovanou rodnou krajinu i na svá nejmladší léta, plná radosti i smutku.“

Prof. Blahoš, prof. Anděl a paní Ponocná předali prof. Kouteckému zlatou plaketu Jana Evangelisty Purkyně a diplom.

Prof. MUDr. Jan Starý, DrSc. hovořil na téma „Profesor Koutecký – zakladatel české dětské onkologie“; uvedl řadu historických skutečností a statistických údajů týkajících se rostoucí úspěšnosti léčby onkologicky nemocných dětí. Poukázal na to, že v padesátých letech 20. století dominovala terapie cytostatiky; v současné době jsou léčeny děti s nádory v centrech velkých nemocnic, kde o ně pečují týmy pracovníků různých oborů.

Prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc. ve své prezentaci charakterizoval „Třicet let vývoje dětské onkologie z pohledu žáka profesora Kouteckého“. Hovořil mj. o nefroblastomu, nejčastějším nádoru ledviny u dětí, existuje velmi dobrá prognóza i u metastáz do plic, často v rámci syndromů. Specifikoval stratifikaci a léčebný postup u neuroblastomu na počátku 2. tisíciletí. Prognóza u Hodgkinova syndromu zůstává fatální; porovnal terapii Hodgkinova lymfomu v osmdesátých letech a nyní. V závěru vyjádřil názor, že považuje dětskou onkologii bezesporu za nejúspěšnější obor medicíny ve 2. polovině 20. století.

„Profesor Koutecký – děkan fakulty a prorektor Univerzity Karlovy“ bylo téma příspěvku prof. MUDr. Vladimíra Komárka, CSc., v němž v chronologickém sledu uvedl období, v nichž prof. Koutecký v jednotlivých „funkcích“ působil.

Prof. Václav Bernášek hovořil na téma „Profesor Koutecký a umění“; mj. uvedl, že prof. Koutecký je znalcem hudby (uváděl řadu koncertů), obrazů (má doma „galerii“).

Prof. Koutecký za udělení Ceny poděkoval; ocenil ČLS JEP, která již 152 let povznáší českou medicínu, i její předsednictvo. Poznamenal, že řečníci jej „svými slovy přeceňovali“. Hlavní část svého projevu věnoval „naléhavému a často palčivému problému mravnosti a spirituality v medicíně“. Současná medicína je úplně jiná než ta, do které před desítkami let vstupoval. Po dlouhou dobu sledoval plynule se zrychlující pokrok v poznávání podstaty většiny nemocí, v jejich diagnostice a léčbě. Při všech možných analogiích s jinými profesemi je medicína ze své podstaty osobitá a zvláštní. Je totiž o nemocech, bolestech, o utrpení a zohyzdění, omezujících a vyřazujících handicapech, o úzkosti a strachu, o umírání a smrti. To je její neodmyslitelná součást. Smyslem jejího úsilí a jejím cílem je tedy všem uvedeným protivenstvím předcházet, pokud vzniknou je likvidovat nebo alespoň minimalizovat. V jeho „medicínském mládí“ se o etice, a tedy ani o lékařské mravnosti téměř nehovořilo a nepsalo. Mravnost v medicíně byla jakousi samozřejmostí, kterou studenti a mladí lékaři přebírali od svých učitelů. Lékaři byli poctiví sami v sobě a pro společnost úctyhodní. Medicína byla „professio ad honorem“. Dnes je etika předmětem výuky a zkoušky na lékařských fakultách. Je teoretickým návodem, jehož zvládnutí i se zkouškou na výtečnou vůbec nezaručuje, že se úspěšný

