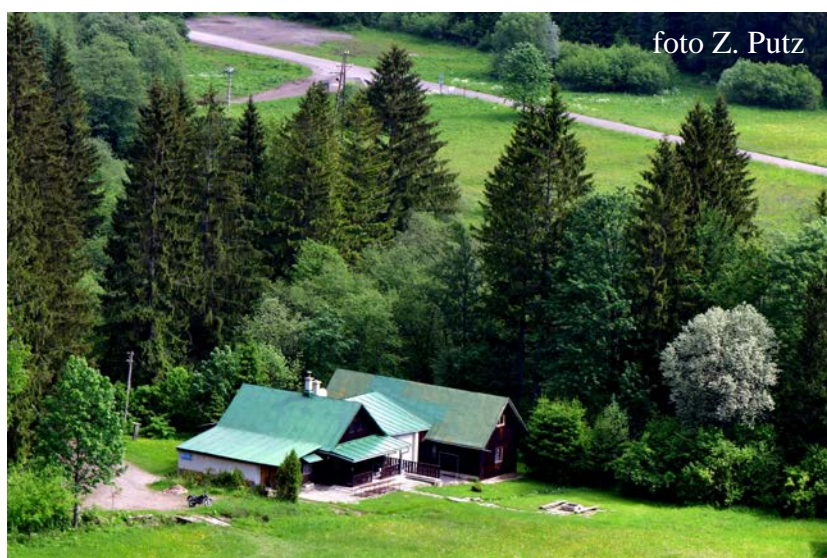




Šilinkův nadační fond
pod záštitou Endokrinologického ústavu v Praze
a Ústavu chemie přírodních látek, VŠCHT Praha
a ve spolupráci s TJ Havran
pořádá tradiční mezinárodní XXXVII. konferenci a symposion „Imunoanalýza 2023“.



IMUNOANALÝZA

12. 6. – 16. 6. 2023

Lubochňa – Vyšné Krátké – Chata Lúčka

Sborník abstraktů

Radmila Řápková, Michal Jurášek, Pavel Drašar
redaktoři



Programový výbor:
 Prof. RNDr. Richard Hampl, DrSc.
 Prof. RNDr. Pavel Drašar, DSc.
 RNDr. Marie Bičíková



Organizační výbor
 RNDr. Marie Bičíková
 RNDr. Zdeněk Putz, CSc.
 Mgr. Ludmila Máčová, Ph.D.



Program konference

Lubochňa - Program							
		předseda	přednášející				
pondělí	12.VI	Lapčík	Putz	Máčová	Karlíková	Kalvachová	Kabátová
úterý	13.VI	Bičíková	Jurášek	Drašar	Marešová	Vítků	Huml
středa	14.VI	Třiskala	Bičíková	Hill	Bešťák	Varausová	Lapčík
čtvrtek	15.VI	Hill	Velíková	Matucha	Včelák	Janšáková	
pátek	16.VI		volná diskuse v kolokviích				



MOŽNOSTI STANOVENÍ MASTNÝCH KYSELIN**JIŘÍ BEŠŤÁK**

*Endokrinologický ústav, Národní 8, 116 94 Praha 1
jbestak@endo.cz*

Volné mastné kyseliny (FFA) je možné stanovit jako celek a to titračně, kolorimetricky nebo enzymaticky. Normální rozsah pro FFA je 200 – 700 $\mu\text{mol/l}$. Pro stanovení individuálních FFA se používá jak plynová (GC) tak i kapalinová chromatografie (HPLC). V GC mohou být stanoveny přímo, ale častěji ve formě methylesterů (FAME). V HPLC častěji ve volné formě nebo jako jiné deriváty dle detekce (fluorescence). Naše metoda je rozšířením metodiky pro GC založené na derivatizaci pomocí alkyl chlorformiátů¹, kde navíc zpracováváme i FA vázané v lipidech a převádíme na FAME reesterifikací pomocí methanolátu sodného.

Podpořeno MZ ČR – RVO (Endokrinologický ústav – EÚ, 00023761.)

LITERATURA

1. Hušek P., Šimek P., Tvrzická E.: *Anal. Chim. Acta* 465, 433 (2002).

MENOPAUAZA - PŘÍSTUPY K LÉČBĚ**MARIE BIČÍKOVÁ**

*Endokrinologický ústav, Národní 8, 116 94 Praha 1
mbicikova@endo.cz*

Menopauza se projevuje nejčastěji ve vysoce produktivním věku mezi 45.-55. rokem života, ale bohužel se vyskytuje i u žen mladších - ve třicátých letech života. S nárůstem potřeby soběstačnosti žen a s růstem ekonomických problémů existují nejen zdravotní, ale i ekonomické důvody pro investici do péče o menopauzu i postmenopauzu, která tvoří 1/3 života ženy.

Menopauza je spojena s vyhasínáním funkce gonadální a tím i se zvyšujícími se hladinami gonadotropinů (LH, FSH). Rozvoj příznaků a poruch, které lze dle časového nástupu možno rozdělit na:

1. akutní (vasomotorický) syndrom – návaly horka, podrážděnost, nespavost, úzkost
2. subakutní (organický, uro-genitální) syndrom atrofie, inkontinence, změny mléčné žlázy
3. chronický (metabolický) estrogendeficitní syndrom – metabolické změny postihující kost, kardiovaskulární systém a CNS

Léčba:

1) Hormonální terapie (HT) je jedním z nejefektivnějších přístupů léčby menopauzy a to jak vasomotorických, tak syndromů nedostatku estrogenů (osteoporóza, křehkost zlomenin, kardiovaskulární poruchy,

poruchy paměti, prudké změny nálad a celkový sklon k různým a častým onemocněním). Výsledky studií organizovaných WHI (Women Health Initiative) v letech 1990–2002, 2004 vedly k dlouho trvající nedůvěře a obavám léčbou HT. Důvodem negativních výsledků byl nekontrolovaný výběr probandek. Jednalo se o ženy ve věku 50–79 let, s četnými komorbidity, s různým nástupem menopauzy. Během následujících 10 let WHI dospěla k jednoznačným závěrům: Negativní nálezy byly jednoznačně v závislosti na zvyšujícím se věku.

HT je doporučena pro ženy do 59 let, nebo 10 let po menopauze, U žen bez uteru je doporučena nízkodávková léčba estradiolem. Ženám se zachovalou dělohou může být podáván estrogen jen v kombinaci s progestiny, pokud nemají v osobní či rodinné anamnéze sklon k tromboembolii.

U žen s předčasnou menopauzou lze zavedením HT zmírnit hypoestrogenismus i symptomy které ho provázejí. HT je doporučované alespoň do průměrného věku nástupu normální menopauzy. U žen s předčasnou menopauzou z důvodu ovarektomie je u substituční terapie nutný přídavek androgenu (testosteronu). S dlouhodobým podáváním androgenového přídávku je doposud málo zkušeností a je třeba zvláštní opatrnosti. Kontraindikace testosteronového přídávku je karcinomu prsu, dělohy, u kardiovaskulárních potíží a u onemocnění jater.

2) Fytoestrogeny jsou látky rostlinného původu, jejichž metabolity mají schopnost vyvolat účinky typické pro endogenní estrogény. Medicína se o fytoestrogeny začala zajímat v osmdesátých letech dvacátého století v souvislosti s provedením několika epidemiologických studií.

