



**ÚSTAV HEMATOLOGIE
A KREVŇÍ TRANSFUZE
VÝROČNÍ ZPRÁVA 2019**

**INSTITUTE OF HEMATOLOGY
AND BLOOD TRANSFUSION
ANNUAL REPORT 2019**



**ÚSTAV HEMATOLOGIE A KREVŇÍ TRANSFUZE
INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION**

VÍČ NEŽ JEN NEMOCNICE... / MORE THAN JUST A HOSPITAL...



Organization Accredited
by Joint Commission International



Karlovo
náměstí

Zde se nacházíte

Hlavní
vratnice

Průchod
budovou

• Klinický úsek / Clinical division	6
• Transfuziologický úsek / Transfusiological Division	21
• Ošetrovatelská péče / Nursing Care	30
• Věda a výzkum / Research Division	33
• Vzdělávání / Education	54
• Akreditace a kvalita / Accreditation and Quality	57
• Ekonomika a provoz / Economics and Operations	61
• Grantové projekty / Grant Projects	65
• Klinické studie / Clinical Studies	69
• Publikace / Publications	71
• Poděkování / Acknowledgements	76

OBSAH / CONTENTS

TRANSFÚZNÍ ODDĚLENÍ

Evidence dárců krve
Expedice

Laboratoř prevence virových nákaz - LPVN

ODDĚLENÍ IMUNOHEMATOLOGIE

C

Ředitelství

EKONOMICKÉ ODDĚLENÍ

TECHNICKÉ ODDĚLENÍ

Pokladna

NAŠE VIZE / OUR VISION

NAŠE MISE / OUR MISSION

„Ústav hematologie a krevní transfuze je rozvíjejícím se centrem prvotřídní medicíny a špičkového výzkumu, a také přátelskou a bezpečnou organizací pro pacienty i personál.“

“The Institute of Hematology and Blood Transfusion is an expanding centre offering state-of-the art medicine and top-notch research, as well as a friendly and safe organization for both patients and personnel.”

„Naším posláním – smyslem existence ÚHKT – je pečovat, léčit, vzdělávat a bádát.“

“Our mission – the meaning of existence of the IHBT – is to care, treat, educate and research.”

KLINICKÝ ÚSEK

CLINICAL DIVISION

- Lůžkové oddělení
- Transplantační jednotka
- Jednotka intenzivní hematologické péče
- Ambulance
- Denní stacionář
- Centrum pro trombózu a hemostázu
- Oddělení imunoterapie
- Laboratoř hemokultivací
- Laboratoř pro poruchy hemostázy
- Laboratoř průtokové cytometrie
- Morfologicko-cytochemická laboratoř
- Laboratoř PCR diagnostiky leukémií
- Sekretariát a dokumentační středisko

- Inpatient Department
- Transplant Unit
- Hematological Intensive Care Unit
- Outpatient Department
- Day Hospital
- Centre for Thrombosis and Hemostasis
- Department of Immunotherapy
- Laboratory of Blood Cultures
- Laboratory for Disorders in Hemostasis
- Laboratory of Flow Cytometry
- Laboratory of Morphology and Cytochemistry
- Laboratory of PCR Diagnostics of Leukemias
- Secretariat and Documentation Centre

ROK V ČÍSLECH

25 786 ambulantně vyšetřených pacientů (dosud nejvíce vyšetřených pacientů za rok), **8 154** ošetření v denním stacionáři, **521** hospitalizací. **82** alogenních transplantací, z toho **11** od HLA shodných sourozenců, **21** od haploidentických pokrevních dárců a **50** od dárců nepříbuzných. **73** nově diagnostikovaných pacientů s akutní myeloidní leukémií, **15** s akutní lymfoblastovou leukémií, **35** s chronickou myeloidní leukémií. Nově diagnostikováno také **33** nemocných s MDS, **4** nemocní s PNH, celkem sledováno **43** nemocných, s vzácnou vrozenou poruchou tvorby hemoglobinu dalších **6** nemocných. Zachyceno **19** nových případů alfa talasémie a **64** nových případů beta talasémie. Péče o více než **600** nemocných s vrozenými a získanými poruchami hemostázy. Více než **34 000** vyšetřených vzorků krevního obrazu, **1 621** vyšetřených nátěrů kostní dřeně, provedeno přes **697** cytochemických metod. **135 000** výkonů v laboratoři průtokové cytometrie. **1 613** vyšetřených vzorků z periferní krve nebo kostní dřeně v laboratoři PCR diagnostiky leukémií. **86 123** vyšetření skrýnigových koagulací a **38 902** speciálních vyšetření v laboratoři pro poruchy hemostázy.

THE YEAR IN NUMBERS

25,786 patients examined on a day-case basis (the largest number of patients examined per year so far), **8,154** examinations at the Day Hospital, **521** hospitalizations. **82** allogeneic transplants, **11** of which from HLA identical siblings, **21** from haploidentical blood-related donors and 50 from unrelated donors. **73** newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia, **15** with acute lymphoblastic leukemia, and **35** with chronic myeloid leukemia. Newly diagnosed also were **33** patients suffering from MDS, 4 patients suffering from PNH, a total of **43** patients were monitored, and further **6** patients with rare congenital disorder of hemoglobin formation. **19** new cases of alpha thalassemia were detected, as well as **64** new cases of beta thalassemia. Care was provided to over **600** patients with congenital and acquired hemostatic disorders. More than **34,000** blood count samples were examined, **1,621** smears of bone marrow were tested, and cytochemical methods were used in more than **697** cases. The Laboratory of Flow Cytometry provided **135,000** services. **1,613** samples of peripheral blood or bone marrow were examined by the Laboratory of PCR Diagnostics of Leukemias. **86,123** screening coagulations were tested, and **38,902** special examinations were made by the Laboratory for Disorders in Hemostasis.

Na Klinickém úseku provádíme diagnostiku a léčbu nemocných s nádorovými i nenádorovými onemocněními krvetvorby, nejčastěji s akutními a chronickými leukémiemi, myelodysplastickým syndromem, myeloproliferativními onemocněními a vrozenými nebo získanými poruchami krevní srážlivosti. V rámci transplantčního programu indikujeme a také provádíme alogenní transplantace krvetvorných buněk. Na Jednotce intenzivní hematologické péče jsou léčeni pacienti s mimořádně těžkým celkovém stavu, se závažnými život ohrožujícími komplikacemi.

V léčbě pacientů hraje zcela zásadní roli týmový přístup, zajištěný spoluprací zkušených lékařů, zdravotních sester, ošetřovatelů a dalších specialistů, kterými jsou nutriční terapeutka, fyzioterapeut, klinický farmaceut a psycholog. Díky tomuto konceptu můžeme léčit pacienty s těžkými hematologickými diagnózami v nejširším možném spektru.

Všechny diagnostické i léčebné postupy prováděné v ÚHKT splňují nejpřísnější světové standardy. ÚHKT je již více než **10** let držitelem prestižní mezinárodní akreditace Joint Commission International. V roce 2019 se již potřetí podařilo tuto akreditaci obhájit. Transplantční program je akreditován dle Joint Accreditation Committee International Society for Cellular Therapy Standards (JACIE).

Spolupracujeme také s řadou významných hematologických pracovišť a organizací v Česku i v Evropě, jako je například Česká leukemická skupina pro život, fungující v rámci České hematologické společnosti J. E. Purkyně. Mezinárodní spolupráce a členství v European LeukemiaNet (ELN) zajišťuje spoluúčast také v řadě celoevropských i celosvětových projektů jak léčebných, tak výzkumných.

Klinický úsek se také významným způsobem podílí na pregraduální výuce studentů v rámci Ústavu klinické a experimentální hematologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze. V rámci postgraduálního vzdělávání lékařů a dalších vysokoškoláků pořádáme predatestační kurzy a dlouhodobé odborné stáže.

Základní programy Klinického úseku

- **Alogenní transplantace kmenových buněk krvetvorby** od příbuzných a nepříbuzných dárců. ÚHKT je v současné době centrem s největším počtem těchto náročných výkonů v České republice. Od roku 1986, kdy byl v ÚHKT tento program zahájen, jsme provedli celkem **1488** transplantací.

Our Clinical Division provides diagnostics and treatment of patients with neoplastic and non-neoplastic hematopoietic diseases, most frequently with acute and chronic leukemias, myelodysplastic syndrome, myeloproliferative diseases and congenital or acquired coagulation disorders. In the framework of our Transplant Program we indicate and also perform allogeneic transplants of hematopoietic cells. Our Hematological Intensive Care Unit treats patients in especially grave overall condition, having serious life-endangering complications.

A paramount role in patients' treatment is played by the team approach, secured through cooperation of experienced physicians, nurses, hospital attendants and other specialists such as a nutrition therapist, a physiotherapist or a clinical pharmacist and a psychologist. Thanks to this concept we can treat patients with serious hematological diagnoses in the broadest possible spectrum.

All diagnostic and therapeutic methods used at the IHBT meet the strictest world standards. The IHBT holds the prestigious international accreditation of the Joint Commission International for as long as **10** years. In 2019 we succeeded in defending this accreditation successfully already for the third time. The Transplant Program is accredited according to the Joint Accreditation Committee International Society for Cellular Therapy Standards (JACIE).

We also cooperate with a number of leading hematological organizations in the Czech Republic and Europe, for instance with the Czech Leukemia Study Group – for Life, functioning in the framework of the Czech Society of Hematology of J. E. Purkyně. Our international cooperation and membership in the European LeukemiaNet (ELN) guarantees our involvement also in a number of Europe-wide and worldwide both therapeutic and research projects.

The Clinical Division takes an important share in pregraduate education of students in the framework of the Institute of Clinical and Experimental Hematology of the 1st Medical Faculty of Charles University in Prague. Within the postgraduate education of physicians and other university graduates we organize pre-certification courses and long-term fellowships.

Basic programs of the Clinical Division

- **Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation** from both related and unrelated donors. The IHBT currently is the centre providing the largest number of these demanding services in the Czech Republic. Since 1986, when this program was launched at the IHBT, we performed a total of **1,488** transplantations.

- **Léčba geneticky modifikovanými autologními lymfocyty s chimerickým antigenním receptorem (CAR-T cells):** ÚHKT byl jako první centrum v ČR akreditován pro tento typ moderní terapie a v roce 2019 podstoupili tuto terapii v ÚHKT první dva pacienti.
- **Intenzivní hematologická péče** včetně umělé plicní ventilace a mimotělních eliminačních metod.
- **Léčba pacientů s akutními leukémiemi** dle aktuálních mezinárodních protokolů, včetně zavádění nových léků a nových medicínských postupů.
- **Program diagnostiky a léčby pacientů s chronickou myeloidní leukémií** včetně cílené léčby inhibitory tyrozinových kináz a napojení na mezinárodní celoevropské projekty, komplexní péče o nemocné s chronickou lymfatickou leukémií a také s Ph-negativními myeloproliferativními onemocněními.
- **Péče o nemocné v Centru pro vzácné choroby krve tvorby,** zejména s vrozenými a získanými poruchami červené krevní řady, myelodysplastickým syndromem a paroxysmální noční hemoglobinurií. ÚHKT je také Centrem excelence pro diagnostiku a léčbu MDS v rámci MDS Foundation.
- **Diagnostika a léčba nemocných s vrozenými krvácivými stavy a závažnými získanými poruchami hemostázy.** Hematologické zajištění všech typů chirurgických a ortopedických výkonů.
- **Vývoj vlastních T buněk s chimerickými antigenními receptory:** příprava výrobního procesu, absolvování auditu výrobního procesu, příprava klinického hodnocení.

Transplantační jednotka a Jednotka intenzivní hematologické péče

V roce 2019 bylo ÚHKT jako první centrum v Česku akreditováno pro léčbu geneticky modifikovanými autologními lymfocyty s chimerickým antigenním receptorem – CAR-T buňkami. Tuto léčbu podstoupili na Jednotce intenzivní péče první 2 pacienti.

Pacienti indikovaní k transplantaci krvetvorných buněk jsou léčeni na Transplantační jednotce a Jednotce intenzivní hematologické péče. Nejčastěji se jedná o pacienty s diagnózou akutní myeloidní leukémie a MDS, ale i s ostatními hematologickými nemocemi.

- **Treatment with genetically modified autologous lymphocytes with chimeric antigen receptor (CAR-T cells):** IHBT was the first centre in the CR to be accredited for this type of modern therapy, and in 2019 the first two patients underwent this therapy he IHBT.
- **Intensive hematological care,** including artificial lung ventilation and extracorporeal elimination methods.
- **Treatment of patients with acute leukemias** according to international protocols, including the introduction of new drugs and new medical methods.
- **Program for diagnostics and treatment of patients with chronic myeloid leukemia,** including targeted treatment with inhibitors of tyrosine kinases and connection to international Europe-wide projects, with chronic lymphatic leukemia, as well as with Ph-negative myeloproliferative diseases.
- **Care of patients at the Centre for Rare Hematopoietic Diseases,** namely with congenital and acquired red blood cell disorders, myelodysplastic syndrome and paroxysmal night hemoglobinuria. IHBT also is a Centre of Excellence for Diagnostics and Treatment of MDS in the framework of the MDS Foundation.
- **Diagnostics and treatment of patients with congenital bleeding conditions and serious acquired disorders in hemostasis.** Hematological backup of all types of surgical and orthopaedic interventions.
- **Development of our own T cells with chimeric antigen receptors:** preparation of the manufacturing process, undergoing an audit of the manufacturing process, preparation of clinical evaluation.

Transplant Unit and Hematological Intensive Care Unit

IHBT was accredited in 2019 as the first Czech centre for the treatment with genetically modified autologous lymphocytes with chimeric antigen receptor – CAR-T cells. This treatment was provided at the Intensive Care Unit to the first 2 patients.

Patients indicated for the transplantation of hematopoietic cells are treated at the Transplant Unit and Hematological Intensive Care Unit. Most frequently, they are patients with diagnosed acute myeloid leukemia and MDS, as well as with the other hematological diseases.

Od roku 1986, kdy byl v ÚHKT zahájen transplantační program, na **Transplantační jednotce** každoročně provedeme nejvíce alogenních transplantací v rámci České republiky. V roce 2019 jsme provedli celkem **82** alogenních transplantací, z toho **11** od HLA shodných sourozenců, **21** od haploidentických pokrevních dárců a **50** od dárců nepříbuzných pro následující diagnózy: AML (36 pacientů), MDS (18), ALL (10), MPN (7), NHL (8), CLL (1), SAA (1).

56 transplantací jsme provedli po myeloablativním přípravném režimu, ostatní byli transplantováni v režimu redukované intenzity. U **3** pacientů jsme jako štěp použili kostní dřeň, ostatní jsme transplantovali periferními kmenovými buňkami. Od roku 1986 do konce roku 2019 jsme provedli celkem **1488** transplantací, převážně alogenních.

Pro další vážné diagnózy a mimořádně těžké stavy slouží **Jednotka intenzivní hematologické péče**. Zde máme možnost napojení pacientů na umělou plicní ventilaci, kterou jsme v roce 2019 prováděli u **14** pacientů, neinvazivní ventilace byla aplikována u **6**, hi-flow O2 terapie u **5** pacientů. Kontinuální hemodialýzou bylo léčeno **11** pacientů. Celkem jsme v tomto roce na Jednotce intenzivní hematologické péče a Transplantační jednotce přijali k léčbě **253** pacientů včetně **82** transplantačních pobytů.

Lůžkové oddělení

Na **Lůžkovém oddělení** (LO) ÚHKT se ve spolupráci s ostatními pracovišti Klinického úseku provádí diagnostika a následná léčba nemocných převážně s nádorovými, ale i nenádorovými chorobami krevetvorby. Jsou zde realizovány diagnostické a terapeutické hospitalizační pobyty zaměřené na specializovaná a superkonziliární vyšetření a na komplexní specializované léčebné postupy.

V roce 2019 bylo na LO ÚHKT realizováno přibližně **360** hospitalizačních pobytů.

Největší skupinu pacientů v péči LO tvoří nemocní s akutní myeloidní (AML) a akutní lymfoblastovou leukémií (ALL). Počet diagnostikovaných a intenzivně léčených pacientů s AML dosáhl v roce 2019 počtu **39**. Míra dosažení kompletní hematologické remise přesáhla **82 %** (po jednom nebo dvou cyklech indukční chemoterapie). Přes **55 %** pacientů, u kterých byla AML v minulém roce diagnostikována, bylo indikováno k provedení transplantace kostní dřeně.

Since 1986, when the Transplant Program was launched at the IHBT, the **Transplant Unit** performs the largest annual number of allogeneic transplants in the Czech Republic. In 2019 we made a total of **82** allogeneic transplants. Out of them **11** were from HLA identical siblings, **21** from haploidentical blood-related donors and **50** from unrelated donors for the following diagnoses: AML (36 patients), MDS (18), ALL (10), MPN (7), NHL (8), CLL (1), and SAA (1).

We made **56** transplants after myeloablative preparatory regimen; the other transplants were made in a reduced intensity regimen. We used bone marrow as the graft in **3** patients; the other transplants were made with peripheral blood stem cells. From 1986 until the end of 2019 we performed a total of **1,488** transplants, mostly allogeneic.

Patients with other serious diagnoses and exceptionally severe conditions are attended by the **Hematological Intensive Care Unit**. Here we have the possibility of connecting patients to artificial lung ventilation, which we used for 14 patients in 2019, non-invasive ventilation was used for 6 patients, and hi-flow O2 therapy for 5 patients. Continuous hemodialysis was used for the treatment of 11 patients. In 2019 we admitted **253** patients for treatment, including **82** for transplantation stays at the Hematological Intensive Care Unit and the Transplant Unit.

Inpatient Department

At the IHBT **Inpatient Department**, in cooperation with the other centres of the Clinical Division, we provide diagnostics and subsequent treatment of patients suffering predominantly from neoplastic and non-neoplastic hematopoietic diseases. Diagnostic and therapeutic stays are performed here in inpatient settings aimed at specialized and super-consultation examinations and at complex specialized therapies.

In 2019 approximately **360** inpatient stays were performed at the IHBT Inpatient Department.

The largest patient group attended at the Inpatient Department consists of patients suffering from acute myeloid leukemia (AML) and acute lymphoblastic leukemia (ALL). The number of diagnosed and intensively treated patients suffering from AML totalled **39** in 2019. The degree of full hematological remission exceeded **82 %** (after one or two cycles of induction chemotherapy). Over **55 %** patients with diagnosed AML in 2019 were indicated for bone marrow transplantation.

Počet ALL, diagnostikovaných a intenzivně léčených v rámci mezinárodních protokolů, byl v roce 2019 meziročně opět mírně vyšší: **16**. Po indukčních cyklech se míra dosažení kompletní remise opakovaně blíží **94 %**, k transplantaci buněk krvetvorby indukujeme **30 %** pacientů s ALL diagnostikovaných v daném roce.

Počet intenzivně léčených nemocných s akutní promyelocytární leukémií (APL) v roce 2019 mírně vzrostl oproti roku 2018, léčbu podstoupilo **8** nemocných.

Na Lůžkovém oddělení ÚHKT léčíme také nemocné s jinými závažnými diagnózami a také komplikacemi souvisejícími s podanou léčbou či provedenou transplantací buněk krvetvorby. Převážně se jedná o myelodysplastické syndromy vyžadující intenzivní léčbu, chronickou myeloidní leukémií v pokročilé fázi nemoci, ostatní myeloproliferativní onemocnění (polycytemia vera, esenciální trombocytémie, primární myelofibrózy), chronickou lymfoblastickou leukémií, vrozené a získané poruchy krevní srážlivosti, ITP, TTP, těžké formy hemolytických anémií, aplastické anémie a další. Nemalou část hospitalizovaných pacientů tvoří nemocní s potřebou terapie relapsu základního onemocnění, a to jak maligního, tak nemaligního.

V roce 2019 se do standardní nabídky pro pacienty na LO úspěšně začlenila podpůrná a paliativní péče vedená specializovaným týmem ÚHKT.

Nabízenou léčbu aplikujeme dle mezinárodních a národních protokolů příslušných dané diagnóze. Dále nemocné zařazujeme do stále se rozšiřujícího portfolia klinických studií, jednak firemních a stále více i akademických, včetně klinických hodnocení, jejichž zadavatelem je Ústav hematologie a krevní transfuze Praha. Součástí aplikovaných léčebných postupů jsou nejčastěji cykly chemoterapie, dále cílená biologická léčba, léčba imunologická, imunosupresivní, přístrojová (terapeutická plazmaferéza a depleční výkony, prováděné ve spolupráci s Aferetickým oddělením ÚHKT) a různé formy transplantace buněk krvetvorby.

The number of patients with ALL, diagnosed and intensively treated in the framework of international protocols was year-on-year again slightly higher in 2019, namely **16**. The rate of remission after induction cycles is repeatedly close to **94 %**; we indicate **30 %** patients with ALL, diagnosed in a given year, for hematopoietic cell transplantation.

The number of patients intensively treated for acute promyelocytic leukemia (APL) in 2019 slightly increased compared to 2018; treatment was provided to **8** patients.

At the IHBT Inpatient Department we also treat patients with other serious diagnoses, as well as with complications related to the provided treatment or performed hematopoietic cell transplantation. This applies mainly to myelodysplastic syndromes requiring intensive care, chronic myeloid leukemias at an advanced stage of the disease, other myeloproliferative diseases (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis), chronic lymphoblastic leukemia, both congenital and acquired coagulation disorders, ITP, TTP, serious forms of hemolytic anemias, aplastic anemias, and others. A considerable part of inpatients corresponds to patients requiring therapy of the basic disease relapse, both malign and non-malign.

In 2019 the standard offer to inpatients was successfully broadened to include supportive and palliative care conducted by a specialized team of the IHBT.

Our care is offered in conformity with international and national protocols applicable to given diagnoses. Furthermore, we incorporate patients in an ever broader portfolio of clinical studies, both corporate and ever more non-commercial studies, including clinical trials contracted by the Institute of Hematology and Blood Transfusion Prague. The most frequent treatment comprises cycles of chemotherapy, as well as targeted biological therapies, immunological, immunosuppressive and instrumental therapies (therapeutic plasmapheresis and depletion methods used in cooperation with the IHBT Apheresis Department) and different forms of hematopoietic cell transplantation.

Ambulance a denní stacionář

Ambulance je pro většinu pacientů místem prvního kontaktu. Sledujeme a léčíme zde však i nemocné, kteří již prošli lůžkovými částmi ÚHKT. Díky medicínskému pokroku můžeme stále více pacientů léčit v ambulantním režimu. Bylo nutno navýšit počet ordinací na **11**. Stále se zvyšuje počet ošetření (**25 786**), a to jak v klasických ambulancích, kde provádíme také superkonziliární vyšetření pacientů z jiných pracovišť, tak v ambulancích specializovaných či v **denním stacionáři**, kde podáváme především krevní přípravky, krevní deriváty, chemoterapii i biologickou léčbu. V denním stacionáři jsme v roce 2019 provedli **8154** ošetření a podali **3682** terapeutických jednotek erytrocytových koncentrátů, **1476** terapeutických jednotek destičkových přípravků a **114** jednotek čerstvě zmražené plazmy.

Ambulantně jsme v roce 2019 provedli **1043** sternálních punkcí a **219** trepanobiopsií. Věnujeme se diagnosticky celému spektru hematologických diagnóz, zvláště se zaměřujeme na diagnostiku a léčbu akutních leukémií a dalších onemocnění myeloidní řady s výhledem provedení alogenní transplantace kostní dřeně. Máme zde specializované ambulance, například ambulanci pro péči o dospělé pacienty s vrozenými deficitem koagulačních faktorů, ambulanci, kde jsou dispenzarizováni a léčeni pacienti se vzácnými onemocněními červené krevní řady, ambulanci pečující o pacienty transplantované, ambulanci se zaměřením na chronickou myeloidní leukémii (CML). Vznikla specializovaná ambulance pro AML.

V roce 2019 se rozvíjí i péče o pacienty nevléčitelně nemocné. Pacientům je nabízena pomoc paliativního týmu.

Nemocným s myelodysplastickým syndromem (MDS) podáváme lenalidomid, azacytidin, erythropoetin, chemoterapie nebo jsou zařazeni do transplantačního programu. Data týkající se léčby MDS zadáváme do registru Czech MDS Group a do evropského MDS registru. V rámci studijních protokolů můžeme pacientům nabídnout léčbu novými léky (biologická terapie, p.o. azacitidin, nové inhibitory tyrozinkinázy).

Outpatient Department and Day Hospital

The **Outpatient Department** is the first contact point for most patients. However, it also monitors and treats patients who have already passed through inpatient parts of the IHBT. Thanks to progress in medicine we are able to treat ever more patients in the outpatient regimen. It was necessary to increase the number of examination rooms to the current **11** rooms. There has been a continuous increase of the number of examinations (**25,786**), both in standard centres where we also perform superconsultation examinations of patients from other establishments, and specialized outpatients centres or the Day Hospital where we primarily administer blood products, blood derivatives, chemotherapy and biological treatment. In 2019 our Day Hospital performed **8,154** treatments and administered **3,682** therapeutic units of erythrocyte concentrates, **1,476** therapeutic units of platelet products and **114** units of freshly frozen plasma.

In 2019 we performed **1,043** sternal punctions and **219** trepanobiopsies on a day-case basis. We are engaged in diagnostics of a whole spectrum of hematological diagnoses, focusing especially on diagnostics and treatment of acute leukemias and other diseases of myeloid lineage with a prospect of performing allogeneic bone marrow transplantation. In this area we have specialized outpatient centres, e.g. a centre for the care of adult patients with congenital coagulation-factor deficiencies, a centre for continuing care and treatment of patients with rare diseases of the red blood system, a centre taking care of transplanted patients, and a centre focusing on chronic myeloid leukemia (CML). An outpatient centre specialized in treating AML was established.

The year 2019 saw the development of care of terminally ill patients who were offered the assistance of a palliative care team.

We treat patients suffering from myelodysplastic syndrome (MDS) with lenalidomide, azacytidine, **erythropoietin** or chemotherapy, or they are included in our Transplant Program. We enter data related to the treatment of MDS into the Czech MDS Group Registry and the European MDS Registry. In the framework of study protocols we can offer patients a treatment with new medicines (biological therapy, p.o. azacitidine, new inhibitors of tyrosine kinase).

Centrum pro trombózu a hemostázu

Centrum pro trombózu a hemostázu je jedním ze tří center komplexní péče pro dospělé pacienty s vrozenými deficitem koagulačních faktorů v Česku. Jedná se zejména o pacienty s hemofilií A a hemofilií B, včetně pacientů s hemofilií a inhibítorem, přenašečky hemofilie se sníženou hladinou FVIII/FIX, nemocné s von Willebrandovou chorobou a s vzácnými deficitem koagulačních faktorů. Celkový počet pacientů s uvedenými diagnózami je v současné době více než **550**.

Centrum je také významným centrem pro diagnostiku a léčbu závažných získaných poruch hemostázy, především získaných inhibítů koagulačních faktorů (zhruba **45** pacientů) či trombotické trombocytopenické purpury (**40** pacientů), a dále pro diagnostiku a péči o pacienty s trombofilními stavy. Poskytuje léčbu plazmatickými a rekombinantními koncentráty koagulačních faktorů, včetně dlouhodobé profylaxe k prevenci krvácivých epizod u pacientů s vrozenými deficitem koagulačních faktorů nebo jejich inhibítorem.

Centrum zajišťuje dlouhodobou rehabilitaci pohybového aparátu pacientů s těžkými formami hemofilie, včetně možnosti lázeňských pobytů. Pacienti mají dále možnost konzultace klinického psychologa. Poskytujeme též hematologické zajištění všech typů chirurgických a ortopedických výkonů v rámci celé republiky, zajištění těhotenství a porodu pacientek s vrozenými krvácivými poruchami či komplexní terapii pacientů s inhibítory koagulačních faktorů včetně imunosupresivní léčby.

V rámci vzdělávací činnosti centrum každoročně pořádá kongres zaměřený na diagnostiku a léčbu vrozených a získaných krvácivých poruch.

Centrum pro vzácné choroby krve tvorby

Centrum pro vzácné choroby krve tvorby bylo vyhlášeno ve Věstníku MZS v roce 2014 a reakreditováno v roce 2019 a věnuje se komplexní péči zejména o nemocné s vzácnými vrozenými a získanými poruchami červené krevní řady, s myelodysplastickým syndromem (MDS) a paroxysmální noční hemoglobinurií (PNH). Současně je ÚHKT Centrem excellence pro diagnostiku a léčbu MDS v rámci MDS Foundation. Data týkající se léčby MDS jsou zadávána do registru Czech MDS Group a do evropského MDS registru, data o nemocných s PNH jsou zadávána do International PNH Registry a data o nemocných s deficitem pyruvát kinázy do Mezinárodního registru pro nemocné s PK.

Centre for Thrombosis and Hemostasis

The Centre for Thrombosis and Hemostasis is one of three Complex Care Centres for adult patients with congenital coagulation factor deficiencies in the Czech Republic. They are chiefly patients with hemophilia A and hemophilia B, including patients with hemophilia and an inhibitor, carriers of hemophilia with lower FVIII/FIX levels, patients with von Willebrand disease and rare coagulation factor deficiencies. The total number of patients with the above diagnoses currently exceeds **550**.

The centre also is an important site for diagnostics and treatment of serious acquired disorders in hemostasis, chiefly acquired inhibitors of coagulation factors (some **45** patients) or thrombotic thrombocytopenic purpura (**40** patients), as well as for diagnostics and care of patients with thrombophilic conditions. We provide treatment with plasmatic and recombinant concentrates of coagulation factors, including a long-term prophylaxis for preventing bleeding episodes in patients with congenital coagulation factor deficiencies or their inhibitors.

The Centre provides long-term rehabilitation of the locomotor system of patients with severe forms of hemophilia, including the possibility of spa care. Furthermore, patients can consult the clinical psychologist. We also provide hematological backup of all types of surgical and orthopaedic procedures in the entire Czech Republic backup of pregnancy and delivery of patients with congenital bleeding disorders or complex therapy of patients with coagulation factor inhibitors, including immunosuppressive treatment.

In the framework of education activity, the centre organizes annual congresses focused on diagnostics and treatment of congenital and acquired bleeding disorders.

Centre for Rare Hematopoietic Diseases

The Centre for Rare Hematopoietic Diseases was announced in a Bulletin of the Ministry of Health of the Czech Republic in 2014, and it is engaged in complex care chiefly of patients with rare congenital and acquired disorders of the red blood system, with myelodysplastic syndrome (MDS) and paroxysmal night hemoglobinuria (PNH). At the same time, the IHBT is a centre of excellence for diagnostics and treatment of MDS in the framework of the MDS Foundation. Data related to the treatment of MDS are input into the Czech MDS Group Registry and the European MDS Registry, data on patients with PNH are input into the International PNH Registry, and data on patients with pyruvate kinase deficiency into the International Registry of Patients with PK Deficiency.

V současné době je v ÚHKT registrováno od roku 1982 více než **550** nemocných s MDS a je nyní sledováno **165** nemocných s MDS. V roce 2019 bylo v ÚHKT diagnostikováno **33** nových nemocných s primárním MDS, z toho **18** s časnými formami choroby a **15** nemocných s pokročilou formou choroby s nadbytkem blastů. Nemocní s časnými formami MDS jsou většinou léčeni konzervativně (podpůrná léčba, erythropoetin, revlimid, chelatace, imunosuprese), **1** nově diagnostikovaný mladší nemocný s nepříznivými prognostickými faktory v časně fázi choroby byl indikován k alogenní transplantaci krvetvorných buněk, **4** nemocní s nově diagnostikovanou pokročilou formou MDS byli léčeni podáním hypometylačních látek, **11** nemocných bylo transplantováno, u **4** nemocných byl k redukci počtu blastů před SCT užít azacytidin, u ostatních kombinovaná chemoterapie.

V ÚHKT je sledováno **43** nemocných s diagnostikovanou PNH, v roce 2019 byli diagnostikováni **4** noví nemocní s PNH, nemocní s lehčí formou choroby jsou sledováni, dostávají antikoagulační léčbu a podle potřeby deleukotizované transfuze erytrocytů, **12** nemocných se závažným průběhem choroby je léčeno dlouhodobým podáváním eculizumabu.

V roce 2019 bylo diagnostikováno dalších **6** nemocných s vzácnými vrozenými poruchami tvorby hemoglobinu (Hb Lepore Boston, Hb Knossos, Hb Haná, Hb Agenogi), byli diagnostikováni **2** nemocní s dosud nepopsanými vzácnými mutacemi beta globinového genu a Hb TAK. Počet dispenzarizovaných s těmito chorobami nyní čítá **145** nemocných, část z nich je sledována na Dětské hematologické klinice FN Motol. V současné době se centrum účastní mezinárodních studií týkajících se léčby anémie z deficitu pyruvát kinázy a anémie s tepelnými protilátkami nereagujícími na jinou léčbu.