absolvent bude chovat v klinické praxi mravně. Výukou etiky nelze naučit lékaře potřebné morálce. Ani ten nejlepší student, který perfektně odříká namemorované poučky, se tím nestane morálním lékařem. Nestačí léčit nemoc, ale nemocného člověka. Stačí být upřímný a přiznat si, jakou část z celkové péče o nemocného věnujeme jeho tělu a kolik jeho duši. Z běžné řeči se vytratil dříve tak často používaný pojem „lékař lidumil“. Moderní medicína má k dispozici mnoho způsobů komunikace prostřednictvím všemožných přístrojů, ale společně s jejich nárůstem se vytrácejí vztahy. A právě ty má zajistit mravní a spirituální postoj k nemocným. V pojetí prof. Kouteckého „ho mohou zajistit tři základní okolnosti: empatie, slovo a dotyk“. Lékař, který nesoucí s pacientem, nemůže být dobrým lékařem. A vůbec nezáleží na tom, jestli je těžce nemocný nebo umírající jedinec věřícím (ostatně mnoho z nich a jejich příbuzných se v nouzi obrací k Bohu a hledají u něho pomoc – zná to dobře z vlastní zkušenosti). I nevěřící potřebuje podporu k tomu, aby našel v hraniční situaci života vnitřní vyrovnaní. Lékař by při takové podpoře měl být jedním z hlavních pomocníků. Někdy zůstává jediným. A právě o takový přístup se dbá stále méně. Pro získání klinické kariéry se vyžaduje velký počet vědeckých publikací, převážně v zahraničí, v časopisech s vysokým impakt faktorem a bohatý citační ohlas. Vůbec se nehodnotí vztah k pacientům a k životu vůbec, schopnost naplnit základní smysl a poslání medicíny v její celistvosti. Závěrem poděkoval prof. Koutecký drahé ženě Jitce, dceři Evě a synům Michalovi a Petrovi, rodičům za mnoho obětí, které mu darovali; dále některým velkým učitelům, vynikajícím osobnostem a vzácným přátelům, bez nichž by mnohé nepochopil, kolegům i spolupracovníkům. S obdivnou úctou poděkoval Mistru Levickému, který svým uměním připomenul krásu a moc hudby.

Na závěr prof. Blahoš uvedl: „To, co zde bylo tak výstižně řečeno o osobnosti pana profesora, se dá shrnout do troj-jediného axiomu jeho života, tj. dobro, krása, vzdělanost (v abecedním pořadí). Obecně – a zde jsme si to znovu uvědomili – je znám široký rozsah zájmů a aktivit pana profesora. Ve všem, co pan profesor činil a činí, je virtuosem. Nutno u pana profesora obdivovat jeho duševní vyrovnanost, smysl pro logiku a cit i dbaní etických a morálních hodnot, a to zvláště v dobách, které z milieu extérieur přinášely a stále přinášejí i neradostné vzruchy.“

Slavnostní předávání Ceny „doplňoval“ hrou na klavír Martin Levinský, uvedením ukázek z děl A. N. Skrjabina, Edvarda H. Griega a A. Dvořáka; jeho dokonalý přednes účastníci odměňovali potleskem.

Ing. Alexandr Stožický, CSc.
Ústav veřejného zdravotnictví
a medicínského práva 1. LF UK

Autor děkuje za poskytnutí podkladů prof. Blahošovi, prof. Eckschlagerovi a prof. Kouteckému, z nichž části použil.

Křížová J., Křemen J., Kotrlíková E., Svačina Š. a kol. Enterální a parenterální výživa

Praha: Mladá fronta, edice Aeskulap 2014, 141 s. Vydání druhé, formát 145 × 210 mm, cena 270 Kč.
ISBN 978-80-204-3326-8.

Nelze pochybovat o tom, že již název této knihy přiláká zájem řady lékařů především proto, že tato problematika se dotýká nemocných napříč všemi specializacemi medicíny. Nepochybují o tom, že hlavní autoři a pořadatelé jsou široké veřejnosti známí nejen jako odborníci na problematiku výživy, angažující se v této problematice řadu let. Mimoto nejsou jen literárně informovanými, ale pracovali (pracují) řadu let na jednotce intenzivní metabolické péče (JIMP III. interní klinika VFN Praha). Další, sice formální, ale nepominutelnou výhodou této knihy je její nevelký rozsah. Neunavuje dlouhým opakováním fyziologických a patofyziologických faktů – ale přesto není jen pouhou praktickou „kuchařkou“.

Ačkoliv jsou všichni editoři velmi zkušení, přesto k napsání některých kapitol přizvali šest dalších spoluautorů: klinickou biochemičku, dva pediátry, gynekologa-porodníka, endokrinologa a farmaceutku.

Vlastní obsah knihy je rozdělen do osmi samostatných kapitol. Úvod do klinické výživy (13 s.), Substráty umělé výživy (16 s.), Srovnání jednotlivých typů nutriční podpory (2 s.), Enterální výživa (7 s.), Parenterální výživa (9 s.), Komplikace umělé výživy (17 s.), Speciální enterální a parenterální výživa (44 s.) a Domácí enterální a parenterální výživa (7 s.). Seznam literatury, Seznam zkratk a Rejstřík přiměřeného rozsahu tuto útlou knihu uzavírají. Odborný text je doprovázen 21 dvoubarevnými tabulkami a 6 obrázky, z nichž některé jsou barevné. Literatura je stručná, uvádí 36 odborných pramenů. Nenalezl jsem žádný pramen starší roku 2000, zato poslední je z roku 2014. Nechybějí ani citace českých titulů.