Nejaktivnějšími fytoestrogeny jsou isoflavonoidy, především daidzein a genistein, přírodní látky vyskytující se hlavně v luštěninách. Isoflavonoidy mají potenciál redukovat klimakterické obtíže, snižují kardiovaskulární riziko, mají pozitivní vliv na kostní denzitu a pravděpodobně také kanceroprotektivní efekt. Bohatými zdroji isoflavonoidů jsou např. sója, červený jetel, ploštičník. Extrakty těchto rostlin jsou na trhu již více než 15 let. Tyto potravní doplňky jsou doporučovány jako vhodná alternativa ke klasické HT.

Nehormonální substituční terapie založená na fytoestrogenech může nahrazovat účinek estrogeních hormonů bez vzrůstajícího rizika trombembolické choroby a výskytu karcinomu prsu a endometria. Účinek nehormonální alternativy na redukci klimakterických symptomů je nižší než u HRT a je také podmíněn přítomností střevní mikroflóry, schopné produkce S-equolu. Naše studie prokázaly, že zhruba 43% patientek bylo producentkami S-equolu a jejich Kuppermanův index klesl proti placebo minimálně o 9 bodů.

3) NK3R antagonisté. Jedná se o nový způsob léčby v posledních 3-4 letech, kdy je zkoušena stimulace signalizace NKB-neurokinin 3 receptoru. Jako nežádoucí účinek se objevily zvýšené jaterní transaminasy. Většina studií to považuje za příznak přechodný, ale zkoušky a vylepšování těchto přípravků stále probíhá. Využívají se především ke snížení návalů.

4) Vitamín D. Substituce vitamínem D je doporučována jako nenákladná, bezriziková a žádaná terapie. Hladina 7-dehydrocholesterolu v podkoží, a tím i tvorba vitamínu D od 50 let věku klesá. Od 60 let věku se vitamín D takřka netvoří.

Většina populace trpí nedostatkem tohoto vitamínu. U žen má klesající hladina estradiolu spolu s nedostatkem vitamínu D velmi negativní vliv na kost, vede ke snížení imunity, ke zvýšení krevního tlaku, ke zvýšené tvorbě homocysteinu. V naší laboratoři v současné době probíhá studie, ve které je menopauzálním ženám doporučován vitamín D spolu s pravidelným pohybem na čerstvém vzduchu. Měří se hladina kalcidiolu před zahájením studie a po přibližně tříměsíčním užívání vitamínu D.

Práce je podpořena MZ ČR RVO (Endokrinologický ústav – EÚ, 00023761).

LITERATURA

1. Abdi F., Ozgoli G., Rahnamaie F. S.: *Obstet. Gynecol. Sci.* 62, 73 (2019).
2. Gurney E.P., Nachtigall M. J., Nachtigall L. E., Naftolin F.: *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 142, 4 (2014).
3. Flores V. A., Pal L., Manson J. E.: *Endocr. Rev.* 42, 720 (2021).
4. Bicíková V., Sosvorová L., Bradác O., Pán M., Bicíková M.: *Ceska Gynecol.* 77, 10 (2012).
3. Feeney K. (ed.): *Soma's Third Filter: New Findings Supporting the Identification of Amanita muscaria as the Ancient Sacrament of the Vedas*, v knize: *Fly Agaric: A Compendium of History, Pharmacology, Mythology, and Exploration*, str. 51-62, Fly Agaric Press, Ellensburg, Washington 2020.
4. Walker S., Brightmore G.: *Educ. Chem. (London, U. K.)* 47, 49 (2010).
5. Schmiedeberg O., Harnack E.: *Chem. Zentralbl.* 1876, 554.
6. ChatGPT (ver. 4): <https://chat.openai.com/?model=gpt-4>, dotaz učiněn 14. 3. 2023.

ENZYME ABERRATIONS IN THE STEROIDOME OF SCHIZOPHRENICS

MARTIN HILL, MARTA VELÍKOVÁ, FILIP ŠPANIEL, PETRA FÜRSTOVÁ, KAREL VALEŠ

^a*Institute of Endocrinology, Národní 8, 11694 Praha 1;*

^b*National Institute of Mental Health, Topolova 748, 250 67 Klecany
mhill@endo.cz*

Schizophrenia is associated with numerous abnormalities, including imbalances in all hormonal axes, among which steroids play a major role. Steroidomics studies therefore represent a promising tool for early diagnosis and appropriate treatment of schizophrenia. A group of 51 adult male schizophrenics aged 17 to 49 years were selected to investigate enzyme aberrations and the results of the circulating steroidome and other biochemical, anthropological and clinical parameters were compared with a group of 16 healthy controls aged 20 to 39 years. Both groups were tested in two phases with approximately one-year interval between the two visits. In the first step, a mixed model ANOVA including between subject factors Schizophrenia and Age group and within-subject factor Stage was used and Schizophrenia × Stage interaction was also examined. The relationships between steroids and schizophrenia were also simultaneously examined using multivariate regression with dimensionality reduction (Orthogonal Projection to Latent Structure, OPLS) to account for severe multicollinearity.

A total of 85 analytes were monitored, including both free and conjugated steroids. Of the steroids studied, 10 correlated positively with schizophrenia, while 32 correlated negatively. Therefore, there was a significant trend towards lower steroid levels in patients with schizophrenia ($p < 0.001$).

One year of treatment had no substantial effect on the steroidome. The level of a single steroid increased after treatment, while the levels of 8 steroids decreased and there was only borderline tendency for steroid levels to decrease after treatment ($p < 0.05$). This shows that steroidomic alterations in schizophrenics are weakly treatment-dependent and primarily related to the presence of schizophrenia.

Besides steroids, the product to precursor ratios (PPR) in the metabolic pathways of steroidogenesis were also monitored. For PPRs reflecting the summary CYP17A1 activity in both the hydroxylase and lyase steps, there was

MUCHOMŮRKA VE SLUŽBÁCH ŠAMANŮ

PAVEL DRAŠAR, MICHAL JURÁŠEK

*Ústav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6
drasarp@vscht.cz*

Od nepaměti lidé hledali v přírodě cokoliv, co by je přiblížilo k bohům, božstvům a nadpřirozenu¹. Jedním z takových prostředků byla a je muchomůrka červená *Amanita muscaria* var. *muscaria* (L.) Lam. (Amanitaceae), podle mnohých^{2,3}, se z kruhů ugrofinských šamanů znalost rozšířila mj. do védských, tibetských, budhistických a dalších obřadů, jako nápoj bohů, „božská sóma“. Nápoji, který vyvolává pocity božskosti (entheogen)⁴, který má silný psychotropní efekt s pocitem „nesmrtelnosti“, euforie a létání.

Výzkum obsahových látek muchomůrky červené zahájili už v roce 1869 Schmiedeberg a spolupracovníci a v roce 1875 publikovali strukturu a o rok později syntézu⁵ prvé izolované látky; získali jedovatou látku, která dostala později jméno muskarin. Dále pak muchomůrka obsahuje kyselinu ibotenovou, muscimol, muskazon a další látky.

Je důležité poznamenat, že konzumace muchomůrky může být nebezpečná a může vést k vážným zdravotním problémům. Mnoho jedinců po požití muchomůrky cítí nevolnost, zvracejí, trpí silnými bolestmi břicha a závratěmi. Dále může být nebezpečné podcenit účinky houby a podlehnout halucinacím, což může vést k rizikovému chování a úrazům⁶.

