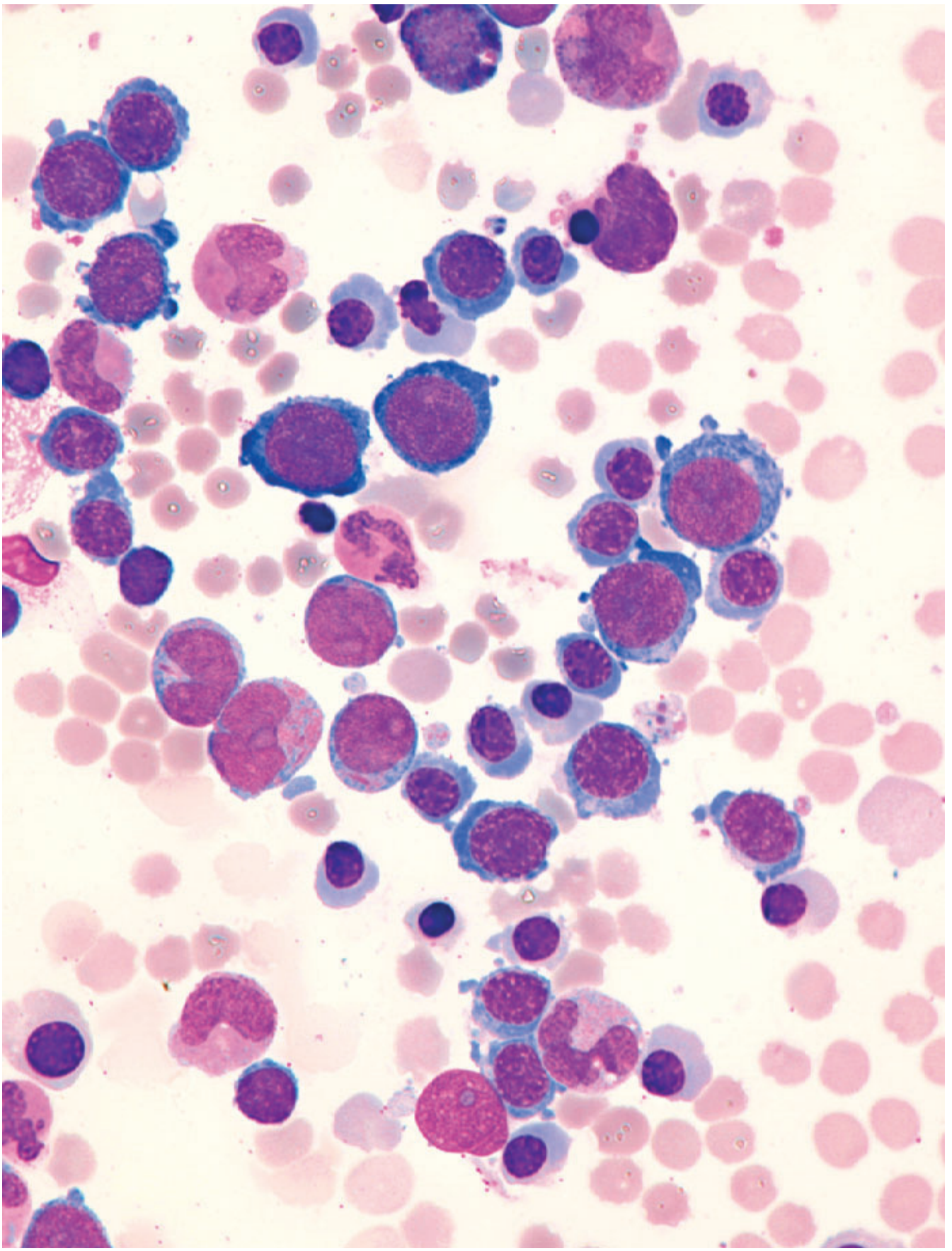
ÚHKT

Ústav hematologie a krevní transfuze



Výroční zpráva 2011

Výroční zpráva 2011

Ústav hematologie a krevní transfuze

Ústav hematologie a krevní transfuze

U Nemocnice 1 • 128 20 Praha 2
Telefon: 221 977 111
Fax: 224 913 728

web: www.uhkt.cz
e-mail: info@uhkt.cz

© 2012 Ústav hematologie a krevní transfuze v Praze
Redakce: Ing. Bc. Roman Kotlín, Ph.D.; Grafická úprava: Jakub Zoubek
Obrazový materiál: Fotoklub ÚHKT, Archiv ÚHKT, Peter Novitzky, Ing. Bc. Roman Kotlín, Ph.D., Jakub Zoubek
Na titulní straně: Aspirát kostní dřeně, zvětšení 1000×, akutní erytroidní leukémie – erytroidní/myeloidní podtyp.

Obsah

Slovo úvodem 3

Organizační schéma 4

Klinický úsek 7
Lůžkové oddělení 9
Jednotka intenzivní hematologické péče
a Transplantační jednotka 10
Ambulance 12
Centrum pro trombózu a hemostázu 14

Laboratoře
Laboratoř pro poruchy hemostázy 14
Morfologicko-cytochemická laboratoř 16
Laboratoř PCR diagnostiky leukémií 18
Laboratoř průtokové cytometrie 20
Laboratoř diagnostiky anémií 21
Laboratoř hemokultivací 22

Dokumentační centrum 23

Transfuziologický úsek 25
Transfuzní oddělení 27
Aferetické oddělení 29
Oddělení imunohematologie 31
Oddělení buněčné terapie 33

Výzkumný úsek 35
Oddělení biochemie 37
Oddělení buněčné biochemie 39
Oddělení molekulární genetiky 43
Oddělení buněčné fyziologie 50
Oddělení cytogenetiky 52
Oddělení HLA analýzy 53
Oddělení experimentální virologie 55

Ošetřovatelský úsek 61
Laboranti 62

Laboratoře 63
Národní referenční laboratoř pro poruchy hemostázy
a referenční pracoviště pro některé DNA metodiky 63
Referenční laboratoř pro imunohematologii 63
Národní referenční laboratoř pro DNA diagnostiku 64
Kalibrační centrum ÚHKT 66
Národní referenční laboratoř pro papillomaviry 67

Komplement laboratoří 68

Provozně-ekonomický úsek 71
Ekonomické oddělení 73
Oddělení komunikace se zdravotními pojišťovnami 75
Oddělení informačních a komunikačních technologií 77
Technické oddělení 78

Středisko vědeckých lékařských informací 79

Věda a výzkum 80

Spolupráce 87

Ocenění / vyznamenání 88

Vědecko-pedagogické tituly, vědecké hodnosti, atestace 89

Pedagogická činnost 90

Členství v radách a komisích 91

Organizace konferencí a školících akcí 94

Péče o zaměstnance 95

Publikační činnost 2011 96

Zkratky 113

ÚHKT

Slovo úvodem

prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.
ředitel ÚHKT

Výroční zpráva za rok 2011, kterou držíte v rukou, může být pouze stručným shrnutím činnosti Ústavu hematologie a krevní transfuze. Úkolem ÚHKT je poskytovat vysoce specializovanou léčebnou péči v hematologii, kterou nemocní nemohou nalézt v jiných zdravotnických zařízeních, poskytnout ji efektivně jak pro nemocného tak pro zdravotní systém, zvyšovat bezpečnost nemocných. Dále sloužit jako základna pro transfuzní lékařství a v neposlední řadě se zabývat vědeckým výzkumem v oblasti pochopení vzniku leukémií, anémií, poruch krevního srážení a hledat cesty, jak účinně zasáhnout.

V roce 2011 jsme si připomněli 25. výročí zahájení transplantačního programu, prvního na území tehdejšího Československa. První transplantace byla provedena v roce 1986 týmem vedeným V. Chudomelem a M. Lukášovou. Od té doby bylo provedeno téměř 900 transplantací a s 67 alogenními transplantacemi uskutečněnými v roce 2011 je ÚHKT největším a klíčovým centrem pro poskytování této péče v ČR. Potvrdil se i trend zvyšování zastoupení nejzávažnějších diagnóz a stavů v celkovém počtu nemocných. Péče je poskytována na vysoké úrovni splňující nejpřísnější bezpečnostní standardy, jejím vyjádřením je i skutečnost, že ÚHKT je jednou ze čtyř zdravotnických institucí v ČR, které poskytují péči podle nejpřísnější akreditace JCI (Joint International Commission).

V roce 2011 byla dokončena rekonstrukce a přestavba významné části laboratorního traktu a významně s tím zvýšila úroveň diagnostiky i možnosti vědecké činnosti. Zároveň byl modernizován trakt pro provádění odběrů krvetvorných buněk a provádění léčebných aferéz. ÚHKT svou činností umožňuje provádět transplantace i u dětských nemocných ve FN Motol i autologní transplantace ve Všeobecné fakultní nemocnici a FN Královské Vinohrady.

Vědecká činnost ÚHKT byla soustředěna do řady projektů s podporou výzkumného záměru MZ ČR a participací na dalších výzkumných záměrech MŠMT a MPO ČR. Celkem bylo na ÚHKT v roce 2011 řešeno 34 grantových projektů, s největším zastoupením podpory IGA MZ ČR, ale i dalších grantových agentur a včetně mezinárodních projektů. ÚHKT je příjemcem podpory v rámci 3 projektů evropských fondů OPPA a OPPK. Pracovníci ÚHKT publikovali 56 článků v mezinárodních časopisech s impact faktorem s průměrnou hodnotou impactu 3,6. Úroveň vědecké práce našla ocenění mimo jiné i v udělení ceny ministra zdravotnictví ČR za zdravotnický výzkum a vývoj týmu vedeného J. E. Dyrem za projekt řešitele R. Kotlína. Vědecké týmy ÚHKT jsou tak vyhledávanými partnery ke spolupráci jak v rámci ČR tak mezinárodní.

ÚHKT se podílí na výuce pregraduální v rámci 1. LF UK, VŠCHT a zejména na postgraduální výchově lékařů, ošetřovatelských nelékařských profesí, vysokoškoláků nelékařů a laborantů. K této činnosti získal všechny potřebné akreditace. Úroveň vědecké práce a výchovy dokládá i počet obhájených vědeckých hodností Ph.D. na ÚHKT.

Veškerá tato činnost se odehrávala v ekonomických podmínkách, které lze obecně popsat jako úsporné. Přes tuto vnější ekonomickou situaci se podařilo řadou racionalizačních opatření a zvýšením efektivity dosáhnout kladného ekonomického výsledku. Za nejdůležitější je nutné považovat skutečnost, že se podařilo nejen udržet, ale dokonce zvýšit úroveň léčebné péče i vědeckých výstupů.

Závěrem tohoto krátkého úvodu, chci poděkovat všem zaměstnancům Ústavu za jejich obětavou práci, úsilí a nasazení, bez nichž by tyto výsledky nemohly být dosaženy a popřát jim hodně síly k další činnosti. Všechny naše pacienty, všechny naše partnery chci ujistit, že jsme tady pro ně a jsme připraveni s maximálním úsilím pokračovat v nastoupené cestě. ●

Organizační schéma

Ředitel

Zástupce ředitele

Klinický úsek

- Lůžkové oddělení
- Transplantační jednotka a Jednotka intenzivní hematologické péče
- Ambulance
- Centrum pro trombózu a hemostázu
- Morfologicko-cytochemická laboratoř
- Laboratoř PCR diagnostiky leukémií
- Laboratoř průtokové cytometrie
- Laboratoř anémií
- Laboratoř hemokultivací
- Laboratoř pro poruchy hemostázy
- NRL pro koagulaci

Ošetřovatelský úsek

Transfuziologický úsek

- Aferetické oddělení
- Transfuzní oddělení
- Oddělení buněčné terapie
- Banka pupečníkové krve
- Oddělení imunohematologie
- NRL pro imunohematologii
- HLA serologie
- Laboratoř prevence virových nákaz
- Odběrová laboratoř

Odbor ředitele

Odbor vnitřní kontroly

SVLI

Právní asistence

Sekretariát

Ústavní hygienik

Tým pro prevenci a kontrolu infekcí

Výzkumný úsek

- NRL pro DNA diagnostiku
- Oddělení HLA analýzy
- Oddělení molekulární genetiky
- Kalibrační centrum
- Oddělení cytogenetiky
- Oddělení biochemie
- Oddělení buněčné fyziologie
- Oddělení buněčné biochemie
- Oddělení experimentální virologie
- NRL pro papilomaviry

Komplement laboratoří

Provozně-ekonomický úsek

- Správní oddělení
- Technické oddělení
- Oddělení biomedicínské techniky
- Ekonomické oddělení
- Oddělení komunikace se zdravotními pojišťovnami
- Obchodní oddělení
- Personální oddělení
- Oddělení informačních a komunikačních technologií
- Administrativa výzkumu (granty)

Poradní orgány ředitele

- Vedení ústavu
- Vědecká rada
- Etická komise
- Odbor kvality
- Tým kvality péče
- Transfuzní komise
- Koordinační centrum genetických laboratoří

LINET
ERGOMATT
www.linet.com

Klinický úsek

Počet zaměstnanců:	185
Lékaři:	27
VŠ ostatní:	10
Všeobecné sestry:	84
Laboranti:	26
SŠ ostatní:	9
Ostatní personál:	29

Přednosta:
doc. MUDr. Petr Cetkovský, Ph.D., MBA

Zástupce přednosty:
MUDr. Hana Klamová, CSc.