Oddělení imunoterapie

Oddělení imunoterapie v roce 2019 ukončilo klinické hodnocení NK buněk a pokračovalo v přípravě klinického hodnocení T buněk s chimerickými antigenními receptory. Ve spolupráci s Oddělením imunologie ÚHKT ukončilo vývoj nového léčivého přípravku moderní terapie založeného na multi-virus specifických T lymfocytech. V rámci trvající spolupráce na výzkumu gama-delta T lymfocytů se společností TC Biopharm získalo jako první pracoviště v ČR povolení k importu léčivých přípravků moderní terapie ze „třetí země“.

At present the IHBT registers over **550** patients with MDS since 1982 and it has been monitoring **165** patients with MDS. In 2019 we diagnosed a total of **33** new patients suffering from primary MDS, **18** of whom having early forms of the disease and **15** patients having an advanced form of the disease with an excess of blasts. Most patients with early forms of MDS receive conservative treatment (supportive care, erythropoietin, revlimid, chelation, immunosuppression), **1** newly diagnosed younger patient with adverse prognostic factors in an early stage of the disease was indicated for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, **4** patients with a newly diagnosed advanced form of MDS were treated with the administration of hypomethylating agents, **11** patients were transplanted, **4** patients were administered azacytidine for reducing the number of blasts prior to SCT, and the others received combined chemotherapy.

We at the IHBT monitor **43** patient with PNH diagnosis, in 2019 we diagnosed **4** new patients with PNH; patients with a milder form of the disease are monitored, receive anticoagulation treatment and, if needed, deleucotized transfusions of erythrocytes; **12** patients with a severe course of the disease are treated through a long-term administration of eculizumab.

In 2019 we diagnosed other **6** patients with rare congenital hemoglobin formation disorders (Hb Lepore Boston, Hb Knossos, Hb Haná, and Hb Agenogi); **2** patients were diagnosed with hereto undocumented rare mutations of beta-globin gene and Hb TAK. The current number of patients with these diseases included in the continuing care equals **145**; a part of them is monitored at the Clinic of Pediatric Hematology of the FN Motol. The centre is currently involved in international studies related to the treatment of anemia from pyruvate kinase deficiency and anemia with thermal antibodies not responding to other types of treatment.

Department of Immunotherapy

In 2019 the Department of Immunotherapy finished clinical evaluation of NK cells and continued to prepare clinical evaluation of T cells with chimeric antigen receptors. In cooperation with the IHBT Department of Immunology it completed the development of a new medicinal product of modern therapy based on multi-virus specific T lymphocytes. In the framework of the continuing cooperation in the research of gamma-delta T lymphocytes with the company TC Biopharm it was the first centre in the Czech Republic to obtain a licence for the import of medicinal products of modern therapy from a "third country".

Podpůrná péče

Od roku 2016 působí na ÚHKT neformální **tým podpůrné a paliativní péče**. Jeho cílem je poskytovat další vrstvu péče pacientům a jejich blízkým v kterékoli fázi závažného onemocnění.

Lékař a sestra paliativního týmu mají části svých úvazků dedikované pro paliativní péči, úzce spolupracují jak s hematologem a sestrami, tak s kaplanem, sociální pracovníci a psychologkami. Na požádání ošetřujících lékařů se věnují pacientům na lůžkových odděleních a jednou v týdnu mají vyhrazený prostor na ambulanci. Menší počet pacientů dochází do pravidelné ambulance podpůrného a paliativního týmu, většina pacientů je viděna konziliárně a dále u nich pokračuje péče ošetřujícími hematology. Zároveň je tým v osobě lékaře propojen s Centrem podpůrné a paliativní péče VFN (CPPP VFN). Kromě přímé péče je podpůrný tým aktivní ve spolupráci s CPPP VFN v organizování vzdělávacích akcí, publikační činnosti a propagaci paliativní péče na sociálních sítích. V roce 2019 se tým věnoval **126** pacientům. Narůstá počet pacientů, o které se staráme ve spolupráci se zařízeními specializované paliativní péče nebo je do nich překládáme na konci života.

Nezdravotnická podpora

Součástí nabídky komplexní a celostně pojaté péče v ÚHKT je lidsky vnímatelné a odborně zakotvené doprovázení ze strany pracovníků **nezdravotnického týmu**. Ten je tvořen dvěma psychologkami (dohromady 1 celý úvazek), nemocničním kaplanem (0,8 úvazku) a sociální pracovníci (0,5 úvazku). Ti všichni poskytovali po celý rok 2019 podporu lidem zasaženým nemocí, jejich blízkým a také spolupracovníkům z nemocnice.

Nemocniční psychologky se pohybují na všech lůžkových odděleních i v ambulanci. V rámci psychologické podpory nabízejí krizovou intervenci v období náhlé psychické zátěže, práci s emocemi, pomoc v hledání vhodné strategie zvládnutí nemoci, dlouhodobější psychotherapeutickou podporu v období hospitalizace a případně také po ní.

Nemocniční kaplan je rovněž přítomen na všech lůžkových odděleních i v ambulanci. Poskytuje jak intervenci v období náhlé zátěže, tak dlouhodobou lidskou a duchovní podporu během léčby i po ní. V případě zájmu poskytuje také ryze spirituální péči prostřednictvím rozhovoru o duchovních (existenciálních) otázkách, modlitby nebo poskytnutí svátostných služeb. Kaplan při své práci respektuje svobodu každého člověka ve věci náhledu na život.

Supportive Care

Since 2016 an informal **Team of Supportive and Palliative Care** is active at the IHBT. Its goal is to provide another layer of care to patients and persons close to them at any stage of a serious disease.

The physician and the nurse of the palliative team devote a part of their jobs to palliative care, and closely cooperate with the chaplain, a social worker and psychologists. If required by attending physicians, they look after inpatients and once a week they have time reserved for the Outpatient Department. A smaller number of patients seek regular outpatient service of the Team of Supportive and Palliative Care, while most patients are examined in consultation, and then they are attended by attending hematologists. At the same time, the team is connected through the physician to the Centre of Supportive and Palliative Care of the VFN (Czech abbreviation CPPP VFN). Apart from direct care, the palliative team is active in cooperation with the CPPP VFN in the organization of educational events, publication activity and the promotion of palliative care in social networks. In 2019 the team attended to **126** patients. There has been a growing number of patients whom we attend in cooperation with institutions of specialized palliative care or we transfer patients to them at the end of their lives.

Paramedical Support

Our offer of complex and holistically conceived care includes humanly perceptive and professionally anchored accompaniment of the members of the **paramedical team** to death. The team comprises two psychologists (constituting one full-time job), the hospital chaplain (0.8 FTE) and a social worker (0.5 FTE). Throughout 2019 all of them were giving support to people suffering from a disease, to persons close to them, as well as to their own colleagues from the hospital.

Hospital psychologists are present at all inpatient centres and the Outpatient Department. In the framework of psychological backing, they provide crisis intervention in a period of sudden mental strain, the work with emotions, assistance in the quest for a suitable strategy for coping with a disease, and a longer-term psychotherapeutic support during hospitalization and, if needed, also after its end.

The hospital chaplain is also present at all inpatient centres and the Outpatient Department. He provides intervention in a period of sudden mental strain, as well as a long-term human and spiritual backing during and after the treatment. In case of interest, he also provides purely spiritual care through conversations about spiritual (existential) issues, prayers or the service of sacraments. In his work the chaplain respects the freedom of every individual in the life outlook.

S kýmkoli bez rozdílu přesvědčení nebo náboženského vyznání prochází náročný úsek životní cesty a vyhlíží naději. Od září 2019 začala fungovat také nabídka duchovních setkání pro zaměstnance ÚHKT s frekvencí 1x měsíčně.

Zdravotně-sociální pracovnice nabízí hospitalizovaným i ambulantním pacientům poradenství v oblasti otázek týkajících se sociální podpory, příspěvků, pracovní neschopnosti, jiné finanční pomoci, ale i konzultace širších praktických souvislostí, které vznikají při pobytu v nemocnici a v období zotavování se po hospitalizaci. Cílem služby je komplexní sociální poradenství během hospitalizace a bezpečné propuštění pacienta do přirozeného domácího prostředí, případně do adekvátního lůžkového zařízení.

Všichni pracovníci nezdravotnické podpory intenzivně spolupracují také s týmem podpůrné a paliativní péče.

Oddělení klinických studií

Oddělení klinických studií působí na ÚHKT od roku 2018. Oddělení je primárním kontaktním místem pro oblast klinických hodnocení a zajišťuje veškerou komunikaci se zadavatelem klinických studií a administrativní podporu jejich provádění. Oddělení provádí také kontrolu smluv, respektive rozpočtů, kontrolu plateb, evidenci klinických hodnocení a podkladů pro fakturaci.

Význam klinických studií je pro rozvoj medicíny zcela zásadní. Všechny klinické studie musejí být před zahájením schváleny Státním ústavem pro kontrolu léčiv a příslušnými etickými komisemi. V rámci klinických studií může být našim pacientům nabídnuta kromě tzv. léčby standardní i léčba, která využívá nejnovější léčebné postupy a nadějně léčivé přípravky. Na klinickém oddělení ÚHKT probíhají v současné době více než dvě desítky klinických studií se zaměřením zejména na tato onemocnění: myelodysplastický syndrom, chronická myeloidní leukémie, akutní myeloidní leukémie, akutní lymfoblastická leukémie, potransplantační komplikace (reakce štěpu proti hostiteli), deficienze pyruvátkinázy, paroxysmální noční hemoglobinurie či cytomegalovirové infekce.

Naši pacienti mohou být do studie zařazováni pouze po splnění všech kritérií daných protokolem, týkajících se jejich onemocnění a celkového zdravotního stavu, a po absolvování předepsaných vstupních vyšetření. Svůj souhlas s účastí v klinické studii potvrzují podpisem informovaného souhlasu, pacienti však mohou svůj názor kdykoliv změnit a účast bez dalších následků ukončit. Účast pacientů ve studii je bezplatná.

Klinické studie jsou nezbytnou součástí životního cyklu každého léku před jeho registrací a uvedením na trh.

With anybody irrespective of their belief or creed, he goes through a demanding stage of their life path and looks out for hope. Starting in September 2019 was the offer of spiritual meetings also for the IHBT staff members with a monthly frequency.

The medical social worker offers consultancy to both inpatients and outpatients in the sphere of issues related to social assistance, benefits, incapacity for work and other types of financial assistance, as well as consultancy services related to broader practical contexts arising during hospitalization and in convalescence after hospitalization. The service is aimed at complex social consultancy in the course of hospitalization and safe discharge of patients into their natural home environment or an adequate inpatient centre.

All paramedical support workers cooperate intensively also with the Team of Supportive and Palliative Care.

Department of Clinical Studies

The Department of Clinical Studies has been functioning at the IHBT since 2018. It is a primary contact point for the area of clinical trials and is in charge of all communication with customers of clinical studies and administrative support to their execution. It also carries out checks of contracts or, more precisely, budgets, checks of payments, and it keeps records of clinical trials and files for invoicing.

Clinical studies are of paramount importance for the development of medicine. Before their initiation, all clinical studies must be approved by the State Institute for Drug Control and the respective ethics committees. In the framework of clinical studies, apart from the so-called standard treatment, our patients can be offered a type of treatment using the latest therapies and promising medicinal products. At the IHBT Clinical Department over two dozens of clinical studies are under way at present with a particular focus on the following diseases: myelodysplastic syndrome, chronic myeloid leukemia, acute myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, post-transplant complications (graft versus host disease), pyruvate kinase deficiency, and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria or cytomegalovirus infections.

Our patients can be included in a study only after meeting all criteria defined by the protocol related to their diseases and overall health condition, and after undergoing all required entrance tests. They confirm their consent with their inclusion in a study through signing an Informed Consent; however, patients can change their mind any time and to end their involvement without further consequences. Their involvement in a study is free of charge.

Clinical studies constitute an essential part of the life cycle of every medicine prior to its registration and its market launch.

ÚHKT významně přispívá k tomu, aby se nejnovější léčivé přípravky staly co nejdříve dostupné pro všechny pacienty.

Oddělení klinické farmacie

Oddělení klinické farmacie v rámci zvyšování bezpečnosti terapie zajišťuje poskytování systematické i konziliární klinickofarmaceutické péče jednotlivým oddělením ÚHKT. Jedná se především o racionalizaci a optimalizaci farmakoterapie pacientů a lékových režimů s cílem dosažení optimálního terapeutického účinku a minimalizace rizik spojených s užíváním a/nebo podáváním léčiv v ÚHKT.

Na základě systematického hodnocení medikace pacientů jsou diagnostikovány a řešeny farmakoterapeutické komplikace, lékové interakce mezi podanými léčivy, spojitost výskytu vedlejších nežádoucích účinků s podanou léčbou či úprava dávkování léčiv s ohledem na pacientův zdravotní stav, věk a souběžně podávané léčivé přípravky.

Optimalizace farmakoterapie začíná vstupním zhodnocením při příjmu a pacienti jsou sledováni po celou dobu hospitalizace. V případě potřeby je vydáno doporučení přehodnocení medikace pro ambulantní specialisty s ohledem na medikaci spojenou s léčbou v ÚHKT.

Dále se podílí na racionální lékové politice ÚHKT, farmakovigilančních aktivitách a vypracování a optimalizaci vnitřních doporučených postupů.

Centrum pro koordinaci transplantací a dokumentační středisko

V **Centru pro koordinaci transplantací a dokumentačním středisku** působí **1** transplantační koordinátor a **6** datamanažerek. Jedním z úkolů pracoviště je koordinovat program alogenních transplantací kmenových buněk krvetvorby. Znamená to spolupráci nejen s registry dobrovolných dárců (a to jak s českými, tak i se zahraničními), ale i s klinickými pracovišti a s laboratořemi. Centrum zajišťuje a shromažďuje veškeré podklady pro správný výběr vhodného dárce, komunikuje se zdravotními pojišťovnami, koordinuje zajištění termínů souvisejících s odběrem a transportem štěpu.

V oddělení se sledují a zpracovávají údaje o pacientech, kteří podstoupili transplantaci kmenových buněk krvetvorby, včetně sledování kvality života pacienta před a po transplantaci. Vypracovávají se hlášení pro české a zahraniční registry.

Datamanažerky shromažďují a zpracovávají data pacientů s diagnózami CML, ALL, AML jak pro Českou leukemickou skupinu pro život (CELL), tak pro vlastní analýzu a publikace, a stejně tak pracují i s daty pacientů s dalšími hematologickými diagnózami. Výsledky jsou zaznamenávány do databází Datool a Infinity.

The IHBT makes an important contribution so that the latest medicinal products become accessible as soon as possible to all patients.

Department of Clinical Pharmacy

In the framework of increasing the safety of therapy, the **Department of Clinical Pharmacy** is in charge of the provision of systematic and consultative clinical pharmaceutical care to the various IHBT departments. This primarily applies to rationalization and optimization of patient pharmacotherapy and drug regimens with the aim of reaching an optimal therapeutic effect and minimizing the risks related to the taking and/or administration of medicines at the IHBT.

On the basis of systematic evaluation of patient medication we diagnose and deal with pharmacotherapeutic complications, interactions between administered drugs, and the connection of the occurrence of adverse side effects with administered treatment or the modification of dosage of drugs in view of a patient's health condition, age and simultaneously administered medicinal products.

The optimization of pharmacotherapy begins with initial assessment during admission and patients are monitored throughout their hospitalization. In case of need, we issue recommendations of medication reassessment to outpatient specialists with respect to medication connected to treatment at the IHBT.

Furthermore, we contribute to rational drug policy of the IHBT, pharmacovigilance activities and the preparation and optimization of recommended internal procedures.

Transplant Coordinating Centre and Documentation Centre

The **Transplant Coordinating Centre and the Documentation Centre** is staffed with **1** transplant coordinator and **6** data managers. One of the tasks of the centre is to coordinate the program of allogeneic transplants of hematopoietic stem cells. This entails cooperation not only with registries of voluntary donors (both Czech and foreign), but also with clinical centres and laboratories. We provide and collect all documents for a correct selection of a suitable donor, communicate with health insurance companies and coordinate the fixing of dates related to the graft collection and transport.

The centre monitors and processes data on patients who underwent a transplant of hematopoietic stem cells, including the monitoring of the quality of patient's life before and after the transplant. Reports are drawn up both for Czech and foreign registries.

Data managers collect and process data of patients with diagnosed CML, ALL and AML for the Czech Leukemia Study Group – for Life (CELL), as well as with other hematological diagnoses. Results are registered in the Datool and Infinity databases.

Laboratoře Klinického úseku

Laboratoř pro poruchy hemostázy provádí jedinečná vyšetření hemostázy v Česku, jako jsou kompletní fenotypový a genetický screening pacientů s hemofilií A a B, von Willebrandovou chorobou, deficitem antitrombinu, proteinu S, proteinu C, atypického HUS (hemolyticko-uremického syndromu), TTP (trombotické trombocytopenické purpury), MYH9 a jinými vzácnými vrozenými poruchami hemostázy. Provádí rovněž genetické stanovení přenašečství hemofilie a prenatální vyšetření hemofilie. Soustřeďuje se na zavádění inovativních metod vyšetření hemostázy.

Laboratoř spolupracuje s kardiologickými, nefrologickými, pediatrickými, neurologickými, porodnickými, ARO, genetickými a jinými pracovišti, jako například Přírodovědeckou fakultou Univerzity Karlovy. Provádí konziliární činnost v diagnostice poruch hemostázy a laboratorní diagnostice pro celou Českou republiku. Spolupracuje na mezinárodních studiích laboratorní monitorace nových anti-koagulancií a léčby hemofilie. Laboratoř úzce spolupracuje s lékaři z Centra pro trombózu a hemostázu ÚHK. Laboratoř je akreditovaná podle ISO:15189. Velmi úspěšně se účastní externí kontroly kvality UK NEQAS a ECAT pro koagulační i genetická vyšetření hemostázy.

Národní referenční laboratoř pro poruchy hemostázy má supervizi nad přípravou materiálu pro externí kontrolu kvality ve specializovaných koagulačních metodách a také vyšetření trombofilních markerů. Pravidelně se účastní testování mezinárodních kalibračních materiálů pro rutinní i vysoce specializované metody, které je organizované ISTH (International Society for Thrombosis and Hemostasis) a NIBSC (National Institute for Biological Standards and Control). NRL spravuje Národní registr nemocných s vrozenými poruchami koagulace, který obsahuje jedinečná data sbíraná od roku 1980.

Morfologicko-cytochemická laboratoř je rutinní laboratoř, která pro pacienty lůžkových stanic a ambulance vyšetřuje krevní obraz a hodnotí nátěry periferní krve a nátěry aspirátů kostní dřeně. Tuto činnost vykonává i v rámci konziliárních vyšetření pro velkou část České republiky. Je jednou z deseti referenčních laboratoří patřících do Skupiny expertních pracovišť pro mikroskopickou analýzu nátěrů periferní krve v rámci externího hodnocení kvality organizované firmou SEKK, s. r. o. Společností ČIA, o. p. s., má akreditované metody na vyšetření kompletního krevního obrazu včetně retikulocytů a nátěru periferní krve dle aktuální verze normy ISO:15189.

Laboratories of the Clinical Division

The Laboratory for Disorders in Hemostasis performs unique examinations of hemostasis in the Czech Republic, such as complete phenotype and genetic screening of patients with hemophilia A and B, von Willebrand disease, deficiency of antithrombin, protein S, protein C, atypical HUS (hemolytic-uremic syndrome), TTP (thrombotic thrombocytopenic purpura), MYH9 and other rare congenital disorders in hemostasis. It also performs genetic determination of hemophilia transmission and prenatal hemophilia examination. It focuses on the introduction of innovative methods of hemostasis examination.

The laboratory cooperates with cardiological, nephrological, neurological, genetic and other centres, such as the Faculty of Natural Sciences of Charles University. It carries out consultation activity in diagnostics of disorders in hemostasis and laboratory diagnostics for the entire Czech Republic. It cooperates in international studies of laboratory monitoring of new anticoagulants and the treatment of hemophilia. Its part is the National Reference Laboratory for Disorders in Hemostasis which operates the National Registry of Patients with Congenital Coagulation Disorders. The laboratory closely cooperates with the Centre for Thrombosis and Hemostasis of the IHBT. The laboratory is accredited according to the standard ISO 15189. It successfully participates in the external quality control of UK NEQAS and ECAT for coagulation and genetic examination of hemostasis.

The National Reference Laboratory for Disorders in Hemostasis supervises over the preparation of material for external quality control in specialized coagulation methods, as well as the examination of thrombophilia markers. On the regular bases, it takes part in the testing of international calibration materials for both routine and highly specialized methods, with is organized by the ISTH (International Society for Thrombosis and Hemostasis) and NIBSC (National Institute for Biological Standards and Control). The NRL administers the National Registry of Patients with Congenital Coagulation Disorders comprising unique data collected since 1980.

The Laboratory of Morphology and Cytochemistry is a routine laboratory that examines blood count and assesses smears of peripheral blood and bone marrow aspirates for both inpatients and outpatients. It carries out this activity also in the framework of consultation tests for most of the Czech Republic. It is one of ten reference laboratories of the Group of Expert Centres for Microscopic Analysis of Peripheral Blood Smears in the framework of the external quality assessment organized by the company SEKK, s. r. o. It has methods accredited by the CAI for the examination of complete blood count, including reticulocytes and peripheral blood smear according to the current version of the standard ISO 15189.

Krevní obrazy vyšetřuje na moderních analyzátoch firmy SYSMEX CZ (XN10 a XN20), které nabízejí i další nastavbové parametry (IPF, IG) využitelné v diagnostice hematologických chorob. Přístroj pro přípravu nátěru periferní krve a jeho barvení usnadňuje svou výkonností laboratorní práci. Přístroje pro digitální hodnocení nátěru pomocí fotografií periferní krve se významně podílejí na diagnostice hemato-onkologických onemocnění hlavně u pacientů s těžkou leukopenií či s neoplaziemi z lymfoidní řady. Dále na pracovišti celoročně probíhá výuka středoškolských a vysokoškolských pracovníků včetně lékařů, kteří se připravují na specializační zkoušku z hematologie.

Laboratoř průtokové cytometrie je specializovaná laboratoř s diagnostickou, výzkumnou a výukovou činností se zaměřením na klinickou hematoonkologii. Laboratorní postupy jsou zavedeny v souladu s doporučením European Leukemia Net (ELN), International Clinical Cytometry Society (ICCS), European Society of Clinical Cell Analysis (ESCCA) a akreditovány dle normy ČSN EN ISO 15189. Laboratoř provádí vyšetření z oblasti hematoonkologie, nenádorové hematologie a transplantační hematologie.

Laboratoř průtokové cytometrie se podílí na řešení některých výzkumných projektů, zabývá se implementací a validací nových metodických postupů. Podílí se také na postgraduální a předatestační výuce hematologů a širší lékařské veřejnosti. Laboratoř se také účastní národních (SEKK) a mezinárodních (UK NEQAS) cyklů externí kontroly kvality, je hlavním organizátorem mezilaboratorního porovnání (MLP) v rámci České a Slovenské republiky a mezinárodního programu externí kontroly kvality v rámci Evropské společnosti pro klinickou buněčnou analýzu ESCCA.

Laboratoř PCR diagnostiky provádí rutinní molekulární záchyt fúzních genů u akutní myeloidní leukémie, záchyt klonality u lymfoproliferativních onemocnění B i T řady – u chronické lymfatické leukémie (CLL); u té navíc stanovuje mutační stav IgVH genů a přítomnost mutací v genu TP53, spojených se špatnou prognózou nemocných s CLL i s jinými malignitami, popřípadě dalších chronických i akutních lymfoproliferativních onemocnění. Dále vyšetřuje klonální mutace u Ph myeloproliferativních onemocnění (MPO) – mutace tyrozínové kinázy JAK2V617F, mutace genů CALR a MPL.

It examines blood counts on modern analyzers made by the company SYSMEX CZ (XN10 and XN20), which also offer other superstructural parameters (IPF, IG) usable in diagnostics of hematological diseases. The efficiency of the device for the preparation peripheral blood smear and its staining facilitates laboratory work. The devices for digital cytological assessment of peripheral blood smear contribute an important share to diagnostics of hemato-oncological diseases chiefly in the framework of heavily leukopenic samples and of pathological lymphoid neoplasia. Furthermore, the laboratory is a training centre of secondary school and university graduates, including physicians, who get ready for the specialist in hematology exam.

The Laboratory of Flow Cytometry specializes in diagnostics, research and educational activities focused on clinical hematooncology. Laboratory methods are in place in conformity with the recommendation of the European Leukemia Net (ELN), the International Clinical Cytometry Society (ICCS) and the European Society of Clinical Cell Analysis (ESCCA), and they are accredited in compliance with the standard CSN EN ISO 15189. The laboratory performs examinations in the sphere of hematooncology, non-neoplastic hematology and transplant hematology.

The Laboratory of Flow Cytometry takes part in several research projects; it deals with the implementation and validation of new methodological procedures. It is also involved in postgraduate and pre-specialization training of hematologists and a broader medical public. The laboratory also takes part in national (SEKK) and international (UK NEQAS) cycles of external quality control; it is the main organizer of inter-laboratory comparison (ILC) in the framework of the Czech and Slovak Republic and of the international program of external quality control in the framework of the European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA).

The Laboratory of PCR Diagnostics performs routine molecular detection of fusion genes in acute myeloid leukemia, detection of clonality in lymphoproliferative diseases of B and T cells – in chronic lymphatic leukemia (CLL); in the latter it moreover determines IgVH gene mutational status and the presence of mutations in TP53 gene, related to bad prognosis of patients with CLL and other malignities, or other chronic and acute lymphoproliferative diseases. Furthermore, it tests clonal mutations in Ph myeloproliferative diseases (MPO) – JAK2V617F tyrosine kinase mutation, and CALR and MPL gene mutations.

Kromě uvedených vyšetření při záchytu onemocnění provádí také následné molekulární sledování minimálního reziduálního onemocnění (MRO) u AML i CLL a u vybraných případů Ph – MPO. Činnost laboratoře spočívá převážně v rutinní diagnostice uvedených stavů, většina výkonů je hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Výzkumná činnost je spojená s uvedenými tématy.

Laboratoř diagnostiky anémií se věnuje diagnostice vrozených anémií a některých získaných poruch červené krevní řady. V roce 2019 bylo pokračováno v rutinních diagnostických vyšetřeních u nemocných s vrozenými poruchami červené krevní řady. Pomocí kapilární elektroforézy bylo vysloveno podezření na novou formu vzácné hemoglobinopatie (thalasémie, HbD, HbS, HbC, HbE, HbC Lepore) u **64** nemocných a choroba byla potvrzena molekulárně genetickou analýzou. Současně bylo zachyceno **19** nových případů alfa talasémie (z toho u **1** nemocné HbH disease). Dále bylo diagnostikováno **64** nových případů beta talasémie. Celkové množství vyšetření vzácných onemocnění krve v roce 2019 bylo **2984**. Diagnostikovány byly mimo jiné i **2** případy dosud u nás nepopsané dědičné xerocytózy.

Při laboratoři je současně budován registr vzácných anémií ve spolupráci s FN Motol a FN Olomouc.

Apart from the above-mentioned diseases detection tests, the laboratory also performs follow-up molecular monitoring of minimal residual disease (MRD) for both AML and CLL, and in selected cases of Ph- MPDs. The activity of the laboratory consists mainly of routine diagnostics of the above mentioned conditions; a majority of the procedures is reimbursed from public health insurance resources. Research activity is related to the above mentioned topics.

The Laboratory of Diagnostics of Anemias provides diagnoses of congenital anemias and certain acquired disorders of the red blood system. In 2019 it continued to perform routine diagnostic tests of patients with congenital disorders of the red blood system. With the help of capillary electrophoresis we expressed a suspicion of a new form of rare hemoglobinopathy (HbD, HbS, HbC, HbE, and Hb Lepore) in **64** patients, and the disease was confirmed through molecular genetic analysis. At the same time, **19** new cases of alpha thalassemia (including **1** patient with HbH disease) were detected. Furthermore, we diagnosed **64** new cases of beta thalassemia. The total number of tests of rare hematopoietic diseases in 2019 equalled **2,984**. Among other things, **2** cases of hereditary xerocytosis, hitherto undescribed in the Czech Republic, were diagnosed.

A registry of rare anemias has been built at the laboratory in cooperation with the FN Motol and the FN Olomouc.



TRANSFUZILOGICKÝ ÚSEK

TRANSFUSIOLOGICAL DIVISION

- Transfuzní oddělení
- Aferetické oddělení
- Oddělení imuno hematologie
- Oddělení buněčné terapie

- Transfusion Department
- Apheresis Department
- Department of Immunohematology
- Cell Therapy Department

ROK V ČÍSLECH

8388 všech odběrů, včetně **148** odběrů krvetvorných buněk zperiferní krve od **69** pacientů a **40** dárců. **17 280** vyrobených transfuzních a terapeutických buněčných přípravků. **100 %** deleukotizovaných a ozářených transfuzních přípravků v nejvyšší kvalitě. **714** terapeutických výkonů technikou hemaferézy, včetně autologních a alogenních separací kmenových krvetvorných buněk (PBPC) a mononukleárních buněk (MNC) u **284** pacientů a dárců. Celkem **35 331** vyšetření v oddělení imunohematologie, z toho mimo jiné **10 790** určení krevní skupiny, **13 322** zkoušek kompatibility, **542** izolací DNA a **631** genotypování. OBT ÚHKT vyrobilo **600** produktů buněčné terapie (PBPC, KD, DLI) z celkem **203** odběrů krvetvorných buněk pro alogenní a autologní použití.

THE YEAR IN NUMBERS

8,388 collections in total, including **148** hematopoietic peripheral blood cell collections from **69** patients and **40** donors. **17,280** manufactured transfusion and therapeutic cell products. **100 %** deleucotized and irradiated transfusion products of top quality. **714** therapeutic procedures through hemapheresis technique, including autologous and allogeneic separations of peripheral blood stem cells (PBPCs) and mononuclear cells (MNCs) from **284** patients and donors. A total of **35,331** examinations at the Department of Immunohematology, among others the following **10,790** blood group determinations, **13,322** compatibility tests, **542** DNA isolations and **631** genotyping assays. The IHBT Cell Therapy Department manufactured **600** cell therapy products (PBPC, KD, DLI) from a total of **203** hematopoietic cell collections for both allogeneic and autologous use.

Na Transfuziologickém úseku působí čtyři oddělení, jejichž práce spočívá především v přípravě transfuzních přípravků z plné krve a z aferézy, v předtransfuzní přípravě, v zajištění terapeutických hemaferéz v nejširším rozsahu, včetně přípravy krvetvorných buněk pro transplantace a mononukleárních buněk pro aktivní protinádorovou terapii.

Transfuziologický úsek zároveň organizuje výuku studentů 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a vzdělávání specialistů v transfuzním lékařství.

Transfuzní oddělení

Na **Transfuzním oddělení** odebíráme v běžném režimu plnou krev (**5935** odběrů) a plazmu z aferézy (**233** odběrů). Z odběrů plné krve připravujeme vysoce kvalitní transfuzní přípravky (TP): ERD erytrocyty deleukotizované resuspendované (**5752** TU), TBSD trombocyty směsné deleukotizované (**1141** TU, z toho **266** TU v náhradním roztoku) a ČŽP plazmu (**5731** TU). PA plazmy z aferézy jsme připravili **881** TU.

Vedle uvedených TP připravujeme ve zvláštních případech a na vyžádání jak pro pacienty ÚHKT, tak pro nemocné z jiných zdravotnických zařízení další transfuzní přípravky. Pro neutropenické dětské pacienty z FN Motol GPK granulocyty z plné krve (**56** TU) nebo pro naše transplantované pacienty patogen inaktivované trombocytové koncentráty připravené technikou hemaferézy (TAD In PI **208** TU).

Součástí Transfuzního oddělení je **Odběrová laboratoř**, která provádí odběr a vyšetření krevních obrazů dárců před vlastním dárcovským odběrem a kontrolu kvality transfuzních přípravků. Dále pak **Laboratoř prevence virových nákaz**, kde bylo v roce 2019 vyšetřeno celkem **8438** vzorků krve dárců, z toho **523** prvodárců.

Transfuzní oddělení zajišťuje provoz ozařovače transfuzních přípravků (**9823** TU), standardně ozařujeme také TP pro VFN. Zároveň spolupracuje TO s Aferetickým oddělením při provádění extrakorporální fotochemoterapie (zajišťuje fotomodifikaci mononukleárních buněk pomocí 8metoxy-psoralenu a UVA) a při patogeninaktivaci trombocytů z aferézy.

The Transfusiological Division comprises four departments, the work of which consists mainly of the preparation of transfusion products from whole blood and from apheresis, of pre-transfusion preparation, securing therapeutic hemaphereses in the broadest scope, including the preparation of hematopoietic cells for transplants and mononuclear cells for active antineoplastic therapy.

At the same time, the Transfusiological Division organizes teaching for students of the 1st Medical Faculty of Charles University and education of specialists in transfusion medicine.