Již z názvů jednotlivých kapitol je zřejmé, že se kniha zabývá jak problematikou klinické výživy obecně (čtenář se dozví, co jsou malnutrice včetně té, nyní diskutované, nemocniční), jak se hodnotí stav výživy, co je nutriční screening, jaký je algoritmus nutriční podpory, kdo tvoří a jaké jsou úkoly nutričního týmu atd. Ve speciální části jsou probrány mj. substráty umělé výživy, velká pozornost (kapitola s největším rozsahem) je věnována speciální enterální a parenterální výživě, jejím indikacím i jejím komplikacím. Na základě dlouholeté zkušenosti mohli autoři kvalifikovaně napsat také kapitolu o domácí enterální a parenterální výživě. Kapitoly jsou psány úsporným způsobem, vesměs dobrou češtinou, proto se také text dobře čte.

Komu knihu doporučit? Jistě by nebylo chybou, kdybych napsal, že „knihu by si měli přečíst všichni lékaři, protože problematika výživy se dotýká nemocných všech medicínských oborů“. Nebo cíleněji: „S knihou by se měli určitě seznámit všichni nemocniční lékaři, protože na všech specializovaných odděleních jsou hospitalizováni nemocní, u nichž problematika jak doplňkové, tak úplné výživy je velmi často velmi aktuální.“ Ale já bych si přál, aby si tuto útlou knížku přečetli především ti, kteří ještě nikdy žádnou výživu – enterální i parenterální – jak v nemocnici, tak u nemocných v domácí péči – neindikovali.

Určitě by si nejen doplnili chybějící informace, ale měli by z toho prospěch jak oni, tak i jejich nemocní.

prof. MUDr. Jan Petrášek, DrSc.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN

Hulín I., Ostatníková D. a kol. O vědeckom bádání v medicíne

AEPress, s.r.o. 2014, 240 s.

Dostalo se mi cti zhodnotit knihu renomovaných slovenských autorů, kteří předkládají čtenářům komplex rukopisů, v nichž uvádějí v jednotlivých kapitolách své zkušenosti z vědecké práce a taktně radí jak vědecky bádát a jak výsledky bádání využít. Drží se přitom zásady převzít, přidat a předat.

Autoři převzali své vědecko-výzkumné poznatky z dlouhodobých bohatých zkušeností slovenských a českých badatelů v biomedicině, přidávají svoje poznatky, které jsou jedinečným podnětem k práci budoucích pracovníků ve výzkumu. Kniha je určena nejen studentům, ale i pracovníkům

v biomedicínské oblasti, kteří ocení rady jak využít znalosti z evidence-based medicine, ale i ze zkušeností autorů.

Hned v úvodu se I. Hulín zamýšlí nad úrovní národní vědy s cílem udržet stav na špičkové světové úrovni. I zde podtrhuje odborné znalosti i zkušenost a intelektuální výkon. Ke knize přistupuje nikoliv s jakýmsi itinerářem badatelského postupu, nýbrž z hlediska praktické využitelné „filozofie vědeckého bádání“.

Spoluautorka D. Ostatníková poukazuje na důležitost vědecké práce v „akcelerované současnosti“, která nutí k vysoké intenzitě vědeckého bádání. Vědecký přístup ke klinické

vědecké práci vyžaduje lékařovu kreativitu a medicínskou inteligenci a zkušenost.

Vědecké bádání a experimentální věda mají dlouhou minulost. Slavní řeční filozofové se shodli na tom, že poznatky je obecně možné získat studiem příčin a následků. První Akademie byla založena v Římě v roce 1603 a zakrátko se jejím členem stal Galileo Galilei. Mezníkem v medicíně se staly studie Claude Bernardovy, který roku 1865 vydal v Paříži „Úvod do studia experimentální medicíny“.

Za největší objevy se udělují od roku 1901 Nobelovy ceny. Autorka právem zdůrazňuje, že mentální činnost potřebuje příznivý „časoprostor“ a jistý druh komfortu, nadšení a radost z tvorby. V akceleroované současnosti je preferována technologie. Věda však neznamená pouze získávání informací pomocí techniky, nýbrž i jejich začlenění do všeobecného poznání, tedy komplexnost a hlubší poznávání podstaty věcí.