LITERATURA

1. Jurášek M., Opletal L., Drašar P.: *Chem. Listy* 117, v tisku (2023).
2. Šita F.: *Záhada božské sómy*, Kruh, Hradec Králové 1982.

a highly significant trend toward higher values in schizophrenics ($p < 0.001$), as of the 23 corresponding PPRs, 14 positively correlated with schizophrenia, with 4 in the key Δ^5 pathway, 1 in the Δ^4 pathway and 9 in the so-called "backdoor pathway". For the CYP17A1 lyase step, 11 of 16 PPRs were positively correlated with schizophrenia (2 in the Δ^4 pathway and 9 in the "backdoor pathway"), with a significant trend toward higher levels in schizophrenics ($p < 0.01$). The biological effects of individual steroids and the importance of PPRs for estimating steroidogenesis enzyme activity have been summarized in our recent studies¹⁻⁴.

Of the 4 PPRs reflecting HSD11B1 activity, 3 were positively correlated with schizophrenia (2 in the key Δ^5 pathway and 1 in the Δ^4 pathway), with no significant relationship with schizophrenia, but primarily due to the low power of the assay with a small number of PPRs. Since the competition of 7-hydroxy- and 7-oxo Δ^5 C19 steroids with cortisol for HSD11B1 as well as the antiglucocorticoid, immunostimulatory but at the same time immunoprotective effect (protection against autoimmunity) of these agents has been described and our present data also show a higher ratio of bioactive cortisol to inactive cortisone in schizophrenic patients, the involvement of 7-hydroxy, 7-oxo and 16 α -hydroxy Δ^5 C19 steroids in a compensatory mechanism against inflammation related to the pathophysiology of schizophrenia can be assumed. This hypothesis was also supported by a significant trend toward higher PPR values reflecting CYP7B1 and CYP3A4 enzyme activity in schizophrenics, with 5 of 8 PPRs positively correlated with schizophrenia ($p < 0.05$). In addition, these enzymes are known to be detoxifying, due to their relationship to pregnane X receptors, which regulate their activity. It is suggested that besides a competition for HSD11B1, the 7-hydroxy, 7-oxo and 16 α -hydroxy Δ^5 C19 steroids also degrade estrogenic precursors. Also, the further step of steroidogenesis appears to involve counterregulatory mechanisms against the undesired manifestations of schizophrenia. This is a significant trend toward lower PPR values reflecting CYP11B1 activity in schizophrenics, as this enzyme catalyses the conversion of the immediate cortisol precursor 11-deoxycortisol to bioactive cortisol, and thus the reduction in CYP11B1 activity may act in synergy with the anti-glucocorticoid effects of the aforementioned steroids.

Of the 15 PPRs reflecting the balance between the activities of AKR1C3, HSD17B3 on the one side, and HSD17B2 on the other, 1 PPR was positively correlated with schizophrenia, while 10 were inversely correlated, indicating a trend toward lower PPR values in schizophrenics ($p < 0.01$). The aldoketoreductase AKR1C3 is extremely active in adipose tissue whereby, among other things, it suppresses free radical formation and has significant anti-inflammatory effects. Reducing its activity in schizophrenics may therefore have undesirable effects.

Of the 32 PPRs reflecting the balance between SULT2A1 and STS, 12 correlated positively with schizophrenia and 1 correlated inversely, indicating a significant trend toward higher values in schizophrenia ($p < 0.01$). This may have a significant impact on the resulting GABAergic activity of 5 α / β -hydroxy-steroids, clearance of bioactive steroids, their precursors and metabolites, etc.

Grants and NU20-04-00389 and AZV NV18-01-00399 supported this study.

REFERENCES

1. Honců P., and 12 co-authors: *Int. J. Mol. Sci.* 20, 3687 (2019).
2. Hill M., Triskala Z., Honcu P., Krejci M., Kajzar J., Bicikova M., Ondrejikova L., Jandova D., Sterzl I.: *Physiol. Res.* 69, S255 (2020).
3. Ondřejiková L., and 13 co-authors: *Biomolecules* 11, 1746 (2021).
4. Vaňková M., and 12 co-authors: *Int. J. Mol. Sci.* 24, 8575 (2023).

IMUNOANALYTICKÝ SYSTÉM PRO STANOVENÍ BOLDENONU

LUKÁŠ HUML, ELENA PROKUDINA, OLDŘICH LAPČÍK, MICHAL JURÁŠEK

*Ústav chemie přírodních látek, Fakulta potravinářské a biochemické technologie, VŠCHT v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6
humllu@vscht.cz*

Boldenon je anabolický androgenní steroid, který byl původně uveden na trh pro potřeby veterinárního lékařství. I přesto, že je v dnešní době jeho využívání lidmi zakázané, je stále předmětem zájmu profesionálních i amatérských sportovců. A právě záchyty boldenonu při antidopingových kontrolách jsou jedním z důvodů pro vývoj detekčních systémů, které odhalí jeho přítomnost.

Proto jsme se rozhodli vyvinout enzymem značený imunoanalytický systém s použitím specifických polyklonálních protilátek z králíků. Pro formát nepřímé kompetitivní ELISA jsme využili dvou rozdílných biotinylovaných derivátů boldenonu k ukotvení antigenu na pevnou fázi. Konkrétně jde o boldenon-17 β -PEG4-biotin a boldenon-3-CMO-PEG3-biotin. Systém stále optimalizujeme pro měření v zájmových matricích, ale již teď dosahujeme IC50 v řádu nižších jednotek ng/ml.

VZTAH SPÁNKU, MELATONINU A VITAMÍNU D U JEDINCOV S PORUCHAMI AUTISTICKÉHO SPEKTRA

KATARÍNA JANŠÁKOVÁ^a, GABRIELA REPISKÁ^a, LUDMILA MÁČOVÁ^b, TOMÁŠ JASENOVEC^a, DANIELA OSTATNÍKOVÁ^a, KATARÍNA BABINSKÁ^a

*^aFyziologický ústav LF UK, Sasinkova 2, 813 72 Bratislava, Slovenská republika; ^bEndokrinnologický ústav, Oddělení steroidů a proteofaktorů, Národní 8, 116 94 Praha, Česká republika
jansakova.katarina@gmail.com*

Poruchy autistického spektra (PAS) predstavujú skupinu neurovinových porúch s doposiaľ nejasnou etiológiou. PAS sú často sprevádzané rôznymi komorbiditami, jednou z nich sú aj poruchy spánku, ktorých príčinou môže byť deficit melatonínu. Niektoré štúdie zamerané na jedincov s PAS však zaznamenali aj deficit vitamínu D. Melatonín a vitamín D, cholekalciferol, sú hormóny opačne závislé od množstva slnečného svetla, ktoré plnia mnoho spoločných funkcií, ako je napr. imunomodulácia, regulácia neurotransmiterov, antiproliferatívny či antioxidantný účinok, podieľajú sa na stavbe kostného tkaniva a pod¹. Zároveň viaceré štúdie poukázali na fakt, že vitamín D ovplyvňuje kvalitu spánku.

Populačný výskum ukázal, že samotná koncentrácia vitamínu D nemala súvis s dĺžkou spánku, avšak spoločne s nízkou expozíciou slnečnému svetlu, hodnota vitamínu D negatívne korelovala s dĺžkou spánku². Jedinci s PAS preukazujú repetitívne správanie, majú zaužívanú dennú rutinu a zároveň poruchy spánkového rytmu, čo môže vplyvať na tvorbu týchto hormónov. Navyše, vyberavé stravovacie návyky týchto jedincov môžu ovplyvniť tvorbu melatonínu, či príjem vitamínu D zo stravy, aj keď táto forma predstavuje minoritný zdroj pre organizmus.