Transfusion Department

In standard regimen the **Transfusion Department** collects whole blood (**5,935** collections) and plasma from apheresis (**233** collections). We use the former collections for the preparation of high-quality transfusion products (TPs): ERD deleucotized resuspended erythrocytes (**5,752** TU), TBSD mixed deleucotized thrombocytes (**1,141** TU, of which **266** TU in substitute solution) and FFP plasma (**5,731** TU). We prepared **881** TU of apheresis plasma.

Apart from the above-mentioned TPs, in special cases and upon request both for the IHBT patients and patients of other healthcare establishments, we prepare other transfusion products. For neutropenic children's patients of the FN Motol we prepared GPK granulocytes from whole blood (**56** TU) or for our transplanted patients we prepared pathogen inactivated thrombocyte concentrates through the technique of hemapheresis (TAD In PI **208** TU).

The Transfusion Department comprises the **Sampling Laboratory** which collects blood samples and examines the blood count of donors prior to the actual donor collection and checks the quality of transfusion products. Then it is the **Laboratory for Prevention of Viral Infections** where a total of **8,438** samples of donors' blood were examined in 2019, **523** of whom were first-time donors.

The Transfusion Department operates an irradiator of transfusion products (**9,823** TU); in a standard way it also irradiates TPs for the VFN. At the same time, it cooperates with the Apheresis Department in the provision of extra-corporeal photochemotherapy (it carries out photomodification of mononuclear cells with the help of 8-methoxypsoralen and UVA) and in pathogen inactivation of thrombocytes from apheresis.

Aferetické oddělení

Aferetické oddělení připravuje za pomoci techniky hemaferézy transfuzní a buněčné přípravky a provádí terapeutické výkony.

Oddělení připravuje:

- Deleukotizované trombocyty a koncentráty granulocytů. Přípravky se separují pro nejvíce rizikovou skupinu příjemců – pro pacienty s hematoonkologickými onemocněními, jako jsou polytransfundovaní, aloimunizovaní a transplantovaní pacienti se závažnými imunitními a infekčními komplikacemi. Trombocyty v indikovaných případech připravujeme dle kompatibility v HLA a v HPA znacích mezi dárce a příjemcem. Dle potřeby připravujeme také CMV negativní trombocyty a patogen-inaktivované trombocyty. Aferetické oddělení připravuje trombocyty a granulocyty nejen pro pacienty z ÚHK, ale i pro dětské pacienty z FN Motol a pro VFN.
- Lidské tkáně a buňky – autologní a alogenní kmenové krvetvorné buňky a mononukleární buňky (pro DLI) pro pacienty ÚHK, VFN a pro Český registr dárců krvetvorných buněk. Příprava lidských tkání a buněk probíhá v režimu Tkáňového zařízení.
- Mononukleární buňky pro aktivní protinádorovou imunoterapii ve spolupráci se společností Sotio, a. s.
- Mononukleární buňky pro přípravu ex-vivo expandovaných $\gamma\delta$ T lymfocytů pro pacienty ÚHK.
- Aferetické oddělení zahájilo separace autologních mononukleárních buněk pro moderní terapie, přípravek Kymriah (Car-T lymfocyty, CTL019).

Oddělení provádí:

- Terapeutické výkony v rozsahu: výměnná plazmaferéza, výměnná erythrocytaferéza, depleční cytaferézy, extrakorporální fotochemoterapie, imunoadsorpce IgG a extrakorporální hemorheoferéza. Výkony provádíme jak pro pacienty ÚHK, tak pro pacienty VFN, FN Motol a dalších zdravotnických zařízení v České republice.

Na aferetickém oddělení dlouhodobě sledujeme bezpečnost mobilizace a separace u dárců krvetvorných buněk a granulocytů. Sledujeme a vyhodnocujeme také frekvence a závažnost nežádoucích reakcí v souvislosti s dárcovskými a terapeutickými hemaferézami.

Apheresis Department

The Apheresis Department prepares transfusion and cell products, and provides therapeutic services using the hemapheresis technique.

The department prepares the following items:

- Deleucotized thrombocytes and concentrates of granulocytes. We separate products for the highest-risk group of recipients – for patients with hemato-oncological diseases, such as polytransfused, alloimmunized and transplanted patients with serious immunity and infectious complications. In indicated cases, we prepare thrombocytes according to compatibility in HLA and HPA markers between the donor and the recipient. Depending on the needs, we also prepare CMV negative thrombocytes and pathogen-inactivated thrombocytes. The Apheresis Department prepares thrombocytes and granulocytes not only for IHBT patients, but also for children's patients of FN Motol and for the General University Hospital (VFN) in Prague.
- Human tissues and cells – autologous and allogeneic hematopoietic stem cells and mononuclear cells (for DLI) for patients of the IHBT, VFN and for the Czech Stem Cells Registry. The preparation of human tissues and cells takes place in the regimen of a Tissue Establishment.
- Mononuclear cells for active antineoplastic immunotherapy in cooperation with the company Sotio, a. s.
- Mononuclear cells for the preparation of ex-vivo expanded $\gamma\delta$ T lymphocytes for the IHBT patients.
- The Apheresis Department initiated the separation of autologous mononuclear cells for modern therapies – Kymriah product (Car-T lymphocytes, CTL019).

The department provides:

- Therapeutic services in the following scope: plasma exchange (plasmapheresis), red blood cell exchange (erythrocytapheresis), depletion cytaferesis, extracorporeal photo-chemotherapy, immunoadsorption of IgG and extracorporeal hemorheopheresis. We provide these services both for the IHBT patients and patients of VFN, FN Motol and other healthcare establishments in the Czech Republic.

At the Apheresis Department we carry out a long-term monitoring of the safety of mobilization and separation in donors of hematopoietic cells and granulocytes. We also monitor and evaluate frequencies and seriousness of adverse reactions in relation to donor and therapeutic hemapheresis procedures.

Oddělení dlouhodobě spolupracuje s Českým registrem dárců krvetvorných buněk IKEM. V mezinárodním měřítku spolupracujeme se Světovým registrem pro aferézy (WAA) při sledování nežádoucích reakcí v souvislosti s prováděním terapeutických hemaferéz.

Aferetické oddělení v roce 2019:

- Připravilo **3721** terapeutických dávek deleukotizovaných trombocytů z **2072** odběrů trombocytů. Celkem bylo provedeno **1131** bezpříspěvkových odběrů, což odpovídá zhruba **55 %** ze všech odběrů.
- Aferetické a Transfuzní oddělení ÚHKT spolupracují při přípravě patogen-inaktivovaných trombocytů z aferézy. V roce 2019 bylo připraveno **214** terapeutických dávek patogen-inaktivovaných trombocytů. V České republice se patogen-inaktivované trombocyty připravují pouze v ÚHKT.
- Provedlo **714** terapeutických výkonů, včetně autologních a alogenních separací kmenových krvetvorných buněk (PBPC) a mononukleárních buněk (MNC) u **284** pacientů a dárců.
- Provedlo celkem **94** autologních a **54** alogenních separací PBPC, včetně mononukleárních buněk pro DLI. Separace se prováděly celkem u **69** pacientů a u **40** dárců.
- Zavedlo do rutinní praxe nový protokol pro separace mononukleárních buněk pro přípravu CAR-T lymfocytů. Celkem bylo provedeno **6** separací u **6** pacientů.
- Pokračovalo sledování účinnosti mobilizace a separace krvetvorných buněk u dárců po podání biosimilárního G-CSF.

The department cooperates on a long-term basis with the Czech Stem Cells Registry of IKEM. On an international scale, we cooperate with the World Apheresis Registry (WAA) in the monitoring of adverse reactions in relation to the performance of hemapheresis procedures.

The Apheresis Department in 2019:

- Prepared **3,721** therapeutic doses of deleucotized thrombocytes from **2,072** thrombocytes collections. A total of **1,131** non-remunerated collections were carried out, which corresponds to approximately **55 %** of all collections.
- Cooperated with the IHBT Transfusion Department in the preparation of pathogen-inactivated thrombocytes from apheresis. In 2019 it prepared **214** therapeutic doses of pathogen-inactivated thrombocytes. The IHBT is the only site in the Czech Republic where pathogen-inactivated thrombocytes are prepared.
- Performed **714** therapeutic procedures, including autologous and allogeneic separations of PBPCs and MNCs in **284** patients and donors.
- Performed a total of **94** autologous and **54** allogeneic separations of PBPCs, including mononuclear cells for DLI. Separations were carried out in a total of **69** patients and **40** donors.
- Introduced a new protocol into routine practice for the separation of mononuclear cells for the preparation of CAR-T lymphocytes. A total of **6** separations were performed in **6** patients.
- Continued to monitor the efficiency of the mobilization and separation of hematopoietic cells in patients after the administration of biosimilar G-CSF.

Oddělení imunohematologie

Oddělení imunohematologie a Referenční laboratoř pro imunohematologii provádějí v rutinní laboratoři vyšetření krevních skupin dárce krve a pacientů ÚHKT a zajišťují komplexní předtransfuzní vyšetření. V dalších specializovaných laboratořích provádíme složitější vyšetření antigenů a protilátek proti erytrocytům, leukocytům a trombocytům. Referenční laboratoř pro imunohematologii slouží jako diagnostický servis pro komplikované případy pro všechny laboratoře transfuzní služby v Česku a na Slovensku a podílí se na přípravě a hodnocení externí kontroly kvality všech imunohematologických laboratoří v obou zemích.

Na Oddělení imunohematologie jsou zavedené molekulárně genetické techniky pro vyšetření HPA antigenů a erytrocytových antigenů (systémy BloodChip a FluoGene) a používány nové laboratorní techniky pro identifikaci HLA protilátek. To vše přispívá k podrobnějšímu vyšetření dárců a příjemců transfuzních přípravků, což představuje další krok k personalizované substituční terapii na míru. V laboratoři jsou zavedeny postupy k eliminaci komplikací předtransfuzních vyšetření u pacientů léčených monoklonálními protilátkami (např. daratumumab). Laboratoř dále provádí vyšetření protilátek asociovaných s HIT (anti-heparin/PF4).

Na oddělení během roku proběhlo **25** krátkodobých stáží (laborantů a VŠ laboratorních pracovníků). Dále je laboratoř zapojena do pregraduální i postgraduální výuky imunohematologických aspektů transfuzního lékařství.

V rámci výběru optimálního dárce pro haploidentickou transplantaci vyšetřujeme u pacientů HLA protilátku a lymfocytotoxický crossmatch (Laboratoř HLA serologie získala v roce 2019 EFI akreditaci na lymfocytotoxický crossmatch).

Na mezinárodním kongresu ISBT v Basileji jsme prezentovali formou přednášky případ silné anti-D aloimunizace u těhotné s extrémně slabou expresí RhD antigenu (DEL typ 4) a formou posteru případ vrozeného chimerismu krevních skupin. Na kongresu Slovenské hematologické a transfuziologické společnosti v Tatrách jsme prezentovali vyzvanou přednášku o těžkém případě AIHA s anti-HFA protilátkou anti-En(a).

Naše laboratoř testuje v rámci Preliminary Access programu na genotypování ABO pomocí NGS vzorky s normálními i atypickými ABO fenotypy, vyhodnocování probíhá.

Department of Immunoematology

The Department of Immunoematology and the Reference Laboratory for Immunoematology perform examinations of blood groups of blood donors and patients of the IHBT at a routine laboratory and provide complex pretransfusion tests. In other specialized laboratories we carry out more complex examinations of antigens and antibodies against erythrocytes, leukocytes and thrombocytes. The Reference Laboratory for Immunoematology serves as a diagnostic service for complicated cases for all laboratories of the Transfusion Service in the Czech and Slovak Republic, and it is involved in the preparation and assessment of external quality control of all immunoematological laboratories in both countries.

Molecular genetic techniques are in place at the Department of Immunoematology for the examination of HPA antigens and erythrocyte antigens (BloodChip and FluoGene systems) and new laboratory techniques are used for the identification of HLA antibodies. All this contributes to a more thorough examination of donors and recipients of transfusion products, which represents another step towards personalized substitution therapy made to measure. Procedures are in place at the laboratory for the elimination of complications in pretransfusion tests in patients treated with monoclonal antibodies (e.g. daratumab). Furthermore, the laboratory performs tests of antibodies associated with HIT (anti-heparin/ PF4).

25 short-term professional internships (of laboratory technicians and laboratory operators with a university degree) were organized at the department in the course of the year. The laboratory is also involved in pregraduate and postgraduate teaching of immunoematological aspects of transfusion medicine.

In the framework of the selection of an optimal donor for haploidentical transplantation, we test patients for HLA antibodies and lymphocytotoxic crossmatch (in 2019 the Laboratory of HLA Serology acquired the EFI accreditation for lymphocytotoxic crossmatch).

At the ISTB international congress in Basel we delivered a lecture about a case of a strong anti-D alloimmunization in a pregnant woman with an extremely weak RhD antigen expression (DEL type 4) and, in the form of a poster, we presented a case of congenital chimerism of blood groups. At the Congress of the Slovak Society of Hematology and Transfusiology held in the Tatra Mountains we delivered an invited lecture on a severe case of AIHA with the anti-HFA antibody anti-En(a).

In the framework of the Preliminary Access Program of ABO genotyping with the help of NGS, our laboratory has been testing samples with both normal and atypical ABO phenotypes; and assessment is underway.

Oddělení buněčné terapie

Oddělení buněčné terapie (OBT) je tkáňové zařízení schválené a pravidelně kontrolované SÚKL s povolením opatřovat, zpracovávat, uchovávat a propouštět krvetvorné buňky pro alogenní i autologní transplantace. OBT zpracovává a uchovává také lymfocyty dárců krvetvorných buněk pro potransplantační imunoterapii. Tyto činnosti jsou prováděny v rámci zákona o lidských tkáních a buňkách (LTB) č. 296/2008 Sb. Dále OBT rozvíjí program výroby léčivých přípravků moderní terapie (LPMT) dle Zákona o léčivech (378/2007 Sb.).

OBT je detašované pracoviště umístěné v pavilonu 23 Fakultní nemocnice Motol (FNM), s níž má dlouhodobou smlouvu o pronájmu čistých prostor, kryoskladu, kanceláří a laboratoří. Zpracování buněk pro transplantace i výroba LPMT se provádí v čistých prostorech s filtrovaným vzduchem a kontrolovaným množstvím částic ve vzduchu.

Od září do listopadu 2019 na OBT proběhla stáž dr. Gholamrezy Anani Saraba z Íránu.

LIDSKÉ TKÁNĚ A BUŇKY (LTB)

Transplantační programy

Oddělení buněčné terapie zabezpečuje služby pro všechny pražské transplantační programy: Ústav hematologie a krevní transfuze (alogenní program); Všeobecná fakultní nemocnice v Praze (VFN), 1. interní klinika (autologní program); FNM, Klinika dětské hematologie a onkologie (alogenní i autologní program); Fakultní nemocnice Královské Vinohrady (FN KV), Interní hematologická klinika (autologní program).

OBT opatřuje, zpracovává a uskladňuje pro ÚHKT a FN Motol též buňky nepříbuzných dárců z českých registrů (Český národní registr dárců dřeně – ČNRDD, Český registr dárců krvetvorných buněk – CSCR) i ze zahraničních registrů cestou CSCR. Pro CSCR rovněž opatřuje a zpracovává buňky českých dárců určené k nepříbuzným transplantacím v jiných českých i zahraničních centrech. Účastní se národních i mezinárodních kontrolních a akreditačních programů. V roce 2019 proběhla na OBT kontrola SÚKL s rozšířením propouštěných buněčných přípravků (LBT) a OBT jako „Cell Processing Facility“ získalo mezinárodní JACIE EBMT akreditace jak v rámci transplantačního programu ÚHKT (1/2019), tak v rámci dětského transplantačního programu KDHO FN Motol (8/2019). V rámci pravidelné obnovy přístrojů byl zakoupen nový 180centimetrový laminární box.

Cell Therapy Department

The Cell Therapy Department (Czech abbreviation OBT) is a tissue establishment authorized and regularly controlled by the SÚKL with a licence to acquire, process, store and release hemopoietic cells for both allogeneic and autologous transplantations. The OBT also processes and stores lymphocytes of donors of hematopoietic cells for post-transplant immunotherapy. These activities are carried out in the framework of the Act no. 296/2008, Coll., on Safeguarding the Quality and Safety of Human Tissues and Cells. Furthermore, the OBT has been developing a program of the manufacture of modern therapy medicinal products according to the Act no. 378/2007 Coll., on Pharmaceuticals.

The OBT is a separate unit located in the pavilion 23 of the Motol University Hospital (Czech abbr. FNM) with which it has a long-term contract of lease of clean premises, a cryostore, offices and laboratories. The processing of cells for transplantation and the manufacture of modern therapy medicinal products take place in clean premises with filtered air and controlled quantity of particles in the air.

An internship of Dr. Gholamreza Anani Sarab from Iran took place at the OBT from September to November 2019.

HUMAN TISSUES AND CELLS (HTCs)

Transplant Programs

The Cell Therapy Department secures services for all Prague transplant programs: Institute of Hematology and Blood Transfusion (an allogeneic program); General University Hospital (VFN) in Prague; 1st Internal Clinic (an autologous program); FNM, Department of Pediatric Hematology and Oncology (both an allogeneic and an autologous program); University Hospital Vinohrady (FN KV), and Internal Clinic of Hematology (an autologous program).

The OBT also acquires, processes and stores cells of unrelated donors from Czech registries (Czech National Marrow Donors Registry – Czech abbr. ČNRDD, Czech Stem Cells Registry – CSCR), as well as from foreign registries through the CSCR for the IHBT and the FN Motol. For the CSCR it also acquires and processes cells of Czech donors intended for unrelated transplantations in other Czech and foreign centres. It takes part in national and international inspection and accreditation programs. In 2019 the SÚKL carried out an inspection at the OBT with an extension to released cell products (LBTs), and the OBT as a “Cell Processing Facility” obtained international JACIE EBMT accreditations in the framework of both the IHBT Transplant Program (1/2019) and the Pediatric Transplant Program of the KDHO FN Motol (8/2019). As part of the regular renewal of devices, a new laminar box of 180 cm width was purchased.

BANKA PUPEČNÍKOVÉ KRVY

Banka pupečnickové krve České republiky (BPK ČR) slouží k uskladnění krve získané z pupečnicku a placenty bezprostředně po porodu. V současné době probíhá na OBT program příbuzenského dárcovství, tedy od novorozence sourozence pro pacienta, který již trpí onemocněním léčitelným transplantací. Odběry příbuzenského programu probíhají ve spolupráci se sítí odběrových zařízení (porodnic) společnosti Cord Blood Center. Dále BPK uchovává více než **4,100** štěpů pro nepříbuzenské dárcovství, které jsou nabízeny českým i zahraničním transplantacím centřům zprostředkovaně přes CSCR. Rozšiřování nepříbuzenské části BPK v současné době neprobíhá. Stejně tak se BPK nepodílí ani na programech uchovávání pupečnickové krve pro autologní použití.

LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY MODERNÍ TERAPIE (LPMT)

OBT jednak rozvíjí svůj vlastní program buněčné terapie (v rámci imunoterapeutického programu ÚHK(T)), a jednak se podílí na přípravě geneticky modifikovaných (tzv. CAR-T) lymfocytů pro léčbu lymfoidních malignit. Vlastní program buněčné terapie zahrnuje:

1. Přípravek Virus-specifické lymfocyty (OBT-LPMT-VSL). Je určen k léčbě pacientů s reaktivací či novou nákazou některými virovými onemocněními (cytomegalovirus, EB virus, adenovirus) po alogenní transplantaci. Připravuje se aktivací lymfocytů zdravého dárce pomocí virových antigenů a následnou selekcí (výběrem) takovýchto lymfocytů na přístroji CliniMACS Prodigy. Povolení k výrobě tohoto preparátu bylo vydáno SÚKL dne 18. června 2019. V současné době je připravována klinická studie pro pacienty s reaktivací cytomegaloviru. Pro pacienty z jiných transplantacím center než ÚHK(T) je v současné době možno virus specifické lymfocyty připravit po schválení úhrady spotřebního materiálu zdravotní pojišťovnou pacienta (aplikace podle § 8, odst. 3, písm. b), bod 2 zákona č. 378/2007 Sb. o léčivech).
2. Lidské mezenchymové stromální buňky (OBT-LPMT-hMSC) pro imunoterapeutické manipulace, zejména onemocnění štěpu proti hostiteli (GvHD) po alogenní transplantaci. V roce 2019 byla zpracována výrobní dokumentace, v roce 2020 bude podána žádost o povolení k výrobě.

V souvislosti s plánovaným rozšířením výroby LPMT došlo v roce 2019 k dovybavení čistých prostor o nový CO2 inkubátor, centrifugu a chladničku/mrazničku pro skladování surovin pro LPMT.

UMBILICAL CORD BLOOD BANK

The **Umbilical Cord Blood Bank** (Czech abbreviation BPK ČR) serves for storing blood from the umbilical cord and placenta collected immediately after birth. A program is currently underway at the OBT of donation from related donors, i.e. from a newly born sibling for a patient who suffers from a disease treatable through transplantation. Collection of blood from related donors takes place in cooperation with the network of collection establishments (maternity hospitals) of the company Cord Blood Centre. The BPK stored over **4,100** grafts from unrelated donation that are offered both to Czech and foreign transplant centres through the CSCR. No expansion of the blood related part of the BPK is currently underway. Similarly, the BPK is not involved in the programs of umbilical cord blood storage for autologous use.

MODERN THERAPY MEDICINAL PRODUCTS (Czech abbreviation LPMT)

The OBT has been developing its own cell therapy program (in the framework of the IHBT Immunotherapeutic Program) on the one hand, and has been involved in the preparation of genetically modified (the so-called CAR-T) lymphocytes for the treatment of lymphoid malignities, on the other. The OBT's own cell therapy program comprises:

1. Virus-specific lymphocytes (OBT-LPMT-VSL) product. It is intended for treating patients with reactivation of new infection with some viral diseases (cytomegalovirus, EB virus, and adenovirus) after an allogeneic transplantation. It is prepared through the activation of lymphocytes of a healthy donor with the help of viral antigens and the subsequent selection of such lymphocytes using the CliniMACS Prodigy device. A permit for the manufacture of this preparation was issued by the SÚKL on 18 June 2019. At present a clinical trial is being prepared for patients with reactivation of cytomegalovirus. For patients from other transplant centres than the IHBT it is currently possible to prepare virus specific lymphocytes after the approval of the reimbursement of consumables by the patient's health insurance company (application according to Art. 8, par. 3, letter b), point 2 of the Act no. 378/2007 Coll. on Pharmaceuticals).
2. Human mesenchymal stromal cells (OBT-LPMT-hMSC) for immunotherapeutic manipulations, namely the graft versus host disease (GvHD) after an allogeneic transplantation. In 2019 production documentation was drawn up; in 2020 an application for production licence will be submitted.

In relation to a planned expansion of the productions of modern therapy medicinal products, the equipment of clean premises was completed in 2019 with a new CO2 incubator, a centrifuge and a refrigerator/freezer for storing raw materials for modern therapy medicinal products.

Příprava CAR-T lymfocytů

OBT se v současné době podílí na přípravě preparátu tisagenlecleucel (Kymriah® Novartis), a to vyšetřováním, zpracováním, uskladněním a distribucí vstupního materiálu, jímž jsou autologní lymfocyty pacienta. Vstupní materiál je po zamrazení odeslán do výrobního zařízení firmy Novartis. Hotový léčivý přípravek je pak opět převzat OBT a uskladněn v kryoskladu na detašovaném pracovišti FNM až do podání. V loňském roce byli tímto přípravkem na ÚHKT léčeni dva pacienti. Dále je ve spolupráci s VFN připravován program léčby obdobným preparátem (axicabtagen ciloleucel, Yescarta® Gilead).

Činnost Oddělení buněčné terapie v roce 2019:

- Celkem byly provedeny odběry od **250** dárců, z toho **118** bylo zdravých dárců pro alogenně transplantované pacienty (**47 %**), **132** pak autologně odebíraných pacientů (**53 %**). V porovnání s rokem 2018 se snížil počet odebraných alogenních dárců, počet autologních dárců zůstal konstantní.
- Ze **118** zdravých dárců pro alogenní pacienty bylo **89** dárců odebráno pro ÚHKT (**75 %**) a **29** dárců pro KDHO FN Motol (**25 %**). Celkem bylo zpracováno **137** odběrů (o **19 %** odběrů méně než v roce 2018) a z nich připraveno **509** produktů (vaků) – rovněž o **19 %** méně než v předchozím roce. Většina vyrobených produktů představovala dárcovské lymfocyty (DLI, **69 %**), periferní krvetvorné buňky (PBPC) představovaly **28 %** a kostní dřeň (KD) **3 %**.
- Pro autologní použití bylo přijato ke zpracování **160** odběrů krvetvorných buněk od **132** pacientů, tedy i přes víceméně konstantní počet pacientů bylo zpracováno o **15 %** odběrů méně. **54 %** nemocných bylo z VFN, **30 %** z FN KV, **12 %** z FN Motol a **6** pacientům (**4 %**) z ÚHKT byly odebrány periferní mononukleární buňky (PBMC) jako surovina pro výrobu CAR-T lymfocytů. Z celkového počtu **376** produktů připadlo **93 %** na PBPC, **2 %** na kostní dřeň a **5 %** na PBMC.
- Pro příbuzenskou část banky pupečnickové krve bylo provedeno prostřednictvím Cord Blood Center **5** odběrů, z nichž bylo připraveno celkem **10** vaků, **3** odběry pupečnickové krve zpracovalo OBT (**6** vaků). Pro transplantaci nebyly v roce 2019 vydány žádné štěpy.

Preparation of CAR-T lymphocytes

The OBT is currently involved in the preparation of the tisagenlecleucel (Kymriah® Novartis) product, specifically through investigation, processing, storing and distribution of input material consisting of the patient's autologous lymphocytes. After freezing, input material is sent to the company Novartis manufacturing facility. The manufactured medicinal product is then taken over by the OBT and stored in a cryostore of the separate unit of the FNM until it is administered. In 2019 two patients were treated with this product at the IHBT. Furthermore, in cooperation with the VFN, a program of treatment with a similar product (axicabtagene ciloleucel, Yescarta® Gilead) is in preparation.

Activity of the Cell Therapy Department in 2019:

- Blood collections were made from a total of **250** donors, **118** of whom were healthy donors for patients after allogeneic transplantation (**47 %**), **132** for autologous patients (**53 %**). In comparison with 2018 there was a decrease of the number of allogeneic donors, while the number of autologous donors remained constant.
- Out of **118** healthy patients for allogeneic patients, **89** donors underwent collection for the IHBT (**75 %**) and **29** donors for the Department of Pediatric Hematology and Oncology (Czech abbr. KDHO) of the FN Motol (**25 %**). A total of **137** collections were processed (**19 %** less than in 2018) and, from them, **509** products (bags) were prepared – also **19 %** less than in the previous year. Most manufactured products represented donor lymphocytes (DLI, **69 %**), peripheral blood progenitor cells (PBPCs) represented **28 %** and bone marrow (BM) **3 %**.
- For autologous use, the department received **160** collections of hematopoietic cells from **132** patients for processing, i.e. despite a more or less constant number of patients, **15 %** collections less were processed. **54 %** patients was from the VFN, **30 %** from the FN KV, **12 %** from the FN Motol and peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were collected from **6** patients (**4 %**) from the IHBT as raw material for the manufacture of CAR-T lymphocytes. Out of the total number **376** products, **93 %** corresponded to PBPCs, **2 %** to bone marrow and **5 %** to PBMCs.
- For the family related part of the Umbilical Cord Blood Bank, **5** collections were made through the Cord Blood Center, out of them a total of **10** bags were prepared, **3** collections of cord blood were processed by the OBT (**6** bags). No grafts were released for transplantation in 2019.

OŠETŘOVATELSKÁ PÉČE

NURSING CARE

- Ošetrovatelský personál Klinického a Transfuziologického úseku
- Fyzioterapie
- Nutriční terapie
- Zdravotně-sociální služby

- Nursing staff of the Clinical and Transfusiological Division
- Physiotherapy
- Nutrition Therapy
- Medical Social Services

Pracovníci Úseku pro ošetrovatelskou péči poskytují základní i vysoce specializovanou ošetrovatelskou péči jak pacientům, tak dárčům krevních složek. Dodržují přitom nejmodernější standardy bezpečné ošetrovatelské péče vycházející z programu celoživotního vzdělávání v Česku i celé Evropě.

Naším cílem je přispívat k tomu, aby nemocní trávili v ÚHKT jen nezbytně nutnou dobu a cítili se zde maximálně příjemně. O pacienty a dárce krevních složek pečuje více než **100** všeobecných sester různého stupně vzdělání i specializace, ošetrovatelky, sanitáři a také například zdravotně-sociální pracovníce, nutriční terapeutky či fyzioterapeuti – všichni velmi úzce spolupracují také s rodinami pacientů a jejich dalšími blízkými.

Management Úseku pro ošetrovatelskou péči se zároveň spolupodílí na koncepci léčebných programů i strategických cílů v celém ÚHKT. Ošetrovatelský personál významně participuje na procesu systematického a kontinuálního zvyšování kvality poskytované péče. Podstatně tak přispěl k dalšímu obhájení mezinárodní reakreditace JCI, která proběhla v květnu 2019.

Oddělení fyzioterapie

Zaměstnanci oddělení fyzioterapie se podílejí na preventivní a individuální léčebné rehabilitační péči u hospitalizovaných i ambulantních pacientů. Speciální péče je věnována pacientům s poruchami hemokoagulace.

Oddělení nutriční terapie

Oddělení zabezpečuje adekvátní nutriční péči o pacienty se zvláštním zaměřením na dietní opatření v průběhu jednotlivých fází léčby u hospitalizovaných i ambulantních pacientů. Během hospitalizace je sledován a hodnocen nutriční stav pacientů, je prováděna edukace pacientů a rodinných příslušníků o dietních omezeních a stravovacím režimu v období hospitalizace i například o následných dočasných stravovacích omezeních po propuštění do domácího prostředí. Zejména pro ambulantní pacienty po transplantaci krvevorných buněk je 2x týdně k dispozici nutriční poradna.

The staff members of the Nursing Care Division provide basic, as well as a highly specialized nursing care to patients and blood components donors. In their activity they follow the latest standards of safe nursing care based on a program of lifelong learning in the Czech Republic and in all Europe.

Our aim is to contribute that patients spend only the absolutely necessary time at IHBT and feel a maximum comfort. Patients and blood components donors are looked after by more than **100** general nurses with different levels of education and specialization, female and male hospital attendants and also, for instance, medical social workers, nutrition therapists or physiotherapists – all of them cooperate very closely with patients' families and other close persons.

At the same time, the management of the Nursing Care Division contributes to the conception of therapeutic programs and strategic goals of the entire IHBT. The nursing staff members take an important part in the process of a systematic and continuous increase of the quality of provided care. Thus, they made a fundamental contribution to another successful defending of the JCI reaccreditation which took place in May 2019.

Department of Physiotherapy

The staff members of the Department of Physiotherapy take part in the preventive and individual curative rehabilitation care of both inpatients and outpatients. Special care is provided to patients with hemocoagulation disorders.

Department of Nutrition Therapy

It provides adequate nutrition care of patients with a special focus on dietary measures in the course of the various treatment stages of both inpatients and outpatients. In the course of hospitalization we monitor and evaluate the patients' nutrition condition, and educate patients and their family members about dietary limitations and the nutrition regimen in the hospitalization period, and also, for instance, about follow-up temporary dietary limitations after the release to home environment. Especially for outpatients after hematopoietic cell transplantation a nutrition advisory centre is available twice a week.

Zdravotně-sociální služby

Útvar participuje na řešení zdravotně-sociální problematiky nemocných v kontextu dlouhodobého onemocnění. Zdravotně-sociální péče je cíleně plánována dle indikace lékaře a individuálních potřeb pacienta. V průběhu hospitalizace zdravotně-sociální pracovník kontaktuje pacienta a jeho blízké a společně vytvářejí plán návazných zdravotně-sociálních a podpůrných služeb v terénu nebo v lůžkových zařízeních. Cílem služby je bezpečné propuštění pacienta do přirozeného domácího prostředí, případně do adekvátního lůžkového zařízení. Úzce také spolupracujeme s lůžkovými zařízeními hospicové péče i s poskytovateli domácí paliativní péče napříč celou ČR.

Vzdělávání nelékařského zdravotnického personálu

Profesní rozvoj ošetrovatelského personálu probíhá v návaznosti na potřeby pacientů léčených v ambulantní i lůžkové části ÚHKT. Sestry jsou do specializačního vzdělávání zařazovány průběžně s ohledem na provozní možnosti pracovišť. Podporujeme také účast na krátkodobých vzdělávacích a odborných akcích, účast je pracovníkům umožňována v závislosti na organizačních a finančních možnostech. Při zařazování jednotlivých pracovníků je vždy zohledněna účast na vzdělávacích aktivitách v předchozím kalendářním roce. V průběhu roku pořádáme vlastní odborné semináře a další vzdělávací akce, například Certifikovaný kurz: Ošetrovatelská péče o pacienta v hematologii.