„Současný svět je přeplněn výzvami, návody, doporučeními a radami nejrůznějšího druhu. To je možná příčinou, proč se lidé chovají, jako by hledali návod na úspěch, štěstí a na překonávání překážek či splnění úloh a povinností.“ Autorka upozorňuje na vliv ekonomiky: „Medicínsky vzdělaný člověk, když už nechce bojovat, tak by měl alespoň vzdorovat ekonomické přesile.“ Hulín dodává, že celý globální svět je v krizi nejen ekonomické, nýbrž hlavně morální. Přestali jsme si vážit tradičních hodnot, jako jsou čest a pravda. Ve vědě to někdy může vést k poklesu chuti zachovávat kontrolu kvality. Stále více se uplatňuje zákon publikovat a mít ohlas na publikované výsledky (publish or perish). Nemělo by platit ono ironizující „never repeat a successful experiment“ (ADC Care, University of Leeds).

Autor se zamýšlí nad vlivem determinant zdraví v souvislosti s biomedicínským výzkumem (tedy nad vlivem vnitřních a zevních faktorů ovlivňujících zdraví). Zvláštní stať je věnována medicínskému popromočnímu a celoživotnímu vzdělávání a hledání nejhodnějšího forem, které se liší od tradiční výuky.

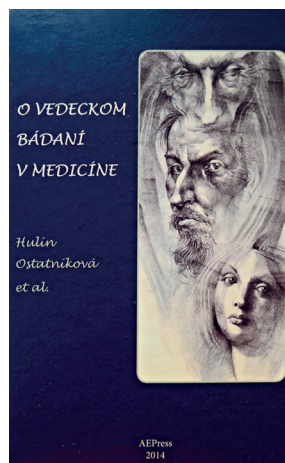
Velmi poučná je i stať rozhovorů mezi oběma autory, kde velmi zasvěceně hovoří o medicínském vzdělávání. Je ukázkou vysoce intelektuální debaty, která zaujme studenta i lékaře. „Vzdělání je atributem vzdělaných, moudrých a učených.“

V dalších státech se autoři podrobněji věnují univerzitnímu vzdělání, doktorandskému studiu, vědě, výzkumu a pozorování, výběru vědeckého problému, vědeckému bádání a zkušenosti, experimentu a experimentátorovi a smyslu vědeckého bádání. Stať obou autorů jsou mimořádně zajímavé a najdou nepochybně odezvu u všech, kteří se chtějí věnovat badatelskému úsilí.

Téma výzkumu musí být dobře zvoleno s jasným cílem a musí být realizovatelné. Náročná je i úloha školitele. Medicínský výzkum musí mít i eticky přijatelnou náplň a formu.

Diplomanti nebo frekventanti doktorandského studia by měli věnovat patřičnou pozornost diplomové a doktorské dizertační práci. Jsou odrazem kreativity autorů. Také plán práce musí být zvolen co nejpečlivěji.

V kapitole o vztazích mezi vědeckým bádáním a zkušeností se autoři zamýšlejí nad aktuálními technickými možnostmi medicíny založené na důkazech i o významu zkušeností. Vzdělaný lékař konfrontuje výsledky experimentální práce



se svojí či obecnou zkušeností, tj. s uvědoměným pozorováním. Goethe pravil, že zkušenost koriguje člověka ze dne na den. Ulpívání na nápadech, myšlenkách a představách může ovšem vést k neobjektivnímu pozorování. Naopak ale určitý stupeň pochybnosti musí být základem experimentu. Být pochybovačem ovšem neznamená být skeptikem. Skeptický přístup vyjadřuje nezdravý poměr mezi citem a rozumem.

Věda a vědecké bádání mají vlastní filozofii. Ta však bývá nezřídka opomíjena. Věda je souhrn vědomostí a poznatků, nabytých vědeckou prací. „Vědecký objev bývá klíčem k hlubokému poznání. Je to však univerzální klíč, kterým je možné otevřít bránu do nebe i do pekla. Nejmoudřejší by bylo zabývat se brzdícími poznatky, které neumožní použít klíč na otevření pekelné brány.“

Věda má mimořádnou roli v rozvoji lidské existence a poznání věcí. Je nádherná proto, že respektuje pouze autority, které dosáhly uznání výsledků ve vědě. „Proto asi tato skutečnost odrazuje politiky od vědy. Představitost vědců je také odlišná od představitosti umělců“ (Věda poučuje, umění potěší).