Sledovanie koncentrácie týchto hormónov a faktorov na ne vplyvujúcich by mohli odhaliť mechanizmus ich vzájomného účinku.

Podporené grantami APVV-20-0070, APVV-20-0139 a VEGA 1/0068/21.

LITERATÚRA:

1. Máčová L., Bičíková M., Ostatníková D., Hill M., Stárka L.: *Physiol. Res.* 66 (Suppl. 3), S333 (2017).
2. Choi J. H., Lee B., Lee J., Kim Ch. H., Park B., Kim D. Y., Park D. Y.: *Sci. Rep.* 10, 4168 (2020).

KOLCHICIN NA INTRACELULÁRNÝCH MEMBRÁNÁCH?

MICHAL JURÁŠEK^a, EDUARDA DRÁBEROVÁ^b, JIŘÍ ŘEHULKA^c, SOŇA GURSKÁ^c, PAVEL POLISCHUK^c, PAVEL DRÁBER^b, PETR DŽUBÁK^c, PAVEL DRAŠAR^a

^aVysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6; ^bÚstav molekulové genetiky AVČR, v.v.i., Videňská 1083, 142 20 Praha 4; ^cÚstav molekulové a translační medicíny LF Univerzity Palackého, Hněvotínská 5, 779 00 Olomouc
michal.jurasek@vscht.cz

Kolchicin je lék používaný k léčbě závažných zánětlivých stavů. Přestože je znám mechanismus jeho působení na úrovni cytoskeletu, jeho subcelulární distribuce nebyla dosud řádně prostudována¹⁻³. Během prezentace představím první racionální přístup k posouzení intracelulární lokalizace a biologické aktivity tohoto alkaloidu. Dvanáct konjugátů kolchicinu se zeleně emitujícími barvivy BODIPY (CB) bylo analyzováno na cytotoxicitu, buněčný cyklus a polymeraci tubulinu. Nejúčinnější látky byly studovány fluorescenční mikroskopií. Ošetření buněk 10 μM roztokem konjugátů po dobu 15 hodin ukázalo různé účinky na organizaci mikrotubulů.

Zobrazování živých buněk odhalilo, že konjugáty rychle asociovaly s buněčnými membránami. Experimenty s dvojitým značením odhalily, že látka CB4, která byla nejúčinnější při inhibici polymerace tubulinu, se váže na endoplazmatické retikulum a mitochondrie. Experimenty *in silico* potvrdily vysokou potenci CB4 vázat se do kolchicinového místa na tubulinu.

LITERATURA

1. Clark J. I., Garland D.: *J. Cell Biol.* 76, 619 (1978).
2. Riva E. a 10 spoluautorů: *ChemPlusChem* 78, 222 (2013).
3. Arnold L. A., Ranaivo P., Guy R. K.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18, 5867 (2008).

BIOKINETIKA LÉKŮ A JEJÍ ÚSKALÍ

BOŽENA KALVACHOVÁ

*Endokrinologický ústav, Národní 8, 116 94 Praha 1
bkalvachova@centrum.cz*

Medicínské zamyšlení o cestách léků organismem. Jmenovitě o jejich absorpci, biotransformaci, předání informace cílovým buňkám, finální odpovědi na signál, následné degradaci a vyloučení. Práce se zabývá lékovými interakcemi nejčastěji konzumovaných léčiv na více úrovních. V zájmu jednotlivce je potřeba uvědomovat si také úlohu biologicky aktivních doplňků stravy. Z uvedených skutečností vyplývají také konkrétní doporučení k racionální farmakoterapii, kterým musí věnovat pozornost lékař, který ale většinou nemá dostatek informací. Je nutné, aby ve vlastním zájmu pacient dokonale informoval lékaře o všech užívaných lécích a doplácích stravy.

Podpořeno MZ ČR-RVO (Endokrinologický ústav – EÚ, 00023761).

STAV ZÁSOBENÍ ČESKÉ POPULACE VITAMINEM D A SUPLEMENTACE – NOVÁ DATA

MARIE KARLÍKOVÁ, ONDŘEJ TOPOLČAN, RADEK KUČERA, VÁCLAV ŠIMÁNEK

*Oddělení imunochemické diagnostiky, Fakultní nemocnice Plzeň, Edvarda Beneše 13, 305 99 Plzeň
karlikovam@fnplzen.cz*

Ačkoliv je stav vitamínu D v populaci žijící v zeměpisných šířkách okolo 50°, kam spadá i Česká republika, velmi diskutovaným tématem vzhledem k častému deficitu, je k dispozici jen velmi málo publikovaných dat populačních studií. Ve Fakultní nemocnici Plzeň proběhla v březnu 2023 akce pro veřejnost „Děčkový březen“, kdy měli příchozí možnost nechat si zdarma stanovit hladinu 25 OH vitamínu D v séru imunoanalytickou metodou; výslednou koncentraci obdrželi spolu s vyhodnocením a dalším lékařským doporučením. Obdobná akce proběhla v dubnu 2023 pro

zaměstnance FN Plzeň. Celkem jsme sesbírali údaje (hladinu vitamínu D a zda a jak suplementace) od 2000, respektive 800 probandů (populace, respektive zaměstnanci FN). Budou prezentovány výsledky analýzy těchto dat.

Tato studie byla podpořena Ministerstvem zdravotnictví ČR – institucionálním grantem (FN v Plzni, 00669806) a BBMRI-CZ: Síť biobank - univerzální platforma k výzkumu etiopatogeneze chorob CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_013/0001674.

OHLÉDNUTÍ ZA ÉROU VÝVOJE RIA METOD PRO STANOVENÍ STEROIDNÍCH HORMONŮ V ENDOKRINOLOGICKÉM ÚSTAVU PRAHA

OLDŘICH LAPČÍK^{a,b}, RICHARD HAMPL^b

^aÚstav chemie přírodních látek, Fakulta potravinářské a biochemické technologie, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 3, 166 28 Praha 6;
^bEndokrinologický ústav, Národní 8, 116 94 Praha 1
lapciko@vscht.cz

Na podzim roku 2022 se uzavřela bezmála padesátiletá éra vývoje a užívání vlastních RIA metod pro stanovení steroidních hormonů v Endokrinologickém ústavu.

První aplikace RIA metod na Oddělení steroidních hormonů vycházely z imunoreagencí poskytnutých partnerskými pracovišti v kombinaci s komerčně dostupnými 3H značenými steroidy. Kompletní vývoj vlastních metodik, od návrhu haptenu přes syntézu imunogenu, imunizaci, přípravu radioligandů značených ¹²⁵I až po sestavení a validaci metody, se datuje od poloviny sedmdesátých let. Na řešení dílčích etap vývoje RIA metodik se rozhodující měrou podíleli pracovníci Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR, kteří vypracovali postupy syntézy řady tzv. haptenu, derivátů steroidů nesoucích ve vhodné poloze karboxylovou skupinu, nezbytných jak pro přípravu imunogenů, tak i pro přípravu ¹²⁵I značených radioligandů. Imunizace pro přípravu protilátek zajišťoval po první dvě desetiletí Dr. Putz z Endokrinologického ústavu v Lubochni, jehož pracoviště se podílelo rovněž na validaci a klinickém využití řady vyvinutých metod. V devadesátých letech, po přijetí Zákona č. 246/1992 na ochranu zvířat proti týrání, byla agenda imunizací převedena na akreditované pracoviště Biotest Konárovice. Spektrum vyvinutých metod zahrnovalo všechny skupiny steroidních hormonů, včetně řady méně často stanovovaných metabolitů významných pro diferenciální diagnostiku metabolických poruch. Kromě toho bylo připraveno i několik metod umožňujících stanovení anabolických steroidů, které se na začátku osmdesátých let krátce uplatnily v dopingové kontrole a později také při klinických studiích využívajících AAS jako léčiva. RIA techniky byly využity i jako úvodní etapa při vývoji metod stanovení fytoestrogenů isoflavonového a lignanového typu, které byly na partnerském pracovišti prof. Hermana Adlercreutze z University v Helsinkách převedeny do formátu DELFIA.