Klinický úsek
Petr Cetkovský
Hana Klamová

Dokumentační centrum
Kateřina Waldmannová

Lůžkové oddělení
Jaroslav Čermák
Petr Soukup

Staniční sestra:
Drahomíra Dortová

JIHeP + Transplantační jednotka
Antonín Vítek
Markéta Marková

Staniční sestra:
Zuzana Magulová
Šárka Tůmová

Ambulance
Jana Sajdová
Dana Šponerová

Staniční sestra:
Ivana Picková

Centrum pro trombózu a hemostázu
Peter Salaj
Irena Čápová

Ošetřovatelský úsek
Lucie Vylitová

Komplement laboratoří

Morfologicko-cytochemická laboratoř
Dana Mikulenková
Radka Šimečková

Laboratoř PCR diagnostiky leukémií
Jiří Schwarz
Jana Marková

Laboratoř průtokové cytometrie
Iuri Marinov
Alena Luxová

Laboratoř anémií
Jaroslav Čermák
Dana Mikulenková

Laboratoř hemokultivací
Petr Cetkovský
Hana Klamová

Laboratoř pro poruchy hemostázy
Ingrid Hrachovinová
František Mareček

NRL pro koagulaci
Ingrid Hrachovinová

Legenda:

Název útvaru
Vedoucí
Zástupce vedoucího

Klinický úsek tvoří následující spolupracující součásti:

- Transplantační jednotka a jednotka intenzivní hematologické péče
- Lůžkové oddělení
- Ambulantní část a denní stacionář
- Laboratorní část klinického úseku
- Centrum pro trombózu a hemostázu

Po provedených rekonstrukcích a modernizacích na klinickém úseku v minulých letech splňují všechny lůžkové stanice, ambulance i denní nemocnice ty nejpřísnější parametry nutné pro péči o všechny typy hematologických pacientů. Navzdory rozšíření kapacity o jedno lůžko zůstává na Transplantační jednotce velkým problémem nedostatečný počet hematologických lůžek (transplantačních, intenzivních, standardních i paliativních). Péče o nemocné nejen z Prahy, ale i ze Středočeského kraje a dalších oblastí České republiky, se stíhá jen s maximálním úsilím.

Na klinickém úseku se provádí diagnostika a léčba nemocných se závažnými onemocněními krvetvorby, zejména akutních a chronických leukémií, myelodysplastického a myeloproliferativních syndromů, vrozených i získaných poruch krevní srážlivosti či krevních destiček, některých typů anémie a dalších chorob.

Péče poskytovaná na klinickém úseku vyžaduje komplexní týmový přístup; ten je zajištěn spoluprací zkušených lékařů, zdravotních sester i dalšího středního a nižšího zdravotního personálu s dalšími specialisty, např. fyzioterapeutkami, nutriční terapeutkou, sociální sestrou, klinickými farmakology, klinickým psychologem, atd.

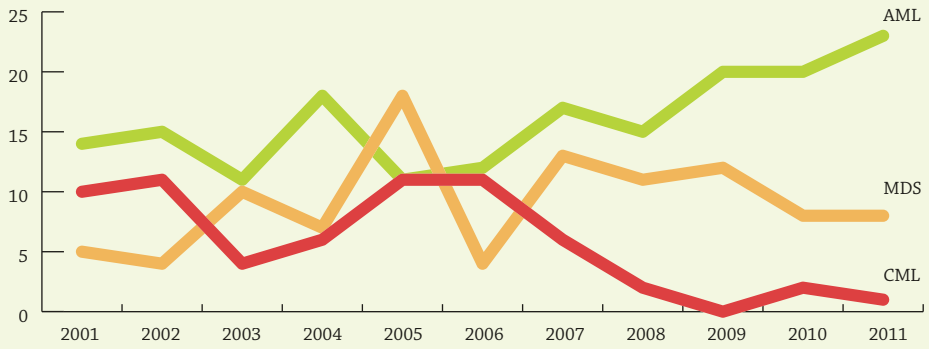
Pracovníci klinického úseku poskytují péči i zajišťují bezpečí nemocných i personálu prací dle nastavených standardů. Tato každodenní praxe byla oceněna udělením mezinárodní reakreditace Joint Commission International v červnu 2010.

Základní programy klinického úseku

- Alogenní transplantace kmenových buněk krvetvorby, především od nepříbuzných dárců či dárců s nějakou neshodou v HLA systému (jak po klasické přípravě, tak po přípravě s redukovanou intenzitou). Tento program v posledních letech prodělal významný rozvoj a ÚHKT je centrem s největším počtem těchto náročných výkonů v České republice;
- hematologická intenzivní péče (včetně umělé plicní ventilace a mimotělních eliminačních metod; specializovanou péči kromě vlastních specialistů zajišťují též konsiliáři z ostatních medicínských oborů);
- léčba pacientů s akutní myeloidní leukémií a akutní lymfoblastickou leukémií dle mezinárodních i národních protokolů;
- péče o nemocné s myelodysplastickým syndromem, vzácnými anémiemi a myeloproliferativními syndromy: uznáním kvality diagnostické a léčebné péče o nemocné s MDS je i jmenování ÚHKT *Evropským centrem excelence;*
- léčba nemocných s chronickou myeloidní leukémií a chronickou lymfatickou leukémií;
- program diagnostiky a léčby nemocných se získanými i vrozenými krvácivými stavy, trombofilní stavy: péče o tyto nemocné je na klinickém úseku soustředěna do *Centra pro trombózu a hemostázu*. Pracovníci této součásti klinického úseku se vedle rutinní léčebné péče zabývají též stanovováním přenašečství a prenatální diagnostikou hemofilií. Součástí úseku, která těsně kooperuje s Centrem trombózy a hemostázy, je i *Národní referenční laboratoř pro koagulaci a referenční pracoviště pro některé DNA metodiky;*
- vědecké projekty a výzkum, včetně účasti na grantových projektech a studiích, jsou významnou součástí činnosti všech oddělení klinického úseku.

Klinický úsek na léčebných, diagnostických, preventivních i vědeckých aktivitách spolupracuje s ostatními úseky a odděleními ÚHKT i s hematologickými pracovišti většiny krajských i ostatních nemocnic v České republice. V posledních letech na platformě České leukemické skupiny pro život (CELL) probíhá spolupráce s ostatními českými hematologickými centry na mnoha zajímavých projektech, například v následující problematice: ALL, AML, CML, podpůrná terapie, atd. Na klinickém úseku probíhá postgraduální výuka lékařů ve spolupráci s Institutem postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, v rámci Ústavu klinické a experimentální hematologie, společného pracoviště ÚHKT a 1. LF UK v Praze, je na klinickém úseku zajišťována pregraduální výuka studentů 1. LF UK.

Celkem bylo v UHKT do konce roku 2011 provedeno 918 transplantací: 818 alogenních (421 od nepříbuzných dárců, 330 od pokrevních příbuzných) a 100 autologních. ●



Vývoj transplantací v letech dle jednotlivých diagnóz.

Lůžkové oddělení

Počet zaměstnanců:	**36**
Lékaři:	**8**
Všeobecné sestry:	**18**
Ostatní personál:	**10**

Primář:
doc. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.

Zástupce primáře:
MUDr. Petr Soukup

Staniční sestra:
Drahomíra Dortová

Lůžkové oddělení provádí diagnostiku a léčbu nemocných s chorobami krvetvorby, poskytuje specializovaná a superkonsiliární vyšetření a zaměřuje se na vysoce specializované léčebné postupy. Největší počet léčených představují nemocnými s hematoonkologickými chorobami, dále nemocní s vrozenými a získanými poruchami koagulace a dalšími závažnými chorobami (aplastická anémie, těžké formy hemolytických anémií).

V roce 2011 bylo na lůžkovém oddělení ÚHKT léčeno celkem 237 nemocných, z toho 135 mužů a 102 žen (228 nemocných v roce 2010), počet hospitalizací činil 437 (329 v roce 2010).

I v roce 2011 činili největší procento hospitalizovaných nemocných nemocní s akutní myeloidní leukémií, MDS a akutní lymfoblastickou leukémií. Nemocní jsou nadále léčeni v rámci různých klinických studií, u časných forem MDS probíhá studie s přípravkem Revlimid jak u nemocných s delecí 5q, tak u nemocných bez této chromosomální přestavby, dále u nemocných s časnými stádii MDS probíhá studie s podáváním darbopoetinu alfa. U starších nemocných s AML probíhají studie s podávání amonafidu, midostaurinu a azacytidinu. Nemocní s ALL jsou léčeni jsou léčeni v rámci studie LeukemiaNet protokolem G-MALL.

Léčba nově diagnostikovaných onemocnění

Akutní myeloidní leukémie

V roce 2011 bylo na lůžkových stanicích UHKT intensivně léčeno 40 pacientů (21 mužů a 19 žen) s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií, včetně APL, které byly 4 – 2 muži, 2 ženy). Věkové rozmezí těchto pacientů bylo od 22 let do 68 let, medián 45 let, průměrný věk nemocných 47 let.

Subtypy AML dle WHO

- AML s rekurentní cytog. abnormalitou 4 pacientů
- AML související s předchozí léčbou 2 pacienti
- AML s MLD 11 pacientů
- AML myelomonocytární (M4) 1 pacient
- AML s vyzráváním (M2) 9 pacientů
- AML bez maturace (M1) 4 pacienti
- AML myoblastová, monocytová (M5) 4 pacienti
- AML s translokací 15, 17 (M3) 4 pacienti
- AML s minimální diferenciací (M0) 1 pacient

29 pacientů dosáhlo remise po indukční terapii (73 %). U 8 pacientů (22 %) podána záchranná terapie, 5 z nich (14 %) dosáhlo alespoň přechodně CR. 2 pacienti nadále léčeni paliativně (5 %), 1 pacient při indukční terapii zemřel. Celkem dosaženo 1. CR u 34 pacientů (87 %). 11 pacientů indikováno v průběhu roku k provedení alogenní transplantace kostní dřeně (cca 28 % pacientů). Vše počítáno včetně nemocných s APL.

Myelodysplastický syndrom (MDS)

Nově diagnostikováno 29 nemocných dle FAB, 26 nemocných dle WHO klasifikace:

- RA – 2×, RCMD – 10×, RARS 1×, 5q-syndrom – 1×,
- RAEB-1 – 4×, RAEB-2 – 8×,
- RAEB-T (dle FAB) – 2×, CMML 2 – 1×.

Léčba:

- nemocní s časnými stádii – podpůrná léčba, EPO, G-CSF u těžké granulocytopenie, Revlimid u 1 nemocné s 5q – syndromem, 2 mladší nemocní s RCMD a těžkou cytopenií indikováni k alogenní SCT.
- nemocní s pokročilými stádii (> 5% blastů, 2 mladší nemocní s RAEB-1 indikováni k alogenní SCT.
- kombinovaná chemoterapie: léčeno 6 nemocných s RAEB-2 a RAEB-T, CR dosažena u 4 nemocných, všichni indikováni k alogenní SCT.
- Léčba azacytidinem – 5 nemocných s RAEB-2 a RAEB-T, u 3 dosaženo PR či hematologické zlepšení, u 1 nemocného CR. >

Přehled jednotlivých dg.		Počet hospitalizací
AML	89 (37 %)	184 (42 %)
MDS	29 (12 %)	54 (12 %)
ALL	23 (10 %)	59 (13 %)
Malig.lymfomy	21 (9 %)	40 (9 %)
Ph neg.myeloproliferace	14 (6 %)	20 (5 %)
ITP,TTP	13 (6 %)	17 (4 %)
CML	9 (4 %)	11 (2 %)
Hemofilie a vW choroba	9 (4 %)	14 (3 %)
CLL	7 (3 %)	10 (2 %)
AIHA	6 (2 %)	8 (1,5 %)
AA/PNH	4 (1,5 %)	6 (1,5 %)
Myelom	3 (1,5 %)	5 (0,5 %)
Jiné	9 (4 %)	10 (2 %)

Pracoviště se podílí na tvorbě Národního registru nemocných s MDS, kam jsou předávány údaje z databáze nemocných léčených v ÚHKT a dále na tvorbě Evropského registru nemocných s MDS v rámci projektu EHA-LeukemiaNet a na činnosti IWG (International Working Group) v projektu revize IPSS.

Akutní lymfoblastická leukémie

V roce 2011 bylo v ÚHKT diagnostikováno a léčeno 12 pacientů s akutní lymfoblastovou leukémií ve věku od 19 do 68 let. Jednotlivých podtypů ALL dle imunofenotypu byly následující:

- 2× T-ALL (z toho 1× relaps)
- 3× pro-B ALL
- 1× common B-ALL
- 4× Ph+ B-ALL
- 2× zralá B-ALL (Burkittova leukémie/lymfom)

Pacienti v první linii léčby léčeni v rámci studie GMALL 07/2003, pacienti se zralou B-ALL léčeni dle protokolu GMALL B+ALL/NHL 2002.

Z nich:

- zemřeli: 1 pacient s relapsem T-ALL pro rezistentní onemocnění
- 1 pacientka s Ph+ B-ALL v průběhu indukční léčby
- všichni ostatní pacienti dosáhli první kompletní remise.