Věda není v rozporu s náboženstvím. Věda učí skromnosti vědce, ale současně ho nutí o všem pochybovat. Náboženství rovněž učí skromnosti, ale současně vyžaduje cítit vše, co je základem víry. Věda nemůže dokázat, že Bůh neexistuje. Nemůže ale ani dokázat, že existuje. Proto je možné zabývat se vědou a současně věřit v Boha. Všechna náboženství zdůrazňují zásady etiky, lásky, bratrstva a pokory ducha.

Věda je objevování nepoznaného. Respektujeme i jiné pohledy i to, že život i mimo vědu může být naplněn ideály a krásou. Potud tedy stručně úvodní stať prof. MUDr. Ivana Hulína, DrSc. a prof. MUDr. Daniely Ostatníkové, PhD.

Dalších osm spoluautorů se zabývá specifickými problémy vědecké práce: J. Štefanovič: Vědecký problém a jeho řešení; P. Langer: Cíle a způsoby vědeckého bádání, Psaní vědecké práce; J. Hájek: Od pozorování k experimentu, Etika ve vědecké práci; R.T. Niederland: Věda, medicína a klinické sledování; I. Hulín: O přípravě vědeckého textu, Vědecká publikace, Vědecká společnost zítřka; M. Kouřilová, I. Hulín: Abstrakt – proč a jak ho psát; I. Hulín, R. Surovčíaková: Obrazová dokumentace; H. Bernadičová, D. Ostatníková, I. Hulín: Bratislavské lékařské listy – história; H. Bernadičová: Komunikace s redakcí odborného časopisu a R. Mezencev: Budoucnost vědy

V závěrečné kapitole nazvané „Šťastnou cestu odvážným a statečným“ se I. Hulín zamýšlí s nadhledem nad posláním medicíny, nad vědou a nad lékařským povoláním. To vyžaduje nejen odborné znalosti, ale i zkušenosti i umění, kultivovanost, důstojnost.

Medicína a lékaři stáli v každé době na piedestalu hodnot lidských vlastností. Byli pýchou a chloubou všeho, co napomáhalo udržet lidskou pospolitost a vzájemnou úctu, v níž neplatí homo homini lupus.

Knihy o 238 stranách je ukázkou promyšlených statí z odborných i z vlastních zkušeností i umu autorů i spoluautorů. Jde o jedinečné dílo nejen slovenské, nýbrž i světové literatury s hloubkou srozumitelných filozofických úvah. Autorům i spoluautorům srdečně gratuluji. Vřele doporučuji si knihu přečíst v krásné slovenštině.

prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.

DANIEL NATHANS

(1928–1999)

V roce 1978 získali Nobelovu cenu za fyziologii nebo medicínu Švýcar Werner Arber a Američané Daniel Nathans a Hamilton Othanel Smith – tři molekulární biologové, kteří se zasloužili o poznání restričních enzymů.



Někdy na počátku 20. století se v Americe potkali Sára Levitanová a Samuel Nathans, dva mladí židé z Ruska. V roce 1910 uzavřeli ve Filadelfii sňatek, usadili se ve Wilmingtonu ve státě Delaware, otevřeli si tam obchůdek s levným zbožím a měli spolu devět dětí. Nejmladší Daniel přišel na svět 30. října 1928 a do prvních narozenin mu chybělo 5 dní, když „černý pátek na newyorské burze“ ohlásil velkou hospodářskou krizi, která otcův podnik zruinovala a rodinu uvrhla do bídy. V domku s dřevou střechou pak Nathansovi strádali zimou a hladem, na překonávání těžkých časů se však podle svých sil podílel každý člen rodiny – i Daniel od 10 let drobnými výtěžky za různé práce o nedělích a prázdninách, ale i ve všední dny po návratu ze školy.