SLINY JAKO ODBĚROVÝ MATERIÁL PRO LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ

LUDMILA MÁČOVÁ

Endokrinologický ústav, Národní 8, 116 94 Praha
lmacova@endo.cz

Počet stanovitelných parametrů ze slinných vzorků stoupá, a proto vyšetření slin může představovat vhodnou alternativou pro monitorování stavu organismu. Mezi hlavními výhodami slinných vyšetření je neinvazivní odběr materiálu a s tím související minimalizace ovlivnění výsledků stresem před odběrem. K dalším výhodám patří možnost samoodběru bez nutnosti přítomnosti zdravotnický výškoleného personálu a zjednodušená poodběrová manipulace se vzorky. Navzdory výhodám jsou vyšetření slin zatížena mnoha problémy, především v oblasti preanalytické fáze. V příspěvku budou diskutována úskalí slinných vyšetření, se kterými se setkáváme v klinických laboratořích.

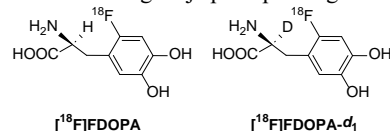
Podpořeno MZ ČR – RVO (Endokrinologický ústav – EÚ, 00023761).

NÁVRH ASYMETRICKÉ SYNTÉZY RADIOLIGANDU [¹⁸F]FDOPA-d₁

**ANNA MAREŠOVÁ^a, PAVEL DRAŠAR^a,
ALEXANDER POPKOV^b, MICHAL JURÁŠEK^a**

^aVysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, CZ-166 28 Praha 6; ^bInst. Org. Chem., Johannes Kepler University, Altenberger Strasse 69, AUT-4040 Linz
maresovb@vscht.cz

Substrát DOPA dekarboxylasy 6-[¹⁸F]fluor-L-DOPA ([¹⁸F]FDOPA, Obr. 1) byl jedním z prvních úspěšných indikátorů pro molekulární zobrazování mozku pomocí pozitronové emisní tomografie (PET). Jeho reverzibilní transport přes hematoencefalickou bariéru je následován dekarboxylací hlavně v dopaminových nervových zakončeních, čímž v rámci PET vyšetření odhaluje integritu nigrostriální dopaminové dráhy a její degeneraci u Parkinsonovy choroby (PD)¹. Produkt dekarboxylace za přítomnosti dekarboxylasy aromatických L-aminokyselin (AADC)² [¹⁸F]FDOPA, [¹⁸F]fluorodopamin, je však v živém mozku metabolizován monoaminoxidasou (MAO), catechol-O-methyl transferasou (COMT) a dopamin β-hydroxylasou (DBH) za vzniku difúzních sekundárních metabolitů^{3,4}, takže molekulární zobrazovací signál je postupně degradován.



Obr. 1. Struktury nedeuterované a deuterované radioaktivně značené L-fluorodopy

L-DOPA se také podává při léčbě PD v množství 300–1200 mg (cit.⁵). Deuterace L-DOPA v alfa pozici

propůjčuje metabolickou stabilitu produktu dekarboxylace dopaminu-*d*₁ vůči deaminaci MAO, čímž potenciálně zvyšuje její farmakodynamickou účinnost při léčbě PD⁶. Předpokladem je, že [¹⁸F]FDOPA-*d*₁ by měl mít, díky větší metabolické stabilitě produktu dekarboxylace vytvořeného *in vivo*, lepší poměr signál/šum než konvenční [¹⁸F]FDOPA a měl by usnadnit farmakokinetické modelování v PET studiích. Pro testování této hypotézy bylo navrženo schéma pro asymetrickou radiosyntézu [¹⁸F]FDOPA-*d*₁ (Schéma 1).

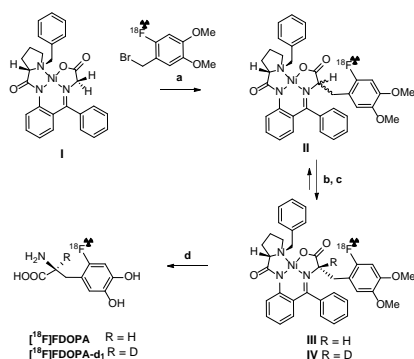


Schéma 1. Asymetrická radiosyntéza [¹⁸F]FDOPA a [¹⁸F]FDOPA-*d*₁.
 Podmínky: (a) KOH, DMI, RT, 1 h (b) MeONa/MeOH, RT, 1h; (c) MeONa/MeOD, RT, 1h; (d) hydrolýza pomocí HI (naprogramováno v modulu)

Tato práce vznikla za podpory grantu A2_FPBT_2023_042.

LITERATURA

1. Eidelberg D. a 9 spoluautorů: *Mov. Disord.* 5, 203 (1990).
2. Malmjöf T., Rylander D., Alken R. G., Schneider F., Svensson T. H., Cenci M. A., Schilström B.: *Exp. Neurol.* 225, 408 (2010).
3. Griffith R. K. v: *Foye's Principles of Medicinal Chemistry (7th ed.)*, kap. 10, s. 343. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2013.
4. Cumming P., Boyes B. E., Martin W. R., Adam M., Grierson J., Ruth T., McGeer E. G.: *J. Neurochem.* 48, 601 (1987).
5. Rizek P., Kumar N., Jog M. S.: *Can. Med. Assoc. J.* 188, 1157 (2016).
6. Schneider, F. a 10 spoluautorů: *Br. J. Clin. Pharmacol.* 84, 2422 (2018).

STANOVENÍ TŘÍD A PODTŘÍD IMUNOGLOBULINŮ U PACIENTŮ S ONEMOCNĚNÍM ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

PETR MATUCHA, KAROLÍNA ABSOLONOVÁ, IVAN ŠTERZL

Endokrinologický ústav, Národní 8, 116 94 Praha
 pmatucha@endo.cz

Imunoglobuliny patří mezi hlavní složky specifické humorální imunity. Jsou tvořeny 2 lehkými a 2 těžkými řetězci. Třídy imunoglobulinů se liší těžkými řetězci, a to γ (pro IgG), α (pro IgA), μ (pro IgM), δ (pro IgD) a ϵ (pro

IgE). U normálních dospělých tvoří IgG průměrně 75 % všech sérových imunoglobulinů, přičemž IgA tvoří 15 % a IgM 10 % všech sérových imunoglobulinů, IgD a IgE mají ještě nižší zastoupení. Uvnitř třídy IgG je pořadí koncentrace 4 podtříd: IgG1 (66 %) > IgG2 (23 %) > IgG3 (7 %) > IgG4 (4 %), ale aktuální koncentrace každé z nich se může mezi jednotlivci značně lišit. Jednotlivé třídy a podtřídy se liší svými funkcemi v imunitním systému.