Medical Social Services

We contribute to addressing patients' medical social problems in the context of long-term diseases. We plan medical social care according to physicians' indication and patients' individual needs. In the course of hospitalization a medical social worker contacts a patient and his/her close persons, and together they draw up a plan of follow-up medical social and supportive services in the field or at inpatient establishments. The aim of the service is a patient's safe release to his/her natural home environment or to an inpatient establishment. We also closely cooperate with inpatient establishments of hospice care type, and with providers of home palliative care throughout the Czech Republic.

Education of Paramedical Staff Members

Professional advancement of nursing staff members takes place in connection with the needs of patients treated in both the outpatient and inpatient part of IHBT. Nurses are regularly incorporated into specialization education in view of the operational possibilities of the centres. We also support the staff members' participation in short-term educational and professional events; we facilitate their involvement depending on organizational and financial possibilities. When integrating individual staff members we always take into account their participation in educational activities in the previous calendar year. In the course of a year we organize our own professional seminars and other educational events such as the "Certified Course: Nursing Care of Patients in Hematology".

VĚDA A VÝZKUM

SCIENCE AND RESEARCH

- Oddělení molekulární genetiky
- Oddělení HLA
- Oddělení cytogenetiky
- Oddělení biochemie
- Oddělení imunologie
- Oddělení proteomiky
- Oddělení genomiky
- Referát administrativy výzkumu

- Department of Molecular Genetics
- Department of HLA
- Department of Cytogenetics
- Department of Biochemistry
- Department of Immunology
- Department of Proteomics
- Department of Genomics
- Research Administration Office

ROK V ČÍSLECH

2796 vyšetření molekulárního monitorování transkriptu BCR-ABL1 (**2666** vyšetření hladiny transkriptu BCR-ABL1 a **130** vyšetření pro analýzu mutací v kinázové doméně BCR-ABL1) a **247** diagnostických vyšetření přítomnosti a typu transkriptu BCR-ABL1. **1352** vzorků na vyšetření HLA (z toho **383** vzorků pacientů před transplantací krvetvorných buněk, **430** vzorků příbuzných dárců, **180** vzorků nepříbuzných dárců ze zahraničních registrů, **66** vzorků nepříbuzných dárců z českých registrů, **293** vzorků pacientů pro další indikace a **30** vzorků externí kontroly kvality). **4203** primárních vzorků pro sledování buněčného chimerizmu (z toho **239** vzorků příjemců a dárců pro vyšetření informativity a **3964** vzorků pro potransplantační monitorování). **79** pacientů bylo testováno na přítomnost mutace v genu NPM1 a **79** pacientů na mutace v genu CEBPA. U **1328** vzorků bylo stanoveno množství transkriptů genu WT1 a u **352** vzorků množství transkriptů mutovaného genu NPM1. Přítomnost mutace v genu HBB byla zjišťována u **112** vzorků a v genech HBA1 a HBA2 u **95** vzorků. Detekce mutací v **54** genech souvisejících s myeloidními malignitami pomocí NGS byla provedena u **100** vzorků. **210** kultivačních vyšetření růstu erytroidních progenitorů (BFU-E) a progenitorů pro neutrofilní granulocyty a makrofágy (CFU-GM).

THE YEAR IN NUMBERS

2,796 examinations of molecular monitoring of BCR-ABL1 transcript (**2,666** examinations of the level of BCR-ABL1 transcript and **130** examinations for the analysis of mutations in BCR-ABL1 kinase domain) and **247** diagnostic examinations of the presence and type of BCRABL1 transcript. **1,352** samples for HLA examinations (of which **383** samples of patients before the transplantation of hematopoietic stem cells, **430** samples of related donors, **180** samples of unrelated donors from foreign registries, **66** samples of unrelated donors from Czech registries, **293** samples of patients for other indications and **30** samples of external quality control). **4,203** primary samples for monitoring cell chimerism (of which **239** samples of recipients and donors for the examination of informativity and **3,964** samples for posttransplantation monitoring). **79** patients were tested for the presence of mutation in the NPM1 gene and **79** patients for mutations in the CEBPA gene. The quantity of transcripts of the WT1 gene was identified in **1,328** samples, and the quantity of transcripts of the mutated NPM1 gene in **352** samples. The examination of the presence of mutation in the HBB gene was carried out in **112** samples and in HBA1 and HBA2 genes in **95** samples. The detection of mutations in **54** genes related to myeloid malignancies with the help of NGS was carried out in **100** samples. **210** cultivation examinations of the growth of erythroid progenitors (BFU-E) and progenitors for neutrophil granulocytes and macrophages (CFU-GM).

Věda, výzkum a vývoj jsou v ÚHKT úzce propojeny s vysoce specializovanou zdravotnickou péčí v oblasti hematologie, onkohematologie a hemostázy a trombózy. Výzkumný úsek využívá moderní přístupy a metody genomiky, proteomiky, molekulární genetiky, interaktomie, biochemie, imunohematologie a imunoterapie. Společným základem výzkumných projektů je analýza molekulárních mechanismů vzniku a vývoje hematologických onemocnění a laboratorní monitorace působení používaných léčebných postupů. V roce 2019 se **Úsek pro vědu, výzkum a vývoj** skládal ze sedmi oddělení.

Oddělení molekulární genetiky

Oddělení molekulární genetiky poskytuje akreditovaná molekulárně genetická vyšetření onkogenu BCR-ABL1 a s tím související pravidelné molekulární monitorování měřitelné reziduální nemoci (MRN) u pacientů s onemocněním chronické myeloidní leukémie (CML) a Ph⁺ akutní lymfoblastické leukémie (ALL), a rovněž detekce mutací v kinázové doméně BCR-ABL1, které způsobují rezistenci k léčbě inhibitory tyrozinových kináz. Dalšími poskytovanými vyšetřeními je analýza panelu fúzních genů, které se vyskytují u pacientů s ALL, a farmakogenotypování jednobodového polymorfismu souvisejícího s odpovědí na léčbu imatinibem u CML.

Svou výzkumnou činnost směřuje ke zlepšování molekulární diagnostiky CML a ALL pro klinickou praxi s využitím nových technologií (např. sekvenování nové generace, digitální PCR). Cílem je zjistit a s klinickou relevancí včas odhalit rozvíjející se rezistenci na léčbu (výzkum in vitro a in vivo). V rámci svých projektů studuje také další molekulární mechanismy onemocnění (např. rozvoj mutací v nádorově specifických genech, epigenetická regulace ve zdravé a leukemické krvetvorbě, role transportérů léků ve vzniku rezistence na léky).

V roce 2019 oddělení molekulární genetiky:

- organizovalo 11. ročník mezilaboratorního porovnávání zkoušek pro oblast „Kvantitativní stanovení hladiny transkriptu fúzního genu BCR-ABL1 pro oblast major“, kterého se úspěšně zúčastnilo **5** laboratoří z České a Slovenské republiky;
- organizovalo 15. ročník mezilaboratorního porovnání pro oblast „Diagnostické stanovení fúzního genu BCR-ABL1“, kterého se úspěšně zúčastnilo **9** laboratoří z České republiky;

Science, research and development are closely interconnected at the IHBT with a highly specialized health care in the sphere of hematology, oncohematology, and hemostasis and thrombosis. The Research Division uses modern approaches and methods of genomics, proteomics, molecular genetics, interactomy, biochemistry, immunohematology and immunotherapy. A joint basis of research projects is the analysis of molecular mechanisms of the formation and development of hematological diseases, and laboratory monitoring of the effect of the used procedures. In 2019 the **Science, Research and Development Division** consisted of seven departments.

Department of Molecular Genetics

The Department of Molecular Genetics provides accredited molecular genetic examinations of BCR-ABL1 oncogene and the related regular molecular monitoring of measurable residual disease (MRD) in patients in patients suffering from chronic myeloid leukemia (CML) and Ph⁺ acute lymphoblastic leukemia (ALL), as well as the detection of mutations in the BCR-ABL1 kinase domain, which cause resistance to the treatment with tyrosine kinases inhibitors. Other provided examinations include the analysis of the panel of fusion genes occurring in patients with ALL, and pharmacogenotyping of single-nucleotide polymorphism related to the response to the imatinib treatment.

The department gears its activity towards the improvement of molecular diagnostics of CML and ALL for clinical practice with the use of new technologies (e.g. new generation sequencing, digital PCR). The goal is to find out and – with clinical relevance in time – to detect the developing resistance to treatment (in vitro and in vivo research). In the framework of its projects it has been also studying other molecular mechanisms of the disease (e.g. the development of mutations in tumor-specific genes, epigenetic regulation in healthy and leukemic hematopoiesis, and the role of transporters of pharmaceuticals in the development of resistance to pharmaceuticals).

In 2019 the Department of Molecular genetics:

- Organized the 11th edition of the Interlaboratory Comparison of Tests for the area of “Quantitative Determination of the Level of the BCR-ABL1 Fusion Gene Transcript for the major region”, in which **5** laboratories of the Czech and Slovak Republic participated successfully;
- Organized the 15th edition of the Interlaboratory Comparison for the area of “Diagnostic Determination of the BCR-ABL1 Fusion Gene, in which **9** laboratories from the Czech Republic participated successfully;

- spoluorganizovalo 10. ročník vědeckého symposia Genes, Genetics and Genomics (G3 Symposium 2019 – Transfuzze a Hematologie Dnes, 2019; 2(25): 197-199; ISSN 1213-5763);
- organizovalo na půdě ÚHKV vzdělávací workshop „Uplatnění nových technologií pro precizní medicínu CML a ALL“ (15. 11. 2019).

Nejvýznamnější dosažené výsledky:

- Oddělení molekulární genetiky bylo hlavním investigátorem projektu EUREKA pro Českou republiku v rámci evropského konsorcia European Treatment and Outcome Study for CML (EUTOS). Projekt byl zaměřen na zjištění dostupnosti měření hluboké molekulární odpovědi u pacientů s CML a na srovnatelnost měření mezi referenčními laboratořemi a lokálními laboratořemi poskytujícími vyšetření transkriptu onkogenu BCR-ABL1. V ČR na tomto projektu pracovala hematologická centra a jejich laboratoře Fakultní nemocnice v Brně, Olomouci, Hradci Králové a Plzni. Výsledky tříleté práce byly zpracovány do rukopisu „Results of the European survey on the assessment of deep molecular response in chronic phase CML patients during tyrosine kinase inhibitor therapy (EUREKA registry)“ a v roce 2019 publikovány v časopise J Cancer Res Clin Oncol. 2019 June; 145(6):1645-1650
- V rámci projektu TAČR s reg. č. TG03010035 odd. molekulární genetiky řešilo společně s Klinickým úsekem podprojekt č. CTT009 s názvem „Validace skrínungu potenciálních farmakogenetických markerů rezistence vůči léčbě imatinibem u pacientů s CML“. Nejvýznamnějším výstupem tohoto projektu, na kterém spolupracovala další česká a evropská hematologická centra, je „Anotovaný klinický protokol farmakogenotypizace pacientů s diagnózou chronická myeloidní leukémie“ a uvedení skrínungu markeru rs460089 (jednobodový polymorfismus – SNP) do lékařské praxe v ÚHKV a FN Ostrava. SNP rs460089 je kandidátním parametrem pro připravované skóre pro předpověď zachování molekulární odpovědi po vysazení léčby imatinibem (tzv. TFR-score; Treatment-Free Remission score) na základě práce „Genotypes of the gene encoding the membrane transporter SLC22A4 are associated with molecular relapse-free survival after discontinuation of imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia“, která byla prezentována formou přednášky na 21. ročníku mezinárodního kongresu John Goldman Conference on Chronic Myeloid Leukemia: Biology and Therapy a formou posteru na kongresu americké hematologické společnosti – ASH (Blood. 2019, vol. 134, no. S1, abstr. no. 1647).

- Co-organized the 10th edition of the Scientific Symposium “Genes, Genetics and Genomics” (G3 Symposium 2019 – Transfusion and Hematology Today, 2019; 2(25): 197-199; ISSN 1213-5763);
- Organized on the IHBT premises an educational workshop “Application of New Technologies for Precision medicine of CML and ALL” (15 November 2019).

The most important achievements:

- The Department of Molecular Genetics was the main investigator of the EUREKA Project for the Czech Republic in the framework of the European consortium European Treatment and Outcome Study for CML (EUTOS). The project was aimed at determining the accessibility of measuring deep molecular response in patients with CML and the comparability of measuring between reference laboratories and local laboratories providing the examination of the BCR-ABL1 oncogene transcript. Hematological centres and their laboratories of the university hospitals in Brno, Olomouc, Hradec Králové and Plzeň worked on this project in the CR. The results of the three-year-long work were arranged in the manuscript titled “Results of the European survey on the assessment of deep molecular response in chronic phase CML patients during tyrosine kinase inhibitor therapy (EUREKA registry)” and published in 2019 in the Journal: J Cancer Res Clin Oncol. 2019 June; 145(6):1645-1650.
- In the framework of the project of the Technology Agency of the Czech Republic (TSCR), reg. no. TG03010035, the Department of Molecular Genetics, together with the Clinical Division, was involved in the solution of the sub-project no. CTT009 titled “Validation of the screening of potential pharmacogenetics markers of resistance to imatinib treatment of patients with CML”. The most important output of this project, in which other Czech and European hematological centres cooperated, is the “Annotated clinical protocol of pharmacogenotyping of patients diagnosed with chronic myeloid leukemia” and the introduction of the screening of the rs460089 marker (single-nucleotide polymorphism – SNP) into medical practice at the IHBT and the University Hospital (FN) Ostrava. SNP rs460089 is the candidate parameter for the prepared score for predicting the conservation of molecular response after the discontinuation of the imatinib treatment (the so-called TFR-score, i.e. Treatment-Free Remission score) on the basis of the paper titled Genotypes of the gene encoding the membrane transporter SLC22A4 are associated with molecular relapse-free survival after discontinuation of imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia”, which was presented as a lecture at the 21st edition of the John Goldman Conference on Chronic Myeloid Leukemia: Biology and Therapy, and in the form of a poster at a congress of the American Society of Hematology – ASH (Blood. 2019, vol. 134, no. S1, abstr. no. 1647).

- Významným výstupem oddělení molekulární genetiky ve spolupráci s evropským konsorciem EUTOS byla práce, jejíž sdělení shrnuje název „DNA BCR-ABL1 analýza poskytuje stratifikační model ‚semaforu‘ s možným uplatněním pro předpověď přežití bez léčby u pacientů s chronickou myeloidní leukémií“, která byla prezentována formou přednášky a posteru na národním kongresu v Olomouci (XXXIII. Olomoucké hematologické dny: XXIII. konference ošetřovatelství zdravotních laborantů: 12th Symposium on Advances in Molecular Hematology: sborník abstrakt. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2019, s. 39-40.) a mezinárodním kongresu evropské hematologické asociace v Amsterdamu (HemaSphere. 2019, vol. 3, no. S1, s. 159. ISSN 2572-9241).

- Dosažené výsledky v průběhu řešení projektu „Epigenetické, genetické a molekulární faktory potřebné pro mutagenезi onkogenu BCR-ABL1 v průběhu léčby Ph pozitivních buněk inhibitorem tyrosinkináz“ (GAČR, reg. č. 18-184075) byly prezentovány formou přednášky na 21. ročníku mezinárodního kongresu John Goldman Conference on Chronic Myeloid Leukemia: Biology and Therapy a na XXXIII. Olomouckých hematologických dnech: sborník abstrakt. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2019, s. 12. Prezentovaná práce shrnující dosažené výsledky nese název „Mutation acquisition conferring resistance of CML cells to TKI via distinct leukemic pathways is a random process allowed by impaired mechanism of DNA reparation“.

Oddělení HLA

Oddělení HLA se zaměřuje na vyšetření pacientů spojených s vyhledáváním vhodných dárců pro transplantace hematopoetických kmenových buněk a sledováním potransplantačního stavu pomocí vyšetření buněčného chimerizmu. V roce 2019 jsme při dozorové návštěvě opět splnili požadavky dle Standards for Histocompatibility Testing of European Federation for Immunogenetics a laboratoř získala EFI akreditaci pro oblasti Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Hemopoietic Chimerism and Engraftment (HCE) Monitoring a Disease Association Studies. Nově byla rozšířena spolupráce s laboratořmi HLA oddělení imunohematologie. V rámci této spolupráce jsme získali akreditaci EFI nově i v kategorii cross-match, která je podle aktuálních EFI standardů nezbytná pro testování vhodnosti haploidentických příbuzných dárců.

Oddělení HLA v rámci Národní referenční laboratoře pokračovalo ve svých referenčních aktivitách. Stejně jako v předchozích letech jsme zorganizovali kontroly kvality „Vazba HLA s chorobami“ a „Kvantitativní vyšetření buněčného chimerizmu“.

- An important output of the Department of Molecular Genetics, in cooperation with the European EUTOS consortium, was the work, the content of which is summed up in the title “DNA BCR-ABL1 analysis provides a stratification model of a ‘semaphore’ with possible use for the prediction of survival without treatment in patients with chronic myeloid leukemia”, which was presented in the form of a lecture and a poster at an international congress held in Olomouc (33rd Olomouc Hematology Days: 23rd Conference on Nursing and Medical Laboratory Technicians: 12th Symposium on Advances in Molecular Hematology: collection of abstracts. Olomouc: Palacký University in Olomouc, 2019, p. 39-40.), and the International Congress of the European Hematology Association held in Amsterdam (HemaSphere. 2019, vol. 3, no. S1, s. 159, ISSN 2572-9241).

- The results reached in the course of the project “Epigenetic, genetic and molecular factors necessary for the mutagenesis of the BCR-ABL1 oncogene during the treatment of Ph positive cells with tyrosine kinases inhibitor” (GAČR, reg. no. 18-184075) were presented in the form of a lecture at the 21st edition of the John Goldman Conference on Chronic Myeloid Leukemia: Biology and Therapy, and at the 33rd Olomouc Hematology Days: collection of abstracts. Palacký University in Olomouc, 2019, p. 12. The presented paper summarizing the results reached is titled “Mutation acquisition conferring resistance of CML cells to TKI via distinct leukemic pathways is a random process allowed by impaired mechanism of DNA reparation”.

Department of HLA

The Department of HLA focuses on the examination of patients related to the search of suitable donors for hematopoietic stem cell transplantations and post-transplantation monitoring with the help of cell chimerism examination. In 2019 we received a supervisory visit confirmed that we again met the requirements of the Standards for Histocompatibility Testing of the European Federation for Immunogenetics, and our laboratory acquired the EFI accreditation for the areas of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Hemopoietic Chimerism and Engraftment (HCE) Monitoring a Disease Association Studies. Cooperation with the Laboratory of HLA of the Department of Immunohematology was newly expanded. In the framework of this accreditation we acquired the EFI accreditation newly also in the cross-match category which, according to the current EFI standards, is essential for testing the suitability of haploidentical related donors.

The Department of HLA continued its reference activities in the framework of the National Reference Laboratory. Just like in the previous years, we organized quality controls: “Association between HLA and Diseases” and “Quantitative Examination of HLA Chimerism”.

Obě tyto kontroly kvality proběhly na mezinárodní úrovni a jsou zařazeny v seznamu poskytovatelů External Proficiency Testing (EPT) u European Federation for Immunogenetics a u Českého institutu pro akreditaci. „Vazby HLA s chorobami“ se v 1. kole zúčastnilo celkem **36** laboratoří ze šesti evropských zemí (z Česka, Slovenska, Rakouska, Polska, Itálie a Bosny a Hercegoviny). „Kvantitativního vyšetření buněčného chimerismu“ se účastnilo **14** laboratoří z osmi různých států: z Česka, Slovenska, Polska, Maďarska, Ruska, Turecka, Řecka a Rakouska).

Ve spolupráci se Sekcí imunogenetiky České společnosti alergologie a klinické imunologie jsme uspořádali další pravidelný edukační workshop „vazba HLA s chorobami“, který byl v tomto roce zaměřen především na problematiku HLA ve vztahu k Bechcetově chorobě.

Dále byla rozvíjena spolupráce s Vědecko-produkčním centrem transfuziologie Ministerstva zdravotnictví republiky Kazachstán. Naše pracovnice vedla zaškolení v HLA laboratoři tohoto centra s cílem předání zkušenosti s postupy pro vyhledání vhodných dárců krvetvorných buněk.

Nejvýznamnější dosažené výsledky:

- V rámci projektu „Přesná identifikace raritních a unikátních HLA alel“ jsme do konce roku 2019 identifikovali **15** nových alel. Následně jsme se zaměřili na určení původu těchto nových alel a jejich specifikaci. Nové alely byly identifikovány v lokusech: HLA-A (2), HLA-B (2), HLA-C (3), HLA-DRB1 (1), HLA-DPB1 (2), HLA-DQB1 (3) a v HLA-DQA1 (2). U všech těchto alel se jedná o záměnu jedné báze oproti známé alele v oblasti exonů.
- U čtyř z nalezených nových alel jsme prokázali jejich germinální původ, v jednom případě se jedná o de-novo germinální mutaci. Tento typ mutace v oblasti HLA nebyl dosud v odborné literatuře popsán.
- Dvě z nalezených nových alel byly detekovány u pacientů s hematologickými malignitami jako somatické mutace vzniklé v průběhu onemocnění. V jednom z těchto případů se jedná o funkční změnu v oblasti HLA-B, která je zodpovědná za přerušování disulfidické vazby s následným ovlivněním exprese a funkce výsledného proteinu. To je jedním z možných mechanismů úniku leukemických buněk imunologickému dozoru organismu. Případ byl popsán v publikaci „The Formation of a Somatic Mutation in the HLA-B Gene Throughout the Development of the Disease from Severe Aplastic Anaemia to Acute Myeloid Leukaemia“.

Both of these quality controls took place at the international level and are included in the list of providers of External Proficiency Testing (EPT) at the European Federation for Immunogenetics and the Czech Accreditation Institute. A total of **36** laboratories from six European countries (Czechia, Slovakia, Austria, Poland, Italy and Bosnia and Herzegovina) took part in the first round of the “Association between HLA and Diseases” control. **14** laboratories from eight countries (Czechia, Slovakia, Poland, Hungary, Russia, Turkey, Greece and Austria) participated in the “Quantitative Examination of HLA Chimerism” control.

In cooperation with the Division of Immunogenetics of the Czech Society of Allergology and Clinical Immunology we organized another regular education workshop “Connection between HLA and Diseases” which in 2019 was focused mainly on problems of HLA in relation to the Behçet’s disease.

Furthermore, cooperation was developed with the Scientific Production Centre of Transfusiology of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. Our staff member headed the initial training in the laboratory of HLA of this centre with the aim of transmitting experience with methods of seeking suitable donors of hematopoietic stem cells.

The most important achievements:

- In the framework of the project titled “Exact identification of rare and unique HLA alleles” we identified **15** new alleles until the end of 2019. Then we focused on the determination of the origin of these new alleles and their specification. The new alleles were identified in the following locuses: HLA-A (2), HLA-B (2), HLA-C (3), HLA-DRB1 (1), HLA-DPB1 (2), HLA-DQB1 (3) and HLA-DQA1 (2). In all these alleles there is a substitution of one base against a known allele in the area of exons.
- In four identified new alleles we proved their germinal origin; in one case it is a de-novo germinal mutation. This type of mutation in the HLA area has not been described yet in professional literature.
- Two of the identified new alleles were detected in patients with hematological malignancies as somatic mutations arisen in the course of the disease. In one of these cases it is a functional change in the area of HLA-B, which is accountable for the interruption of the disulfide bond with a subsequent impact on the expression of the function of the resulting protein. It is one of the possible mechanisms of the escape of leukemic cells from the immunological supervision of the organism. The case was described in the publication titled “The Formation of a Somatic Mutation in the HLA-B Gene Throughout the Development of the Disease from Severe Aplastic Anaemia to Acute Myeloid Leukaemia”.

- Druhá z nalezených somatických mutací byla detekována v lokusu HLA-C u pacienta s akutní myeloidní leukémií, výsledky byly prezentovány v příspěvku „Detection of Somatic Mutation in HLA-C Locus in Patient with AML“.

- V rámci spolupráce s Transplantační jednotkou ÚHK navrhujeme i průběžné zpřesňování parametrů výběru vhodných haploidentických příbuzných dárců HSCT. Část těchto výsledků byla shrnuta v publikaci „Hematopoietic Stem Cell Transplantation from Haploidentical Donors in Aplasia After Cladribine/Cytarabine Chemotherapy For Refractory Acute Myeloid Leukemia Or Myelodysplastic Syndrome“.

- V rámci rozšíření projektu IFP 3767-16 jsme začali testovat nové možnosti potransplantačního monitorování buněčného chimerismu, a to nejen detekci specifických non-HLA, ale zejména HLA markerů u pacientů po haploidentických HSCT (haplo-HSCT). Haploidentický dárcé sdílí jeden HLA haplotyp s pacientem (shoda minimálně 5/10). V případě relapsu choroby může dojít v důsledku genetické přestavby ke ztrátě neshodného specifického HLA haplotypu pacienta. Tento relaps je označován jako HLA-loss relaps a je nutné ho odlišit od klasického relapsu z důvodu určení následné strategie léčby. V případě HLA-loss relapsu je podání infuze dárcovských T-lymfocytů neefektivní, naopak v důsledku ztráty heterozygoty je leukemickým buňkám poskytována selektivní výhoda, díky které uniknou imunologickému tlaku aloreaktivních dárcovských T-buněk. Ty pak napadají zdravé tkáně pacienta a vedou ke Graft versus Host Disease (GvHD).

- Pro detekci HLA-specifických markerů pomocí metody kvantitativní real-time PCR byl využit komerční kit, který testuje HLA lokusy A, C a DPB1. Celkově bylo vyšetřeno **26** pacientů, kteří zrelabovali po haplo-HSCT. U **10** pacientů bohužel nebyl nalezen vhodný HLA marker pro odlišení relapsu, HLA-loss relaps byl detekován u **1** pacienta, u ostatních byl detekován relaps klasický. Z předchozích publikací vyplývá, že HLA-loss relaps se po haplo-HSCT objevuje později než relaps klasický (**1** rok vs **0,5** roku). V našem sledovaném souboru je medián vzniku relapsu **290** vs. **97** dní.

- V roce 2019 byla přijata kapitola „Suitable Molecular Genetic Methods for the Monitoring of Cell Chimerism“ do připravované knihy „Rare Diseases“. Kniha bude vydána v roce 2020.

- The second of the identified somatic mutations was detected in the HLA-C locus in a patient with acute myeloid leukemia; the results were presented in the contribution titled "Detection of Somatic Mutation in HLA-C Locus in Patient with AML".

- In the framework of the cooperation with the IHB Transplant Unit we propose a continuous specification of parameters of the selection of suitable haploidentical relatives of HSCT donors. A part of these results was summed up in the publication titled "Hematopoietic Stem Cell Transplantation from Haploidentical Donors in Aplasia After Cladribine/Cytarabine Chemotherapy For Refractory Acute Myeloid Leukemia Or Myelodysplastic Syndrome".

- In the framework of the extension of the IFP 3767-16 project we started to test new possibilities of post-transplantation monitoring of cell chimerism, not only the detection of specific non-HLA markers, but mainly of HLA markers in patients after haploidentical HSCT (haplo-HSCT). A haploidentical donor shares one HLA haplotype with a patient (minimum concordance 5/10). In case of the disease relapse, as a consequence of genetic redesign, a loss can occur of the patient's incompatible specific HLA haplotype. This relapse is labelled as HLA-loss relapse and it is necessary to distinguish it from classical relapse owing to the determination of the treatment follow-up strategy. In case of HLA-loss relapse, the administration of donor T-lymphocytes is inefficient; on the contrary, in consequence of the loss of heterozygosity, a selective advantage is given to leukemic cells, thanks to which they escape the immunological pressure of alloreactive donor T-cells. These then attack the patient's healthy tissues and lead to Graft versus Host Disease (GvHD).

- For the detection of HLA-specific markers with the help of the method of quantitative real-time PCR, a commercial kit, which tests HLA locuses A, C and DPB1, was used. A total of **26** patients were examined who relapsed after haplo-HSCT. Unfortunately, a suitable HLA marker was not found in **10** patients for distinguishing the relapse; HLA-loss relapse was detected in **1** patient; classical relapse was detected in the other patients. Previous publications show that HLA-loss relapse occurs after haplo-HSCT later than classical relapse (**1** year vs **0.5** year). The median value of the relapse development in our monitored set is **290** vs. **97** days.

- In 2019 the chapter titled "Suitable Molecular Genetic Methods for the Monitoring of Cell Chimerism" was accepted for the forthcoming book titled "Rare Diseases". The book will be published in 2020.

Oddělení cytogenetiky

Oddělení cytogenetiky je součástí Centra nádorové cytogenomiky ÚLBDL VFN a 1. LF UK, je umístěno v areálu Všeobecné fakultní nemocnice, v pavilonu A7 v suterénu a v 1. patře.

Cytogenetické oddělení zajišťuje vyšetření chromozomů z buněk kostní dřeně, případně periferní krve u nemocných s krevními chorobami – preleukémiemi, myelodysplastickými syndromy, leukémiemi i lymfomy. Tato vyšetření slouží k potvrzení diagnózy, určení prognózy i ke sledování průběhu terapie a monitorování úspěšnosti léčby.

Chromozomové změny u výše zmíněných onemocnění jsou identifikovány metodami klasické cytogenetické analýzy, rutinně jsou rovněž používány metody molekulárně cytogenetické fluorescenční in situ hybridizace FISH. Na pracovišti jsou využívány všechny její dostupné modifikace. FISH s centromerickými sondami slouží k identifikaci početních změn chromozomů, FISH s lokus specifickými sondami potvrzuje nálezy delecí, amplifikací, inverzí a inzercí jednotlivých chromozomových úseků i genů, mnohobarevná FISH (mFISH) a mnohobarevné pruhování (mBAND) identifikují všechny chromozomové změny v jednom hybridizačním pokusu a umožňují určení přesného rozsahu delecí/amplifikací.

K vyhledávání mitos je využíván systém pro automatické vyhledávání a ukládání mitos Metafer. Analýza chromozomů a určování karyotypů se provádí pomocí mikroskopu a počítačové analýzy obrazu. Všechny patologické nálezy odhalené na základě klasické cytogenetické analýzy jsou ověřovány metodou FISH za využití fluorescenčního mikroskopu. Pomocí metody FISH můžeme odhalit i složité přestavby, které jsou pod rozlišovací schopností klasické cytogenetiky.

Výzkumná činnost je významnou součástí naší práce. Při ní jsou kromě FISH technik ve spolupráci s VFN využívány i metody array CGH v kombinaci se SNP sondami. Kromě řešení vlastních projektů spolupracujeme na výzkumné činnosti ostatních oddělení ÚHKT. Detailně se zaměřujeme na analýzu komplexních přestaveb a studium zlomových míst na chromozomech s následnou identifikací genů podílejících se na vzniku a vývoji hematoonkologických onemocnění.

Department of Cytogenetics

The Department of Cytogenetics is a joint site with the Centre of Oncocytogenetics, the Institute of Medical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, the General University Hospital and the First Faculty of Medicine of Charles University. The site is located on the premises of the General University Hospital, pavilion A7, in the basement and on the first floor.

The department provides examinations of chromosomes from bone marrow and peripheral blood cells of patients with hematological disorders – preleukemias, myelodysplastic syndromes, leukemias or lymphomas. These examinations are essential for confirming the diagnosis, determining the prognosis, as well as monitoring the treatment success rate.

Chromosomal changes are identified using the classical cytogenetic technique; however, molecular cytogenetic methods based on DNA hybridization – fluorescence in situ hybridization (FISH) – are also used. FISH with centromeric probes serve for identifying numerical changes of chromosomes; FISH with locus specific probes confirm the deletions, amplifications, in versions or insertions of individual chromosome sections or genes. Multicolor FISH and multicolor banding technique can detect all chromosomal changes in one hybridization assay and allow an accurate determination of the extent of deletions/ amplifications.

An automated metaphase finder Metafer for scanning the cytogenetic slides and software for automated imaging analyses was purchased last year for our department. Chromosomes are analyzed and karyotypes are determined using a microscope and digital image analysis. All pathological findings, detected on the basis of the classical cytogenetic analysis, are confirmed using FISH techniques and a fluorescent microscope. Using FISH cryptic chromosomal rearrangements, which are under the detection limit of classical cytogenetics, can be uncovered.

An important part of our work is research activity, in which apart from FISH techniques also chip technologies are used in cooperation with the General University Hospital. Besides our own projects we take part in the research activity of other departments of the IHBT. Our in-depth focus is the analysis of complex rearrangements of the karyotype and the identification of breakpoints with the subsequent identification of genes involved in the origin and evolution of hemato-oncological diseases.