Učil se dobře. Později následoval své bratry a sestry na Delawarskou univerzitu, v blízkém Newarku studovat chemii, filozofii a literaturu s vědomím, že on je poslední nadějí na splnění snu otce Samuela mít v rodině lékaře. V Newarku, kam z rodného města denně dojížděl autostopem, dokončil v roce 1950 bakalářské studium chemie a vstoupil na Washingtonovu univerzitu ve městě Saint Louis ve státě Missouri, odkud se chtěl domů vrátit jako praktický lékař. Prázdninová práce u farmakologa Olivera Lowryho v létě 1951 však toto předsevzetí zvklala. Daniel Nathans dostudoval v roce 1954 medicínu s představou, že ve své kariéře spojí povolání lékaře, učitele i výzkumníka.

Tak viděl svou budoucnost i po ročním studijním pobytu u proslulého klinika Roberta Loeba v Presbyteriánské nemocnici Kolumbijské univerzity a po následujících 2 letech v Národním onkologickém ústavu v marylandské Bethesdě, kde vedle péče o nemocné zkoumal proteosyntézu v buňkách myšního plazmocyтому. V Bethesdě také počátkem roku 1956 poznal právničku Joanne Gombergovou, hned 4. března se oženil a zakrátko byl otcem tří synů, z nichž Eli vystuduje práva a skončí jako historik na Univerzitě Johnse Hopkinse, Benjamin se stane profesorem evropských dějin na Pennsylvánské univerzitě a Jeremy molekulárním biologem a neurovědcem na Hopkinsově univerzitě.

Ještě další 2 roky u Roberta Loeba potřeboval Daniel Nathans ke konečnému rozhodnutí, než v roce 1959 v laboratoři laureáta Nobelovy ceny za objev koenzymu A Fritze Lipmanna v newyorském Rockefellerově ústavu vykročil na cestu badatele v základním výzkumu. Z postgraduálního studia brzy zběhl, aby se mohl věnovat mechanismu syntézy bílkovin v buňkách plazmocyтому a později v jednodušším systému bakterie *Escherichia coli*, odkud s Lipmannem poprvé **purifikoval „elongační faktory“ připojování aminokyseliny do peptidových řetězců** (Transfer of Amino Acids

from Aminoacyl-sRNA to Protein on Ribosomes of *E. coli*. Proc Natl Acad Sci USA 1961; 47: 497–504; s Lipmannem). Ve spolupráci s objevitelem genetické transdukce Nortonem Zinderem **prokázal, že RNA kolifágů skupiny f2 účinkuje v extraktech z *E. coli* jako polygenní messenger řídicí syntézu bílkoviny obalu fága** (Biosynthesis of the Coat Protein of Coliphage f2 by *E. coli* extracts. Proc Natl Acad Sci USA 1962; 48: 1424–1431; s Notaním, Schwartzem a Zinderem).

V roce 1962 mu jeho bývalý saintlouiský učitel a nyní přednosta mikrobiologického ústavu na baltimorské Univerzitě Johnse Hopkinse William Barry Wood junior nabídl vedení genetického oddělení. Nathans nabídku přijal. V pokračování newyorského výzkumu **prokázal inhibiči syntézy bílkovin a předčasné ukončení fágové translace začleněním antibiotika puromycinu do rostoucího polypeptidového řetězce** (Puromycin Inhibition of Protein Synthesis: Incorporation of Puromycin into Peptide Chains. Proc Natl Acad Sci USA 1964; 51: 585–592), **prokázal, že RNA kolifágů skupiny f2 působí v extraktech z *E. coli* jako polygenní messenger řídicí syntézu RNA syntetázy**, druhé ze tří známých fágových bílkovin (Cell-Free Protein Synthesis Directed by Coliphage MS2 RNA: Sequential Synthesis of Specific Phage Proteins. Biochem Biophys Res Comm 1967; 28: 587–597; s Eggenovou a Oeschgerem), dále **prokázal specifickou messengerovou aktivitu fragmentů fágové RNA in vitro** (Coliphage MS2 Containing 5-Fluorouracil, II. RNA-Deficient Particles Formed in the Presence of 5-Fluorouracil. J Mol Biol 1967; 28: 95; se Shimurou a Mosesem) a konečně v pokusech s *in vitro* translací fragmentů RNA bakteriofága MS2 extrahovaných z RNA-deficientních částic po kultivaci MS2 v přítomnosti 5-fluorouracilu **prokázal, že fragmenty fluorouracil-RNA řídí syntézu bílkoviny fágového obalu**, nikoliv RNA syntetázy (Fragments of MS2 RNA as Messengers for Specific Bacteriophage Proteins: Fragments from Fluorouracil-Containing Particles. J Mol Biol 1968; 38: 453–455; se Shimurou a Kaizerem).