Soubor: Sledovali jsme hladiny imunoglobulinů (IgG, IgA a IgM) a podtříd IgG (IgG1, IgG2, IgG3 a IgG 4) u skupiny 125 pacientů s diagnózou E03 - jiná hypotyreóza (19 mužů a 106 žen, průměrný věk 44,7 let), u skupiny 595 pacientů s diagnózou E04 - jiná netoxická struma (60 mužů a 535 žen, průměrný věk 57,8 let), u skupiny 84 pacientů s diagnózou E050 - tyreotoxikóza s difúzní strumou (28 mužů a 56 žen, průměrný věk 56,5 let), u skupiny 1625 pacientů s diagnózou E063 - autoimunitní thyroditis (215 mužů a 1410 žen, průměrný věk 51,9 let), u skupiny 46 pacientů s diagnózou E069 - nespecifikovaná thyroditis (7 mužů a 39 žen, průměrný věk 58,7 let), u skupiny 270 pacientů s diagnózou E890 - hypotyreóza po operačních a jiných zákrocích (41 mužů a 229 žen, průměrný věk 63,5 let), u skupiny 40 pacientů s diagnózou D809 - imunodeficience s převahou poruch protilátek (8 mužů a 32 žen, průměrný věk 48,7 let) a u skupiny 201 pacientů s jinou diagnózou (43 mužů a 158 žen, průměrný věk 46,5 let).

Metodika: Pro stanovení imunoglobulinů jsme použili metodu turbidimetrie, analyzátor Optilite. Rozdíly mezi skupinami jsme sledovali s pomocí Kruskal-Wallisovy pořadové analýzy rozptylu a Fisherova LSD testu.

Výsledky: Nalezli jsme vyšší ($p < 0,0003$) hladiny IgG u diagnózy E050 oproti diagnózám E03, E04, E063 a skupině s jinými diagnózami, a zároveň vyšší hladiny IgG u diagnózy E063 oproti diagnóze E04, vyšší ($p < 0,022$) hladiny IgA u diagnózy E069 oproti diagnózám E04 a E063, zároveň vyšší hladiny IgA u diagnózy E890 oproti diagnózám E04 a E063, vyšší ($p < 0,0001$) hladiny IgG1 u diagnózy E050 oproti diagnózám E04 a E063, zároveň vyšší hladiny IgG1 u diagnózy E063 oproti diagnóze E04, vyšší ($p < 0,004$) hladiny IgG2 u diagnózy E050 oproti diagnózám E04, E063 a jiné diagnóze a zároveň vyšší hladiny IgG2 u diagnózy E063 oproti diagnóze E04 a jiné diagnóze, vyšší ($p < 0,022$) hladiny IgG3 u diagnózy E890 oproti diagnózám E03, E04, D809 a skupině s jinými diagnózami a zároveň vyšší hladiny IgG3 u diagnózy E063 oproti diagnóze E04 a D809, vyšší ($p < 0,02$) hladiny IgG4 u diagnózy E069 oproti ostatním diagnózám a zároveň vyšší hladiny IgG4 u diagnózy E050 oproti diagnózám E03, E890 a E063.

Diskuse a závěr: Byly popsány specifické dědičné defekty jednotlivých podtříd IgG (zvýšená náchylnost k infekci nebo k jiným poruchám imunitního systému), hladina celkového IgG přítom může být normální. Z našich výsledků vyplynulo, že celkové IgG a zároveň IgG1, IgG2 a IgG4 je statisticky odlišné u tyreotoxikózy oproti dalším diagnózám. Z tohoto důvodu je vedle stanovení celkového IgG důležité sledovat u pacientů s onemocněními štítné žlázy také jednotlivé podtřídy IgG1-4.

Podpořeno MZ ČR - RVO (Endokrinologický ústav - EÚ, 00023761).

VÝVOJ IMMUNOANALÝZY V ENDOKRINOLOGICKÉM ÚSTAVU LUBOCHŇA

ZDENĚK PUTZ^a, RICHARD HAMPL^b

^a*Súkromná prírodovedno-spomienková poľovňa, Centrálna 534/28, SK 034 91 Lubochňa; ^bEndokrinologický ústav, Národní 8, CZ 116 94 Praha*

Bude zhrnutá bohatá história endokrinologických bádání v Endokrinologickom ústave v Lubochni, vrátane podielu spriazneného pražského pracoviška. Doplnené bude pikantnými osobnými spomienkami a historikami za uplynulých takmer päťdesiat rokov.

VÝZNAM ANDROGENŮ ADRENÁLNÍHO PŮVODU A ENDOKRINNÍCH DISRUPTORŮ U SYNDROMU POLYCYSTICKÝCH OVARIÍ A HIRUTISMU - PŘEDSTAVENÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

**ANEŽKA VARAUSOVÁ, JANA VÍTKŮ, MICHAELA
DUŠKOVÁ, TEREZA ŠKODOVÁ**

*Endokrinologický ústav, Oddělení steroidů a proteofaktorů, Národní 8, 116 94 Praha 1
avarausova@endo.cz*

Syndrom polycystických ovarí (PCOS) je komplexní a heterogenní porucha s prevalencí přibližně 5-10 % u premenopauzálních žen. Etiopatogeneze je do současnosti stále nejasná - na vzniku PCOS se podílí specifická směs metabolických, hormonálních, genetických a v neposlední řadě i faktorů životního prostředí. Typické znaky zahrnují hyperandrogenismus (klinický či laboratorní), anovulační cykly a polycystické vaječníky. Hirsutismus je charakterizován zvýšeným ochlupením a může, ale nemusí být znakem PCOS. Současné práce ukazují, že některé C19 steroidy adrenálního původu (11-oxo- a 11 β -hydroxyderiváty testosteronu a dihydrotestosteronu), které se běžně v klinické praxi nestanovují, mají vysoké androgenní účinky a mohly by hrát roli v patogenezi těchto poruch. Zároveň určité exogenní látky, které jsou schopné ovlivňovat endokrinní systém – endokrinní disruptory (ED) – jsou podle našich dat i dat jiných autorů asociovány s rozvojem PCOS.

Cílem studie je (1) vyšetřit vztah mezi koncentracemi 11-keto- a 11-hydroxylovaných androgenů v již nasbíraných vzorcích plasmy a hyperandrogenismem u pacientek s PCOS, u pacientek s prostým hirsutismem a zdravých kontrol a (2) stanovit koncentrace ED (parabeny, bisfenoly, triclosan) v plasmě u těchto tří skupin a vyhodnotit možné asociace s těmito poruchami. Koncentrace steroidů a ED budou analyzovány pomocí kapalinové chromatografie s hmotnostní detekcí. Předpokládáme, že stanovení 11-oxygenovaných androgenů pomůže lépe zhodnotit celkový androgenní stav, definovat rozdíly mezi těmito onemocněními a společně se stanovením ED umožní vyhodnotit jejich roli v patofyziologii těchto poruch.

Podpořeno projektem od AZV ČR NU21J-01-00040.

AKTIVITA ENZYMŮ STERIDOGENEZE U PACIENTŮ S ALZHEIMEROVOU NEMOCÍ A DIABETES MELLITUS 2. TYPU

**JOSEF VČELÁK, MARTIN HILL, DANIELA
VEJRAŽKOVÁ, BĚLA BENDLOVÁ, MARKÉTA
VAŇKOVÁ**

*Endokrinologický ústav, Národní 8, 116 94 Praha 1, Česká republika
mvankova@endo.cz*

Stárnutí je doprovázeno rostoucím počtem a závažností endokrinních poruch. Alzheimerova nemoc (AD) a diabetes mellitus 2. typu (T2DM) jsou u starších osob velmi častými onemocněními. Vzhledem k tomu, že AD a T2DM sdílejí některé genetické a biochemické charakteristiky, bývá pro AD občas používán termín "diabetes 3. typu". Na patofyziologii AD i T2DM se mohou podílet různé faktory včetně změněné biosyntézy neurosteroidních hormonů a změněné aktivity enzymů steroidogeneze.