Chronická myeloidní leukémie (CML)

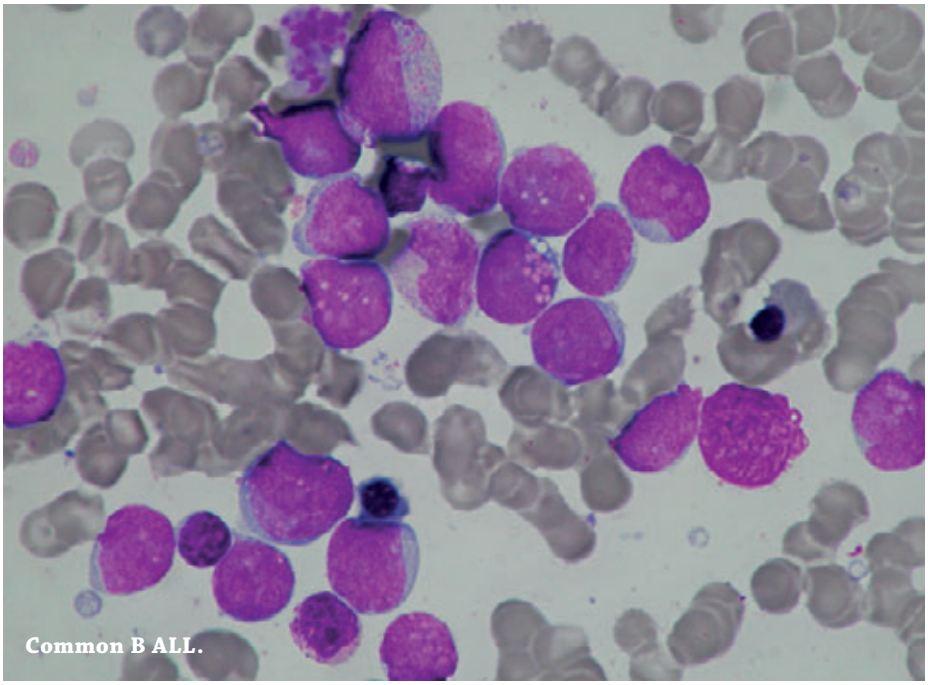
V roce 2011 byla na našem pracovišti chronická myeloidní leukémie (CML) nově diagnostikována u 27 nemocných.

Soubor všech pacientů léčených v ÚHKT pro CML je tedy v současné době více než 250.

- celkem nově diagnostikovaných 27 pacientů (15 mužů, 12 žen)
- medián věku 55 let (21–72 let)
- všichi nemocní diagnostikováni ve stadiu chronické fáze onemocnění

U všech nemocných s nově diagnostikovanou CML v chronické fázi (CP) byla po úvodní fázi léčby, cytoredukci hydroxyureou a event. leukodeplecemi zahájena terapie tyrozinkinázovým inhibitorem (TKI) první generace imatinibem (IM), do současné doby u celkem 152 nemocných.

Již v průběhu 2–6 měsíců od zahájení léčby IM u všech nemocných docíleno hematologické remise a u pacientů léčených déle naž 6 měsíců také cytogenetické odpovědi. Významný je také pokles hladiny transkriptu BCR-ABL, tedy molekulární odpověď. Většina nemocných také léčbu IM dobře tolerovala.


Common B ALL.

V souboru pacientů léčených IM v l. linii je po 4 letech kumulativní incidence kompletní hematologických odpovědí 94 %, kompletních cytogenetických remisí 75 % a velkých molekulárních odpovědí 68 %. Velmi optimistické je také celkové přežití (OS) 95 %, přežití bez transformace do pokročilejší fáze onemocnění (TFS) 92 % a přežití bez progrese, definované ELN kriterii, které jsou ve čtyřletém hodnocení 82 %.

Také v souboru nemocných, léčených IM ve druhé linii, tedy po předchozí terapii interferonem (IFN) a po dosažení cytogenetické remise přežívá s dobrou kvalitou života velký počet nemocných.

Kromě hodnocení hematologické a cytogenetické odpovědi je u všech pacientů monitorována molekulární odpověď, a to v intervalech 2–3 měsíců vyšetřování hladiny trnskriptu BCR-ABL. V případě zjištěné rezistence na léčbu IM, definované European LeukemieNet (ELN) doporučeními je provedena mutační analýza na přítomnost mutací v kinázové doméně BCR-ABL. Při tzv.suboptimální odpovědi na léčbu nebo její netoleranci provádíme vyšetření hladiny imatinibu v plazmě. Výsledky vyšetření pak významně ovlivňují proces rozhodování o další léčebné strategii.

U pacientů s CML, u kterých nebylo dosaženo optimální odpovědi na léčbu imatinibem, kde se rozvinula rezistence nebo lék nebyl dostatečně tolerován, byly podávány tyrozinkinázové inhibitory 2. generace – dasatinib (DA) a nilotinib (NI). Soubor takto léčených čítá 62 nemocných. Také u těchto pacientů je dosahováno významných léčebných odpovědí, srovnatelných s výsledky léčby ostatních světových pracovišť. U pacientů, léčených dasatinibem v chronické fázi ve druhé linii léčby navozeno 93 % hematologických remisí a 85 % velkých cytogenetických odpovědí, odhad dvouletého celkového přežití je 93 %, přežití bez transformace a progrese 92 %. Také tato léčba je dobře tolerována, o čemž svědčí dobrá kvalita jejich života.

Pacienti, kteří splnili vstupní kriteria a podepsali informovaný souhlas byli zařazeni do některé z pěti uvedených klinických studiích, které na našem pracovišti probíhají a jejich léčba je vedena dle příslušného studijného protoklu.

Spolupráce

V rámci činnosti organizace Česká leukemická skupina – pro život (CELL) se spolupodílíme na společné databázi pacientů léčených tyrozinkinázovými inhibitory v první a druhé linii – INFINITY I, II, III, v rámci které je také řešeno několik klinicko-laboratorních projektů.

Mezinárodní spolupráce

Členství v European LeukemiaNet (ELN) (Working package 4;WP4). Součást The European CML Registry v rámci projektu EUTOS for CML (The European Treatment and Outrocome Study) od 1/2008 – sekce „Outstudy patients“ – pacientů s CML léčených imatinibem a sekce „Population-based registry“ s cílem reálně zmapovat epidemiologii CML v celé Evropě. Participujeme také na evropském registru nemocných s CML, u kterých selhala léčba imatinibem, European Registry of Chronic Myelogenous Leukemia patients in failure after Imatinib therapy. ●

Transplantační jednotka a Jednotka intenzivní hematologické péče

Počet zaměstnanců:	**54**
Lékaři:	**5**
Všeobecné sestry:	**36**
Ostatní personál:	**13**

Primář:
MUDr. Antonín Vítek

Zástupce primáře:
MUDr. Markéta Marková, CSc.

Zástupce primáře:
MUDr. Veronika Válková, CSc.

Staniční sestra:
Zuzana Magulová

Staniční sestra:
Mgr. Šárka Tůmová

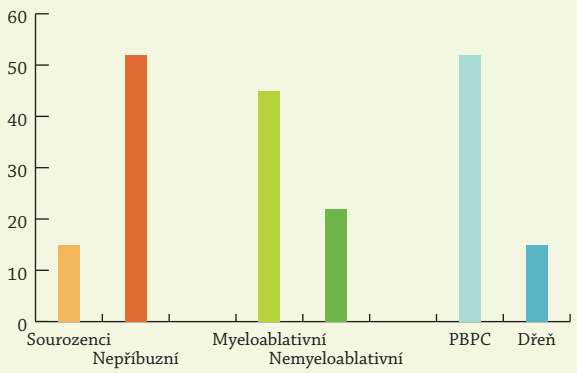
Transplantační jednotka (TJ) a **Jednotka intenzivní hematologické péče (JIHeP)** se nacházejí v I. patře budovy B Ústavu hematologie a krevní transfuze. I když vytvářejí společně fungující oddělení, jsou od sebe stavebně odděleny. Mají pouze společný vstupní prostor a společnou kuchyňku. V prostoru TJ je 5 jednolůžkových pokojů zatímco na JIHeP je 6 jednolůžkových a 2 dvoulůžkové pokoje (dohromady je zde tedy jedenáct jednolůžkových a dva dvoulůžkové pokoje). Všechny pokoje mají vlastní hygienické zázemí a je do nich přiváděn filtrovaný a klimatizovaný vzduch. Teplá voda v koupelnách je tepelně a chemicky ošetřena tak, aby nemohla být zdrojem legionellové či jiné nákazy. Každý pokoj je vybaven přívodem kyslíku a tlakového vzduchu, což umožňuje instalaci přístroje pro UPV v případě potřeby. Každý pokoj je propojen s centrálním monitorem, umístěným v prostoru sesterny, což umožňuje kontinuální sledování vitálních funkcí pacientů z jednoho místa. Stavební řešení pokojů současně zajišťuje vysokou míru soukromí pacientů, protože průhledy z pacientských pokojů do chodby jsou buď malé a uzavíratelné žaluziemi, jako je tomu na TJ, nebo žádné na JIHeP. Všechny pokoje jsou vybaveny TV přístrojem, DVD přehrávačem a malou chladničkou a je v nich možnost připojení na internet. Ve všech pokojích jsou komfortní polohovatelná lůžka.

V jednotkách se dále nacházejí pracovny a odpočinkové místnosti sester + obslužné a skladové prostory. K dispozici jsou dva přístroje pro umělou plicní ventilaci a dva přístroje pro provádění kontinuálních očišťovacích metod.

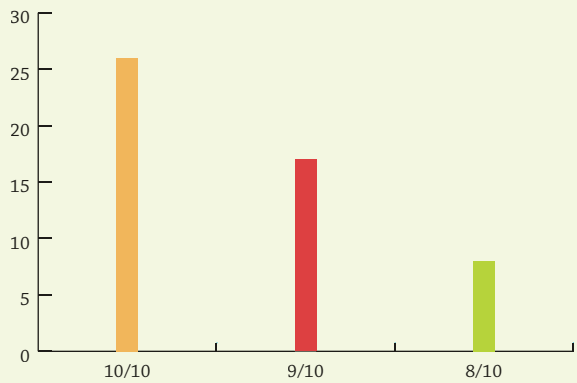
TJ je primárně určena pro péči o transplantované pacienty, probíhá zde předtransplantační přípravný režim a následná péče. JIHeP je primárně určena a vybaveno pro poskytování intezivní péče pacientům, u nichž došlo k rozvoji těžkých, život ohrožujících komplikací v průběhu léčby jejich hematologických nemocí. Jsou to zejména pacienti v septickém šoku při granulocytopenii, pacienti s bronchopneumoniemi, pacienti s metabolickým >

AML	23
ALL	5
MDS	8
MMM	10
NHL	8
CLL	7
HD	1
MM	2
CML	1
SAA	1
RS (roztroušená skleroza)	1

Diagnózy nemocných, kteří byli transplantováni v roce 2011.



Charakteristika HCT.



HCT dle HLA shody.

rozvratem aj. Kromě toho je zde poskytována i standarní hematologická péče, tj. jsou zde podávány indukční a konsolidační chemoterapie a jsou zde prováděny transplantace, nestačí-li kapacita TJ.

V průběhu roku 2011 bylo na JIHeP a TJ léčeno 205 pacientů a bylo zde uděláno 67 transplantací u 65 pacientů. Všechny transplantace byly alogenní. 52 transplantací bylo od nepříbuzných dárců a 15 transplantací od HLA identických sourozenců. 45 transplantací bylo uděláno v myeloablativním režimu, ostatní byli transplantováni nemyeloablativně. U 52 pacientů byly k transplantaci použity progenitory získané z periferní krve, ostatní transplantace byly udělány s kostní dření. 2 pacienti byli transplantováni podruhé a jeden potřetí. 31 transplantací bylo uděláno od dárců z německých registrů, 11 od dárců českých, 5 výkonů od dárců z USA, 2 transplantace od dárců z Velké Británie a po jedné od dárců z Itálie a Francie. Pro 26 pacientů se podařilo vyhledat nepříbuzného dárce se shodou 10/10, pro 17 pacientů se shodou 9/10 a pro 8 pacientů se shodou 8/10 HR-HLA.

Na JIHeP byla, kromě standardní péče, poskytována i péče intensivní včetně umělé plicní ventilace, která byla prováděna u 24 pacientů a kontinuálních eliminačních metod u 5 pacientů. (CVVH)

V grafech na předchozí straně jsou znázorněny typy HCT a HLA shoda aplikovaných štěpů od nepříbuzných dárců v roce 2011.

Německo	31
Česká republika	11
USA	5
Francie	1
Anglie	2
Itálie	1

Původ štěpů pro HCT od nepříbuzných dárců.