Po odchodu dvou virologů z ústavu na sklonku šedesátých let 20. století požádal přednosta Wood svého bývalého studenta, od roku 1965 mimořádného a od roku 1967 řádného profesora a nositele Waksmanovy ceny, aby převzal přednášky o živočišných virech. V přípravách na tento úkol se Nathans ponořil do problematiky onkovirů, shledal je výtečnými modely genetických mechanismů v buňkách jimi infikovaných a rozhodl se zaměřit na ně svůj výzkum. Vybral si opičí virus SV40, jeden z nejjednodušších živočišných virů transformujících kultivované buňky k onkogenicitě, a po celou první polovinu roku 1969 se s ním seznamoval ve Weizmannově vědeckém ústavu v izraelském městě Rechovot.

Jednoho dne mu kolega Hamilton Smith v dopise z Baltimoru popsal svůj objev enzymu, jímž bakterie *Haemophilus influenzae* degraduje DNA jiných buněk, a zmínil předpoklad, že enzym štěpí DNA ve specifických místech. Nathans chápal význam štěpení pro mapování struktury DNA. Když se vrátil do Ameriky se značkovanou DNA viru SV40, zkušel se studentem Stuartem Adlerem tuto DNA ště-

pit všemi známými restričními enzymy a začal s enzymem E. coli B, ten však DNA neštěpil ve specifických místech.

Smith a jeho „postdoc“ Thomas Kelly mezitím už věděli, že restriční enzym bakterie *Haemophilus influenzae* štěpí DNA pouze ve specifických místech sestávajících z krátkých definovaných nukleotidových sekvencí. Význam specifických fragmentů pro výzkum však nedocenili a po uveřejnění svého objevu v roce 1970 přešli od restričních enzymů k jinému tématu. Opuštěné látky se tehdy chopil Nathans a se studentkou Kathleen Dannaovou v sérii pokusů **prokázal, že restriční endonukleáza bakterie *Haemophilus influenzae* štěpí DNA viru SV40 v deseti specifických místech na jedenáct specifických fragmentů** rozlišitelných elektroforézou na polyakrylamidovém gelu (Specific Cleavage of Simian Virus 40 DNA by Restriction Endonuclease of *Hemophilus influenzae*. Proc Natl Acad Sci USA 1971; 68: 2913–2917; s Dannaovou).

V roce 1972 převzal po Woodovi vedení ústavu. S Dannaovou mapoval místa transkripce a genetické variace v genomu SV40 se závěrem, že replikace DNA SV40 postupuje od specifického místa dvousměrně asi do poloviny molekuly (Bidirectional Replication of Simian Virus 40 DNA. Proc Natl Acad Sci USA 1972; 69: 3097–3102; s Dannaovou). S Kathleen Dannaovou a Georgem Sackem **vytvořil první mapu štěpení virové DNA** (Studies of Simian Virus 40 DNA. VII. A Cleavage Map of SV40 Genome. J Mol Biol 1973; 78: 363–376; s Dannaovou a Sackem). Sestavil transkripční mapu genomu SV40 v transformovaných buněčných liniích (A Transcriptional Map of SV40 Genome in Transformed Cell Lines. Virology 1975; 63: 263–272; s Hourym, Martinem a Leeovou). V roce 1976 dostal Cenu Národní akademie věd.

Nobelovou cenou za fyziologii nebo medicínu byli v roce 1978 „za svůj **objev restričních enzymů a jejich uplatnění v otázkách molekulární genetiky**“ poctěni Werner Arber z Basilejské univerzity a molekulární biologové Daniel Nathans a Hamilton Smith z Univerzity Johnse Hopkinse – Arber za objev restričních enzymů při analýze hostitelem řízené modifikace a za předpověď jejich vazby na periodické stavební prvky DNA fága k obraně buňky proti cizím genům, Smith za ověření Arberovy hypotézy purifikovaným bakteriálním restričním enzymem a za průkaz, že tento enzym štěpí DNA uprostřed určité symetrické sekvence a různé restriční enzymy rozpoznávají různé sekvence, a Nathans za průkopnické uplatňování restričních enzymů v genetice, za konstrukci první genetické mapy štěpením DNA opičího viru SV40 restričními enzymy a za vypracování příslušné metodologie pro podrobné mapování. Dne 8. prosince 1978 měl Nathans ve Stockholmu nobelovskou přednášku (Restriction Endonucleases, Simian Virus 40, and the New Genetics. Science 1979; 206: 903–909) a 10. prosince 1978 řekl profesor Peter Reichard z Karolinského lékařsko-chirurgického institutu v prezentačním projevu, že genetika zrozená před více než 100 lety v pokusech Gregora Mendela a dospěví k poznání úlohy DNA v genetické informaci vstoupila díky objevům trojice laureátů do nové éry.