Tato práce byla zaměřena na zjištění rozdílné, případně shodné, dysregulace aktivity steroidních enzymů u pacientů s AD a T2DM ve srovnání s kontrolní skupinou.

Metodika: Jednotlivé periferní steroidy byly měřeny pomocí GC-MS, aktivita enzymů steroidogeneze byla určena jako poměr steroidních produktů k jejich prekurzorům a pro statistickou analýzu byla využita ANCOVA upravená na věk. Analýzy byly provedeny pro muže a ženy zvlášť.

Do studie bylo zařazeno 136 žen ve věku nad 55 let (41 pacientek s AD; 47 pacientek s T2DM; 41 kontrol a 7 žen s kombinovanou diagnózou AD a T2DM) a 83 mužů ve věku nad 55 let (33 pacientů s AD; 25 pacientů s T2DM, 18 kontrol a 7 pacientů s kombinovanou diagnózou AD a T2DM).

Výsledky:

1) Rozdíly mezi AD a kontrolami byly zjištěny pouze u žen. Ženy s AD mají vyšší 17-hydroxylaci CYP17A1, sníženou lyasovou reakci CYP17A1, a narušenou rovnováhu mezi 17 β -hydroxy a 17-oxosteroidy (AKR1C3, HSD17B2).

2) Rozdíly mezi T2DM a kontrolami byly zjištěny u obou pohlaví, ale mnohem výraznější byly u žen. Ženy s T2DM měly sníženou lyasovou reakci CYP17A1, zvýšenou účinnost 3 β -hydroxysteroidní dehydrogenasy typu 2 (HSD3B2), zvýšenou účinnost steroidní sulfotransferasy a steroidní sulfatasy (SULT2A1/STS), sníženou účinnost 5 β -reduktasy (AKR1D1), a zvýšenou účinnost 7 α -hydroxylasy (CYP7B1). Muži i ženy s T2DM pak měli společně sníženou 17-hydroxylaci CYP17A1, sníženou účinnost 5 α -reduktas (SRD5As), a narušenou rovnováhu mezi 17 β -hydroxy a 17-oxosteroidy (AKR1C3, HSD17B2; AKR1C1/HSD17B2).

3) Rozdíly mezi AD a T2DM byly zjištěny u obou pohlaví, výraznější byly opět u žen. Společně měli muži i ženy s AD zvýšenou účinnost 5 α -reduktas (SRD5As), a narušenou rovnováhu mezi 17 β -hydroxy a 17-oxosteroidy (AKR1C3, HSD17B2; AKR1C1/HSD17B2). Ženy s AD měly navíc zvýšenou jak 17-hydroxylaci, tak i lyasovou reakci CYP17A1, sníženou účinnost 3 β -hydroxysteroidní dehydrogenasy typu 2

(HSD3B2), narušenou rovnováhu mezi 3 α -hydroxy-5 α / β -redukovanými steroidy a jejich 3 β -hydroxy-protějšky (AKR1C2,4/HSD17B6), a sníženou účinnost 7 α -hydroxylasy (CYP7B1). Muži s AD měli navíc sníženou účinnost steroidní sulfotransferasy a steroidní sulfatasy (SULT2A1/STS).

Pokud jde o steroidogenezi, nejvíce rozdílů jsme zjistili mezi pacienty s T2DM a s AD a mezi pacienty s T2DM a kontrolami. Zjištěné rozdíly byly vždy výraznější u žen. Skupina pacientů s AD a zároveň s T2DM se překvapivě více podobala pacientům s AD, nebo dokonce kontrolám, a vliv diabetu u nich byl potlačen. Tato zjištění vyžadují další studie k jejich ověření na větším souboru.

Podpořeno granty AZV NV 18-01-00399 a MZ ČR-DRO (EÚ 00023761).

THE EFFECT OF ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS ON THE STERIODOME OF MEN WITH SCHIZOPHRENIA

MARTA VELÍKOVÁ^a, KAREL VALEŠ^b, FILIP ŠPANIEL^b, PETRA FÜRSTOVÁ^b, MARTIN HILL^a

^a*Institute of Endocrinology, Národní 8, 116 94 Praha 1;*

^b*National Institute of Mental Health, Topolova 748, 250 67*

Klečany

mhill@endo.cz

The aim of this study was to compare the effect of three atypical antipsychotics on the human steroidome, as changes in the steroidome may be related to a number of complications of these drugs. Clozapine is a therapeutically very effective atypical antipsychotic for the treatment of resistant schizophrenia. It blocks serotonin 5-HT_{2A/5-HT_{2C}} receptors and dopamine D₁₋₄ receptors, with the highest affinity for the dopamine D₄ receptor. However, Clozapine is not a first-choice drug due to a number of side effects such as dizziness, drowsiness and seizures, sweating, headache, nausea, vomiting and diarrhoea, and Clozapine treatment can also lead to changes in blood counts. Olanzapine is also an atypical antipsychotic that acts antagonistically on dopamine D₂ receptors and serotonin receptors. It also has a number of side effects, but their intensity and risk are weaker. A third studied atypical antipsychotic, Risperidone, is also used to treat schizophrenia and also has a number of side effects including a drop in white blood cell count, risk of angina and even heart failure.

The relationships between steroids, product to precursor ratios (PPR) in the steroid metabolic pathway, other parameters and selected drugs were simultaneously investigated using multivariate regression with dimensionality reduction (bi-directional orthogonal projection to latent structure, O2PLS) with respect to severe multicollinearity between steroids, and also between product to precursor ratios observed in the metabolic pathways. In addition, ordinary multiple regression was used, but only to reveal specific relationships between individual explanatory variables and explanatory variables that do not depend on correlations between explanatory variables. The explanatory variables

were the logarithms of the likelihood ratios for the individual drugs so that the predicted probability of administration of the drugs was between 0 and 1. The simpler logistic regression, like the multiple regression, was not used because of multicollinearity in the explanatory variables. A total of 85 analytes including both free and conjugated steroids and other data were monitored using GC-MS/MS and the following results were obtained. In relation to steroids and some other indicators, a single relevant predictive component explaining the effect of the administered drugs was extracted from the original data. This showed that the relationship to steroids was relatively easy to interpret, with the results showing opposite effects of Clozapine and Olanzapine on steroid levels, while the effect of Risperidone was negligible. No effects of any of these drugs were found independent of this single relevant predictive component. Of the clinical data, the incidence of bronchitis and recurrent diarrhoea showed a negative association with Clozapine, and the duration of illness since the MRI, duration of antipsychotic treatment and body mass index showed a positive association. Among common biochemical parameters, CRP, serum osmolality, GGT, HDL and eosinophils correlated negatively with Clozapine, while ionized calcium correlated positively. Furthermore, 13 circulating steroids correlated positively with Clozapine. The results also showed negative correlations of Clozapine with PPR reflecting the cumulative activity of the steroid C₁₇-hydroxylase-C_{17,20} lyase (CYP17A1) in the hydroxylase and lyase steps as well as in the lyase step alone, whereas CYP17A1 activity in the hydroxylase step alone correlated positively with Clozapine. Furthermore, a negative correlation of Clozapine with the ratio of conjugated to unconjugated steroids was found, indicating attenuation of steroid sulfotransferase SULT2A1 activity. Higher activity of the detoxification enzymes CYP7B1 and/or CYP3A4, which catalyse the formation of the immunoprotective, antidiabetic and thermogenic 7 α / β - and 16 α -hydroxy-androstanes, was also observed with Clozapine. Higher activity of 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase HSD3B and 5 β -reductase AKR1D1 was also indicated, and consistently higher activity of 5 α -reductase SRD5A was found. The latter two enzymes are involved in the production of GABAergic steroids and catalyze the metabolism of the active glucocorticoid cortisol to inactive metabolites. Furthermore, Clozapine was found to have consistently higher activity of aldo-ketoreductase AKR1C3 converting inactive 17-oxo-androstanes and estrone to their bioactive 17 β -intermediates, i.e., to active androgens testosterone and 5 α -dihydrotestosterone and active estrogen estradiol. AKR1C3 is specifically highly active in adipose tissue and also acts as a free radical scavenger with anti-inflammatory effects¹.