Ambulance

Počet zaměstnanců:	**29**
Lékaři:	**5**
Všeobecné sestry:	**18**
Ostatní personál:	**6**

Primář:
MUDr. Jana Sajdová

Zástupce primáře:
MUDr. Dana Šponerová

Staniční sestra:
Ivana Picková

Zástupce staniční sestry,
vedoucí sestra denního stacionáře:
Ilona Homolková

V ambulantní části je poskytována komplexní léčebná péče pacientům, kteří nevyžadují hospitalizaci na lůžkové části a jsou zde prováděna superkonziliární vyšetření pacientů vyžádaná z jiných pracovišť. Jedná se zejména o nemocné před a po transplantaci hemopoetických buněk, pacienty s hematologickými nádorovými chorobami, vrozenými i získanými krvácivými stavy, závažnými poruchami červené krevní řady a nemocné, jejichž vyšetření není dostupné v jiném zdravotnickém zařízení. Spádová oblast zahrnuje celou Českou republiku. Ambulance též zajišťuje kontinuitu péče pacientů, kteří prošli lůžkovými částmi ÚHKT.

V levém křídle ambulantní části je umístěno sedm vyšetřoven, sál pro provádění výkonů a odběrová a rehabilitační místnost. Součástí je i moderní recepce, kde tým vyškolených zaměstnanců přijímá požadavky pacientů na vyšetření a poskytuje informace, včetně telefonických, pacientům i zdravotnickým pracovníkům. Výkonový sál prošel v roce 2011 stavební úpravou, v jehož oddělené části se získala místa pro dospávání po zákrocích v analgosedaci, takže přilehlá místnost, původně sloužící k dospávání, byla přeměněna na klasickou ambulantní vyšetřovnu.

V pravém křídle ambulantní části se nachází Denní stacionář se třemi oddělenými boxy sloužícími pro ošetření pacientů ve zhoršeném zdravotním stavu. Ostatní lůžka v Denním stacionáři lze oddělit zástěnami pro zajištění většího soukromí pacientů. Jsou zde umístěna tři moderní polohovatelná lůžka, určená zejména pro pacienty, u nichž aplikace léčebných režimů trvá více hodin. Další lůžka jsou za komfortnější průběžně měněna. Denní stacionář se 14 lůžky umožňuje podávat pacientům transfuze, infuze, léčebné cytostatické kůry a jiné složité léčebné procedury a na noc se vracet domů.

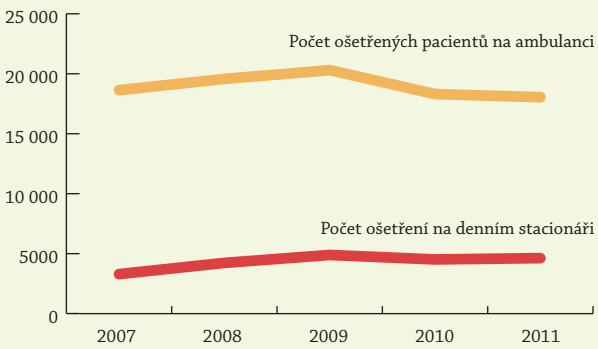
Ve všech prostorách ambulance je možnost připojit pacienty na monitorovací techniku, včetně přívodu kyslíku a stlačeného vzduchu. Samozřejmostí jsou bezbariérové vstupy. V ambulanci jsou využity i další moderní technologie, např. kamerový systém, elektronický vyvolávací systém pro pacienty, úsporné kartotéky Rotomat.

Moderní prostory spolu s profesionálním přístupem všech zaměstnanců ambulance zajišťují pacientům nejvyšší kvalitu péče a bezpečnosti na špičkové, mezinárodně srovnatelné úrovni.

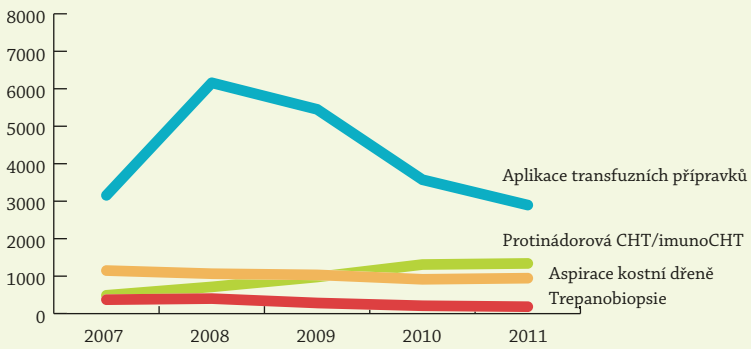
Od roku 2000 se počet pacientů ošetřených na ambulanci více než zdvojnásobil díky stále se rozšiřujícím diagnostickým a léčebným možnostem, včasné diagnostice a stoupajícímu počtu hospitalizovaných pacientů, kteří jsou tak dříve předáváni do ambulantní péče. Na navýšení počtu nemocných se podílí i zintenzívnění mezioborové spolupráce i spolupráce s ostatními hematologickými pracovišti a praktickými lékaři.

Kapacita ošetřených pacientů na naší ambulanci představuje přibližně 20 000 pacientů za rok. Tento stav kulminoval v roce 2009, kdy bylo ošetřeno 20 304 pacientů, v letech 2010 a 2011 jsme na ambulanci ošetřili přibližně o dva tisíce nemocných méně – 18 308 resp. 18 045.

Počty ošetřených pacientů na ambulanci a Denním stacionáři v posledních pěti letech jsou znázorněny v grafu č. 1, počet ambulantních výkonů a aplikací ve stejném období v grafu č. 2. Veškerá data, zobrazená v grafech, souvisí se spektrem diagnóz, které se v daném roce kumulují na ambulanci nejvíce.



Graf 1: Počet ošetřených pacientů v letech 2007–2011.



Graf 2: Počet ambulantních výkonů a aplikací v letech 2007–2011.

Centrum pro trombózu a hemostázu

Vedoucí:
doc. MUDr. Petr Cetkovský, Ph.D., MBA

Lékaři: 3
Laboranti: 1

Vedoucí:
MUDr. Peter Salaj

Zástupce vedoucího:
MUDr. Irena Čápová

Centrum pro trombózu a hemostázu (CTH) se zaměřuje na diagnostiku a terapii poruch hemostázy. V jeho dispenzarizaci jsou pacienti z celé ČR. Důležitou součástí činnosti centra je péče o dospělé pacienty s vrozeným deficitem koagulačních faktorů – hemofilií A a B (celkem 200 pacientů) a von Willebrandovou chorobou (100 pacientů). CTH je jedním ze dvou hlavních center pro diagnostiku a léčbu výše uvedených onemocnění v ČR. V centru je sledována a léčena více než polovina pacientů v ČR s hemofilií A/B a inhibitorem FVIII/FIX.

Spolu s ortopedickou klinikou FN Bulovka zajišťujeme převážnou většinu endoprotetických výkonů u pacientů s hemofilií z celé ČR. Ve spolupráci s ortopedickou klinikou 2. LF FN Motol se v posledních letech úspěšně rozvíjí program radionuklidové synovektomie kloubů u pacientů s menším kloubním postižením. Od roku 2008 je v ÚHKT pacientům k dispozici i ambulantní rehabilitační program.

V CTH jsou dále diagnostikovány a léčeny méně časté vrozené poruchy hemostázy, jako např. deficit faktorů V, VII, X, XI, XIII, dysfibrinogenémie, vrozené trombocytopatie, aj.

Naše pracoviště je jedním z nejdůležitějších center pro diagnostiku a léčbu závažných získaných poruch hemostázy, zejména inhibitoru FVIII a trombotickou trombocytopenickou purpurou (t.č. dispenzarizováno téměř 30 pacientů).

CTH zajišťuje také konziliární činnost při operačních výkonech u pacientů s poruchami koagulace.Ve spolupráci s gynekologicko-porodnickými pracovišti je v centru poskytována péče pacientkám s krvácivými poruchami a trombofilními stavy v těhotenství. Při své práci centrum úzce spolupracuje s koagulační laboratoří ÚHKT (vedoucí RNDr. Ingrid Hrachovinová).

Laboratoř pro poruchy hemostázy

Vedoucí:
RNDr. Ingrid Hrachovinová, Ph.D.

Zástupce vedoucího:
Ing. František Mareček, Ph.D.

VŠ celkem: 3
Laboranti: 7

Laboratoř pro poruchy hemostázy (LPH) se zabývá diagnostikou a patofyziologií poruch hemostázy. Činnost laboratoře je skloubením rutinní práce v laboratorních metodách, konsiliární a inovativní práce v oblasti diagnostiky hemostázy vyplývající z úkolů laboratoře jako **Národní referenční laboratoře pro poruchy hemostázy**, vědecko-výzkumné práce podporované granty a výuky. Klinicky je napojena na **Centrum pro trombózu a hemostázu**. Laboratoř je akreditovaná podle požadavků mezinárodní normy 15189 a JCI.

V laboratoři pracují celkem tři vysokoškoláci všichni s vědeckým titulem Ph.D., jeden s atestací z hematologické laboratorní medicíny a jeden z klinické biochemie. V laboratoři pracuje sedm laborantek, které mají odborné a profesní vzdělání odpovídající zaměření laboratoře (atestace z hematologie, atestace z genetiky a specializované laboratorní metodiky). Metodiky prováděné v rámci rutinního vyšetření jsou vyvěšeny na webu ÚHKT jako součást **Laboratorní příručky**. Vyšetřované vzorky pocházejí přibližně z 30 % z lůžkového oddělení ÚHKT, do 5 % jsou extramurální, ostatní jsou z ambulance ÚHKT. V laboratoři se provádějí jedinečná vyšetření, jako jsou: genetický skríning hemofilie A, hemofilie B,

VWCH, deficitu AT, atypického HUS (hemolyticko-uremického syndromu), TTP (trombotické trombocytopenické purpury), prenatální vyšetření hemofilie (http://www.uhkt.cz/nrl/db), vyšetření jednotlivých subtypů vWCH, aj. Laboratoř provádí konzililiární činnost v diagnostických metodikách poruchy hemostázy pro Českou republiku.

Kromě hematologických oddělení v České republice spolupracujeme s nefrologickými, gynekologicko-porodnickými, kardiologickými a pracovišti interní medicíny. Pracovníci naší laboratoře pravidelně podávají žádosti o granty ministerstva zdravotnictví. V letech 2002–2012 jsme řešili čtyři granty IGA MZ jako hlavní řešitelé. Spolupracujeme s mezinárodními pracovišti po celém světě:

- www.idi.harvard.edu/investigators_research/investigator/wagner_lab/
- www.uke.de/kliniken/haematologie
- www.kb.u-psud.fr/recherche/UMR_S_770/UMR_S770-equipe1.htm
- http://hzl.insel.ch/de/einfuehrung/

Laboratoř je součástí akreditovaného pracoviště pro předatestační praktickou výuku v oboru „Zdravotní laborant – Klinická hematologie a transfuzní služba“. Podílíme se dále na výuce v rámci předatestačních kurzů nelékařů „Klinický bioanalytik v hematologii a transfuzním lékařství“ a lékařů ve specializační přípravě k atestaci v oboru hematologie a transfuzní služba. Pořádáme kurzy s výukou specializovaných metod v hemostáze.

Spolupracujeme na vývoji a ověřování nových metodik a reagencií v hemostáze, testujeme kvalitu farmaceutických produktů.

Jsme aktivně zapojeni do **Českého národního hemofilického programu** (http://cnhp.registry.cz/). Z jeho statutu vyplývá, že naše laboratoř odpovídá za vysoce specializovaná vyšetření krvácivých stavů, včetně molekulárně genetických vyšetření. Naše pracoviště spravuje **Národní registr nemocných s vrozenými poruchami koagulace**, který je zaregistrován u ÚOOÚ ČR a je každoročně doplňován specializovanými hematologickými pracovišti o nové pacienty s poruchami hemostázy. Spoluvytváříme mezinárodní databázi pacientů s vrozenou formou TTP (http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01257269). Na základě požadavků akreditace jsme zapojeni do externí kontroly kvality UK NEQAS, ECAT a SEKK (www.uhkt.cz/files/lab_prirucky/105_laborator_pro_poruchy_hemostazy/EHK_1.pdf).

Vybrané konkrétní výsledky v roce 2011

- Členové laboratoře úspěšně splnili v roce 2011 většinu zadaných úkolů. Výsledky práce v rutinní laboratoři vzrostly o 5 % oproti roku 2010, i když proběhla kompletní rekonstrukce laboratoře a přilehlé kanceláře. Vybrané činnosti a výsledky jsou přiloženy:
- LPH v roce 2011 vykázala pro pojišťovnu více než 23 miliónů bodů provedením 88 244 výkonů.
- Provedli jsme 14 prenatálních vyšetření hemofilie.
- Podíleli jsme se na řešení grantu v rámci Operačního programu Praha – Adaptabilita (OPPA) „Komplexní systém zvyšování konkurenceschopnosti výzkumných pracovníků Ústavu hematologie a krevní transfuze“. LPH má v rámci grantu na starost rozvoj jazykové gramotnosti a rozvíjení dovedností v oblasti počítačové gramotnosti a speciálních IT technologií zaměstnanců ÚHKT.
- Spolupracovali jsme na grantu IGA MZCR NT 11 457 prof. T. Seemana, zaměřeného na atypický HUS. Spolu s dr. Marinovem z ÚHKT jsme zavedli metodiku na stanovení exprese MCP(Membrane cofactor protein, CD46)
- Spolupracovali jsme s odd. buněčné fyziologie ÚHKT na testování vlivu hepcidinu na změny hemostázy.
- Spolupracovali jsme s vrchní laborantkou paní Němcovou na tvorbě náplně vzdělávacího programu pro školení zdravotních laborantek a administrativní přípravě akreditace MZd pro praktickou část oboru „Zdravotní laborant – Klinická hematologie a transfuzní služba“ – akreditaci jsme získali.
- Starali jsme se o laborantky na stáži před atestací Klinická hematologie a transfuzní služba a studenty na praktické povinné stáž při studiu VŠCHT.
- Spolupracovali jsme s tranfuzním oddělení ÚVN na testování kvality dárcovské plazmy vzhledem ke stárnutí a různému způsobu přípravy.
- Spolupracovali jsme s Fy VIDIA s.r.o. při vývoji ELISA soupravy na detekci vazby FVIII na von Willebrandův faktor (poster a přednáška na Česko-slovenské konferenci o trombóze a hemostáze, Hradec Králové 19.–21. 5. 2011).
- Spolupracovali jsme s firmou Grifols na validaci setu pro stanovení APC rezistencena novém automatickém koagulometru Q-Grifols (poster na XXIII. Congressu ISTH, Kyoto).
- Účastnili jsme se 6 konferencí – 3× s přednáškou a 4× s prezentací posteru. Získali jsme 1. cenu za poster na XVIII. Česko-slovenské konferenci o trombóze a hemostáze, Hradec Králové 19.–21. 5. 2011.