Nejvýznamnější dosažené výsledky:

- V roce 2019 jsme pokračovali ve studiu chromozomových aberací u pacientů s myelodysplastickými syndromy (MDS), akutní myeloidní leukémií (AML) a dalšími hematologickými malignitami, které jsme blíže specifikovali kombinací všech dostupných cytogenetických a cytogenomických metod. Výsledky svého výzkumu jsme shrnuli v publikaci „Význam cytogenetické a molekulárně cytogenetické analýzy v diagnostice hematologických malignit“ v Časopise lékařů českých (Zemanová a kol. 2019).

- Zaměřili jsme se rovněž na vzácné a kryptické přestavby chromozomů u hematologických maligních onemocnění. Ve spolupráci s oddělením molekulární genetiky (Ing. Marková) jsme identifikovali jednotlivé geny a jejich fúzní partnery podílející se na vzniku a rozvoji onemocnění: kryptická translokace t(8;16)(p11;p13) s fúzním genem KAT6A/CREBBP u nemocného s AML (abstrakt v elektronické formě na konferenci EHA 2019), vzácná variantní translokace (3;9;21)(q26;p23;q11) s fúzí genů MECOM/NRIP1 u nemocné s AML, velice sporadicky detekovaná fúze genů KMT2A/GAS7 u AML a atypická přestavba genu RARA u nemocného s promyelocytární leukémií. Výsledky těchto analýz, které jsou v současné době připravovány k publikaci, slouží nejen pro sledování minimální reziduální choroby, ale i k definování klinické entity a epidemiologie pacientů s těmito raritními přestavbami.

- V roce 2019 jsme pokračovali v dříve započatém studiu dicentrických chromozomů (Sarova et al. 2018). Soubor jsme rozšířili o další pacienty, dicentrické chromozomy v jejich karyotypu jsme identifikovali metodami mFISH a mBAND, vyhodnocovali jsme délku přežívání v závislosti na typu aberace. Naše výsledky potvrzují, že dicentrické chromozomy jsou nepříznivým prognostickým ukazatelem, vedoucím často ke klonálnímu vývoji patologických buněk.

- Náš výzkum je zaměřen také na studium přestaveb genu ASXL1 u nemocných s delecí 20q. Ve spolupráci s VFN jsme molekulárními technikami potvrdili značnou heterogenitu zlomových míst v genu ASXL1, spojenou se ztrátou 3' konce tohoto genu. Prokázali jsme tak, že nejen mutace, ale i delece genu ASXL1 jsou spojené s nepříznivou prognózou a zhoršeným průběhem onemocnění. Práce byla publikována v časopise Neoplasma (Březinová et al. 2019). Uvedený soubor nemocných nadále rozšiřujeme.

The most important achievements:

- In 2019, we continued to study chromosome aberrations in patients with myelodysplastic syndromes (MDS), acute myeloid leukemia (AML), and other hematological malignancies, which we specified in more detail by combining all available cytogenetic and cytogenomic methods: FISH with centromeric and locus specific probes, with BACs (bacterial artificial clones) probes and probes that use multicolor chromosome painting probes (mFISH) and multicolor banding analysis for chromosomes (mBAND). In cooperation with General Faculty Hospital we used array techniques (aCGH/SNP). We summarized the results of our research in the publication titled "The significance of cytogenetic and molecular cytogenetic analyses in diagnosis of hematological malignancies" issued in the Časopis lékařů českých (Journal of Czech Physicians) (Zemanová et al. 2019).

- We focused our research on rare and cryptic rearrangements of the chromosomes. In cooperation with molecular department (Ing. Marková) we identified genes and their fusion partners, responsible for the origin and development of hematological diseases: cryptic translocation t(8;16)(p11;p13) with fusion of genes KATA6A/CREBBP (an abstract in Abstracts of 24th EHA Congress), rare variant translocation t(3;9;21)(q26;p23;q11) with fusion of genes MECOM/NRIP1 in a patient with AML, very rarely detected fusion of genes KMT2A/GAS7 and atypical rearrangement of the RARA gene in a patient with promyelocytic leukemia. Results of these analyzes, that are being prepared for publication, are important not only for monitoring the disease, but also for determining the clinical entity and epidemiology of patients with these rare aberrations.

- In 2019 we continued our study of dicentric chromosomes (Šárová et al. 2018). We enlarged our cohort of patients, we identified dicentric chromosomes in their karyotype through mFISH and mBAND methods, we evaluated the length of survival depending on the type of aberration. Our results confirm that dicentric chromosomes constitute an adverse prognostic indicator often resulting in the clonal development of pathological cells.

- Our research is also focused on the study of ASXL1 gene rearrangements in patients with 20q deletion. In cooperation with VFN, we confirmed, using molecular techniques, considerable heterogeneity of the ASXL1 gene breakpoints associated with loss of the 3' end of this gene. We have shown that not only mutations but also deletions of the ASXL1 gene are associated with unfavourable prognosis and worsened disease progression. The work was published in the Neoplasma journal (Březinová et al. 2019). We continue to expand this set of patients.

- Jsme spoluautory práce, která je v recenzním řízení v zahraničním časopise Genes Chromosomes and Cancer a zabývá se kryptickými aberacemi u pacientů s MDS. Využití molekulárně cytogenetických metod dovoluje přesnější prognózu i subklasifikaci nemocných a může být zásadní při rozhodování o léčbě.

- Také jsme se jako spoluautoři podíleli na publikaci zaslané a přijaté do časopisu HLA. V této práci jsme prokázali trisomii chromozomu 8 u pacienta se somatickou mutací genu HLA-B v průběhu vývoje z aplastické anémie do akutní myeloidní leukémie.

- Předmětem našeho výzkumu jsou rovněž aberace chromozomu 7, které pro nemocné s myeloidními typy onemocnění představují významný prognostický faktor. Na molekulární úrovni jsou delece a zlomová místa na chromozomu 7 intenzivně studovány s cílem lokalizovat možné nádorové supresorové geny. V průběhu roku 2019 jsme vyšetřili **51** nově diagnostikovaných dospělých s diagnózou AML/MDS. Karyotypy jsme dále studovali metodami molekulární cytogenomiky, u vybraných pacientů jsme použili k analýze ve spolupráci s VFN i čipové technologie (aCGH/SNP). Delece EZH2 tumor supresorového genu umístěného v pruhu 7q36.1 jsme našli u **57 %** nemocných. Nejčastěji změněné oblasti na krátkém rameni byly identifikovány v pruzích 7p11-p12. Zde je lokalizován gen IKZF1, který byl deletován u **25 %** nemocných. Předpokládá se, že tento gen se může podílet na rozvoji leukemického procesu. Studiem těchto rekurentních změn můžeme rozšířit znalosti o etiologii a progresi nádorových onemocnění, a přispět tak k přesnější diagnostice, hodnocení prognostického rizika a léčbě MDS a leukemií. Na tomto výzkumném úkolu se podílela také studentka 2. ročníku navazujícího magisterského studia na PřF UK. Tématem její diplomové práce byly právě kryptické přestavby chromozomu 7. Diplomovou práci obhájila s hodnocením „výborně“ (09/2019). Tyto výsledky byly dále předneseny na 9. zimním MDS setkání v Táboře, na 52. výroční cytogenetické konferenci v Plzni a publikovány v knize abstrakt na 24. kongresu EHA.

- Další výsledky cytogenetických a cytogenomických analýz jsme prezentovali jako přednášky či plakátová sdělení na mezinárodních i tuzemských konferencích.

- We are co-authors of a study that was sent to the Genes, Chromosomes and Cancer journal. It observed cryptic aberrations in MDS using molecular cytogenomic techniques. They allow precise subclassification of patients which can be useful in treatment decisions.

- A study of a patient with somatic mutation in the HLA-B gene, in whose bone marrow cell we confirmed a presence of trisomy of chromosome 8, was accepted for publication in the HLA international journal.

- Chromosome 7 aberrations, which are a significant prognostic factor for patients with myeloid disease, are also subject of our research. At the molecular level, deletions and breakpoints on chromosome 7 are intensively studied to localize possible tumor suppressor genes. During 2019 we examined **51** newly diagnosed adults with the diagnosis of AML / MDS. Karyotypes were further studied by molecular cytogenomic methods; in selected patients we also used chip technology (aCGH / SNP) for analysis in cooperation with VFN. We found deletions of the EZH2 tumor suppressor gene located in the 7q36.1 lane in **57 %** of patients. The most frequently altered regions on the short arm were identified in 7p11-p12 lanes. The IKZF1 gene is located here, which was deleted in **25 %** of patients. It is believed that this gene may be involved in the development of the leukemia process. By studying these recurrent changes, we can broaden our knowledge of the etiology and progression of cancer, thus contributing to more accurate diagnosis, prognostic risk assessment, and treatment of MDS and leukemia. A member of our research group was also a student of master study of the Faculty of Science of Charles University. The topic of her thesis were specifically cryptic rearrangements of chromosome 7, the title of her thesis was: Significance of chromosome 7 aberrations in myeloid hematological malignancies. She excellently defended this work (09/2019). Results of our work were presented at the 9th MDS Meeting in Tábor, at the 52nd Cytogenetic conference in Plzeň and published in the Abstract Book of the 24th EHA Congress.

- Other results of cytogenetic and molecular cytogenomic analyses were presented at Czech and international conferences as lectures or posters.

Oddělení biochemie

Oddělení biochemie se zabývá změnami ve složení a funkci složek krevní plazmy, ke kterým dochází u onkohematologických onemocnění a u poruch hemostázy a trombózy včetně kardiovaskulárních onemocnění. Zabýváme se studiem dysfibrinogenemií, hypofibrinogenemií a afibrinogenemií. U získaných a dědičných mutací fibrinogenu hledáme vztah mezi změněnou strukturou a jeho vlastnostmi. Získané poznatky využíváme k posouzení změn ve struktuře a funkci fibrinogenu u onkohematologických pacientů a při oxidačním stresu. Pro zkoumání vzorků pacientů, včetně charakterizace působení oxidačního stresu, využíváme proteomické a metabolické metody. V rámci projektu GA ČR „Plasmonické biosensory pro studium biomolekulárních interakcí“ vyvíjíme „multiarray“ čipy v průtokovém uspořádání s detekcí pomocí „real time“ měření rezonance povrchového plazmonu (SPR).

Nejvýznamnější dosažené výsledky:

- Řada onemocnění včetně hematologických malignit je provázána změnou struktury proteinů, způsobenou například jejich modifikací vlivem probíhajícího oxidačního stresu. Vzniklé, špatně složené proteiny mají pozměněné funkční a strukturální vlastnosti vedoucí následně ke změnám interakcí s jejich partnery. K detekci a kvantifikaci špatně složených proteinů/komplexů, které vznikají v důsledku onemocnění, jsme navrhli metodu využívající SPR biosenzor s navázaným Heat shock proteinem (Hsp70). Zjistili jsme, že metoda je schopna detekovat v krevní plazmě také poškozené buněčné proteiny. Metoda je dále rozvíjena použitím dalších členů Hsp70 rodiny tak, aby mohla být získána mapa poškozeného subproteomu poskytující proteinový podpis onemocnění, korelovatelný s klinickou diagnózou. Metoda byla publikována v časopise Analytical Chemistry.
- Pomocí SPR jsme měřili interakce proteinů plazmy onkohematologických pacientů s vybranými imobilizovanými proteiny. Zjistili jsme, že i malá skupina šesti proteinů imobilizovaných na poli SPR čipů je schopna odlišit různé skupiny pacientů s myelodysplastickým syndromem a zdravé dárce. Práce demonstruje potenciál této nové metody pro diagnostiku leukémií, interatomický přístup lze využít pro širší spektrum nemocí, které ovlivňují populaci nebo interakce proteinů, pokud lze pro proteinový čip SPR identifikovat vhodné cílové proteiny k imobilizaci. Získané výsledky byly publikovány v časopise Science Reports.

Department of Biochemistry

The Department of Biochemistry deals with changes in the composition and function of blood plasma components that occur in oncohematological diseases, hemostasis disorders and thrombosis, including cardiovascular diseases. Dysfibrinogenemia, hypofibrinogenemia, and afibrinogenemia are investigated. In the acquired and inherited mutations of fibrinogen the relationship between the altered structure and its properties is sought. The findings are used to assess changes in fibrinogen structure and function in oncohematological patients and oxidative stress. Proteomic and metabolomic methods are used to investigate patient samples, including the characterization of oxidative stress. In the project of the Czech Science Foundation (GACR) "Advanced plasmonic biosensors: towards the next generation biomolecular interaction analysis", we developed "multiarray" chips in a flow-through arrangement with real-time surface plasma resonance (SPR) measurement.

The most important achievements:

- Many diseases, including hematological malignancies, are accompanied by a change in the structure of proteins, caused, for example, by their modification due to ongoing oxidative stress. The resulting poorly folded proteins have altered functional and structural properties resulting in changes in interactions with their partners. To detect and quantify poorly composed proteins / complexes that arise as a result of the disease, we designed a method using a SPR shock protein-coupled biosensor (Hsp70). We have found that the method is also able to detect damaged cellular proteins in blood plasma. The method is further developed using other members of the Hsp70 family so that a map of a damaged subproteome providing a protein signature of the disease, correlable with clinical diagnosis, can be obtained. The method has been successfully published in the Analytical Chemistry journal.
- Using SPR we measured the plasma proteins interactions of oncohematological patients with selected immobilized proteins. We have found that even a small group of six proteins immobilized in the array of SPR chips is able to differentiate between different groups of patients with myelodysplastic syndrome and healthy donors. While this work demonstrates a potential of this novel method for leukemias diagnostics, the interatomic approach could also be adapted to a broad range of diseases affecting protein populations or interactions provided that suitable proteins can be identified for the SPR protein chip. The results were published in the Science Reports journal.

- Pokračovali jsme ve stanovení D-dimerů a aktivity vázaného trombinu, kde jsme zhodnotili více než **250** patientských vzorků. Pro metodu stanovení trombinové aktivity byla podána evropská patentová přihláška (EP 19170082.2).

- Pro monitorování a časnou detekci sinusoidálního obstrukčního syndromu (SOS), časté komplikace doprovázející transplantace krvetvorných buněk, byla provedena proteomická studie zahrnující pacienty po transplantaci krvetvorných buněk s projevem SOS a pacienty bez projevu (kontrolní skupina). Porovnáním expresních profilů bylo patrné jasné rozdělení obou skupin. Dalším cílem je profilování jednotlivých vybraných proteinů, především imunologickými metodami a pomocí nanoLC-MS/MS, pro hledání potenciálních proteinových markerů SOS.

- V roce 2019 pokračovala vyšetření fibrinogenu u pacientů, u nichž vzniklo podezření na poruchu fibrinogenu. Bylo vyšetřeno celkem **18** pacientů a u **3** byla nalezena mutace v jednom z genů kódujících fibrinogen.

- V návaznosti na předchozí metabolickou studii u pacientů s AML jsme v průběhu léčby sledovali změny oxidačního stresu pomocí markeru malondialdehydu (MDA). Zjistili jsme významné změny v koncentracích MDA ve shodě s pozorováními, že v řadě nádorových buněk dochází v důsledku změn metabolismu k oxidačnímu vzplanutí.

- V molekulách bílkovin dochází vlivem vnějších podmínek k posttranslačním modifikacím (PTM), v jejichž důsledku jsou změněny jejich struktura i funkční vlastnosti. Znalost PTM umožňuje predikovat jejich vliv na strukturu zkoumané bílkoviny pomocí molekulárně dynamických (MD) simulací. MD simulace jsme využili k modelování vlivu PTM vytvořených reakčními činidly simulujícími oxidační stres in vitro na strukturu fibrinogenu. PTM byly identifikovány proteomickými metodami. Stejnými metodami jsme zjistili PTM ve fibrinogenu pacientů se sepsí a pomocí MD simulací jsme hodnotili jejich vliv na jeho strukturu. Celkem bylo detekováno **154** posttranslačních modifikací. MD simulace ukázaly vliv PTM na strukturu fibrinogenu v závislosti na typu modifikace a její pozici. Například oxidace γ R375 způsobuje podle MD simulace uvolnění vápenatého iontu, který je nezbytný pro polymerizaci fibrinu. Výsledky práce byly přijaty k publikaci časopisem Plos One.

- We continued to determine active thrombin bound to circulating D-dimers in various groups of patients. We evaluated over **250** patient samples. A European patent application (EP 19170082.2) has been prepared and filed for the method of determining thrombin activity bound to D-dimers.

- For monitoring and early detection of sinusoidal obstructive syndrome (SOS), a frequent complication accompanying hematopoietic stem cell transplantation, a proteomic study was conducted involving patients with SOS and with no SOS expression (control group). Comparison of the expression profiles revealed a clear distinction of the two groups. Another goal is the profiling of individual selected proteins, mainly by immunological methods and by nanoLC-MS / MS, to search for potential SOS protein markers.

- In 2019, fibrinogen examinations continued in patients suspected of having a possible fibrinogen disorder. A total of **18** patients were examined and in **3** we found mutations in one of the genes encoding fibrinogen.

- We observed changes in oxidative stress in patients with AML during the treatment. The experiments followed a previous metabolomic study. Malondialdehyde (MDA) was employed as a marker of oxidative stress. We have found significant changes in MDA concentrations in accordance with literature data stating that oxidative bursts occur in cancer cells due to changes in their metabolism.

- Protein molecules undergo post-translational modifications (PTMs) as a result of external conditions, resulting in a change in their structural and functional properties. The knowledge of PTM allows predicting their influence on the structure of the studied protein by molecular dynamics (MD) simulations. Using MD simulations, we modelled the effect of PTM generated by reagents simulating oxidative stress in vitro on fibrinogen structure. PTMs were identified by proteomic methods. By the same methods we found PTM in fibrinogen of patients with sepsis, and by means of MD simulations we evaluated their influence on its structure. A total of **154** posttranslational modifications were detected. MD simulations showed different effects of PTM on fibrinogen structure depending on the type of modification and its position. For example, the oxidation of γ R375 causes, according to the MD simulation, the release of calcium ion, which is essential for fibrin polymerization. The results of the work were accepted for publication by the Plos One journal.

Oddělení imunologie

Hlavními směry činnosti oddělení imunologie jsou studium imunologických a epidemiologických aspektů hematologických i nehematologických malignit a vývoj moderních imunoterapeutických postupů pro léčbu pacientů. Součástí oddělení jsou **Laboratoř funkčních testů** a **Národní referenční laboratoř pro papilomaviry a polyomaviry (HPV, HPyV)**.

Nejvýznamnější dosažené výsledky:

Skupina pracovníků oddělení se pod vedením **MUDr. Pavla Otáhal, Ph.D.**, zabývala vývojem CAR-T buněk proti hematologickým i pevným malignitám.

- Připravovali jsme klinické hodnocení CAR19 T lymfocytů pro léčbu r/r B-ALL/B-NHL. Především jsme optimalizovali výrobní protokol přípravy CAR-T buněk, kde bylo nutné dosáhnout nízkého počtu kopií CAR genu na buňku. Aby bylo možné tento úkol splnit, zavedli jsme metodu kvantifikace počtu kopií CAR na buňku pomocí digitálního PCR.

- Dále jsme studovali funkci interleukinu 21 na protinádorový efekt CAR-T lymfocytů. Připravili jsme nový typ CAR19 T lymfocytů, které produkují IL-21 po antigenní stimulaci. Zjistili jsme, že inducibilní produkce IL-21 významně potencuje protinádorovou aktivitu CAR19 T lymfocytů. Zjistili jsme, že B-buňky chronické lymfocytární leukemie (CLL) tlumí aktivitu CAR19 T lymfocytů a že tento suprimující efekt CLL buněk na funkci CAR19 T lymfocytů je možné neutralizovat pomocí inducibilně produkovaného IL-21. Naše výsledky ukazují, že IL-21 tlumí imunosupresi CAR19 T lymfocytů způsobenou CLL buňkami, což může mít význam při vývoji nových typů CAR-T lymfocytů pro léčbu rezistentních nádorových onemocnění.

Pracovníci skupiny vedené **RNDr. Šárkou Němečkovou, DrSc.**, studovali buněčnou imunitu proti virům ohrožujícím pacienty po transplantaci kmenových hematopoetických buněk (např. BKV), vlastnosti imunitního systému pacientů s hematologickými malignitami a zaváděli postupy pro imunizaci in vitro.

Department of Immunology

The Department of Immunology focuses its activity on the study of immunological and epidemiological aspects of both hematological and non-hematological malignancies, and the development of modern immunotherapeutic methods for the treatment of patients. The department comprises the **Laboratory of Functional Tests** and the **National Reference Laboratory for Papillomaviruses and Polyomaviruses (HPV, HPyV)**.

The most important achievements:

A group of the department staff members led by **MUDr. Pavel Otáhal, Ph.D.**, was engaged in the development of CAR-T cells against hematological and solid malignancies.

- We prepared a clinical assessment of CAR19 T lymphocytes for the treatment of r/r B-ALL/B-NHL. In the first place, we optimized the production protocol of the preparation of CAR-T cells where it was necessary to reach a low number of copies of the CAR gene per cell. In order to facilitate the fulfilment of this task, we introduced a method of quantification of the number of CAR copies per cell with the help of digital PCR.

- Furthermore, we studied the function of interleukin 21 on the antineoplastic effect of CAR-T lymphocytes. We prepared a new type of CAR19 T lymphocytes that produce IL-21 after antigenic stimulation. We discovered that inducible production of IL-21 substantially potentiates the anti-neoplastic activity of CAR19 T lymphocytes. We found out that B-cells of chronic lymphocytic leukemia (CLL) suppresses the activity of CAR19 T lymphocytes and that this suppressive effect of CLL cells on the function of CAR19 T lymphocytes can be neutralized with the help of inducibly produced IL-21. Our results show that IL-21 reduces the immunosuppression of CAR19 T lymphocytes caused by CLL cells, which can be relevant in the development of new types of CAR-T lymphocytes for the treatment of resistant neoplastic diseases.

Members of the group led by **RNDr. Šárka Němečková, DrSc.**, studied cellular immunity against viruses threatening patients after transplantation of hematopoietic stem cells (e.g. BKV), properties of the immunity system of patients with hematological malignancies, and introduced methods for in vitro immunization.

- V laboratorních podmínkách jsme zavedli a ověřili postup přípravy MVST zaměřených proti antigenům pp65 lidského cytomegaloviru a VP1 a LTag lidského polyomaviru BK, použitelný pro výrobu v čistých prostorách za podmínek správné výrobní praxe (SVP). Tímto postupem jsme v laboratoři připravili tři experimentální šarže MVST. Výsledkem naší činnosti je výrobní dokumentace, která byla předána na oddělení imunoterapie.

- Pro průkaz funkční aktivity virově-specifických T-lymfocytů v každé vyrobené šarži MVST v režimu SVP jsme zavedli test IGRA-ELISA. Optimalizovali jsme podmínky provádění restimulace MVST. Pro měření IFN gama jsme vyzkoušeli a vybrali vhodnou komerční soupravu ELISA. Citlivost a specifitu metody jsme srovnali s metodou ELISPOT. Metoda je nyní připravena k validaci v režimu SVP.

- Při stanovení protilátkové a buněčné antivirové imunity souboru **97** dvojic dárce-pacient jsme zjistili, že: i) v případech, kdy pacienti mají velmi vysoké hladiny protilátek proti VP1 určitého ze tří typů BKV a jejich dárci mají naopak velmi nízké hladiny protilátek, je riziko reaktivace viru při haploidentické transplantaci významně zvýšeno; ii) pacienti s vysokou odpovědí T buněk proti LTag před transplantací HSC mají častější výskyt BKV virurie po transplantaci; a že iii) nemyeloablativní přípravný režim představuje negativní riziko hemoragické cystitidy pro pacienty s velmi vysokou náloží BKV DNA post HSCT. Pomocí těchto tří ukazatelů je možné najít pacienty se zvýšeným rizikem HC.

- Zavedli jsme metodiku pro klinickou studii, jejímž cílem je popsat vztah průběhu rekonstituce imunitního systému a klinického stavu během rekonvalescence pacienta. Podle průzkumu údajů z literatury jsme vybrali asi sto buněčných znaků, pro které jsme sestavili tři cytometrické panely pro cytometr Symphony, zaměřené na znaky inhibice a vyčerpání na T lymfocytech (panel Inhibice), expresi transkripčních faktorů na T lymfocytech (panel TF) a diferenciaci NK buněk, dendritických buněk a B lymfocytů (panel NK/BDC). Panely byly otestovány, optimalizovány a nakonec validovány měřením PBMC dvou pacientů **100** dní po HSCT. Na těchto vzorcích se ukázalo, že panely fungují dobře a mohou být podkladem pro konstrukci jediného univerzálního panelu.

- Pomocí námi zkonstruovaných plazmidů jsme připravili mRNA kódující kostimulační molekuly: STING-R284S (aktivovaná forma, která indukuje expresi genů IFN I. typu a chemokínů), CD34 trunc., IL15RAIL15, CD40CD70 a 4-1BBL a OX40L. U konstruktů OX40L, 4-1BBL, CD40CD70 a CD34 jsme prokázali jejich expresi v DC.

- In laboratory conditions we introduced and checked a method of the preparation of MVSTs aimed against pp65 antigens of the human cytomegalovirus, and VP1 and LTag of BK human polyomavirus that can be used for the production in clean premises in the conditions of good manufacture practice (GMP). We used this method in the laboratory for the preparation of three experimental batches of MVSTs. The result of our activity is production documentation that was passed to the Department of Immunotherapy.

- For the proof of functional activity of virus-specific T-lymphocytes in each manufactured batch of MVSTs in the regimen of GMP we introduced IGRA-ELISA test. We optimized the conditions of the conduct of re-stimulation of MVSTs. For measuring IFN gamma we tested and selected the suitable ELISA commercial set. We compared the sensitivity and specificity of the method with the ELISPOT method. The method is now ready for validation in the GMP regimen.

- When determining the antibody and cell antiviral immunity of a set of **97** donor-patient pairs we found out that: i) in cases when patients have very high levels of antibodies against VP1 of one of three types of BKV while, on the contrary, their donors have very low levels of antibodies, the risk of the virus reactivation in case of haploidentical transplantation is substantially higher; ii) patients with a high response of T cells to LTag before transplantation HSC have a more frequent incidence of BKV viruria after transplantation; and that iii) non-myeloablative preparatory regimen represents a negative risk of hemorrhagic cystitis for patients with a very high load of BKV DNA post HSCT. With the help of these three indicators it is possible to find patients with an increased risk of HC.

- We introduced methodology for a clinical trial aimed at describing the relationship of the course of the constitution of immunity system and the clinical condition during the patient's recovery. Based on research of data found in literature, we selected about a hundred of cell marker for which we formed three cytometric panels for a Symphony cytometer, aimed at inhibition and exhaustion markers in T lymphocytes (panel inhibition), expression of transcription factors in T lymphocytes (TF panel), and differentiation of NK cells, dendritic cells and B lymphocytes (NK/BDC panel). The panels were tested, optimized and finally validated through PBMC measuring of two patients for **100** days after HSCT. These samples showed that the panels functioned well and could be a basis for the construction of a single universal panel.

- With the help of plasmids constructed by ourselves, we prepared mRNA coding co-stimulation molecules: STING-R284S (activated form which induces the expression of IFN genes of the 1st type and chemokines), CD34 trunc., IL15RAIL15, CD40CD70 and 4-1BBL and OX40L. In case of OX40L, 4-1BBL, CD40CD70 and CD34 constructs we proved their expression in DC.

- Pro testování funkce kostimulačních molekul jsme jejich mRNA elektroporovali do DC společně s konstruktem pp65mΔLAMP, a pak stanovili aktivaci kokultivovaných T buněk testem ELISPOT IFNγ. Kostimulační aktivitu měly 4-1BBL, OX40L a CD40CD70. Odpověď byla závislá na množství použité mRNA a ve všech případech se ukázalo, že vysoké koncentrace mRNA (10ug) mají inhibiční efekt.

Skupina pod vedením **RNDr. Evy Hamšíkové** se zaměřila na studium vztahu virových infekcí k nádorovým onemocněním člověka a studium imunity proti těmto virům.

- Ve spolupráci s Hlasovým centrem Praha dokončujeme studii účinku HPV očkování u pacientů s benigním onemocněním laryngu – rekurentní laryngeální papillomatózou (RLP), které je vyvoláno nízkorizikovými typy HPV, především typem HPV6. Naše klinické hodnocení fáze III.b sleduje efekt vakcinace kvadrivalentní vakcínou, která typy HPV6 a 11 obsahuje, na klinický stav (rekurence, remise, stacionární stav) pacientů RLP.

- V rámci projektu „Genetická variabilita BKV v ČR a její vliv na patogenezi infekce u pacientů po transplantaci ledvin“ s PŘF UK a Klinikou nefrologie, IKEM Praha, jsme vyšetřili séra od dárců a příjemců ledvin na přítomnost protilátek proti BKV1, 2 a 4 metodou ELISA. Ukázali jsme, že na základě hladin protilátek proti BKV1 před transplantací nelze identifikovat osoby, u kterých dojde v době po transplantaci k rozvoji BKV virémie, příp. BKV nefropatie, i když u takových pacientů hladiny protilátek stoupají. Na druhé straně příjemci ledvin od dárců s vysokými hladinami anti-BKV-1 protilátek vyvinuli v po-transplantačním průběhu častěji významnou BK virémii ($p < 0,0001$). Je možné, že vyšší hladiny protilátek mohou znamenat potenciální reaktivaci BKV infekce u dárce v čase odběru orgánu k transplantaci. Prediktivní roli sérum neutralizačního stavu dárce při rozvoji BKV virémie potvrdila i multivariátní analýza.

- Zavedli jsme sérologický test k testování přítomnosti neutralizačních protilátek proti BKV, založený na tzv. pseudovirionech. Funkčnost metody stanovení neutralizačních protilátek jsme ověřili pomocí myších hyperimunních sér proti genotypu BKV1, 2 a 4. Séra proti všem třem genotypům jsme připravili imunizací homologními VLP a jedno sérum jsme připravili imunizací BKV1 VP1 DNA. Metodou jsme vyšetřili všechny odběry sér od pěti pacientů po transplantaci ledvin s genotypizací BKV DNA a sérum od odpovídajícího dárce ledviny s pseudoviriony BKV1, 2 a 4.

- For testing the function of co-stimulation molecules, we carried out the electroporation of their mRNA into DC together with the pp65mΔLAMP construct, and then determined the activation of co-cultivated T cells through an ELISPOT IFNγ test. 4-1BBL, OX40L and CD40CD70 had co-stimulation activity. The response depended on the quantity of the used mRNA and in all cases it proved that high concentrations of mRNA (10ug) had an inhibitory effect.

Members of the group led by **RNDr. Eva Hamšíková** focused on the study of the relationship between viral infections and neoplastic diseases, and the study of immunity to these viruses.

- In cooperation with the Prague Voice Centre we have been completing a study of the effect of HPV vaccination in patients with a benign laryngeal disease – recurrent laryngeal papillomatosis (RLP), which is caused by low-risk types of HPV, mainly the HPV6 type. Our clinical assessment of the stage III.b monitors the effect of vaccination with a quadrivalent vaccine containing the HPV6 and 11 types on the clinical condition (recurrence, remission, stationary condition) of patients with RLP.

- In the framework of the project titled “Genetic variability of BKV in the CR and its impact on the pathogenesis of infection in patients after kidney transplant”, carried out with the Faculty of Natural Sciences of Charles University and the IKEM Nephrology Department in Prague, we examined sera from kidney donors and recipients for the presence of antibodies against BKV1, 2 and 4 with the ELISA method. We showed that, on the basis of levels of antibodies against BKV1 before transplantation, it is impossible to identify persons who after the transplantation will develop BKV viremia or BKV nephropathy, although such patients have increasing levels of antibodies. On the other hand, recipients of kidneys from donors with high levels of anti-BKV-1 antibodies developed a significant BK viremia ($p < 0,0001$) in post-transplantation period with more frequency. It is possible that higher levels of antibodies can mean a potential reactivation of BKV infection in a donor at the time when the organ is collected to be transplanted. The predictive role of the serum neutralizing condition of a donor in the development of BKV viremia was also confirmed by a multivariate analysis.

- We introduced a serological test for testing the presence of neutralizing antibodies against BKV, based on the so-called pseudovirions. We checked the functionality of the method of determination of neutralizing antibodies with the help of mouse hyperimmune sera against BKV1, 2 a 4 genotype. We prepared the sera against the three genotypes through the immunization with homologous VLP and one serum through the immunization of BKV1 VP1 DNA. We examined all the sera collections from five patients after the kidney transplant with BKV DNA genotyping and a serum from the respective kidney donor with BKV1, 2 and 4 pseudovirions.

Séra reaktivní v ELISA testu při použití BKV1, 2 a 4 VLP byla reaktivní v neutralizačním testu, přičemž vysoce pozitivní séra v ELISA testu vykazovala vysoký titr v testu neutralizačním.