The O2PLS model confirmed absolute discrimination of Clozapine administration from Olanzapine and Risperidone on the basis of the above data and quite effective discrimination for Olanzapine (sensitivity = 0.722 (0.515-0.929), specificity = 0.857 (0.598-1), specificity = 0.857 (0.600-1), overall accuracy = 0.760 (0.593-0.927)). In conclusion, two of the three antipsychotics studied significantly affected the steroidome of schizophrenics but in the opposite direction, while the third, Risperidone, was not relevant in terms of steroidomics.

Grants and NU20-04-00389 and AZV NV18-01-00399 supported this study.

REFERENCE

1. Vaňková M., and 12 co-authors: *Int. J. Mol. Sci.* 24, 8575 (2023).

ENDOKRINNÍ DISRUPTORY A JEJICH ANALÝZA

JANA VÍTKŮ^a, LENKA HORÁČKOVÁ^{a,b}, LUCIE KOLÁTOROVÁ^a, MICHAELA DUŠKOVÁ^a, TEREZA ŠKODOVÁ^a, MARKÉTA ŠIMKOVÁ^{a,b}

^a*Endokrinologický ústav, Oddělení steroidů a proteofaktorů, Národní 8, 11694 Praha 1; ^bVysoká škola chemicko-technologická v Praze, Ústav chemie přírodních látek, Technická 5, 166 28 Praha 6
jvitku@endo.cz*

V posledních desetiletích je zaznamenána zvýšená četnost různých reprodukčních a dalších endokrinních poruch u lidí a volně žijících zvířat. Tyto skutečnosti jsou dávány do souvislosti se zvyšujícím se množstvím různých chemikálií v prostředí a v potravinovém řetězci, které mohou vykazovat hormonální aktivitu. Tyto látky se nazývají endokrinní disruptory (ED) a mohou v organismu působit podobně jako endogenní hormony. Mezi nejvíce diskutované ED se řadí bisfenoly, parabeny, ftaláty, perfluorované sloučeniny a různé pesticidy. ED se mohou podobně jako steroidní hormony vázat na jejich receptory a následně ovlivňovat endokrinní akci, dále mohou modulovat enzymatické systémy v syntéze a metabolismu hormonů nebo působit epigenetickými mechanismy, kdy jsou změny detekovatelné i v následujících generacích. Cílem této prezentace bude představit nejznámější skupiny ED a jejich mechanismus účinku a různé novinky z výzkumu ED ve světě i na Endokrinologickém ústavu.

Podpořeno projektem od AZV ČR NU21J-01-00040.

REJSTRÍK AUTORŮ

Absolonová, Karolína	170	Máčová, Ludmila	167, 169
Babinská, Katarína	167	Marešová, Anna	169
Bendlová, Běla	171	Matucha, Petr	170
Bešťák, Jiří	165	Ostatníková, Daniela	167
Bičíková, Marie	165	Polischuk, Pavel	168
Dráber, Pavel	168	Popkov, Alexander	169
Dráberová, Eduarda	168	Prokudina, Elena	167
Drašar, Pavel	166, 168, 169	Putz, Zdeněk	171
Dušková, Michaela	171, 173	Repiská, Gabriela	167
Džubák, Petr	168	Řehulka, Jiří	168
Fürstová, Petra	166, 172	Šimánek, Václav	168
Gurská, Soňa	168	Šimková, Markéta	173
Hampl, Richard	169, 171	Škodová, Tereza	171, 173
Hill, Martin	166, 171, 172	Španiel, Filip	166, 172
Horáčková, Lenka	173	Šterzl, Ivan	170
Huml, Lukáš	167	Topolčan, Ondřej	168
Janšáková, Katarína	167	Valeš, Karel	166, 172
Jasenovec, Tomáš	167	Vaňková, Markéta	171
Jurášek, Michal	166, 167, 168, 169	Varusová, Anežka	171
Kalvachová, Božena	168	Včelák, Josef	171
Karlíková, Marie	168	Vejražková, Daniela	171
Kolátorová, Lucie	173	Velíková, Marta	166, 172
Kučera, Radek	168	Vítků, Jana	171, 173
Lapčík, Oldřich	167, 169		

POZNÁMKY / REMARKS AND NOTES

CZECH CHEMICAL SOCIETY SYMPOSIUM SERIES • ročník/volume 21 (2023), čís./no. 4 • ISSN 2336-7202 (Print), ISSN 2336-7210 (On-line) • ISSN 2336-7229 (CD-ROM) • evidenční číslo MK ČR E 21999 • Vydává Česká společnost chemická jako časopis Asociace českých chemických společností ve spolupráci s VŠCHT Praha, s ČSPCH a ÚOCHB AV ČR za finanční podpory Rady vědeckých společností ČR, Akademie věd ČR, Nadace Český literární fond a kolektivních členů ČSCH • IČO 444715 • Published by the Czech Chemical Society • VEDOUČÍ REDAKTOR / EDITOR-IN-CHIEF: V. Vyskočil • REDAKTOŘI / EDITORS: J. Barek, E. Benešová, P. Drašar, P. Holý, P. Chuchvalec, M. Jurášek, Z. Kolská, B. Kratochvíl, J. Masák, J. Podešva, P. Šmejkal, F. Švec • Webové stránky: P. Drašar • TECHNICKÁ REDAKTORKA/EDITORIAL ASSISTANT: R. Řápková • Redakce čísla (ISSUE EDITORS) M: Jurášek, P. Drašar • ADRESA PRO ZASÍLÁNÍ PŘÍSPĚVKŮ/MANUSCRIPTS IN CZECH, SLOVAK OR ENGLISH CAN BE SENT TO: Chemické listy, Novotného lávka 5, 116 68 Praha 1; tel./phone +420 221 082 370, +420 222 220 184, e-mail: chem.listy@csvts.cz • PLNÁ VERZE NA INTERNETU/FULL VERSION ON URL: <http://www.ccsss.cz> • TISK: TG TISK s.r.o., 5. května 1010, 563 01 Lanškroun • SAZBA, ŽLOM: ČSCH, Chemické listy • Copyright © 2023 Czech Chemical Society Symposium Series/Česká společnost chemická • Cena výtisku / Single issue price 180 Kč • This journal has been registered with the Copyright Clearance Center, 2322 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923, USA, where the consent and conditions can be obtained for copying the articles for personal or internal use • Pokyny pro autory najdete na <http://www.ccsss.cz>, zkratky časopisů podle Chemical Abstracts Service Source Index (viz <http://cassi.cas.org/search.jsp>) • Molekulární námět na obálce: Vladimír Palivec • Dáno do tisku 29.5.2023.