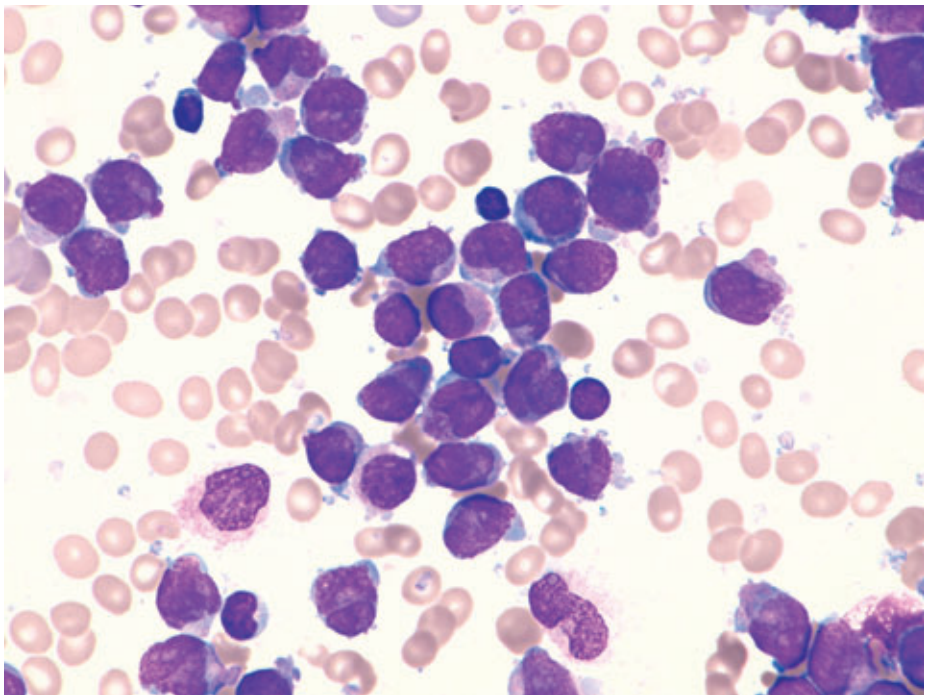
Morfologicko-cytochemická laboratoř

VŠ celkem: **3,25**
Laboranti: **7**

Vedoucí laboratoře:
MUDr. Dana Mikulenková

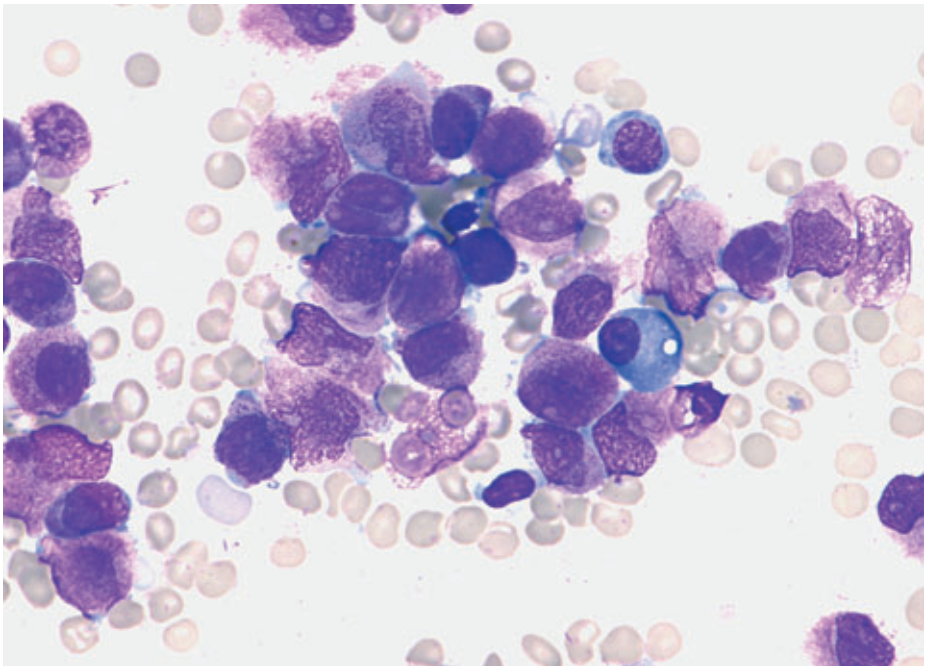
Zástupce vedoucího:
MUDr. Radka Šimečková

Morfologicko-cytochemická laboratoř je vybavena 2 analyzátory krevních obrazů, nátěrovým a barvícím automatem a přístrojem na digitální morfologii. Hlavní 5-populační analyzátor SYSMEX XE-5000 měří a vyhodnocuje i jiné parametry krevního obrazu než běžné analyzátory (absolutní a relativní počet normoblastů, či nezralých granulocytů, nezralé retikulované destičky, atd.). Záložním analyzátorem je XS-800i, který je od stejné firmy a to SYSMEX CZ s.r.o.. Nátěry a barvení jsou prováděny na novém automatu SP-1000i. Na morfologickém hodnocení nátěrů periferní krve se významně podílí přístroj DM 96 CellaVision, který je schopen pomocí digitálního přenosu dat spočítat jednotlivé jaderné populace v nátěru, pomocí digitálních obrázků též zhodnotit erytrocyty a trombocyty.



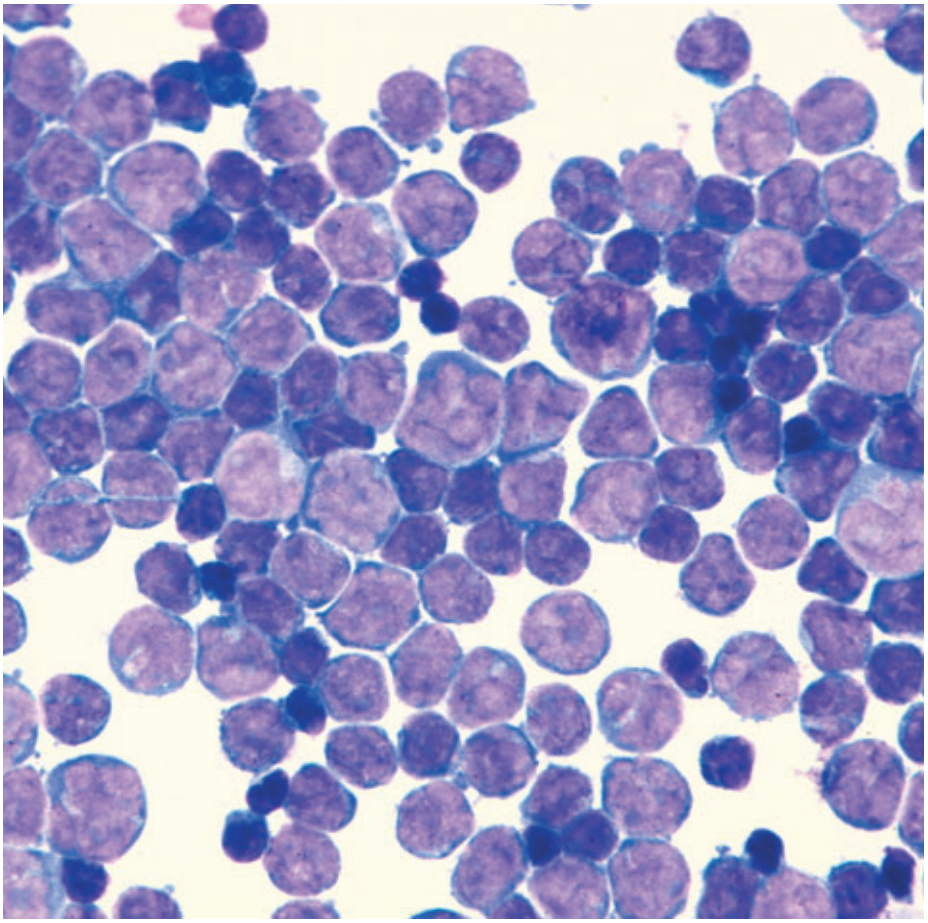
Aspirát kostní dřeně – 1000× zvětšení: Akutní promyelocytární leukémie – mikrogranulární forma.

Laboratoř rutinně v denním provozu vyšetřuje krevní obraz včetně přístrojového rozpočtu leukocytů, sedimentaci erytrocytů, k měření trombocytů v rámci dif. dg. trombocytopenií využívá speciálně upravené odběrové zkumavky (Tromboexact), provádí cytologickou analýzu nátěru periferní krve, aspirátu kostní dřeně, mozkomíšního moku, pleurální tekutiny, ascitické tekutiny, tekutiny z bronchoalveolární laváže. Celkem 13 cytochemických vyšetření umožňuje přesnou morfologickou diagnostiku i monitoraci hematologických onemocnění. Laboratoř v rámci svých kompetencí provádí též konziliární vyšetření aspirátu kostních dření (2. čtení) i ve statimovém provozu.

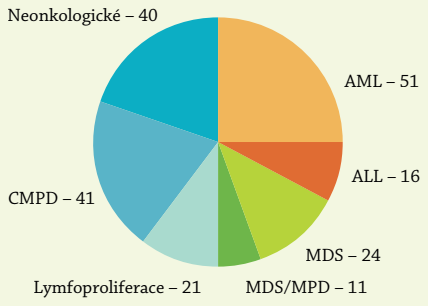


Aspirát kostní dřeně – 1000× zvětšení: Akutní promyelocytární leukémie – hypergranulární forma.

Atestovaní pracovníci laboratoře zajišťují postgraduální výuku morfologie v rámci předatestační přípravy lékařů v oboru „Hematologie a transfuzní služba“ (v loňském roce na našem pracovišti v rámci přípravy na specializovanou atestaci absolvovalo výuku 17 lékařů), i výuku morfologie pro VŠ nelékaře a laboranty, k výuce je využívání nový mikroskop s diskuzním zařízením s možností výuky morfologie pro 9 spolupozorovatelů. Všichni pracovníci se aktivně účastní hematologických konferencí



Cytologické vyšetřená likvoru: B – ALL, Ph pozitivní –extramedulární relaps v CNS.



Nově stanovené diagnózy v rámci morfologického vyšetření.

pořádaných Českou hematologickou společností. Pro klinické lékaře pravidelně prezentujeme v rámci ranních kolektivů zajímavé morfologické případy.

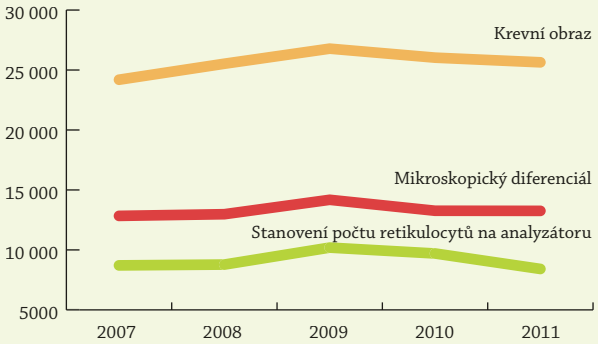
Laboratoř v letošním roce jako vždy úspěšně splnila podmínky externí kontroly kvality v rámci SEKK s.r.o. a to v měření krevního obrazu, v měření absolutního počtu retikulocytů, v mikroskopickém hodnocení nátěru periferní krve, ve fotografickém hodnocení nátěru periferní krve a náteru aspirátu kostní dřeně, v hodnocení sedimentace erytrocytů. Je jednou z referenčních laboratoří SEP (skupina expertních pracovišť) pro mikroskopickou analýzu nátěru periferní krve v rámci SEKK s.r.o.. MUDr. Dana Mikulenková je supervizorem cyklu „Nátěr periferní krve ve fotografii“, „Nátěr aspirátu kostní dřeně ve fotografii“ a „Hodnocení nátěru periferní krve“ v rámci SEKK s.r.o. Laboratoř se též pravidelně zúčastňuje zahraniční externí kontroly kvality pro mikroskopické hodnocení nátěru periferní krve (Referenzinstitut für Bioanalytik).