V roce 1979 byl Nathans zvolen do Národní akademie věd. Pokračoval ve studiu genomu SV40 s užitím restričních enzymů k tvorbě mutantních forem viru se zničenými úseky DNA, zaváděných opět do hostitelských buněk (Mutational Analysis of the Simian Virus 40 Replicon:

Pseudorevertants of Mutants with a Defective Replication Origin. Proc Natl Acad Sci USA 1979; 76: 6128–6131; se Shortlem a Margolskeem. – Isolation of Mutants of an Animal Virus in Bacteria. Science 1980; 209: 1392–1396; s Pedenem, Pipasem a Pearson-Whiteovou. – Regulatory Mutants of Simian Virus 40: Effect of Mutations at a T Antigen Binding Site on DNA Replication and Expression of Viral Genes. J Mol Biol 1982; 156: 531–548; s DiMaiem). Jeho pracoviště neslo od akademického roku 1981/1982 název Ústav molekulární biologie a genetiky. V roce 1982 byl jmenován profesorem molekulární biologie a genetiky Hopkinsovy univerzity.

V následujících letech studoval účinky růstových faktorů na reprodukci v kulturách myších buněk (Growth-Related Changes in Specific mRNAs of Cultured Mouse Cells. Proc Natl Acad Sci USA 1983; 80: 4271–4275; s Linzerem). Izoloval a charakterizoval některé z prvních buněčných genů aktivovaných při stimulaci růstu a dělení buněk (A Naturally Occurring Truncated Form of FosB That Inhibits Fos/Jun Transcriptional Activity. Cell 1991; 64: 751–759; s Nakabeppuem). V roce 1993 dostal Národní medaili za vědu. V akademickém roce 1995/96 působil jako prozatímní prezident Univerzity Johnse Hopkinse, načež se hned vrátil ke svému výzkumu a pokračoval v něm i poté, co v roce 1997 onemocněl akutní myelogenní leukémií. V lednu 1999 zřídila baltimorská univerzita McKusick-Nathansův ústav genetického lékařství, nazvaný po něm i po dalším průkopníku oboru. Profesor Daniel Nathans zemřel 16. listopadu 1999. Jedna ze čtyř kolejí baltimorské lékařské fakulty nese jeho jméno.

Literatura

1. **Altman LK.** Daniel Nathans, 71, Pioneer in DNA Research. New York Times Nov 18, 1999.
2. **Brownlee C.** Danna and Nathans: Restriction Enzymes and the Boon to Modern Molecular Biology. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102(17): 5909.
3. **Danna KJ.** Daniel Nathans 30 October 1928 – 16 November 1999. Proc Am Phil Soc 2010; 154(3): 337–354.
4. **DiMaio D.** Daniel Nathans: October 30, 1928 – November 16, 1999. A Biographical Memoir. Biogr Mem Natl Acad Sci 2001; 79: 262–279.
5. **Magill FN. (ed.)** The Nobel Prize Winners. Pasadena – Englewood Cliffs: Salem Press 1991; 3: 1305–1312.
6. **Pray L.** Restriction Enzymes. Nature Education 2008; 1(1): 38.
7. **Raju TN.** The Nobel Chronicles. 1978: Werner Arber (b 1929); Hamilton O Smith (b 1931); Daniel Nathans (b 1928). Lancet Oct 1999; 354(9189): 1567.
8. **Shampo MA, Kyle RA.** Daniel Nathans – Geneticist and Microbiologist Wins Nobel Prize. Mayo Clin Proc 1996; 71(4): 360.
9. **Sodomka L, Sodomková Magd., Sodomková Mark.** Kronika Nobelových cen. Praha: Euromedia Group k. s. – Knižní klub 2004; 357–358.
10. **Wasson T. (ed.)** Nobel Prize Winners. New York: The H. W. Wilson Company 1987; 755–757.

MUDr. Pavel Čech

Kabinet dějin lékařství 3. LF UK
Ruská 87, 100 00 Praha 10
e-mail: pavel.cech@lf3.cuni.cz