- Dlouhodobě sledujeme prognostický význam specifických protilátek proti HPV- HPV16, 18, 31 a 33 kapsidám a proti HPV16 E6 a E7 onkoproteinům u pacientů s orofaryngeálními nádory. V případě protilátek proti onkoproteinům byl pokles již po roce statisticky významný, u protilátek proti VLP až při dlouhodobém sledování. V ročním sledování byl u pacientů bez rekurencí pokles anti-HPV16 E7 protilátek větší než u pacientů s rekurencemi a pokles protilátek proti HPV16 E6 byl asociován s lepším přežitím.

- Incidence orofaryngeálních karcinomů asociovaných s HPV stále stoupá a je třeba získat informace o prevalenci orální HPV pro budoucí screening a časnou diagnózu nemoci. Studovali jsme prevalenci HPV-specifických protilátek a orální HPV DNA ve dvou skupinách zdravých lidí – studentů s průměrným věkem **23,2** let a dospělých kontrolních osob s průměrným věkem **55,7** let. HPV DNA jsme našli u **2,0 %** studentů a **8,8 %** starších osob. Prevalence HPV-specifických protilátek proti HPV antigenům obsaženým v nonavalentní HPV vakcíně byla srovnatelná.

Laboratoř funkčních testů (LFT) pod vedením RNDr. **Martiny Petráčkové, Ph.D.**, která je součástí oddělení imunologie, plnila své úkoly jako kontrolor pro imunoterapeutické léčivé přípravky založené na živých buňkách vyráběných v ÚHKT.

- Laboratoř funkčních testů získala od Státního ústavu kontroly léčiv „Certifikát SVP pro výrobce k Biologickému testování kontroly kvality“.

- Pracovníci LFT se coby členové validačního týmu podíleli na validačních pokusech metody Stanovení reaktivity multivirus specifických T-lymfocytů metodou interferon- γ release assay (IGRA). Zároveň jsme pomáhali vytvářet a revidovat související dokumentaci, naučili se obsluhovat nově získaný spektrofotometr a software Magellan potřebný pro analýzu výsledků ELISA testů.

- Věnovali jsme se izolaci, expanzi a charakterizaci NK buněk. Zjistili jsme, že NK buňky exprimují velmi slabě molekuly PD-1 a LAG-3, kolem **40 %** NK buněk exprimuje TIGIT a kolem **80 %** NK buněk Tim-3. Mezi stimulovanými a nestimulovanými buňkami nebyly výrazné rozdíly v expresi inhibičních molekul.

The sera reactive in the ELISA test with the use of BKV1, 2 and 4 VLP were reactive in a neutralization test, and highly positive sera in the ELISA test showed a high titre in the neutralization test.

- On a long-term basis, we have been monitoring the prognostic importance of specific antibodies against HPV- HPV16, 18, 31 and 33 capsids and against HPV16 E6 and E7 oncoproteins in patients with oropharyngeal tumors. In case of antibodies against oncoproteins, the decrease was statistically relevant already after one year; in case of antibodies VLP, this was true only when monitored on a long-term basis. In one-year-long monitoring the patients without recurrence showed a bigger decrease of anti-HPV16 E7 antibodies than the patients with recurrences, and the decrease of antibodies against HPV16 E6 was associated with a better survival.

- The incidence of oropharyngeal carcinomas associated with HPV has been constantly growing, and it is necessary to acquire information about the prevalence of oral HPV for future screening and a timely diagnosis of the disease. We studied the prevalence of HPV-specific antibodies and oral HPV DNA in two groups of healthy persons – students of an average age of **23.2** years and adult control persons of an average age of **55.7** years. We found HPV DNA in **2.0 %** of students and **8.8 %** of senior persons. The prevalence of HPV-specific antibodies against HPV antigens comprised in nonavalent HPV vaccine was comparable.

The Laboratory of Functional Tests (LFT) led by RNDr. **Martina Petráčková, Ph.D.**, which is a part of the Department of Immunology, pursued its tasks as an inspecting body for immunotherapeutic medicinal products based on live cells produced at the IHBT.

- The Laboratory of Functional Tests acquired a “Certificate of GMP for a Manufacturer for Biological Quality Control Testing” from the State Institute for Drug Control (SÚKL).

- As members of a validation team, the LFT staff members took part in validation attempts of the Determination of the Reactivity of Multivirus-Specific T-lymphocytes with the method of interferon- γ release assay (IGRA). At the same time, we helped create and review related documents, and learned to operate a newly acquired spectrophotometer and Magellan software necessary for analysing the results of ELISA tests.

- We were engaged in the isolation, expansion and characterization of NK cells. We found out that NK cells express PD-1 a LAG-3 molecules very weakly, about **40 %** of NK cells express TIGIT and about **80 %** of NK cells express Tim-3. There were no major differences between stimulated and unstimulated cells in the expression of inhibitory molecules.

- Testovali jsme, jaké cytokiny secernují expandované NK buňky do média jak bez stimulace, tak po stimulaci nádorovými buňkami. Ukázali jsme pomocí metody Bio-plex, že produkce IFN γ a TNF α se po stimulaci buňkami K562 zvýšila až stonásobně a že NK buňky současně produkovaly i IL-6 a IL-22.

Národní referenční laboratoř pro papilomaviry a polyomaviry (NRL) pracující pod vedením RNDr. Ruth Tachezy, Ph.D., provádí klinickou diagnostiku infekcí těmito viry v akreditovaném režimu dle ISO 15 189. Vedle rutinních vyšetření poskytuje diferenciatně diagnostická stanovení přítomnosti HPV a vyšetření z netypických klinických materiálů, které běžné laboratoře nemohou diagnostikovat. Ročně zpracuje kolem tisíce vzorků. NRL též testuje kvalitu komerčních souprav pro stanovení HPV infekcí, každoročně připravuje vzorky pro externí hodnocení kvality terénních laboratoř a poskytuje konzultační a školicí služby. Vyšetřuje vzorky pro Hlavův ústav a Policii ČR a vypracovává expertní posudky. Vedle stanovení HPV vyšetřuje také zvířecí papilomaviry a většinu známých lidských polyomavirů metodu qPCR pro stanovení virové nálože.

- NRL v roce 2019 obdržela certifikáty od firmy INSTAND v rámci mezinárodní EHK za úspěšnou detekci a kvantifikaci BK a JC polyomaviru a detekci HPV. Jako jediná laboratoř v Česku provádí sérologickou diagnostiku HPV-specifických protilátek pro celé spektrum typů HPV obsažených v nonavalentní profylaktické vakcíně. Dále nabízí stanovení protilátek proti lidským polyomavirům BKPyV, JCPyV, MCPyV, WUPyV, KIPyV, HPyV 6, HPyV 7, HPyV 9, TSPyV a MWPyV. Praktický význam má vyšetření protilátek proti JCPyV, jež napomáhá při určení rizika rozvoje progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) u pacientů s roztroušenou sklerózou nebo Crohnovou nemocí při imunomodulační léčbě monoklonální protilátkou natalizumab (Tysabri).

- NRL vyvinula test pro stanovení virové nálože Torque Teno viru (TTV) a validovala tuto metodu pro sledování dynamiky virémie TTV umožňující včasnou predikci komplikací u pacientů po transplantaci kmenových krvetvorných buněk (HSCT). Výsledky testování ukázaly statistickou významnost virové hladiny pro vývoj aGvHD v prvních týdnech po transplantaci. Pacienti s vyšší hladinou TTV jsou signifikantně ve vyšším riziku vývoje aGvHD. Výsledky této retrospektivní studie ukázaly potenciál dané metody a možnost využití ve screeningu pacientů po transplantaci.

- We tested what cytokines secrete expanded NK cells into the medium both without stimulation and after the stimulation with neoplastic cells. With the help of the Bio-plex method we showed that the production of IFN γ and TNF α increased after the stimulation with K562 cells up to hundred times and that NK cells simultaneously also produced IL-6 and IL-22.

The National Reference Laboratory (NRL) for Papillomaviruses and Polyomaviruses headed by RNDr. Ruth Tachezy, Ph.D., performs clinical diagnostics of infection with these viruses in an accredited regimen according to ISO 15 189. Apart from routine examinations, it makes differentially diagnostic determination of HPV presence and provides the examination of untypical clinical materials, which standard laboratories cannot diagnose. It processes around 1,000 samples a year. NRL also tests the quality of commercial kits for the determination of HPV infections; every year it prepares samples for external quality control of field laboratories and provides consultation and training services. It examines samples for the Hlava Institute and the Police of the Czech Republic, and elaborated expert opinions. Apart from the determination of HPV, it also examines animal papillomaviruses and a majority of known human polyomaviruses through the qPCR method for determining the virus load.

- In 2019 the NRL obtained certificates from the company INSTAND in the framework of international EEC for a successful detection and quantification of BK and JC polyomavirus and the detection of HPV. It is the only laboratory in Czechia which performs serological diagnostics of HPV-specific antibodies for a whole spectrum of HPV types contained in nonavalent prophylactic vaccine. Furthermore, it provides the determination of antibodies against BKPyV, JCPyV, MCPyV, WUPyV, KIPyV, HPyV 6, HPyV 7, HPyV 9, TSPyV and MWPyV human polyomaviruses. Of practical importance is the examination of antibodies against JCPyV, which helps determine the risk of the development of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in patients with multiple sclerosis or Crohn disease during immunomodulation treatment with the monoclonal antibody natalizumab (Tysabri).

- The NRL developed a test for determining the virus load of Torque Teno virus (TTV), and validated this method monitoring the dynamics of TTV viremia facilitating a timely prediction of complications in patients after the transplantation of HSCTs. The results of testing showed a statistical relevance of the virus level for the development of aGvHD in the first week after transplantation. Patients with a higher level of TTV run a significantly higher risk of the development of aGvHD. The results of this retrospective study showed a potential of the given method and a possibility of its use in the screening of patients after transplantation.

- Byly publikovány první výsledky výzkumu ve spolupráci s firmou Genomic Vision z Francie při vývoji nového diagnostického systému pro detekci genomů HPV integrovaných do hostitelské DNA.

Oddělení proteomiky

Oddělení proteomiky se specializuje na analýzu vlastností a funkcí buněčných proteinů v souvislosti se vznikem, vývojem a léčbou hematologických onemocnění. Základní používané techniky (gelová elektroforéza, western-blotting, průtoková cytometrie a imunofluorescenční mikroskopie) jsou doplňovány dalšími metodami a postupy, které umožňují komplexní pohled. Aktuálně řešená témata zahrnují například hledání nových ukazatelů rizika a terapeutických cílů u chronické myeloidní leukémie, mechanismy působení látek používaných pro léčbu akutní myeloidní leukémie, imunosupresivní mechanismy u leukémií, mechanismy regulující interakce hematopoetických buněk s proteiny mezibuněčné hmoty, studium peptidového hormonu hepcidinu, nebo molekuly účastnící se vazby a nitrobuněčného transportu železa.

Nejvýznamnější dosažené výsledky:

- Pokračovali jsme v analýze imunosupresivních mechanismů u pacientů s akutní myeloidní leukémií. Ukázali jsme, že velká většina pacientů s AML v době diagnózy vykazuje alespoň jeden znak potlačení funkce imunitního systému. Zjistili jsme rovněž, že vysoká exprese inhibičního receptoru PD-L1 je spojena s výrazně horší prognózou u pacientů se současným výskytem mutací v genech NPM1 a Flt3 (Brodská et al., Int J Mol Sci 2019).
- Pomocí řady fluorescenčně značených proteinů a pokročilých fluorescenčních metod jsme prozkoumali oligomerizační a interakční schopnosti různě mutovaných forem nukleofosminu a ukázali, že cytotoxické působení experimentálního léčiva NSC348884 není zprostředkováno inhibicí oligomerizace nukleofosminu, ale souvisí spíše s inhibicí buněčné adheze.
- Ve spolupráci s prof. P. Heřmanem (MFF UK) jsme popsali novou vlastnost fluorescenčního proteinu eGFP, fotokonvertibilitu umožňující sledování dynamiky proteinů v živých buňkách (Herman et al., BBA Gen Subj 2019)

- The first results of the research carried out in cooperation with the company Genomic Vision from France in the development of a new diagnostic system for the detection of HPV genomes integrated in the host DNA were published.

Department of Proteomics

The Department of Proteomics specializes in the analysis of properties and functions of cell proteins in relation to the origin, development and treatment of hematological diseases. We complete the basic techniques used (gel electrophoresis, western blotting, flow cytometry and immunofluorescence microscopy) with other methods and approaches facilitating a comprehensive view. The currently researched topics include e.g. the quest of new indicators of the risk and therapeutic goals in case of chronic myeloid leukemia, impact mechanisms of substances used for the treatment of acute myeloid leukemia, immunosuppressive mechanisms of acute myeloid leukemia, mechanisms regulating interactions of hematopoietic cells with proteins of intercellular substance, research of hepcidin (peptide hormone), specific diagnostics of protein defects of hereditary spherocytosis or research molecules involved in the binding and intracellular transport of iron.

The most important achievements:

- We continued to analyze immunosuppressive mechanisms in patients with acute myeloid leukemia. We showed that, when being diagnosed, a large majority of patients with AML showed at least one marker of the suppression of the immunity system function. We also found out that a high expression of PD-L1 inhibition receptor is related to a noticeably worse prognosis in patients with a simultaneous occurrence of mutations in NPM1 and Flt3 genes (Brodská et al., Int J Mol Sci 2019).
- With the help of a series of fluorescently marked proteins and advanced fluorescent methods we examined oligomeric and interactive properties of variously mutated forms of nucleophosmin and showed that cytotoxic effect of the NSC348884 experimental drug is not mediated with the inhibition of nucleophosmin oligomerization, but it is rather related to the inhibition of cell adhesion.
- In cooperation with Prof. P. Heřman (Faculty of Mathematics and Physics of Charles University) we described a new property of the eGFP fluorescent protein, photoconvertibility facilitating the monitoring of the dynamics of proteins in live cells (Herman et al., BBA Gen Subj 2019).

- Vazba leukemických buněk do mikroprostředí kostní dřene zvyšuje odolnost buněk k chemoterapii a zvyšuje pravděpodobnost relapsu leukémie. Pomocí řady komplementárních metod jsme analyzovali vlastnosti a vzájemné interakce jednotlivých členů proteinové rodiny PAK, která reguluje mimo jiné vazbu buněk k proteinům tkáňového mikroprostředí, a popsali jsme důležité rozdíly mezi dvěma transkripčními variantami kinázy PAK1 (Grebeňová et al., Sci Rep 2019).

- Pokračovali jsme ve studiu role kinázy CK2 v rezistenci buněk chronické myeloidní leukémie k běžně užívaným léčivům (imatinib, dasatinib). Byly připraveny a charakterizovány další modelové rezistentní linie a byl prozkoumán vliv inhibitoru CK2 kinázy na jejich viabilitu, proliferaci a indukci apoptózy.

- Pomocí proteomické analýzy „label free“ jsme v modelovém systému identifikovali řadu klíčových bílkovin a proteinových komplexů, které jsou nutné pro vznik rezistence, a na základě proteomické analýzy exosomů jsme vytipovali proteiny, které by pravděpodobně bylo možné použít i jako markery buněk rezistentních k imatinibu (IFITM3, CD36).

- Ve spolupráci s doc. MUDr. Živným, Ph.D. (1. LFUK), jsme vyvinuli novou techniku umožňující izolovat intaktní mikrocirkulaci z kostní dřene.

Oddělení genomiky

Oddělení genomiky je zaměřeno na detekci diagnostických a prognostických markerů u myelodysplastického syndromu (MDS) a akutní myeloidní leukémie (AML). V rámci diagnostických vyšetření se stanovují mutace v genech NPM1 a CEBPA. Dále jsou vyšetřovány mutace a dlouhé delece v genech HBA a HBB u hemoglobinopatií. Pro monitorování minimální reziduální nemoci (MRN) se využívá sledování hladiny exprese genů WT1 a mutovaného genu NPM1. Pomocí sekvenování nové generace (NGS) se u MDS a AML pacientů hledají mutace v panelu 54 genů asociovaných s myeloidními malignitami. Řešené výzkumné projekty si kladou za cíl odhalovat nové faktory zapojené do patogeneze MDS a AML a testovat jejich význam z hlediska potenciálního využití v klinických diagnostických či terapeutických postupech.

- The linkage of leukemic cells to the micro-environment of bone marrow increases the resistance of cells to chemotherapy and raises the probability of a relapse of leukemia. With the help of a series of complementary methods we analyzed the properties and mutual interactions of individual members of the PAK protein family, which among other things regulates the linkage of cells to proteins of the tissue micro-environment, and we described important differences between two transcription variants of PAK1 kinase (Grebeňová et al., Sci Rep 2019).

- We continued to study the role of CK2 kinase in the resistance of cells of chronic myeloid leukemia to routinely used pharmaceuticals (imatinib, dasatinib). Other model resistance lines were prepared and characterized, and the influence of the inhibitor of CK2 kinase on their viability, proliferation and induction of apoptosis was examined.

- In the model system, with the help of the “label free” analysis, we identified a number of key proteins and protein complexes, which are necessary for the formation of resistance and, on the basis of the proteomic analysis of exosome, we singled out proteins that could be possibly used also as markers of cells resistant to imatinib (IFITM3, CD36).

- In cooperation with Doc. MUDr. Živný, Ph.D. (1st Faculty of Medicine of Charles University), we developed a new technique facilitating the isolation of intact microcirculation from bone marrow.

Department of Genomics

The Department of Genomics focuses on the detection of diagnostic and prognostic markers of myelodysplastic syndromes (MDS) and acute myeloid leukemia (AML). The diagnostic testing includes the determination of mutations in NPM1 and CEBPA genes. Furthermore, mutations and long deletions in HBA and HBB genes are investigated in hemoglobinopathies. For monitoring of minimum residual disease (MRN), quantification of expression levels of WT1 gene and mutated NPM1 gene is used. Using new generation sequencing (NGS), mutations in the panel of 54 genes associated with myeloid malignancies are detected in MDS and AML patients. Research projects aim to identify new factors involved in the pathogenesis of MDS and AML and to test their relevance for potential application in clinical diagnostic or therapeutic approaches.

Nejvýznamnější dosažené výsledky:

- Na začátku roku jsme publikovali v impaktovaných časopisech dva články o metylaci DNA. První článek shrnoval naše výsledky z čípo- vé analýzy metylačních, hydroxymetylačních a expresních profilů AML pacientů se specifickým genetickým pozadím. Druhý článek porovnával několik metod pro validaci metylace DNA. Dále jsme se věnovali studiu hydroxymetylace DNA, kdy jsme navázali spolu- práci s oddělením biochemie pro měření hladiny hydroxymetylace pomocí hmotnostní spektrometrie. Prozatím jsme optimalizovali na- stavení spektrometru, přípravu vzorků a změřili jsme testovací set **40** AML pacientů. Naším hlavním projektem bylo komplexní studium prognosticky významných změn v metylaci DNA pomocí námi na- vrženého sekvenačního panelu. Podařilo se nám vyšetřit **140** AML pacientů a **12** zdravých dárců. Průběžné výsledky byly prezentovány na dvou tuzemských a jedné zahraniční konferenci.

- V roce 2019 byl ukončen projekt AZV ČR s názvem „Využití high- throughput technologií pro screening cirkulujících plasmatických miRNA u myelodysplastického syndromu“. V rámci projektu jsme popsali deregulaci cirkulujících miRNA s ohledem na stadium on-emocnění, přežití pacientů, riziko progresse, odpověď na azacitidin, mutační stav či modifikace RNA. Identifikovali jsme několik konkré- tních cirkulujících miRNA, které by mohly být využity jako nové semi- invazivní markery pro stratifikaci pacientů s MDS s ohledem i) na riziko progresse onemocnění a ii) budoucí odpověď na léčbu azaci- tidinem.

- U MDS pacientů s nízkým rizikem (LR-MDS) jsme se pomocí NGS zaměřili na výzkum mutací v genech, které by mohly mít prognostic- ký efekt pro predikci brzké progresse onemocnění. Výsledky ukáza- ly, že nejsilnějším nezávislým prognostickým faktorem byly mutace v genu RUNX1, dále v genu TP53 a celkový počet mutací v diagnóze. V návaznosti na tyto výsledky bylo provedeno sekvenování tran- skriptomu ke zjištění efektu mutací v genu RUNX1 na expresní profil CD34+ buněk. U LR-MDS pacientů s touto mutací oproti pacientům bez ní byla snížena exprese drah spojených se senescencí, udržením heterochromatinu, telomer a s opravami DNA. Navíc, expresní profil LR-MDS pacientů s RUNX1 mutací více odpovídal expresnímu profilu pacientů s vysokým rizikem progresse onemocnění než těm s nízkým.

The most important achievements:

- At the beginning of the year, two articles on DNA methylation were published in impacted journals. In the first article, we summarized our findings from methylation, hydroxymethylation, and expression arrays of AML patients with specific genetic mutations. In the second article, we compared four DNA methylation validation methods. We also studied DNA hydroxymethylation and started to cooperate with the Department of Biochemistry in order to investigate levels of DNA hydroxymethylation using mass spectrometry. So far, we optimized the spectrometer settings, the preparation of samples, and we man- aged to measure a testing set of **40** AML patients. Our major project was a complex evaluation of DNA methylation changes in prognos- tically significant regions using a custom sequencing panel. We man- aged to sequence **140** AML patients and **12** samples from healthy donors. Our preliminary findings were presented at two national and one international conference.

- In 2019, we completed the AZV CR project entitled “Use of high- throughput technologies for the screening of circulating plasma miRNAs in myelodysplastic syndrome”. Within the project we de- scribed the deregulation of circulating miRNAs with respect to the disease stage, patient survival, and risk of progression, response to azacitidine, mutational status, and RNA modifications. We identified several specific circulating miRNAs applicable as new promising semi- invasive markers for the stratification of MDS patients with re- gard to (i) the risk of disease progression and (ii) the future response to azacitidine treatment.

- In lower risk MDS (LR-MDS) patients, NGS was used to identify mutations in genes with a prognostic potential to predict an early progression of the disease. The most independent predictive fac- tors were a mutated RUNX1 gene, then a mutated TP53 gene and the number of mutations in diagnosis. Following these results, the tran- scriptome sequencing was done to determine the effect of RUNX1 mutations on the expression profile of CD34+ cells. LR-MDS patients with RUNX1 mutations had lower expression of pathways connec- ted with senescence, heterochromatin and telomere maintenance, and DNA repair comparing to LR-MDS patients without RUNX1 mu- tation. Interestingly, expression profiles of RUNX1-mutated LR-MDS patients were more similar to the profiles of higher risk patients than those of lower risk patients.

- Na buněčných liniích odvozených z pacientů s MDS [linie MDS-L s del(5q) a linie SKM-1] byl studován vliv přidaného erythropoietinu (EPO), lenalidomidu (LEN), prednisonu (PRED), oxidu arsenitého (As₂O₃) a kombinace uvedených látek na expresi genu pro cereblon (CRBN), jehož vysoká hladina je předpokladem pro úspěšnou terapii lenalidomidem. Z výsledků je zřejmé, že kombinace LEN a EPO i tříložková kombinace LEN+EPO+PRED a rovněž čtyřložková kombinace LEN+EPO+PRED+As₂O₃ zvyšují hladinu mRNA pro cereblon. Dále jsme zkoumali pravděpodobný mechanismus účinku přidaných látek, ve kterém by mohl hrát důležitou úlohu transkripční faktor Nrf2 (nuclear factor, erythroid-derived 2-like 2).

- U pacientů s MDS jsme provedli celogenomový screening dlouhých nekódujících RNA (lncRNA) pomocí microarrays a RNA sekvenování. U pacientů se špatnou prognózou jsme popsali deregulaci H19, WT1-AS, LEF1-AS1 a TCL6 lncRNA. Pro identifikaci buněčných procesů, kterých se tyto lncRNA zúčastní, jsme modelovali koexpresní sítě (provedeno ve spolupráci s doc. J. Klémou, ČVUT), a ukázali tak, že H19 a WT1-AS jsou nejvíce asociovány s procesy buněčné adheze a diferenciace, zatímco LEF1-AS1 a TCL6 mohou hrát role v mechanismech, jako je modifikace chromatinu, odpověď na cytokiny nebo buněčná proliferace a smrt.

- Změřili jsme genovou expresi **7** vybraných ABC transportérů v leukemických blastech u **30** AML pacientů při diagnóze a u **26** párových vzorků odebraných před nasazením třetí dávky indukční terapie. Odhalili jsme souvislost mezi vyšší expresí ABC transportérů při diagnóze a nedosažením hematologické remise po prvním cyklu chemoterapie, detekovali jsme signifikantní nárůst exprese po nasazení léčby (překvapivě větší zvýšení bylo nalezeno u pacientů dosahujících remise) a pozorovali rozdíly v expresi mezi leukemickými blasty a CD34+ buňkami zdravých dárců (n=8). Pomocí námi navrženého NGS panelu jsme sekvenovali dané geny v leukemických blastech u **43** pacientů a **3** vzorků CD34+ buněk zdravých dárců. Detekovali jsme mnoho sekvenčních variant, jejichž významem se nyní budeme zabývat.

- Effects of erythropoietin, lenalidomide, prednisone, and combinations of these agents on the expression of cereblon (CRBN) gene were studied in the cell lines derived from MDS patients (MDS-L with del(5q) and SKM1 cell lines). High level of CRBN gene expression is a prerequisite for the successful treatment of lower-risk del(5q) MDS patients with lenalidomide. We found that a combination of lenalidomide with erythropoietin and a combination of lenalidomide, erythropoietin, prednisone and arsenic trioxide (As₂O₃) elevated CRBN mRNA levels. We also studied the possible mechanism of added substances in which the transcription factor Nrf2 (nuclear factor, erythroid derived 2-like2, NF-E2-related factor 2) could play an important role.

- In MDS patients, we performed whole-genome screening of long non-coding RNAs (lncRNAs) by microarrays and RNA sequencing. In patients with a poor prognosis, we described the deregulation of H19, WT1-AS, LEF1-AS1, and TCL6 lncRNAs. To address the regulatory mechanisms of these lncRNAs, we constructed co-expression networks (done in cooperation with Doc. J. Kléma, Czech Technical University) and showed that H19 and WT1-AS were predominantly associated with cell adhesion and differentiation, whereas LEF1-AS1 and TCL6 might function in mechanisms of chromatin modification, cytokine response, and cell proliferation and death.

- We measured gene expression of **7** selected ABC transporters in leukemic blasts of **30** AML patients at diagnosis and of **26** paired samples collected before the third dose of induction chemotherapy. We found an association between the higher expression of ABC transporters at diagnosis and primary refractory disease. We detected a significant increase of expression after the treatment initiation (surprisingly, higher expression was found in patients achieving a complete remission) and we also observed expression differences between leukemic blasts and CD34+ cells of healthy donors (n=8). Using our custom NGS panel we sequenced leukemic blasts of **43** patients and **3** samples of CD34+ cells. A high number of variants was detected and we will now evaluate their relevance.

VZDĚLÁVÁNÍ

EDUCATION

• Referát vzdělávání

• Education Department

ROK V ČÍSLECH

V ÚHKT pracuje **31** doktorandů v rámci postgraduálního studia a **15** vysokoškolských studentů pracuje v ÚHKT na diplomové či bakalářské práci. **208** zaměstnanců ÚHKT se v rámci celoživotního vzdělávání účastnilo vzdělávacích akcí v České republice. **67** lékařů a dalších vědeckých pracovníků se zúčastnilo kongresů a konferencí v zahraničí vesměs s aktivní účastí.

THE YEAR IN NUMBERS

31 postgraduate students work at the IHBT and **15** university students write their dissertations or bachelor theses at the IHBT in the framework of postgraduate studies. **208** IHBT staff members took part in educational events in the Czech Republic in the framework of lifelong learning. **67** physicians and other scientific workers attended congresses and conferences abroad, most of them actively.

Ústav hematologie a krevní transfuze se významně podílí na pregraduálním a postgraduálním vzdělávání vysokoškoláků a středoškolských pracovníků ve zdravotnictví. V rámci Ústavu klinické a experimentální hematologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a ÚHKT probíhá výuka hematologie na Fakultě všeobecného lékařství UK.

V rámci postgraduálního vzdělávání lékařů v oboru hematologie a transfuzní lékařství proběhl v ÚHKT ve spolupráci s dalšími lékařskými fakultami Univerzity Karlovy v dubnu 2019 předatestační kurz. ÚHKT se podílel stejně jako v minulosti na organizaci specializačních atestací v tomto oboru. V rámci vzdělávání vysokoškolských a jiných odborných pracovníků v oboru klinická hematologie a transfuzní služba byly v roce 2019 uskutečněny 4 vzdělávací moduly a v červnu a v listopadu proběhly v ÚHKT v tomto specializačním oboru atestace.

Dále v ÚHKT proběhla v rámci postgraduálního vzdělávání řada individuálních stáží. Odbornou stáž v ÚHKT absolvovalo 38 lékařů a odborných pracovníků, 6 laborantů v rámci postgraduálního studia a 7 vysokoškolských studentů.

S dalšími 10 nemocnicemi jsme uzavřeli smlouvu o poskytování stáží na specializovaném pracovišti v rámci postgraduálního vzdělávání vysokoškoláků lékařů či jiných odborných pracovníků. V únoru 2019 proběhla soutěž mladých badatelů a konference doktorandů. Za svoji práci byly oceněny RNDr. Jitka Koblíhová, Ph.D., a Mgr. Markéta Šašínková.

Úspěšně jsme akreditovali nový vzdělávací program Odborný pracovník v laboratorních metodách – Klinická hematologie a transfuzní služba a akreditovali nový vzdělávací program: obor Hematologie a transfuzní lékařství.

Během roku 2019 proběhla dlouhodobá stáž pro výměn odborných poznatků s lékařem z Íránu a lékařem z Kanady.

The Institute of Hematology and Blood Transfusion takes an important part in pregraduate and postgraduate education of university degree holders and secondary school graduates in health service. In the framework of the Institute of Clinical and Experimental Hematology of the 1st Faculty of Medicine of Charles University and the IHBT, hematology is taught at the Faculty of General Medicine of Charles University.

In the framework of postgraduate education of physicians in the field of hematology at the transfusion medicine, a pre-specialization course took place at the IHBT, in cooperation with other faculties of medicine of Charles University in April 2019. Just like in the past, IHBT was involved in the organization of specialization courses in this field. In the framework of education of university graduates and other specialists in the field of clinical hematology and transfusion service, 4 training modules were implemented, and specialization courses were completed in this field at IHBT in June and November.

Furthermore, a number of individual internships took place at the IHBT in the framework of postgraduate studies. Professional internships at the IHBT were completed by 38 physicians and experts, 6 laboratory technicians in the framework of postgraduate studies and 7 university students.

We concluded contracts with other 10 hospitals on the granting of traineeships at a specialized centre in the framework of postgraduate education of university degree holders, be they physicians or other specialists. In February 2019 a competition of young researchers and a conference of postgraduates took place. RNDr. Jitka Koblíhová, Ph.D., and Mgr. Markéta Šašínková were awarded a prize for their work.

We successfully accredited a new educational program "A specialist in laboratory methods – Clinical hematology and transfusion service", and accredited another new educational program in the field of "Hematology and transfusion service".

A long-term traineeship took place in the course of 2019 in the exchange of professional knowledge with a physician from Iran and a physician from Canada.

AKREDITACE A KVALITA

ACCREDITATION AND QUALITY

- Oddělení kvality
- Tým kvality péče
- Oddělení nemocniční hygieny
- Oddělení pro správnou výrobní praxi léčivých přípravků

- Quality Department
- Care Quality Team
- Hospital Hygiene Department
- Department for Good Manufacturing Practice of Medicinal Products

Akreditační procesy pomáhají vytvářet kulturu kvality a bezpečí. V rámci toho pak dochází k trvalému zlepšování všech procesů zajišťujících péči o pacienty a ke zlepšení výsledků poskytované péče. Získané certifikáty vedou k posílení důvěry veřejnosti v kvalitní a bezpečné prostředí ve zdravotnickém zařízení a vytvářejí bezpečné a efektivní pracovní prostředí, což přispívá i ke spokojenosti zaměstnanců.

Soulad mezi požadavky normy ČSN EN ISO 15189 a požadavky dalších systémů kvality (JCI, SÚKL, EFI, JACIE) či požadavky odborných společností koordinuje Oddělení kvality ÚHKT.

Akreditace v ÚHKT v roce 2019

Joint Commission International (JCI)

ÚHKT získal v květnu 2019 v pořadí již čtvrtou reakreditaci dle šestého vydání mezinárodních akreditačních standardů platných od 1. dubna 2017, s účinností od 1. července 2017. Nová ustanovení byla implementována do vnitřních předpisů ÚHKT a následně bylo auditováno jejich dodržování. Celkem bylo auditory posuzováno zhruba **300** akreditačních standardů, které obsahovaly asi **1200** hodnocených indikátorů.

Český institut pro akreditaci (ČIA)

Laboratoře ÚHKT již mnoho let dodržují standardy požadavků na systém kvality v laboratořích (ČSN EN ISO 15189 a ČSN EN ISO/IEC 17025). Dokladem je akreditace Českého institutu pro akreditaci pro tři subjekty ÚHKT: Komplement laboratoří ÚHKT, Národní referenční laboratoř pro DNA diagnostiku a Kalibrační centrum ÚHKT.