Dále laboratoř zpracovává histologický materiál (trepanobiopsie) pro histologické vyšetření. As. MUDr. Vít Campr z Ústavu patologie a molekulární medicíny při 2. LF UK ve FN Motol provádí kompletní histologickou diagnostiku z trepanobiopsie kostní dřeně, lymfatické uzliny, sleziny či jiných tkání. Za rok 2010 bylo provedeno 211 histologických vyšetření kostní dřeně a 13 histologických vyšetření jiných tkání (kůže, lymfatické uzliny aj.).

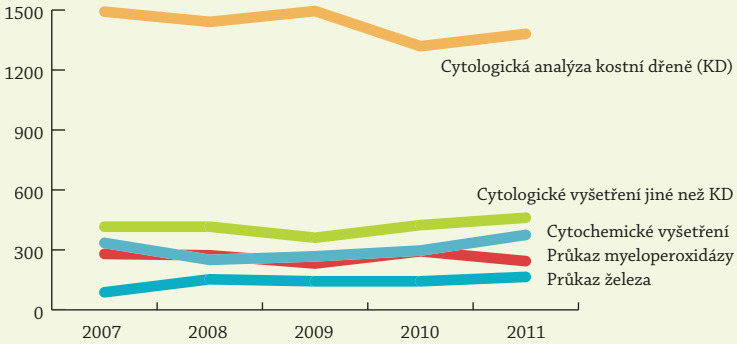
Výsledky v roce 2011:

Seznam a struktura prováděných vyšetření:

- Kompletní krevní obraz vč. stanovení počtu retikulocytů na analyzátoru
- Stanovení počtu trombocytů v prokainu, v citrátu a v Tromboexactu
- Mikroskopická analýza nátěru periferní krve
- Sedimentace erytrocytů
- Cytologická analýza aspirátu kostní dřeně, mozkomíšního moku, pleurální tekutiny apod.
- Cytochemické vyšetření (průkaz myeloperoxidázy vč. eozinofilní formy, α-naftyl butyrát esterázy vč. inhibice NaF, α-naftyl acetát esterázy vč. inhibice NaF, kyselé fosfatázy, tartarát rezistentní kyselé fosfatázy, alkalické fosfatázy, naftol-ASD chloracetátesterázy, vyšetření PAS reakce, barvení sudanovou černí B, průkaz železa, barvení toluidinovou modří, vyš. ORO – olejová červeň O). ●



Krevní obrazy, vyšetření retikulocytů 2007–2011.



Cytologická a cytochemická vyšetření 2007–2011.

Laboratoř PCR diagnostiky leukémií

Lékaři:	**1**
VŠ ostatní:	**3,0**
Laboranti:	**1,6**

Vedoucí laboratoře:
MUDr. Jiří Schwarz, CSc.

Zástupce vedoucího:
Ing. Jana Marková

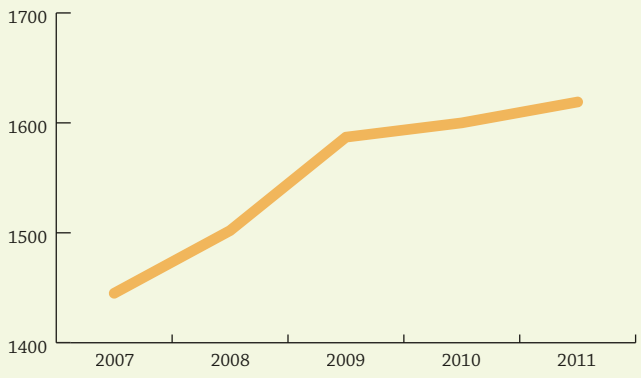
Laboratoř PCR diagnostiky leukémií provádí rutinní molekulární záchyt fuzních genů u akutní myeloidní leukémie (AML), záchyt klonality u lymfoproliferativních onemocnění B i T řady – u chronické lymfatické leukémie (CLL; u té navíc stanovujeme mutační stav IgV_H genů), popř. dalších chronických i akutních lymfoproliferativních onemocnění, a zjišťuje klonální mutace u Ph – myeloproliferativních onemocnění (MPO) – nejčastěji jde o mutaci tyrozinové kinázy $JAK2^{V617F}$. Dále provádí molekulární sledování minimálního reziduálního onemocnění u AML i CLL, a u vybraných případů Ph – MPO. Převaha činnosti laboratoře spočívá v rutinní diagnostice uvedených stavů, většina výkonů je hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Výzkumná činnost je spojená s uvedenými tématy.

Pokud se týká vyšetření AML, laboratoř diagnostikuje dnes již „klasické“ fuzní geny, charakterizující AML s relativně příznivou prognózou: *PML/RARα, AML1/ETO* a *CBFβ/MYH11*. Kromě těchto fuzí, prospektivně vyšetřovaných u každého pacienta s AML, je laboratoř schopna vyšetřit i jakýkoli jiný fuzní gen s přihlédnutím k cytogenetickému nálezu a výsledku fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH). Cytogenetické nálezy nás mohou „navést“ na stopu, kde hledat případnou fuzi na úrovni RNA. Týká se to především nejrůznějších fuzí genu *MLL* s různými zlomovými místy. Laboratoř již diagnostikovala pacienty s fuzními geny *AF6/MLL*, *AF9/MLL*, *AF10/MLL*, *MLL/MSF*, *MLL/ENL* a *MLL/ELL*, vznikajícími při translokacích t(6;11), t(9;11), t(10;11), t(11;17), resp. t(11;19). Molekulární charakterizace konkrétního fuzního genu je následně využívána pro sledování minimálního reziduálního onemocnění (MRO) daného pacienta pomocí kvantitativního RT-PCR v reálném čase (RQ-PCR). Jako pozitivní kontrolu při každém vyšetření užíváme plazmid se zaklonovaným fuzním genem, který je předmětem vyšetření.

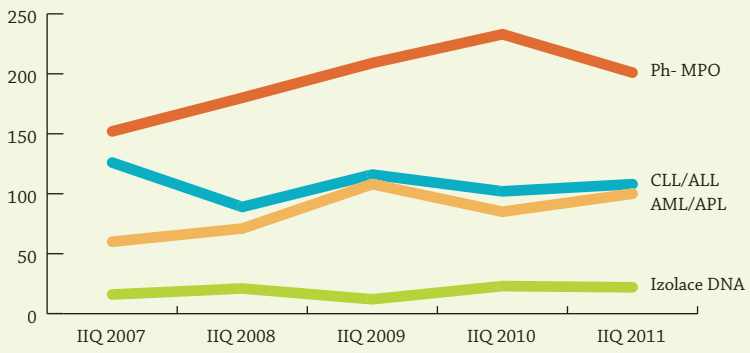
Akutní promyelocytární leukémie (APL) jsou významnou podskupinou AML především tím, že představují naprosto urgentní stav, který je nutné co nejrychleji přesně diagnostikovat a zahájit specifickou léčbu. Nejčastější fuzní gen u APL, *PML/RARα*, je pro nás samozřejmou součástí diagnostického panelu pro AML. V případě suspekce na APL jsme schopni vyšetřit tuto fuzi do 6 hodin od obdržení vzorku kostní dřeně nebo krve. Laboratoř má možnost vyšetřit i další fuzní geny, které se mohou (extrémně vzácně) vyskytnout u atypických forem akutní promyelocytární leukémie APL, které nenesou běžně vyšetřovaný fuzní gen *PML/RARα*, ale mohou mít fuzi *PLZF/RARα*, *NPM/RARα*, *NuMA/RARα*, *FIP1L1/RARα* nebo *PRKAR1A/RARα*.

U všech pacientů s *de novo* AML a APL je na laboratoři vyšetřována také přítomnost interní tandemové duplikace genu *FLT3*, jakož i jeho bodová mutace v kodonu D835. V roce 2011 byla zavedena rutinní detekce mutace genu *DNMT3A* pomocí sekvenace u pacientů s AML s cytogeneticky intermediární prognózou. Všechny zmíněné mutace obecně znamenají pro své nositele horší prognózu. U pacientů s CBF-AML (tj. s fuzními geny *AML1/ETO* a *CBFβ/MYH11*) vyšetřujeme pomocí sekvenace také mutace v genu *C-KIT*, z nichž prognosticky je nejnepříznivější mutace $C\text{-}KIT^{D816}$. S naší laboratoří spolupracuje také laboratoř ing. Fuchse z Úseku molekulární genetiky ÚHKT. Jeho laboratoř provádí další cenná molekulární stanovení s prognostickým významem, např. mutace genů *NPM1*, *CEBPA*, parciální tandemové duplikace genu *MLL*, kvantitativní stanovení genu *ERG* apod. Na laboratořích RNDr. C. Haškovce a Mgr. J. Poláka je stanovována i kvantitativní exprese genu *WT1*, která má také jistý prognostický význam, navíc však je tento gen nejdůležitějším a nejuniverzálnějším cílem sledování MRO u pacientů s AML, včetně APL.

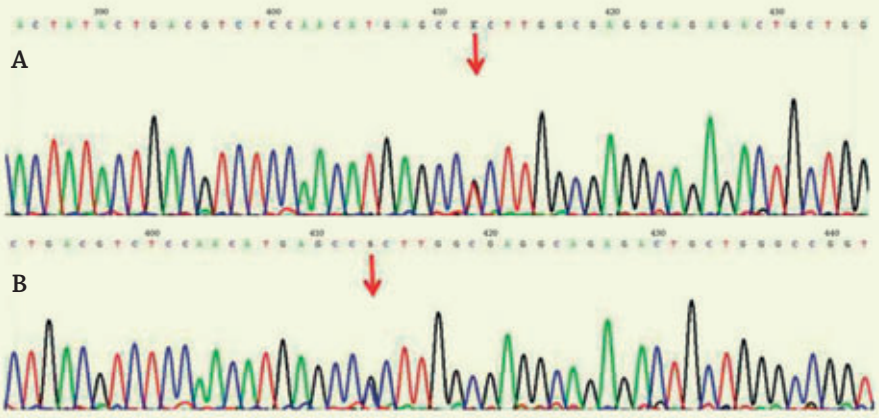
Pokud se týká programu CLL, laboratoř běžně vyšetřuje klonální přestavbu IgV_H genů a jejich mutační stav podle naší originální metodiky (S. Peková *et al.*, Mol. Diag. 2005). Pro výzkumné účely byla v roce 2008 zavedena



Celkový počet vzorků (2007–2011).



Struktura jednotlivých typů vyšetření (dle diagnózy) za druhá pololetí 2007–2011.



Sekvenční analýza genu DNMT3A: příklady missense mutací v kodonu ARG882: A – ARG882His, B – Arg882Pro.

ve spolupráci s FN Brno (doc. J. Šmardová a RNDr. M. Trbušek) metodika vyšetření FASAY, tedy funkční aktivity genu *TP53*, klíčového regulátoru proliferace, diferenciace a apoptózy buněk. Lokus *TP53* je u CLL často deletován (v rámci delece 17p) a zbylá alela *TP53* může být zároveň mutována, což ovlivní základní zmíněné biologické charakteristiky leukemického klonu při CLL. U T-buněčných lymfoproliferativních onemocnění stanovujeme klonální molekulární přestavby T-buněčného receptoru (*TcR*).

V programu Ph – MPO laboratoř běžně stanovuje mutaci *JAK2*^{V617F} pomocí námi již dříve publikované metodiky (J. Marková *et al.*, Leuk. Lymphoma 2007), spočívající v RQ-PCR s LNA modifikovanými sondami. U vybraných pacientů lze vyšetřit i alternativní mutaci *JAK2* genu v exonu 12 (pomocí tzv. wild-type blocking PCR). Dále byla zavedena i podobná metoda RQPCR s LNA modifikovanými sondami pro detekci u MPO vzácnějších mutací genu trombopoetinového receptoru *MPL*$^{W515K/L}$. Koncem roku 2011 jsme začali rovněž vyšetřovat mutace genu *ASXL1*. U mastocytózy stanovujeme mutace genu *CKIT*^{D816} (viz výše), u pacientů s chronickou eosinofilní leukémií (CEL) či hypereosinofilním syndromem (HES) též fuzní gen *FIP1L1/PDGFRα*. Jsme schopni pátrat po jakékoli fuzi genů *PDGFRα*, *PDGFRβ*, event. *FGFR*, je-li na ně suspekce na základě předchozího FISH vyšetření. U pacientů po transplantaci pro myelofibrózu vyšetřujeme kvantitativně přítomnost mutací *JAK2*^{V617F}, nebo *MPL*$^{W515K/L}$. Při charakterizaci pacientů s polyglobulií bez mutace genu *JAK2* jsme schopni vyšetřovat mutace genů *HIF-2α*, *PHD2*, *VHL* a genu erytropoetinového receptoru – vše pomocí sekvenace.