Komplement laboratoří ÚHKT provádí vysoce specializovaná laboratorní vyšetření. Kvalita výsledků laboratorních vyšetření je zajištěna personálním obsazením laboratoře a uplatněním nejnovějších poznatků při realizaci laboratorních vyšetření. V souladu s vývojem vědy a techniky a s potřebami klientů neustále aktualizujeme rozsah vyšetření. Některé laboratoře slouží jako národní referenční laboratoře a spolupracují na přípravě vzorků pro externí hodnocení kvality v rámci České republiky.

Accreditation processes help create a culture of quality and safety. This is the framework for the subsequent permanent improvement of all processes ensuring patient care and better results of provided care. Acquired certificates lead to the strengthening of public confidence in a quality and safe environment at a healthcare establishment, and create a safe and effective working environment which contributes to staff satisfaction.

The harmony between the requirements of the standard CSN EN ISO 15189 and those of other quality systems (JCI, SÚKL, EFI, and JACIE) or the requirements of professional societies is coordinated by the IHBT Quality Department.

Accreditations at the IHBT in 2019

Joint Commission International (JCI)

In May 2019 the IHBT was re-accredited already for the fourth time according to the 6th edition of international accreditation standards valid from 1 July 2017. The new provisions were implemented in the IHBT internal regulations, and after that their observance was audited. Auditors assessed a total of some **300** accreditation standards comprising approximately **1,200** assessed indicators.

Czech Accreditation Institute (CAI)

For many years now the IHBT laboratories have been observing the quality system standards valid for laboratories (CSN EN ISO 15189 and CSN EN ISO/IEC 17025). This is proved by the accreditation granted by the Czech Accreditation Institute to three IHBT entities: the IHBT Lab Complex, the National Reference Laboratory for DNA Diagnostics and the IHBT Calibration Centre.

The IHBT Lab Complex performs highly specialized laboratory tests. The quality of laboratory tests results is guaranteed through laboratory staffing and the application of the latest findings in the implementation of laboratory tests. In conformity with the development of science and technology and with the clients' needs, we have been continuously updating the range of our tests. Some of our laboratories serve as national reference laboratories and cooperate in the preparation of samples for external quality assessment within the Czech Republic.

Komplement laboratoří ÚHKT (KL ÚHKT) prochází úspěšně bez jakýchkoli negativních nálezů akreditačním šetřením Českého institutu pro akreditaci (ČIA) již od roku 2009. Předmětem akreditace je mimo jiné vyšetření v laboratorní diagnostice v oblasti hematologie (včetně metod průtokové cytometrie), imuno hematologie a transfuzní služby (včetně sérologických metod), cytogenetiky, molekulární genetiky (včetně metod masivně paralelního sekvenování), lékařské mikrobiologie a odběry primárních vzorků vymezené přílohou tohoto osvědčení.

V průběhu roku 2019 došlo k navýšení počtu akreditovaných metod v oblasti Next Generation Sequencing (NGS – sekvenování nové generace).

O efektivitě nastavených procesů svědčí i to, že Komplement laboratoří ÚHKT je akreditovaným pracovištěm pro výuku systému managementu kvality v klinických laboratořích a současně školicím střediskem manažerů, metrologů a auditorů managementu kvality.

Národní referenční laboratoř pro DNA diagnostiku se specializuje na ověřovací testy, přípravu vzorků pro organizované kontroly kvality a testování vzorků ve studiích v oboru molekulární genetiky. Laboratoř je akreditovaná dle normy 17025 od roku 2002. V roce 2019 proběhla reakreditace v souladu s aktualizovanou normou ČSN EN ISO/IEC 17025:2018. Na základě reakreditace bylo vydáno osvědčení o akreditaci s platností do roku 2024.

Kalibrační centrum ÚHKT nadále slouží jako akreditovaná kalibrační laboratoř pro kalibraci pipet pro potřeby interních i externích laboratoří. Od roku 2009 prochází úspěšně pravidelným akreditačním šetřením ČIA. V roce 2019 prošlo Kalibrační centrum ÚHKT úspěšně reakreditací ČIA v souladu s aktualizovanou normou ČSN EN ISO/IEC 17025:2018. Na základě reakreditace bylo vydáno osvědčení o akreditaci s platností do roku 2024.

Standards for Histocompatibility Testing European Federation for Immunogenetics (EFI)

Oddělení HLA, které provádí vyšetření pro transplantace hematopoetických kmenových buněk, nadále plní kritéria Standards for Histocompatibility Testing European Federation for Immunogenetics (EFI). V roce 2019 proběhla on-site inspekce, která prověřila plnění podle aktuálně platných EFI standardů verze 7.0. Nově byla EFI akreditace rozšířena i na laboratoř HLA na oddělení imuno hematologie pro kategorii HLA Antibody testing/cross-matching metodou CDC.

The IHBT Lab Complex (IHBTL) has been undergoing the accreditation survey by the Czech Accreditation Institute (CAI) successfully without any negative findings since 2009. Among accreditation objects is the examination of laboratory diagnostics in the field of hematology (including flow cytometry methods), immunohematology and transfusion service (including serological methods), cytogenetics, molecular genetics (including methods of mass parallel sequencing), medical microbiology and the collection of primary samples specified in the annex to this certificate.

The number of accredited methods increased in the course of 2019 in the field of the Next Generation Sequencing (NGS).

A proof of the efficiency of the established processes is that the IHBT Lab Complement is an accredited centre for the teaching of the quality management system in clinical laboratories and, at the same time, a training centre of managers, metrologists and quality management auditors.

The National Reference Laboratory for DNA Diagnostics specializes in verification tests, preparation of samples for organized quality controls and testing of samples in the field of molecular genetics. Since 2002 the laboratory accredited according to the standard no. 17025. In 2019 re-accreditation took place in conformity with the updated standard CSN EN ISO/IEC 17025:2018. On the basis of re-accreditation, an accreditation certificate was issued with the validity until 2024.

The IHBT Calibration Centre continues to serve as an accredited calibration laboratory for calibrating pipettes for the needs of both internal and external laboratories. Since 2009 it has been undergoing regular accreditation surveys by CAI with success. In 2019 the IHBT Calibration Centre was successfully reaccredited by CAI in conformity with the updated standard CSN EN ISO/IEC 17025:2018. On the basis of re-accreditation certificate was issued with the validity until 2024.

Standards for Histocompatibility Testing European Federation for Immunogenetics (EFI)

The Department of HLA, which performs examination for hematopoietic stem cell transplantations, continues to meet the criteria of the Standards for Histocompatibility Testing of the European Federation for Immunogenetics (EFI). The year 2019 saw an on-site inspection which examined the performance according to currently valid EFI standards, version 7.0. The EFI accreditation was newly extended to the HLA Laboratory at the Department of Immunohematology for the category of HLA Antibody testing/cross-matching with the CDC method.

Joint Accreditation Committee – ISCT and EBMT (JACIE)

Společná akreditační komise ISCT–EBMT (JACIE) je jediným oficiálním akreditačním orgánem v Evropě pro oblast transplantací hematopoetických kmenových buněk a buněčné terapie. Podporuje vysoce kvalitní péči o pacienty a lékařskou a laboratorní praxi prostřednictvím profesionální dobrovolné akreditace.

Tato akreditace je procesem, při kterém vyškolení zahraniční odborníci hodnotí dodržování předem stanovených standardů fungování a výkonnosti transplantačního programu posuzovaného centra. Pozornost je věnována nejen kvalitě poskytované péče, ale také je kladen důraz na strategie neustálého zlepšování zavedených postupů.

JACIE akreditace je prostředkem, kterým může centrum prokázat, že dosahuje požadované úrovně praxe v souladu s dohodnutými odbornými standardy, a potvrzuje, že centrum provozuje efektivní systém řízení jakosti a léčebnou péči splňující mezinárodní měřítka.

ÚHKT, EBMT registrované centrum, získal statut JACIE akreditovaného centra 11. ledna 2019 na období čtyř let pro autologní a alogenní Transplantační program dospělých pacientů s klinickou, odběrovou a vlastní zpracovatelskou částí.

Jednotná organizační struktura ÚHKT umožnila využít systém řízení kvality podle mezinárodních standardů JCI, návazně pro Transplantační program implementovat požadavky JACIE standardů a společně koordinovat úsilí o dosažení efektivní vzájemné komunikace, účinné sdílení pracovních postupů a zvyšování záruky bezpečné péče o pacienty. Tato úzká spolupráce umožňuje rychle identifikovat případné chyby nebo nežádoucí události a včasně jim předcházet.

ÚHKT jako ústav s vlastní výzkumnou činností úzce spjatou s poskytovanou zdravotní péčí tímto nezávislým posouzením a obdržením statutu mezinárodně akreditovaného transplantačního centra získává přístup k účasti v mezinárodních klinických studiích, které přibližují poznatky lékařského výzkumu do klinické praxe. Tento statut významně přispěl k rychlému získání povolení pro léčbu pomocí CAR-T buněk.

Celosvětově je akreditováno více než **200** center, v ČR se stal ÚHKT druhým akreditovaným centrem, po Hematologicko-onkologickém oddělení Fakultní nemocnice Plzeň, a v srpnu 2019 byl následován úzce spolupracujícím Transplantačním programem pro dětské pacienty ve FN Motol.

Joint Accreditation Committee – ISCT and EBMT (JACIE)

The Joint Accreditation Committee ISCT–EBMT (JACIE) is the only official accreditation body in Europe for the field of transplantation of hematopoietic stem cells and cell therapy. It supports a high quality care of patients, as well as medical and laboratory practice through voluntary professional accreditation.

This accreditation is a process during which trained foreign experts evaluate the meeting of predetermined standards of functioning and performance of the transplant program of the evaluated centre. Not only is attention paid to the quality of provided care, but also emphasis is put on strategies of a continuous improvement of established procedures.

JACIE accreditation is a means whereby a centre can prove that it reaches the required level of practice in conformity with agreed professional standards, and confirms that the centre practices an efficient quality management system and curative care complying with international standards.

The IHBT, an EBMT registered centre, acquired the status of a JACIE accredited centre on 11 January 2019 for a period of four years for both autologous and allogeneic Transplant Program for adult patients with a clinical, sampling and its own processing part.

The single organization structure of the IHBT made it possible to use of a quality management system according to JCI international standards, successively for the Transplant Program to implement the requirements of JACIE standards, and to jointly coordinate the effort aimed at attaining efficient mutual communication, an efficient sharing of operating procedures and increasing the guarantee of safe care of patients. This close cooperation facilitates quick identification of possible errors or adverse events, and their timely prevention.

Through this independent assessment and acquisition of the status of an internationally accredited transplant centre, the IHBT as an institute with its own research activity closely related to the provided health care acquires access to the participation in international clinical studies and trials that bring the findings of medical research closer to clinical practice. This status made a significant contribution to a quick acquisition of the authorization for treatment with the help of CAR-T cells.

Over **200** centres are accredited worldwide, the IHBT has become the second accredited centre in the Czech Republic, after the Hematology-Oncology Department of the University Hospital in Plzeň, and in August 2019 it was followed by the closely cooperating Transplant Program for children's patients at the FN Motol.

EKONOMIKA A PROVOZ

ECONOMICS AND OPERATION

- Oddělení komunikace se zdravotními pojišťovnami
- Finanční účtárna
- Personální a mzdové oddělení
- Oddělení finančního plánování a controllingu
- Oddělení evidence majetku
- Oddělení veřejných zakázek
- Oddělení biomedicínského inženýrství
- Oddělení informačních technologií
- Správní oddělení
- Provozní oddělení
- Obchodní oddělení

- Department of Communication with Health Insurance Companies
- Financial Accounting Department
- Personnel and Payroll Department
- Financial Planning and Controlling Department
- Property Records Department
- Department of Public Contracts
- Department of Biomedical Engineering
- Department of Information Technologies
- Administrative Department
- Operation Department
- Business Department

ROK V ČÍSLECH

116,5 milionu korun po zdanění představoval hospodářský výsledek organizace. Výnosy ÚHKT v roce 2019 byly ve výši **1 640** milionů korun; plán se tak podařilo překročit o **14,9 %**. Objem poskytnuté péče vyjádřený v bodech činil **506,7** milionu bodů, ve srovnání s rokem 2018 je úroveň péče vyjádřená v bodech vyšší o **2,3 %**. Počet DRG případů lůžkové péče činil celkem **484** a ve srovnání s předchozím rokem byl na **101 %**. Počet pacientů v ambulantní specializované péči byl **24 497** a byl o **1 031** vyšší než v roce 2018. **44** milionů korun bylo vynaloženo na pořízení nových přístrojů a technologického vybavení budov včetně projektových prací. **54** tisíc korun byl průměrný plat zaměstnanců a meziročně vzrostl o **8 %**. Z celkového počtu zaměstnanců má vysokoškolské vzdělání **45 %**.

THE YEAR IN NUMBERS

The economic results of the IHBT totalled **116.5** million CZK after tax. The revenues of the IHBT in 2019 amounted to **1,640** million CZK; thus the target was exceeded by **14.9 %**. The volume of provided care expressed in points equalled **506.7** million points; in comparison with 2018 the level of care expressed in points is **2.3 %** higher. The number of DRG cases of inpatient care totalled **484** and, compared to the previous year, it was at **101 %**. The number of patients in outpatient specialized care equalled **24,497** and was by **1,031** patients higher than in 2018. **44** million CZK was spent on the acquisition of new instruments and technological equipment of buildings, including design work. The employees' monthly salary averaged **54,000** CZK, rising by **8 %** year on year. **45 %** of the total number of employees has university education.

Úsek pro ekonomiku zajišťuje v ÚHKT komplexní podporu všech procesů poskytováním ekonomických a personálních služeb. Jeho hlavním úkolem je hospodaření v rámci schváleného rozpočtu v souladu se zákonem o majetku České republiky. Nedílnou součástí aktivit Úseku pro ekonomiku je hledání a navrhování opatření směřujících k zefektivnění činností Ústavu hematologie a krevní transfuze s cílem dlouhodobé ekonomické stability organizace a zajištění podmínek pro realizaci rozvojových vizí ústavu.

Úsek pro provoz a investice zajišťuje komplexní technickou a logistickou podporu všech medicínských a vědeckých pracovišť, výstavbu a provoz budov včetně souvisejících technologií.

Oddělení veřejných zakázek připravuje komplexní dokumentaci a zajišťuje realizaci veřejných zakázek napříč všemi částmi ÚHKT s důrazem na maximální transparentnost a účelnost. Současně se zabývá přípravou a řízením realizace staveb a rekonstrukcí.

Oddělení informačních technologií zajišťuje komplexní správu počítačové a komunikační infrastruktury. Zajišťuje provoz a interoperabilitu informačních systémů v rámci ÚHKT (UNIS, Amadeus, SWLab DRG, Helios Green, VEMA, ShiftMaster, intranet a další) i mimoústavních (přenos laboratorních výsledků z/do VFN, FN Motol a IKEM v elektronické formě, komunikace s Národním registrem vzácných a vyřazených dárců Transreg). Rovněž zajišťuje provoz webu www.uhkt.cz a komunikaci s dodavateli.

Správní oddělení primárně zajišťuje kompletní správu a oběh dokumentů v rámci ÚHKT. Mezi další činnosti patří zajištění provozu pokladny a podatelny, administrativní podpora provozně-investičního úseku a správa Registru smluv.

The Economic Division is in charge of a complex support of all processes by providing economic and personnel services at the IHBT. Its main task is the economic activity in the framework of the approved budget in conformity with the Czech Property Act. Part and parcel of the activities of the Economic Division is seeking and proposing measures oriented at a more efficient activity of the Institute of Hematology and Blood Transfusion with the aim of a long-term economic stability of the organization and provision of conditions for implementing development visions of the institute.

The Operation and Investments Division is in charge of a complex technical and logistical support of all medical and scientific centres, and the construction and operation of buildings, including related technologies.

The Department of Public Contracts prepares complex documentation and is in charge of the implementation of public contracts across all parts of the IHBT with an emphasis on maximum transparency and effectiveness. At the same time, it is involved in the preparation and management of the implementation of buildings and reconstructions.

The Department of Information Technologies is in charge of a comprehensive administration of computer and communication infrastructure. It secures the operation and interoperability of information systems both within (UNIS, Amadeus, SWLab DRG, Helios Green, VEMA, ShiftMaster, intranet and others) and outside the IHBT (transmission of laboratory results from/ to VFN, FN Motol and IKEM in electronic form, communication with the national registry of excluded blood donors and of rare blood groups donors – Transreg). It also runs the website www.uhkt.cz and provides communication with suppliers.

The Administrative Department is primarily in charge of complete administration and circulation of documents within the IHBT. Its other activities include the securing of the operation of the cash and filing office, administrative support of the Operation and Investment Division and the administration of the Registry of Contracts.

Provozní oddělení se stará o údržbu, provoz, úklid a ostrahu všech objektů a prostor ÚHKT. Úzce spolupracuje na technickém a stavebním rozvoji.

Oddělení výstavby má za úkol zpracovávat, připravovat a realizovat návrhy koncepcí rozvoje ÚHKT v oblasti stavebních investic, v souladu s vizí rozvoje ÚHKT a schválenými rozpočtovými pravidly.

Obchodní oddělení zajišťuje nákup zdravotnického i nezdravotnického materiálu pomocí výběrových řízení na dodávky produktů a služeb, zejména v systému Tendermarket. Současně využívá ekonomický systém Helios Green. Spravuje také skladové hospodářství. Hlavním úkolem oddělení je zajištění obchodní činnosti ústavu, včetně nákupu zdravotnického i nezdravotnického materiálu.

Oddělení biomedicínského inženýrství poskytuje specializovanou podporu klinickým, transfuziologickým i výzkumným pracovištím. Zajišťuje především pravidelné bezpečnostnětechnické kontroly a opravy zdravotnických prostředků a laboratorní techniky v rozsahu požadovaném zákonem o zdravotnických prostředcích, standardy JCI a normami ČSN EN ISO/IEC 17025:2005 a ČSN EN ISO 15189:2007. Je zodpovědné za zajištění metrologického pořádku v Komplementu laboratoří a v Kalibrační laboratoři ÚHKT.

The Operation Department looks after the maintenance, operation, cleaning and guarding of all IHBT buildings and premises. It closely cooperates in the field of technical and construction development.

The Construction Department is in charge of processing, preparing and implementing draft conceptions of the IHBT development in the field of construction investments, in conformity with the vision of the IHBT development and approved budget rules.

The Business Department is in charge of purchasing medical and non-medical materials through tenders for supplies of products and services, namely in the Tendermarket system. At the same time, it uses Helios Green economic system. It is in charge of stock control. The main task of the department is to secure the business activity of the IHBT, including the purchase of medical and non-medical materials.

The Department of Biochemical Engineering provides specialized support to clinical, transfusiological and research centres. It chiefly arranges regular health and safety controls and repairs of medical devices and laboratory equipment in the scope required by the Medical Devices Act, JCI standards and the standards ČSN EN ISO/IEC 17025:2005 and ČSN EN ISO 15189:2007. It is responsible for ensuring metrological order in the IHBT Lab Complex and Calibration Laboratory.



**GRANTOVÉ PROJEKTY
KLINICKÉ STUDIE
PUBLIKACE**

**GRANT PROJECTS
CLINICAL STUDIES
PUBLICATIONS**

GRANTOVÉ PROJEKTY / GRANT PROJECTS

AZV ČR (Agentura pro zdravotnický výzkum ČR / Czech Health Research Council)

Reg. č. / Reg. n.: **AZV 16-31689A**

Název / Title: **Protinádorové účinky chelatační léčby u myelodysplastického syndromu a identifikace nových terapeutických biomarkerů / Anti-tumor effects of chelation therapy in myelodysplastic syndrome and identification of new therapeutic biomarkers**

Trvání / Duration: 2016–2019

Řešitel / Researcher: **doc. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.**

Spoluřešitel / Co-investigator: doc. RNDr. Vladimír Divoký, Ph.D., LF UP Olomouc

Reg. č. / Reg. n.: **AZV 16-33617A**

Název / Title: **Využití high-throughput technologií pro screening cirkulujících plasmatických mikroRNA u myelodysplastického syndromu / Application of high-throughput technologies for screening of plasma circulating microRNAs in myelodysplastic syndromes**

Trvání / Duration: 2016–2019

Řešitel / Researcher: **Ing. Michaela Dostálová Merkerová, Ph.D.**

Reg. č. / Reg. n.: **AZV 16-33485A**

Název / Title: **Integrativní analýza genomických změn v DNA reparačních systémech u myelodysplastického syndromu a jejich význam v patogenezi / Integrative analysis of genomic changes in DNA repair systems in myelodysplastic syndrome and their relevance in the pathogenesis**

Trvání / Duration: 2016–2019

Řešitel / Researcher: **Mgr. Monika Belíčková, Ph.D.**

Reg. č. / Reg. n.: **AZV 16-30268A**

Název / Title: **Mutovaný nukleofosmin jako potenciální cíl pro imunoterapii akutní myeloidní leukémie / Mutated nucleophosmin as a potential target for immunotherapy of acute myelogenous leukemia**

Trvání / Duration: 2016–2019

Řešitel / Researcher: **RNDr. Kateřina Kuželová, Ph.D.**

Reg. č. / Reg. n.: **AZV 16-34405A**

Název / Title: **Adoptivní imunoterapie hematologických malignit u seniorů: preklinická a klinická studie / Adoptive immunotherapy of hematological malignancies in elderly patients: preclinical and clinical study**

Trvání / Duration: 2016–2019

Řešitel / Researcher: **MUDr. Petr Lesný**

Reg. č. / Reg. n.: **AZV 17-31398A**

Název / Title: **Dlouhé nekódující RNA u myelodysplastického syndromu: klinický význam a implikace pro patogenezi / Long non-coding RNAs in myelodysplastic syndromes: clinical relevance and implication in the pathogenesis**

Trvání / Duration: 2017–2020

Řešitel / Researcher: **Ing. Michaela Dostálová Merkerová, Ph.D.**

Spoluřešitel / Co-investigator: doc. Ing. Jiří Kléma, Ph.D., FEL ČVUT Praha

Reg. č. / Reg. n.: **AZV 17-31593A**

Název / Title: **Analýza T buněk proti BK polyomaviru a lidskému adenoviru u příjemců haploidentického štěpu s hemoragickou cystitidou / Analysis of T cells specific for BK polyomavirus and Adenovirus in haploidentical transplant recipients with hemorrhagic cystitis**

Trvání / Duration: 2017–2020

Řešitel / Researcher: **RNDr. Šárka Němečková, DrSc.**

Reg. č. / Reg. n.: **AZV NV18-03-00227**

Název / Title: **Identifikace a monitorování prognostických a prediktivních molekulárních markerů progresu u pacientů s myelodysplastickým syndromem s nízkým rizikem / Identification and monitoring of prognostic and predictive molecular markers in patients with low risk myelodysplastic syndrome**

Trvání / Duration: 2018–2021

Řešitel / Researcher: **Mgr. Monika Belíčková, Ph.D.**

GA ČR

(Grantová agentura České republiky / Czech Science Foundation)

Reg. č. / Reg. n.: **18-184075**

Název / Title: **Epigenetické, genetické a molekulární faktory potřebné pro mutagenézi onkogenu BCR-ABL1 v průběhu léčby Ph pozitivních buněk inhibítorem tyrosinkináz / Epigenetic, genetic and molecular factors required for mutagenesis of oncogene BCR-ABL1 during Ph+ cells treatment with tyrosine kinase inhibitor**

Trvání / Duration: 2018–2020

Řešitel / Researcher: **Mgr. Kateřina Machová Poláková, Ph.D.**

Spoluřešitel / Co-investigator: doc. MUDr. Ondřej Hrušák, Ph.D.

Evropské granty / EU Grants

OP VVV

(Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání / Operational Programme for Research, Development and Education)

Reg. č. / Reg. n.: **OP VVV CZ.02. 1. 01/0.0/0.0/16_025/0007428**

Název / Title: **Pokročilý imunomonitoring a imunoterapie u hematologických a hematonekologických pacientů / Advanced Immunomonitoring and Immunotherapy of Hematological and Hemato-oncological Patients**

Trvání / Duration: 2018–2021

Řešitel / Researcher: **prof. Ing. Jan E. Dyr, DrSc.**

Ostatní / Others

Merck & Dohme, s. r. o.

Reg. č. / Reg. n.: **Merck & Dohme s.r.o. IIS ID 37651**

Název / Title: **Očkování proti HPV u pacientů s rekurentní laryngální papilomatózou – je možné zlepšit kvalitu jejich života? / Effect of vaccination in patients with recurrent respiratory papillomatosis – can we improve the quality of life of these patients?**

Trvání / Duration: 2011–2019

Řešitel / Researcher: **RNDr. Ruth Tachezy, Ph.D.**

Spoluřešitel / Co-investigator: MUDr. Jitka Vydrová – Medical Healthcom,

Spolupráce na mimoústavních projektech / Cooperation on External Projects

AZV ČR

(Agentura pro zdravotnický výzkum ČR / Czech Health Research Council)

Reg. č. / Reg. n.: AZV 15-34498A

Název / Title: **Vývoj nových metod buněčné a genové terapie hematologických malignit / Development of methods for cellular and gene therapy of hematological malignancies**

Trvání / Duration: 2015–2019

Řešitel / Researcher: MUDr. Pavel Otáhal, Ph.D., 1. LF UK Praha

Spoluřešitel / Co-investigator: **RNDr. Šárka Němečková, DrSc.**

Reg. č. / Reg. n.: **AZV 17-28055A**

Název / Title: **Stanovení fenotypu a funkce imunitních buněk jakožto prediktorů odpovědi na léčbu u pacientů se spinocelulárním karcinomem hlavy a krku / Phenotype and function of head and neck squamous cell carcinoma immune cells as predictive markers of clinical response**

Trvání / Duration: 2017–2020

Řešitel / Researcher: RNDr. Ruth Tachezy Ph.D., PŘF UK Praha

Spoluřešitel / Co-investigator: **RNDr. Eva Hamšíková**

Reg. č. / Reg. n.: **AZV 17-28778A**

Název / Title: **Molekulární a imunologická charakterizace hraničních změn ledvinných štěpů / Molecular and immunological characterisation of borderline changes of kidney allograft**

Trvání / Duration: 2017–2020

Řešitel / Researcher: Mgr. Petra Hrubá Ph.D., IKEM Praha

Spoluřešitel / Co-investigator: **Ing. Michaela Dostálová Merkerová, Ph.D.**

Reg. č. / Reg. n.: **AZV 17-29992A**

Název / Title: **Genetická variabilita BKV v ČR a její vliv na patogenezi infekce u pacientů po transplantaci ledvin / Genetic variability of BKV in the Czech Republic and its influence on pathogenesis of infection in kidney transplant recipients**

Trvání / Duration: 2017–2020

Řešitel / Researcher: RNDr. Martina Saláková, Ph.D., PŘF UK Praha

1. *spoluřešitel / 1st co-investigator*: MUDr. Mariana Wohlfahrtová Ph.D., IKEM Praha

2. *spoluřešitel / 2nd co-investigator*: **RNDr. Viera Ludvíková**

3. *spoluřešitel / 3rd co-investigator*: MUDr. Miroslav Fajtr, FN Hradec Králové

Reg. č. / Reg. n.: **AZV 17-31777A**

Název / Title: **Validace analýzy metylace promotorů TSG spojených s HPV indukovanou karcinogenézí jako screeningového vyšetření análního karcinomu v rizikové populaci / A promotor methylation of TSGs associated with HPV-driven carcinogenesis as a screening tool for anal carcinoma at risk population – validation study**

Trvání / Duration: 2017–2020

Řešitel / Researcher: RNDr. Jana Kašpírková Ph.D., LF Plzeň, UK Praha

1. *spoluřešitel / 1st co-investigator*: **RNDr. Jana Šmahelová**

2. *spoluřešitel / 2nd co-investigator*: prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc., Nemocnice Na Bulovce, Praha

Reg. č. / Reg. n.: **AZV NV18-08-00149**

Název / Title: **Kritické zhodnocení lipidomu u pacientů s akutním koronárním syndromem a cévní mozkovou příhodou ve vztahu ke stupni oxidačního stresu / Critical evaluation of the lipidome in acute coronary syndrome and acute stroke patients in correlation with the level of oxidative stress**

Trvání / Duration: 2018–2021

Řešitel / Researcher: doc. MUDr. Martin Malý, Ph.D., ÚVN Praha

1. *spoluřešitel / 1st co-investigator*: prof. Ing. Jana Hajšlová, CSc., VŠCHT Praha

2. *spoluřešitel / 2nd co-investigator*: **prof. Ing. Jan Dyr, DrSc.**

Reg. č. / Reg. n.: **AZV NV19-08-00147**

Název / Title: **Pre-klinická validace cGMP produkce CAR T-lymfocytů pro léčbu solidních tumorů / Pre-clinical validation of cGMP production of CAR T-cells for solid tumorstherapy**

Trvání / Duration: 2019–2022

Řešitel / Researcher: doc. RNDr. Irena Krontorád Koutná, Ph.D., FNUSA Brno

1. *spoluřešitel / 1st co-investigator*: **MUDr. Pavel Otáhal, Ph.D.**

2. *spoluřešitel / 2nd co-investigator*: Mgr. Pavel Šimara, Ph.D., MU Brno

GA ČR

(Grantová agentura České republiky / Czech Science Foundation)

Reg. č. / Reg. n.: **GA ČR 19-027395**

Název / Title: **Plasmonické biosenzory pro studium biomolekulárních interakcí / Advanced plasmonic biosensors: towards the next-generation biomolecular interaction analysis**

Trvání / Duration: 2019–2021

Řešitel / Researcher: doc. Ing. Jiří Homola, CSc., DSc., Ústav fotoniky a elektroniky AV ČR

1. *spoluřešitel / 1st co-investigator*: **prof. Ing. Jan Dyr, DrSc.**

2. *spoluřešitel / 2nd co-investigator*: Ing. Tomáš Riedel, Ph.D., Ústav makromolekulární chemie AV ČR

Reg. č. / Reg. n.: **GA ČR 19-040995**

Název / Title: **Role interakční sítě nukleofosminu v akutní myeloidní leukémii s mutovaným NPM / Role of nucleophosmin interactome in acute myeloid leukemia with mutated NPM**

Trvání / Duration: 2019–2021

Řešitel / Researcher: prof. RNDr. Petr Heřman, CSc., MFF UK Praha

Spoluřešitel / Co-investigator: **Mgr. Barbora Brodská, Ph.D.**

TA ČR

(Technologická agentura České republiky / Technology Agency of the Czech Republic)

Reg. č. / Reg. n.: TA ČR TG03010035

Název / Title: **ÚHKT: Úspěšná komercializace hematologických, hematotoonkologických a imunoterapeutických produktů / IHBT: Successful Commercialization of Hematology, Hematooncology and Immunotherapy Products**

Trvání / Duration: 2016–2019

Řešitel / Researcher: **MUDr. Petr Lesný**

Mezinárodní

European Treatment and Outcome Study – EUTOS – for CML (2019-2021)

Řešitel / Researcher: prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

Spoluřešitel / Co-investigator: **doc. Mgr. Kateřina Machová Poláková, Ph.D.**

KLINICKÉ STUDIE / CLINICAL STUDIES

Protocol CAMN107A2303: Randomizované, otevřené, multicentrické klinické hodnocení fáze III porovnávající přípravek nilotinib proti přípravku imatinib u dospělých pacientů, u kterých byla nově diagnostikována chronická myeloidní leukémie v chronické fázi (CML-CP) s pozitivním Filadelfským chromozomem (ph+). / A Phase III multi-center, open-label, randomized study of imatinib versus nilotinib in adult patients with newly diagnosed philadelphia chromosome positive (Ph+) chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP). (MUDr. Klamová)

Protocol CA180399: Otevřená, randomizovaná (2:1) studie fáze 2B klinického hodnocení dasatinibu, ve srovnání s imatinibem u pacientů s chronickou fází chronické myeloidní leukémie, kteří nedosáhli optimální odpovědi na léčbu po 3 měsících terapie 400mg imatinibu. / An Open-Label, Randomized (2:1) Phase 2b Study of Dasatinib vs. Imatinib in patients with Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia who have not achieved an optimal response to 3 months of therapy with 400mg Imatinib. (MUDr. Klamová)

Protocol CINC424D2301: Randomizované, otevřené, multicentrické klinické hodnocení fáze III hodnotící ruxolitinib v porovnání s nejlepší dostupnou léčbou u pacientů se steroid-refrakterní chronickou reakcí štěpu proti hostiteli po alogenní transplantaci kmenových buněk (REACH 3). / A phase III randomized open-label multi-center study of ruxolitinib vs best available therapy in patients with corticosteroid-refractory acute graft vs host disease after allogenic stem cell transplantation (REACH 3). (MUDr. Válková)

Protocol CINC424C2301: Randomizované, otevřené, multicentrické klinické hodnocení fáze III hodnotící ruxolitinib v porovnání s nejlepší dostupnou léčbou u pacientů se steroid-refrakterní akutní reakcí štěpu proti hostiteli po alogenní transplantaci kmenových buněk (REACH 2). / A phase III randomized open-label multi-center study of ruxolitinib vs best available therapy in patients with corticosteroid-refractory acute graft vs host disease after allogenic stem cell transplantation (REACH 2). (MUDr. Vydra)

Protocol AC220-A-U302: Dvojitě zaslepená, placebem kontrovaná studie fáze 3 přípravku Quizartinib (AC220) podávaného v kombinaci s indukční a konsolidační chemoterapií a jako udržovací léčba u pacientů ve věku 18 až 75 let s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií FLT3-ITD (+) (QuANTUM-First). / A Phase 3, Double-Blind, Placebo-controlled Study of Quizartinib (AC220) Administered in Combination with Induction and Consolidation Chemotherapy, and Administered as Maintenance Therapy in Subjects 18 to 75 Years Old with Newly Diagnosed FLT3-ITD (+) Acute Myeloid Leukemia (QuANTUM-First). (MUDr. Vydra)

Protocol ALXN1210-301: Randomizované, otevřené klinické hodnocení fáze 3, kontrolované účinným přípravkem, porovnávající přípravek ALXN1210 a ekulizumab u dospělých pacientů s paroxysmální noční hemoglobinurií (PNH), kteří dosud nebyli léčeni inhibitory komplementu. / A Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of ALXN1210 Versus Eculizumab in Complement Inhibitor-Naive Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). (prof. Čermák)

Protocol CC-486-AML-001: Randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické hodnocení fáze 3 hodnotící účinnost a bezpečnost perorálního Azacitidinu plus nejlepší podpůrné péče ve srovnání s placebem plus nejlepší podpůrnou péčí jako udržovací léčby u pacientů s akutní myelodní leukémií v úplné remisi. / Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo controlled Study to compare efficacy and safety Oral Azacitidine plus best supportive care versus as Maintenance Therapy in subject with Acute myeloid Leukemia in complete remission. (prof. Čermák)

Protocol TUD-2DAUNO-058: Randomizovaná studie srovnávající účinnost a bezpečnost rozdílných dávek daunorubicinu a účinnost a bezpečnost jedno versus dvou cyklů indukční chemoterapie u dospělých pacientů s akutní myeloidní leukémií pod 65 let věku. / Randomized comparison between two dose levels of daunorubicin and between one versus two cycles of induction therapy for adult patients with acute myeloid leukemia ≤65 years. (MUDr. Mertová)

Protocol AZA-MDS-003: Multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené klinické hodnocení fáze 3 hodnotící účinnost a bezpečnost perorálního azacitidinu plus nejlepší podpůrné péče ve srovnání s placebem plus nejlepší podpůrnou péčí u anemických a trombocytopenických pacientů závislých na transfúzích červených krvinek kvůli myelodysplastickým syndromům s nižším rizikem podle IPSS. / A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind study to compare the efficacy and safety of oral Azacitidine plus best supportive care in subjects with red blood cell transfusion-dependent anemia and thrombocytopenia due to IPSS Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. (prof. Čermák)

Protocol MT 103-203: Konfirmační multicentrická studie s jedním ramenem k hodnocení účinnosti, bezpečnosti a snášenlivosti protilátky blinatumomabu BiTE® u dospělých pacientů s minimálním reziduálním onemocněním (MDR) B-prekurzorovou akutní lymfoblastickou leukémií. / A confirmatory multicenter, single-arm study to assess the efficacy, safety, and tolerability of the BiTE® antibody blinatumomab in adult patients with minimal residual disease (MRD) of B-precursor acute lymphoblastic leukemia. (MUDr. Šálek)

Protocol CABL001A2301: Randomizované, multicentrické, otevřené klinické hodnocení fáze III hodnotící perorální přípravek ABL001 v porovnání s bosutinibem u pacientů s chronickou myeloidní leukémií v chronické fázi (CML-CP), dříve léčených dvěma nebo více inhibitory tyrozinkináz. / A phase 3, multi-center, open-label, randomized study of oral ABL001 versus bosutinib in patients with Chronic Myelogenous Leukemia in chronic phase (CML-CP), previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors. (MUDr. Klamová)

Protocol INCB39110-301: Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze 3 hodnotící přípravek Itacitinib nebo placebo v kombinaci s kortikosteroidy při léčbě první linie akutní reakce štěpu proti hostiteli (GraftVersus-Host Disease). / A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Itacitinib or Placebo in Combination With Corticosteroids for the Treatment of First-Line Acute Graft Versus-Host Disease. (MUDr. Vítek)

Protocol AG348-C-003: Dlouhodobá globální observační studie u pacientů s nedostatkem pyruvátkinázy. / A Study of AG-348 in Adult Patients With Pyruvate Kinase Deficiency. (prof. Čermák)

Protocol UHKT-CAML-NK-01: Adoptivní transfer haploidních ex-vivo expandovaných NK buněk pacientům s refrakterní nebo relabující akutní myeloidní leukémií v rámci alogenní transplantace krvetvorby od haploidního příbuzného dárce po sekvenčním přípravném protokolu. Monocentrická, otevřená studie fáze IIa s eskalujícím dávkováním. / Adoptive transfer of haploidentical ex-vivo expanded NK cells in patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia followed by hematopoietic cell transplantation from haploidentical related donor after sequential conditioning regimen. A monocentric, single-dose escalation, open-label phase IIa study. (MUDr. Vydra)

Protocol 20150139: Observační studie zaměřená na bezpečnost a účinnost blinatumomabu, jeho použití a léčebné postupy. / An observational study of blinatumomab safety and effectiveness, utilisation, and treatment practices. (MUDr. Šálek)

Protocol 04-30: Mezinárodní randomizovaná kontrolovaná studie fáze III hodnotící Rigosertib oproti léčbě zvolené lékařem u pacientů s myelodysplastickým syndromem po selhání léčby hypometylujícím přípravkem. / A Phase III, International, Randomized, Controlled Study of Rigosertib versus Physicians Choice of Treatment in Patients with Myelodysplastic Syndrome after Failure of a Hypomethylating Agent. (prof. Čermák)

Protocol TCB-202-001: Klinické hodnocení bezpečnosti a účinnosti alogenních $\gamma\delta$ T-lymfocytů expandovaných ex vivo (OmniImmune®) u pacientů s relabovanou nebo rezistentní akutní myeloidní leukémií (AML), kteří nemohou nebo nechtějí podstoupit vysokodávkovanou záchrannou chemoterapii a/nebo alogenní transplantaci krve-

tvorných buněk. Otevřená studie fáze I se zvyšující se dávkou. / Safety and efficacy of ex-vivo expanded allogeneic $\gamma\delta$ T-lymphocytes in patients with active relapsed or refractory acute myeloid leukemia (AML) who are not eligible for or do not consent with high dose salvage chemotherapy and/or allogeneic Hemato-poietic Cell Transplantation (HCT). A mono-centric, dose escalation open-label phase I/IIa study. (MUDr. Vydra)

Protocol SHP620-302: Multicentrické randomizované dvojitě zaslepené a dvojitě matoucí aktivně kontrolované klinické hodnocení fáze 3 k posouzení účinnosti a bezpečnosti maribaviru v porovnání s valganciklovirem v léčbě cytomegalovirové (CMV) infekce u příjemců transplantátu hematopoetických kmenových buněk. / A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled study to assess the efficacy and safety of maribavir compared to valganciclovir for the treatment of cytomegalovirus (CMV) infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. (MUDr. Marková)

Protocol ACE-MDS-002: Otevřené, randomizované klinické hodnocení fáze 3 pro srovnání účinnosti a bezpečnosti luspaterceptu (ACE-536) oproti epoetinu alfa při léčbě anémie způsobené myelodysplastickým syndromem (MDS) s velmi nízkým, nízkým nebo středním rizikem IPSS-R u pacientů dosud neléčených ESA, kteří potřebují transfuzi červených krvinek. / A phase 3, open-label, randomized study to compare the efficacy and safety of luspatercept (ACE-536) versus epoetin alfa for treatment of anemia due to IPSS-R very low, low or intermediate risk myelodysplastic syndromes in ESA naive subjects who requires red blood cell transfusion. (prof. Čermák)

Protocol Ponderosa: Observační studie kléčbě ponatinibem (Iclusig®) u pacientů s chronickou myeloidní leukémií (CML) ve všech fázích. / Observational study on CML patients in any phase treated with ponatinib (Iclusig®) at any dose. (MUDr. Klamová)

Protocol P16/11: Studie fáze 2 s inotuzumabem ozogamicinem (INO) v kombinaci s chemoterapií v léčbě starších pacientů s Ph-negativní CD22+ akutní B-lymfoblastickou leukémií. / A Phase 2 Study of Inotuzumab Ozogamicin (INO) Combined to Chemotherapy in Older Patients With Philadelphia Chromosome-negative CD22+ B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. (MUDr. Šálek)

Protocol Blina-CELL: Jeden cyklus blinatumomabu následovaný vysokodávkovanou chemoterapií v indukční léčbě Ph-negativní akutní lymfoblastové leukémie dospělých. / Single cycle of blinatumomab followed by high-dose chemotherapy in the induction therapy for Ph-negative acute lymphoblastic leukemia in adults. (MUDr. Šálek)

Protocol CMBG453B12201: Randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, multicentrické klinické hodnocení fáze II intravenózně podávaného přípravku MBG453 přidávaného k hypometylačním látkám u dospělých pacientů s myelodysplastickým syndromem (MDS) se středním, vysokým a velmi vysokým rizikem podle kritérií IPSS-R. / A Study of MBG453 in Combination With Hypomethylating Agents in Subjects With IPSS-R Intermediate, High or Very High Risk Myelodysplastic Syndrome. (prof. Čermák)

Protocol AG348-C-006: Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze 3 hodnotící účinnost a bezpečnost přípravku AG-348 u dospělých subjektů s deficitem pyruvátkinázy bez pravidelné transfuze. / A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AG-348 in Not Regularly Transfused Adult Subjects With Pyruvate Kinase Deficiency. (prof. Čermák)

Protocol CPKC412A2301-CALGB10603: Randomizované, dvojitě zaslepené klinické hodnocení (fáze III) indukční (daunorubicin/cytarabin) a konsolidační (vysoké dávky cytarabinu) chemoterapie kombinované s podáváním buď přípravku midostaurin (PKC412) nebo placeba u pacientů mladších 60 let s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií s FLT3 mutací. / A randomized phase III study of induction (daunorubicin/cytarabine) and consolidation (high-dose cytarabine) chemotherapy combined with midostaurin or placebo in treatment-naive patient with FLT3 mutated AML. (prof. Cetkovský)

Publikace / Publications

Původní práce v impaktovaných časopisech / Original papers in impacted journals

1. CORNELLY O. A.; ALASTRUEY-IZQUIERDO, A.; ARENZ, D.; CHEN, S. C. A.; DANNAOUI, E.; HOCHHEGGER, B.; HOENIGL, M.; JENSEN, H. E.; LAGROU, K.; LEWIS, R. E.; MELLINGHOFF, S. C.; MER, M.; PANA, Z. D.; SEIDEL, D.; SHEPPARD, D. C.; WAHBA, R.; AKOVA, M.; ALANIO A.; AL-HATMI, A. M. S.; ARIKAN-AKDAGLI, S.; BADALI, H.; BEN-AMI, R.; BONIFAZ, A.; BRETAGNE, S.; CASTAGNOLA, E.; CHAYAKULKEEREE, M.; COLOMBO, A. L.; CORZO-LEON, D. E.; DRGONA, L.; GROLL, A. H.; GUINEA, J.; HEUSSEL, C. P.; IBRAHIM, A.S.; KANJ, S. S.; KLIMKO, N.; LACKNER, M.; LAMOTH, F.; LANTERNIER, F.; LASS-FLOERL, C.; LEE, D. G.; LEHRNBECHER, T.; LMI-MOUNI, B. E.; MARES, M.; MASCHMEYER, G.; MEIS, J. F.; MELETIADIS, J.; MORRISSEY, C. O.; NUCCI, M.; OLADELE, R.; PAGANO, L.; PASQUALOTTO, A.; PATEL, A.; **RACIL, Z.**; ET AL.

Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium.

Lancet infectious diseases. 2019, vol. 19, no. 12, s. e405-e421. ISSN 1474-4457 [open access].

IF: 27.516, rok: 2018

2. GAGELMANN, N.; BACIGALUPO, A.; RAMBALDI, A.; HOELZER, D.; HALTER, J.; SANZ, J.; BONIFAZI, F.; MEIJER, E.; ITÄLÄ-REMES, M.; **MARKOVÁ, M.**; ET AL.

Haploidentical stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide therapy vs other donor transplantations in adults with hematologic cancers: a systematic review and meta-analysis.

JAMA oncology. 2019, vol. 5, no. 12, s. 1739-1748. ISSN 2374-2437.

IF: 22.416, rok: 2018

3. BATTIPAGLIA, G.; LABOPIN, M.; KROGER, N.; **VITEK, A.**; ET AL.

Posttransplant cyclophosphamide vs antithymocyte globulin in HLA-mismatched unrelated donor transplantation.

Blood. 2019, vol. 134, no. 11, s. 892-899. ISSN 1528-0020 [open access].

IF: 16.562, rok: 2018

4. SCHETELIG, J.; DE WREEDE, L. C.; VAN GELDER, M.; KOSTER, L.; FINKE, J.; NIEDERWIESER, D.; BEELEN, D.; MUFTI, G. J.; PLATZBECKER, U.; GANSER, A.; HEIDENREICH, S.; MAERTENS, J.; SOCIÉ, G.; BRECHT, A.; STELLJES, M.; KOBBE, G.; VOLIN, L.; NAGLER, A.; **VITEK, A.**; ET AL.

Late treatment-related mortality versus competing causes of death after allogeneic transplantation for myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia.

Leukemia. 2019, vol. 33, no. 3, s. 686-695. ISSN 1476-5551 [open access].

IF: 9.994, rok: 2018

5. IANOTTO, J. - C.; CURTO-GARCIA, N.; **LAUERMANNNOVA, M.**; ET AL.

Characteristics and outcomes of patients with essential thrombocythemia or polycythemia vera diagnosed before 20 years of age: a systematic review.

Haematologica. 2019, vol. 104, no. 8, s. 1580-1588. ISSN 1592-8721 [open access].

IF: 7.570, rok: 2018

6. ROBIN, M.; DE WREEDE, L. C.; WOLSCHKE, C.; SCHETELIG, J.; EIKEMA, D. J.; VAN LINT, M. T.; KNELANGE, N. S.; BEELEN, D.; BRECHT, A.; NIEDERWIESER, D.; **VITEK, A.**; ET AL.

Long-term outcome after allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis.

Haematologica. 2019, vol. 104, no. 9, s. 1782-1788. ISSN 1592-8721 [open access].

IF: 7.570, rok: 2018

7. VAN DORLAND, H.A.; TALEGHANI, M. M.; SAKAI, K.; FRIEDMAN, K. D.; GEORGE, J. N.; **HRACHOVINOVA, I.**; ET AL.

The International Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry: key findings at enrollment until 2017.

Haematologica. 2019, vol. 104, no. 10, s. 2107-2115. ISSN 1592-8721 [open access].

IF: 7.570, rok: 2018

8. PASTVA, O.; **CHRASTINOVA, L.**; BOCKOVA, M.; **KOTLIN, R.**; **SUTTAR, J.**; **HLAVACKOVA, A.**; **STIKAROVA, J.**; **CEZNEROVA, E.**; **CERMAK, J.**; **HOMOLA, J.**; **DYR, J. E.**

Hsp70 trap assay for detection of misfolded subproteome related to myelodysplastic syndromes.

Analytical chemistry. 2019, vol. 91, no. 22, s. 14226-14230. ISSN 0003-2700.

IF: 6.350, rok: 2018

9. FOLTA, A.; CULEN, M.; JEZISKOVA, I.; HERUDKOVA, Z.; TOM, N.; HLU-BINKOVA, T.; JANECKOVA, V.; DURINIKOVA, A.; **VYDRA, J.**; SEMERAD, L.; DVORAKOVA, D.; **REMESOVA, H.**; **CEROVSKA, E.**; **CETKOVSKY, P.**; ET AL.

Prognostic significance of mutation profile at diagnosis and mutation persistence during disease remission in adult acute myeloid leukaemia patients.

British journal of haematology. 2019, vol. 186, no. 2, s. 300-310. SSN 1365-2141 [open access].

IF: 5.206, rok: 2018

10. PETROKOVÁ, H.; MAŠEK, J.; KUCHAR, M.; WÜNSCHOVÁ, A.; **ŠTIKAROVÁ, J.**; BARTHELDYOVÁ, E.; KULICH, P.; HUBATKA, F.; KOTOUČEK, J.; TURÁNEK KNOTIGOVÁ, P. T.; VOHLÍDALOVÁ, E.; HÉŽOVÁ, R.; MAŠKOVÁ, E.; MACAULAY, S.; DYR, J. E.; ET AL.

Targeting human thrombus by liposomes modified with anti-fibrin protein binders.

Pharmaceutics. 2019, vol. 11, no. 12, art. no. 642. ISSN 1999-4923 [open access].

IF: 4.773, rok: 2018

11. HRUBA, P.; **KREJCIK, Z.**; STRANECKY, V.; ET AL.

Molecular patterns discriminate accommodation and subclinical antibody-mediated rejection in kidney transplantation.

Transplantation. 2019, vol. 103, no. 5, s. 909-917. ISSN 1534-6080 [open access].

IF: 4.593, rok: 2018

12. **BRODSKÁ, B.**; **OTEVŘELOVÁ, P.**; **ŠÁLEK, C.**; **FUCHS, O.**; **GAŠOVÁ, Z.**; **KUŽELOVÁ, K.**

High PD-L1 expression predicts for worse outcome of leukemia patients with concomitant NPM1 and FLT3 mutations.

International journal of molecular sciences. 2019, vol. 20, no. 10, art. no. E2823. ISSN 1537-2995 [open access].

IF: 4.183, rok: 2018

13. **ŠESTÁKOVÁ, Š.**; **ŠÁLEK, C.**; **REMEŠOVÁ, H.**

DNA methylation validation methods: a coherent review with practical comparison.

Biological procedures online. 2019, vol. 21, [nečíslováno], art. no. 19. ISSN 1480-9222 [open access].

IF: 4.094, rok: 2018

14. BECHYNSKA, K.; DASKOVA, N.; VRZACKOVA, N.; HARANT, K.; HECZKOVA, M.; PODZIMKOVA, K.; BRATOVA, M.; DANKOVA, H.; BERKOVA, Z.; KOSEK, V.; ZELENKA, J.; HAJSLOVA, J.; SEDLACEK, R.; **SUTTAR, J.**; **HLAVACKOVA, A.**; ET AL.

The effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on the liver lipidome, proteome and bile acid profile: parenteral versus enteral administration.

Scientific reports. 2019, vol. 9, no. 1, art. no. 19097. ISSN 2045-2322 [open access].

IF: 4.011, rok: 2018

15. GREBEŇOVÁ, D.; HOLOUBEK, A.; RÖSELOVÁ, P.; OBR, A.; BRODSKÁ, B.; KUŽELOVÁ, K.

PAK1, PAK1delta15, and PAK2: similarities, differences and mutual interactions.

Scientific reports. 2019, vol. 9, no. [November], art. no. 17171. ISSN 2045-2322 [open access].

IF: 4.011, rok: 2018

16. CHRASTINOVÁ, L.; PASTVA, O.; BOCKOVÁ, M.; LYNN, N. S.; ŠÁCHA, P.; HUBÁLEK, M.; SUTTNAR, J.; KOTLÍN, R.; ŠTIKAROVÁ, J.; HLAVÁČKOVÁ, A.; PIMKOVÁ, K.; ČERMÁK, J.; HOMOLA, J.; DYR, J. E.

A new approach for the diagnosis of myelodysplastic syndrome subtypes based on protein interaction analysis.

Scientific reports. 2019, vol. 9, no. [September], art. no. 12647. ISSN 2045-2322 [open access].

IF: 4.011, rok: 2018

17. MCLORNAN, D.; SZYDLO, R.; KOSTER, L.; CHALANDON, Y.; ROBIN, M.; WOLSCHKE, C.; BEELEN, D.; SOCIÉ, G.; BORNHÄUSER, M.; ANGE-LUCCI, E.; NIEDERWIESER, D.; GERBITZ, A.; FINKE, J.; VITEK, A.; ET AL.

Myeloablative and reduced-intensity conditioned allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in myelofibrosis: a retrospective study by the chronic malignancies working party of the European society for blood and marrow transplantation.

Biology of blood and marrow transplantation. 2019, vol. 25, no. 11, s. 2167-2171. ISSN 1523-6536 [open access].

IF: 3.599, rok: 2018

18. RAJ, K.; EIKEMA, D. -; MCLORNAN, D. P.; OLAVARRIA, E.; BLOK, H. -J.; BREGANTE, S.; CICERI, F.; PASSWEG, J.; LJUNGMAN, P.; SCHAAP, N.; CARLSON, K.; ZUCKERMAN, T.; DE WREEDE, L. C.; VOLIN, L.; KOC, Y.; DIEZ-MARTIN, J. L.; BROSSART, P.; WOLF, D.; BLAISE, D.; BARTOLOMEO, P. D.; VITEK, A.; ET AL.

Family mismatched allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis: report from the chronic malignancies working party of European society for blood and marrow transplantation.

Biology of blood and marrow transplantation. 2019, vol. 25, no. 3, s. 522-528. ISSN 1523-6536 [open access].

IF: 3.599, rok: 2018

19. HERMAN, P.; HOLOUBEK, A.; BRODSKA, B.

Lifetime-based photoconversion of EGFP as a tool for FLIM.

Biochimica et biophysica acta: general subjects. 2019, vol. 1863, no. 1, s. 266-277. ISSN 0304-4165 [open access].

IF: 3.681, rok: 2018

20. PETRAK, J.; HAVLENOVA, T.; KRIJT, M.; BEHOUNEK, M.; FRANEKOVA, J.; CERVENKA, L.; PLUHACEK, T.; VYORAL, D.; MELENOVSKY, V.

Myocardial iron homeostasis and hepcidin expression in a rat model of heart failure at different levels of dietary iron intake.

Biochimica et biophysica acta: general subjects. 2019, vol. 1863, no. 4, s. 703-713. ISSN 0304-4165 [open access].

IF: 3.681, rok: 2018

21. SCHEIBER, I. F.; PILATOVA, J.; MALYCH, R.; KOTABOVA, E.; KRIJT, M.; VYORAL, D.; ET AL.

Copper and iron metabolism in *Ostreococcus tauri*: the role of phytoferritin, plastocyanin and a chloroplast copper-transporting ATPase.

Metallomics. 2019, vol.11, no. 10, s. 1657-1666. ISSN 1756-5901 [open access].

IF: 3.571, rok: 2018

22. JEDLIČKOVÁ, L.; DVOŘÁK, J.; HRACHOVINOVÁ, I.; ULRYCHOVÁ, L.; KAŠNÝ, M.; MIKEŠ, L.

A novel Kunitz protein with proposed dual function from *Eudiplazon nipponicum* (Monogenea) impairs haemostasis and action of complement in vitro.

International journal for parasitology. 2019, vol. 49, no. 5, s. 337-346. ISSN 1879-0135 [open access].

IF: 3.478, rok: 2018

23. ANDERSEN, N. S.; BORNHÄUSER, M.; GRAMATZKI, M.; DREGER, P.; VITEK, A.; ET AL.

Reduced intensity conditioning regimens including alkylating chemotherapy do not alter survival outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia compared to low-intensity non-myeloablative conditioning.

Journal of cancer research and clinical oncology. 2019, vol. 145, no. 11, s. 2823-2834. ISSN 1432-1335 [open access].

IF: 3.332, rok: 2018

24. MOBIUS, S.; SCHENK, T.; HIMSEL, D.; MAIER, J.; FRANKE, G.-N.; SAUSSELE, S.; POTT, C.; ANDRIKOVICS, H.; MEGGYESI, N.; MACHOVA-PO-LAKOVA, K.; ZIZKOVA, H.; ET AL.

Results of the European survey on the assessment of deep molecular response in chronic phase CML patients during tyrosine kinase inhibitor therapy (EUREKA registry).

Journal of cancer research and clinical oncology. 2019, vol. 145, no. 6, s. 1645-1650. ISSN 1432-1335 [open access].

IF: 3.332, rok: 2018

25. HRIB, J.; CHYLIKOVA KRUMBHOLCOVA, E.; DUSKOVA-SMRCKOVA, M.; HOBZOVA, R.; SIRCI, J.; HRUBY, M.; MICHALEK, J.; HODAN, J.; LESNY, P.; SMUCLER, R.

Hydrogel tissue expanders for stomatology: part II. Poly (styrene-maleic anhydride) hydrogels.

Polymers. 2019, vol. 11, no. 7, art. no. E1087. ISSN 2073-4360 [open access].

IF: 3.164, rok: 2018

26. BRODSKÁ, B.; ŠAŠINKOVÁ, M.; KUŽELOVÁ, K.

Nucleophosmin in leukemia: consequences of anchor loss.

International journal of biochemistry and cell biology. 2019, vol. 111, no. [June], s. 52-62. ISSN 1878-5875 [open access].

IF: 3.144, rok: 2018

27. SIMONIDESOVA, S.; HANSIKOVA, E.; LUDVIKOVA, V.; KLOZAR, J.; VENCELEK, O.; TACHEZY, R.

Prognostic value of posttreatment HPV-specific antibodies in patients with oropharyngeal tumors.

Journal of surgical oncology. 2019, vol. 120, no. 2, s. 117-124. ISSN 1096-9098 [open access].

IF: 3.114, rok: 2018

28. ŠESTÁKOVÁ, Š.; KREJČÍK, Z.; FOLTA, A.; CEROVSKÁ, E.; ŠÁLEK, C.; DOSTÁLOVÁ MERKEROVÁ, M.; PECHERKOVÁ, P.; RÁČIL, Z.; MAYER, J.; CETKOVSKÝ, P.; REMEŠOVÁ, H.

DNA methylation and hydroxymethylation patterns in acute myeloid leukemia patients with mutations in DNMT3A and IDH1/2 and their combinations.

Cancer biomarkers. 2019, vol. 25, no. 1, s. 43-51. ISSN 1574-0153.

IF: 2.859, rok: 2018

29. ASP, J.; SKOV, V.; BELLOSILLO, B.; KRISTENSEN, T.; LIPPERT, E.; DIK-KER, F.; SCHWARZ, J.; ET AL.

International external quality assurance of JAK2 V617F quantification.

Annals of hematology. 2019, vol. 98, no. 5, s. 1111-1118. ISSN 1432-0584 [open access].

IF: 2.850, rok: 2018

30. NEUPAUEROVÁ, J.; VRANÁ, M.; RATAJOVÁ, E.; NAZAROVÁ, S.; PÚBALOVÁ, Š.; ŠÁLEK, C.; CRIVELLO, P.; BŘEZINOVÁ, J.; BELIČKOVÁ, M.; DYR, J. E.

The formation of a somatic mutation in the HLA-B gene throughout the development of the disease from severe aplastic anaemia to acute myeloid leukaemia.

HLA. 2019, vol. 94, no. S2, s. 30-33. ISSN 2059-2310 [open access].

IF: 2.785, rok: 2018

31. OBR, A.; PROCHAZKA, V.; PAPAŽIK, T.; KLENER, P., JR.; JANIKOVA, A.; SALEK, D.; BELADA, D.; PYTLIK, R.; ET AL.

Maintenance rituximab in newly diagnosed mantle cell lymphoma patients: a real world analysis from the Czech lymphoma study group registry.

Leukemia & lymphoma. 2019, vol. 60, no. 3, s. 748-755. ISSN 102-2403 [open access].

IF: 2.674, rok: 2018

32. NOVAK, F.; VECKA, M.; MEISNEROVA, E.; SEVELA, S.; VAVROVA, L.; RYCHLIKOVA, J.; **DOLEZALOVA, L.; MYSLIVCOVA, D.**; ET AL.

Fish oil supplementation with various lipid emulsions suppresses in vitro cytokine release in home parenteral nutrition patients: a crossover study.

Nutrition Research. 2019, vol. 72, no. December, s. 70-79. ISSN 0271-5317.

IF: 2.627, rok: 2018

33. VYDRA, J.; VÁLKOVÁ, V.; ČEMUSOVÁ, B.; KOLÁŘ, M.; NOVÁKOVÁ, L.; SOUKUP, P.; ŠÁLEK, C.; VRANÁ, M.; PYTLÍK, R.; LESNÝ, P.; VÍTEK, A.; CETKOVSKÝ, P.; MARKOVÁ, M.

Hematopoietic stem cell transplantation from haploidentical donors in aplasia after cladribine/cytarabine chemotherapy for refractory acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome.

Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. 2019, vol. 19, no. 6, s. 365-371. ISSN 2152-2669 [open access].

IF: 2.274, rok: 2018

34. ILLINGWORTH, A. J.; **MARINOV, I.**; SUTHERLAND, R. D.

Sensitive and accurate identification of PNH clones based on ICCS/ESCCA PNH Consensus Guidelines: a summary.

International journal of laboratory hematology. 2019, vol. 41, no. S1, s. 73-81. ISSN 1751-553X [open access].

IF: 2.273, rok: 2018

35. GOVIND, S.; HOCKLEY, J.; MORRIS, C.; ALMOND, N.; BIALASSIEWICZ, S.; REYNDERS, M.; UGULINI, J.; **SALAKOVA, M.**; ET AL.

The development and establishment of the 1st WHO BKV International Standard for nucleic acid based techniques.

Biologicals. 2019, vol. 60, no. [July], s. 75-84. ISSN 1095-8320 [open access].

IF: 1.960, rok: 2018

36. **BREZINOVA, J.; SAROVA, I.**; SVOBODOVA, K.; LHOTSKA, H.; **RANS-DORFOVA, S.**; IZAKOVA, S.; PAVLISTOVA, L.; LIZCOVA, L.; SKIPALOVA, K.; HODANOVA, L.; MARKOVA, J.; ZEMANOVA, Z.; CERMAK, J.; JONASOVA, A.; MICHALOVA, K.

ASXL1 gene alterations in patients with isolated 20q deletion.

Neoplasma. 2019, vol. 66, no. 4, s. 627-630. ISSN 1338-4317 [open access].

IF: 1.771, rok: 2018

37. PARIKOVA, A.; HRUBA, P.; KREDIET, R. T.; **KREJCIK, Z.**; ET AL.

Long-term peritoneal dialysis treatment provokes activation of genes related to adaptive immunity.

Physiological research. 2019, roč. 68, č. 5, s. 775-783. ISSN 0862-8408 [open access].

IF: 1.701, rok: 2018

38. **SMETANA, K.; KLAMOVA, H.; MIKULENKOVA, D.**

To the approximate size of the nuclear region occupied by nucleolar bodies during cell differentiation and maturation using the human leukemic granulocytic lineage as a convenient model.

Physiological research. 2019, roč. 68, no. 4, s. 633-638. ISSN 0862-8408 [open access].

IF: 1.701, rok: 2018

39. **VALKA, J.; VESELA, J.; VOTAVOVA, H.; DOSTALOVA-MERKEROVA, M.; URBANOVA, Z.**; JONASOVA, A.; **CERMAK, J.; BELICKOVA, M.**

Genetic variant screening of DNA repair genes in myelodysplastic syndrome identifies a novel mutation in the XRCC2 gene.

Oncology research and treatment. 2019, vol. 42, no. 5, s. 263-268. ISSN 2296-5262 [open access].

IF: 1.483, rok: 2018



PODĚKOVÁNÍ

ACKNOWLEDGEMENTS



PODĚKOVÁNÍ / ACKNOWLEDGEMENTS

ÚSTAV HEMATOLOGIE A KREVŇÍ TRANSFUZE / INSTITUTE OF HEMATOLOGY
AND BLOOD TRANSFUSION

Děkujeme sponzorům, kteří nám v roce 2019 pomáhali.
We would like to thank our sponsors for helping us in 2019.

APR, Angelini Pharma Česká republika, AOP Orphan Pharmaceuticals, ASCO-MED, BIOMEDICA ČS, Bristol-Myers Squibb, DILEN, East Port Praha, ESO travel, F-MARK, Fresenius Kabi, Fresenius Medical Care – ČR, GENERI BIOTECH, Grifols, Jakub Halda, Libuše Ivanová, Kristina Kozáková, KRD-obchodní společnost, Marcela Kubáčková, Romana Lupínková, Kateřina Němcová, Nadační fond AVAST, Novo Nordisk, Octapharma CZ, M. Pagáčová, PentaGen, Alena Peterová, Pfizer, Vít Pícl, ROCHE, Markéta Říhová, SHIRE CZ, Petr Souček, Terumo BCT, Alexandra Tsvetanová, YKNK



© 2020 Ústav hematologie a krevní transfuze