Rutinní činnost

V roce 2011 bylo dodáno na naši laboratoř rekordních 1619 vzorků k molekulárnímu vyšetření z periferní krve nebo z kostní dřeně (v roce 2009 to bylo 1600 vzorků, jedná se tedy o nárůst 1,2 % – viz graf Celkový počet vzorků). Tempo nárůstu se v letech 2010–2011 výrazně zpomalilo, což patrně souvisí s ekonomickou krizí a šetřením ve zdravotnických zařízeních. K vyšetření dostáváme vzorky pacientů léčených v ÚHKT (41,1 % v roce 2011) i na jiných pracovištích (58,9 %). Kontinuálně se mění struktura námi prováděných vyšetření – viz graf Struktura jednotlivých typů vyšetření. Trvale roste především počet vyšetření u pacientů se suspektním MPO. Laboratoř získala v roce 2009 akreditaci ČIA (akreditovanou metodou je vyšetření mutace V617F genu *JAK2*).

Vědecko-výzkumná činnost a publikace

Pracovníci laboratoře jsou autory jednoho článku v impactovaném a jednoho článku v neimpactovaném časopise, spoluautory dvou článků v impactovaných časopisech a jednoho článku v českém písemnictví, prvními autory tří abstrakt z mezinárodních sjezdů a spoluautory řady dalších. Laboratoř se podílí na výzkumném záměru ÚHKT, dotovaném MZ ČR, z těchto prostředků je také hrazen vývoj nových metodik. Pracovníci laboratoře jsou spoluřešiteli několika grantů IGA MZ ČR. Podílí se i na pre- a postgraduální výuce.

Seznam a struktura prováděných vyšetření

AML, APL – vyšetření fuzních genů – záchyt i reziduální onemocnění** z kostní dřeně*

Vyšetřované geny: *PML/RARα*, *AML1/ETO*, *CBFβ/MYH11*, event. jakýkoli jiný fuzní gen u AML a APL; *FLT3/ITD*, mutace *FLT3*^{D835}, *DNMT3A* a *C-KIT*

** Pozn. 1: Jen při nouzi o materiál ze dřeně možno provést z periferie, ale jen za cenu problematického hodnocení reziduálního onemocnění.

* Pozn. 2: Reziduální onemocnění stanovujeme po dosažení kompletní remise vyšetřením fuzních genů po indukci a každé konsolidaci, a dále v dalších dvou letech za předpokladu molekulární remise á 3 měs., později á 1 rok (v kratších intervalech nutno vyšetřovat pacienty, kteří nedosáhli molekulární remise – lze navíc vyšetřovat také expresi genu WT1 z periferní krve na Odd. molekulární genetiky ÚHKT – RNDr. Haškovec, Mgr. Polák). Nutno upozornit, že mutace genu FLT3 nejsou spolehlivým cílem pro sledování MRO.

CLL a jiné lymfoproliferace – záchyt i reziduální onemocnění* z periferní krve

Běžně vyšetřované geny: *IgVH* a *TcR* geny – určení jejich klonality. V případě záchytu klonální přestavby *IgVH* genu zjišťujeme jeho mutační stav – toto vyšetření má smysl pouze u CLL a lymfomu z plášťových buněk.

Je možno provést funkční analýzu genu *TP53* (kódujícího protein p53) pomocí FASAY eseje.

* Pozn.: Vyšetření reziduálního onemocnění má smysl jen u pacientů léčených s kurativním záměrem, u nichž bylo docíleno kompletní nebo velmi dobré parciální remise, a dále u transplantovaných pacientů. Provádíme jej pomocí RQ-PCR a primerů specifických pro pacienta (resp. pro jednu nebo více z jeho klonálně přestavěných alel). Jako kontrolu užíváme zaklonovanou část Ig genu pacienta. Metodika je náročná na práci, proto každou indikaci sledování nutno domluvit s vedoucím laboratoře.

Ph – myeloproliferace – záchyt i reziduální onemocnění z periferní krve

Běžně vyšetřované geny: JAK2V617F, alternativní mutace genu JAK2 v exonu 12, mutace MPLW515K/L, vyšetření mutace C-KIT a fuze FIP1L1/PDGFRα.

Po domluvě s vedoucím laboratoře lze provést i vyšetření mutací genu Epo-receptoru a také mutace genů, uplatňujících se v tzv. „oxygen-sensing pathway," tj. *HIF-2α*, *PHD2* a von Hippelova-Lindauova (*VHL*) genu. Lze domluvit i vyšetření na jakoukoli fuzi genů *PDGFRα*, *PDGFRβ* a *FGFR*, a to vždy na podkladě předchozího cytogenetického (FISH) nálezu. Pouze u transplantovaných pacientů má smysl vyšetřovat MRO pomocí RQ-PCR, cílovým genem je obvykle mutovaný *JAK2*, případně *MPL* gen. ●

Laboratoř průtokové cytometrie

VŠ lékař: 1
VŠ nelékař: 2
Laboranti: 3

Vedoucí laboratoře:
MUDr. Iuri Marinov, CSc.

Zástupce vedoucího:
Mgr. Vlasta Tkáčová

Laboratoř průtokové cytometrie je specializovaná laboratoř s diagnostickou, výzkumnou a výukovou činností zaměřenou na hematoonkologiii, nenádorovou, transfuzní a transplantační hematologii.

Přístrojové vybavení:

- průtokový cytometr FACSCalibur, BD Biosciences
- průtokový cytometr FACSCanto, BD Biosciences
- průtokový cytometr/sorter FACSAria III, BD Biosciences

Metodické, metodologické podklady a připravenost

Laboratorní postupy jsou zavedené v souladu s konsensuálním doporučením European Leukemia Net (ELN), International Clinical Cytometry Society (ICCS), European Society of Clinical Cell Analysis (ESCCA) a akreditované dle normy ČSN EN ISO 15189.

Seznam prováděných vyšetření

Hematoonkologie:

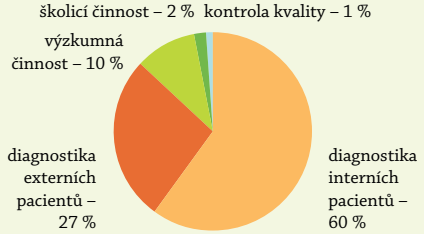
- Diagnostika, klasifikace, follow-up akutních leukémií (BCP-ALL, TCP-ALL, AML, MPAL), detekce a monitorování minimální reziduální nemoci (MRN) po chemoterapii/ transplantaci
- Diagnostika, klasifikace, follow-up lymfoproliferací, detekce minimální reziduální nemoci (MRN) po chemoterapii/ transplantaci
- Diagnostika a klasifikace myelodysplastických a myeloproliferativních syndromů

Nenádorová hematologie:

- Stanovení PNH klonů a diagnostika paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH)
- Diagnostika vrozených (Glanzmannova trombastenie, Bernardův-Soulierův syndrom, syndrom šedých trombocytů) a získaných (megakaryocytární, amegakaryocytární, imunní, neimunní) poruch krevních destiček
- Imunologické stanovení absolutního počtu krevních destiček průtokovou cytometrií
- Stanovení VASP fosforylace krevních destiček a monitorování terapie inhibitory $P2Y_{12}$ receptoru
- Diagnostika heparinem indukované trombocytopenie (HIT)
- Diagnostika atypického hemolyticko-uremického syndromu (aHUS)

Transplantační hematologie:

- Stanovení retikulovaných krevních destiček
- Stanovení lymfoidních subpopulací při monitorování obnovy imunitního systému po transplantaci
- Stanovení absolutního počtu T lymfocytů při monitorování imunosupresivní terapie



Struktura pracovní náplně.

- Stanovení CD34+ kmenových buněk
- Diagnostika potransplantačních lymfoproliferativních onemocnění
- Kvantitativní stanovení CMV specifických, paměťových T lymfocytů

Výzkumná činnost

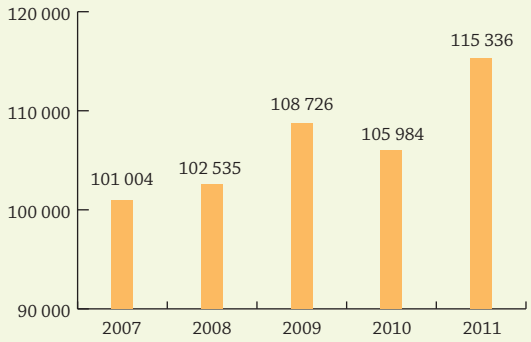
Laboratoř průtokové cytometrie se podílí na řešení některých ústavních grantových projektů.

Školicí činnost

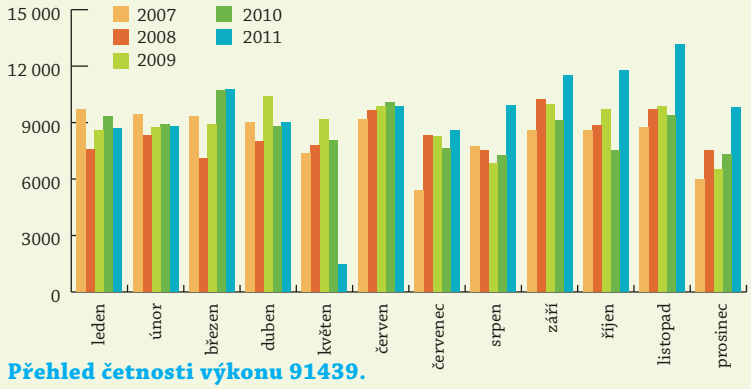
Laboratoř průtokové cytometrie zajišťuje postgraduální a předatestační přednášky a odborné kurzy pro hematology a širokou lékařskou veřejnost.

Kontrola kvality

Laboratoř průtokové cytometrie se pravidelně zúčastňuje národních (SEKK) a mezinárodních (UK NEQAS) cyklů externí kontroly kvality. ●



Přehled výkonů za roční období 2007–2011.



Přehled četnosti výkonu 91439.

Laboratoř diagnostiky anémií

VŠ lékař:	**1**
VŠ nelékař:	**1**
Laboranti:	**3**

Vedoucí laboratoře:
doc. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.

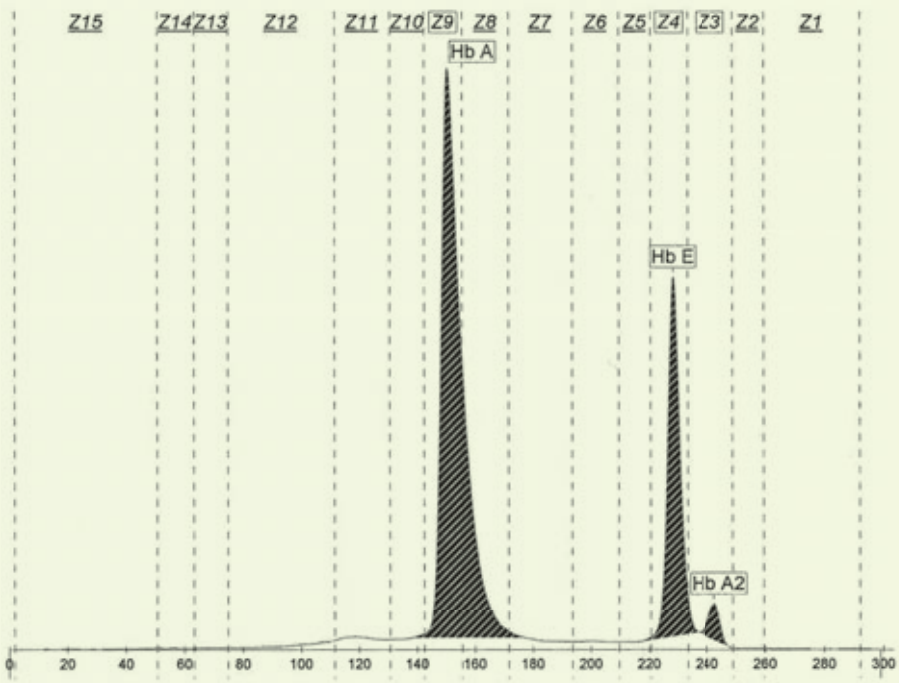
Laboratoř diagnostiky anémií se věnuje diagnostice korpuskulárních hemolytických anémií a některých získaných poruch červené krevní řady.

Seznam a struktura prováděných vyšetření

V roce 2011 laboratoř pokračovala v rutinních diagnostických vyšetřeních u nemocných s vrozenými poruchami červené krevné řady (dědičná sférocytoza, deficit pyruvát kinázy, deficit G-6-PD, alfa a beta thalasemie a další vzácnější hemolytické anémie). Byla zavedena metoda kapilární elektroforesy, jež výrazně zcitlivuje a zpřesnuje diagnostiku abnormálních hemoglobinů a vypracována metoda elektroforesy membránových bílkovin, která je připravována do rutinní diagnostiky vrozených poruch erytrocytární membrány. Laboratoř dále spolupracuje s laboratoří molekulární genetiky Univerzity Palackého v Olomouci při záchytu některých vzácných hemoglobinopatií a s Klinikou dětské hematologie a dětské onkologie FN v Praze-Motole. V roce 2011 byli popsáni další nemocní s některými vzácnějšími formami hemoglobinu (Hb Lepore, Hb Koln, Hb E aj.) a dále jeden nový případ Fanconiho anémie diagnostikované až v dospělém věku a stejně tak případ kongenitální sideroblastické anémie diagnostikovaný u dospělého nemocného. Dále se laboratoř podílela na řešení Výzkumného záměru MZO 00023736 a provádí zpracování a skladování vzorků pro klinické studie nemocných s MDS. ●

PINK test	177
Osmotická resistence	106
Autohemolýza	65
PNH testy	175
Elfo Hb	450
Stanovení HbA2	450
Stanovení HbF	451
Stanovení nestabilního Hb	41
Stanovení abnormálního Hb	448
Stanovení pyruvát kinázy	28
Stanovení G6PD	82
Celkem	2473

Seznam a struktura prováděných vyšetření a počet v roce 2011.



Electrophoresis

Fractions	%	Ref. %	Ref. g/dl
Hb A	70,9		
Hb E	26,6		
Hb A2	2,5		

Laboratoř hemokultivací

VŠ lékař: **1**

Laboranti: **0,9**

Vedoucí laboratoře:
doc. MUDr. Petr Cetkovský, Ph.D., MBA

Zástupce vedoucího:
MUDr. Hana Klamová, CSc.

Laboratoř hemokultivací je specializovaná laboratoř, která provádí vyšetření jak pro všechna oddělení klinického úseku ÚHKT, tak i pro Banku pupečníkové krve (BPK).

Hemokultivační analýza se vzhledem k vyřazení přístroje BacT/Alert z provozu z důvodu neopravitelné poruchy neprováděla. Bylo zahájeno výběrové řízení na zakoupení nového hemokultivačního analyzátoru. HK lahvičky se vzorky krve od pacientů byly zasílány na vyšetření na mikrobiologické pracoviště VFN. Celkem bylo odesláno 2910 kusů lahviček.

V pravidelných intervalech laboratoř sledovala kvalitu ovzduší aeroskopem MAS 100. V roce 2011 byla prováděna kontrola v lůžkových částech klinického úseku, celkem bylo provedeno 78 vyšetření. Tímto vyšetřením lze také zachytit vstup kontaminant z nedostatečně udržované vzduchotechniky do prostředí.

Další činností laboratoře je sledování kvality prostředí, hodnocení povrchů stěn, podlah, nástrojů, nábytku atd. Tato vyšetření byla prováděna v lůžkových částech, na ambulanci a v BPK, celkem bylo provedeno 639 vyšetření.

V rámci sledování systémového indikátoru pro předcházení infekcím sledovala laboratoř vybrané patogenní mikroorganizmy, které byly zachyceny ve 288 vzorcích materiálu od pacientů.

Laboratoř prováděla v pravidelných cyklech kontrolu účinnosti sterilizátoru STERIVAP pomocí bioindikátoru. Bylo provedeno 8 kontrol.

Dokumentační centrum

Počet zaměstnanců (SŠ): 4

Vedoucí centra:
Kateřina Waldmannová

Organizační složení **Dokumentačního centra** tvoří čtyři pracovníci: 1 transplantační koordinátor a 3 datamanažeři.

Dokumentační centrum spolupracuje s českými a zahraničními registry při vyhledávání vhodných dárců kmenových buněk krvetvorby. Zajišťuje a shromažďuje veškeré podklady pro správný výběr vhodného dárce. Na pracovišti se dále sledují a zpracovávají údaje o pacientech, kteří podstoupili transplantaci kmenových buněk krvetvorby, včetně sledování kvality života pacienta před a po transplantaci.

Dokumentační centrum vypracovává hlášení pro registry CIBMTR, ABMT, EBMT a Český registr dárců krvetvorných buněk.

Pořizuje a zpracovává data pro Českou leukemickou skupinu pro život (CELL). Spolupracuje a zpracovává data pro registry pacientů s dg CML, MDS, AML a ostatními hematologickými chorobami.

Datamanažeři pomáhají při organizování a zajišťování správného průběhu klinických studií, které probíhají na klinickém úseku ÚHKT, včetně vedení dokumentace, a při přípravě nových klinických studií.

Transfuziologický úsek

Počet zaměstnanců:	88
Lékaři:	16
VŠ ostatní:	11
Zdravotní sestry:	22
Laboranti:	24
Farmaceutický asistent	2
SŠ ostatní:	4
Ostatní zaměstnanci:	9

Přednosta:
doc. MUDr. Zdenka Gašová, CSc.

Zástupce přednosty:
MUDr. Martin Písačka

Transfuziologický úsek
Zdenka Gašová
Martin Písačka

Transfuzní oddělení
Jana Žlabová
Jana Hrušková

Vrchní sestra:
Jarmila Legnerová

Aferetické oddělení
Zdenka Gašová
Martina Böhmová

Vrchní sestra:
Vlasta Tomečková

Ošetřovatelský úsek
Lucie Vylitová

Oddělení buněčné terapie
Petr Kobylka
Ivan Fales

Banka pupečníkové krve

Komplement laboratoří

NRL pro imunohematologii
Martin Písačka
Hana Tereza Bolcková

Oddělení imunohematologie
Martin Písačka
Hana Tereza Bolcková

HLA serologie
Eva Matějková
Hana Tereza Bolcková

Laboratoř prevence virových nákaz
Eva Hamšíková
Zdenka Gašová

Odběrová laboratoř
Ida Vaňková
Zdenka Gašová

Legenda:

Název útvaru
Vedoucí
Zástupce vedoucího

Na Transfuziologickém úseku působí čtyři spolupracující oddělení:
- Transfuzní oddělení
- Aferetické oddělení
- Oddělení imunohematologie
- Oddělení buněčné terapie

Na pracovištích Úseku se provádějí jak standardní odběry krve tak odběry krevních složek technikou hemaferézy. V roce 2011 bylo provedeno celkem 7437 odběrů a bylo vyrobeno celkem 15 725 všech typů transfuzních přípravků. Na pracovišti se zavedla technika patogen-inaktivace trombocytových koncentrátů. K odběrům krve a krevních složek přišlo 652 prvodárců. Mezi dárci je mnoho nositelů bronzových, stříbrných a zlatých Janského plaket. Dále bylo připraveno 164 štěpů autologních a alogenních kmenových krvetvorných buněk z periferní krve a 39 autologních koncentrátů mononukleárních buněk k dalšímu zpracování.

Transfuzní přípravky se připravují především pro nemocné, kteří se léčí v ÚHKT.
- Připravují se vysoce kvalitní deleukotizované koncentráty erytrocytů, trombocytů, granulocyty a plazma, která se používá jak k transfuzní terapii, tak i pro farmaceutické zpracování.
- Pracovníci zajišťují vyšetřování krevních a tkáňových znaků nesených krevními buňkami, vyšetřují slučitelnost transfuzních přípravků před jejich podáním nemocným a provádějí diagnostiku krevních chorob imunitní povahy.
- V případě potřeby se provádí výběr dárců trombocytů dle HLA a HPA znaků.
- K prevenci potransfuzní GVHD se transfuzní přípravky ozařují ionizujícím zářením.
- Připravují se a zpracovávají štěpy krvetvorných buněk pro autologní a alogenní transplantace, probíhá příprava DLI a provádějí se sběry mononukleárních buněk pro přípravu vakcín na bazi dendritických buněk.
- U nemocných se provádějí aferetické terapeutické výkony jako je výměnná plazmaferéza, deplece leukocytů, erytrocytů a trombocytů, extrakorporální fotochemoterapie a imunoadsorpce IgG. Od r. 2009 jsme jako první pracoviště v ČR zavedli provádění výměnné erytrocytaferézy u nemocných se srpkovitou anémií. V roce 2011 bylo provedeno celkem 660 terapeutických výkonů.

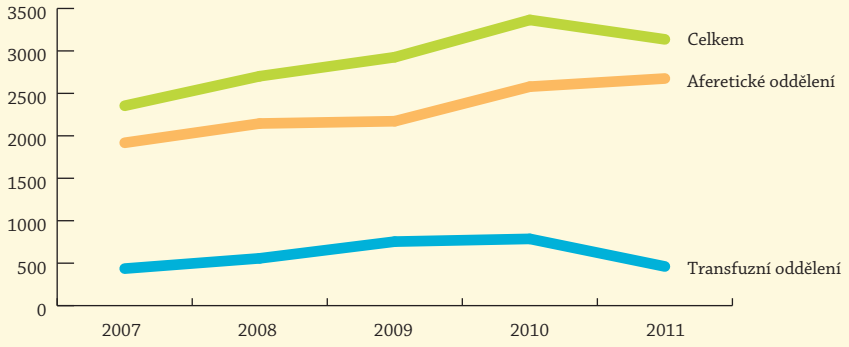
Transfuziologický úsek je správcem Národních registrů transfuzní služby: Registru osob vyřazených z dárcovství a registru dárců vzácných krevních skupin. Dále je na úseku veden i Registr HPA otypovaných dárců.

Na Transfuziologickém úseku působí Národní referenční laboratoř pro imunohematologii a Banka pupečníkové krve České republiky (BPK ČR).

Pracovníci Úseku řeší řadu výzkumných národních i mezinárodních projektů ve spolupráci:
- s mezinárodní skupinou SCARF pro výměnu vzácných erytrocytů a protilátek,
- s International Blood Group Reference Laboratory v Bristolu,
- s laboratořemi navazujícími mezinárodním konsorciem BloodGen,
- s WAA – s mezinárodním registrem pro terapeutické hemaferézy (World Apheresis Association),
- s Českým registrem dárců krvetvorných buněk IKEM,
- s I. a II. interní klinikou a s Neurologickou klinikou VFN a 1. LF UK,
- s 2. LF UK v Praze a s transfuzními odděleními v ČR a na Slovensku.

Pracovníci Úseku se podílejí na zajištění pregraduální a postgraduální výuky imunohematologie a transfuzního lékařství, včetně dárcovských a terapeutických postupů prováděných technikou hemaferézy. Výuka se dále zaměřuje na přípravu štěpů kmenových krvetvorných buněk pro transplantaci a buněčnou terapii.

Výuka probíhá v rámci ÚKEH 1. LF UK a ÚHKT a IPVZ. Pregraduální činnost je zaměřena na výuku studentů IV. až VI. ročníku 1. LF UK v Praze. Pracovníci transfuzních laboratoří Úseku absolvovali úspěšně akreditaci ČIA. Dvě lékařky Transfuziologického úseku úspěšně absolvovaly specializační zkoušku v oboru hematologie a transfuzní lékařství. ●



Produkce trombocytů z aferézy deleukotizovaných ÚHKT (TU/ks).

Transfuzní oddělení

Počet zaměstnanců:	**27**
Lékaři:	**4**
VŠ ostatní:	**1**
Zdravotní sestry:	**14**
Laboranti:	**2**
Ostatní zaměstnanci:	**6**

Vedoucí oddělení:
MUDr. Jana Žlabová

Zástupce vedoucího:
MUDr. Jana Hrušková

Na Transfuzním oddělení se provádějí standardní odběry plné krve a separace trombocytů a plazmy technikou hemaferézy.

V roce 2011 bylo na Transfuzním oddělení provedeno celkem 5276 odběrů plné krve a 391 odběrů trombocytů technikou aferézy. Transfuzní oddělení připravilo 5045 transfuzních jednotek (dále TU) deleukotizovaných erytrocytů, 4560 TU trombocytů připravených z buffy coatu deleukotizovaných, 1133 litrů plazmy k zpracování na krevní deriváty, 63 litrů plazmy pro klinické aplikace, 461 TU deleukotizovaných trombocytů připravených technikou aferézy a 92 TU granulocytů z plné krve.

K odběrům přišlo 652 prvodárců.

	2007	2008	2009	2010	2011
Počet odběrů plné krve	4279	4834	5502	5579	5276
Erytrocyty zbavené buffy coatu resuspendované deleukotizivané (ERD/TU)	3962	4591	5065	5271	5045
Trombocyty z buffy coatu (TB/TU)	3774	4333	4835	5153	4560
Trombocyty z aferézy deleukotizované (TAD/TU)	436	557	754	786	461
Plazma z odběrů PK (P/TU)					4532
Plazma z aferézy (PA/TU)	320	280	340	336	252
Plazma z odběrů PK (P/l)					1133
Plazma z aferézy (PA/l)	80	70	85	84	63
Ozáření transfuzních přípravků*	14 350	12 494	17 800	21 703	9503

Produkce transfuzních přípravků na Transfuzním oddělení (2007–2011).

* ÚHKT provádí ozáření transfuzních přípravků také pro VFN v Praze. (TU = transfuzní jednotka, l = litr)

Pracoviště zavedlo a zvalidovalu metodiku přípravy patogen-inaktivovaných trombocytů a zahájilo spolupráci s mezinárodním hemovigilančním systémem Marvin pro hodnocení bezpečnosti patogen-inaktivovaných přípravků.

Od roku 2009 se připravují směsné deleukotizované koncentráty trombocytů z buffy coatu. Uvedená úprava umožňuje přípravu velké dávky vysoce kvalitních trombocytů a usnadňuje práci ošetřujícímu personálu.

Dárci krve a krevních složek mohou v prostorách pracoviště používat bezplatně internet. Úprava informačního systému umožnila zviditelnění podobenky dárců v průběhu odběru. Tímto krokem se snižuje riziko záměny dárce a zvyšuje se bezpečnost dárcovství.

	2007	2008	2009	2010	2011
Dárci krve (HIV Ag/Ab, HBsAg, HCV Ag/Ab, anti Treponema)	6211	7049	7770	7938	7431
Pacienti					
– HIV Ag/Ab	1480	1605	2289	2441	1596
– HBsAg	1535	1599	2264	2520	1681
– HCV Ag/Ab	1835	1963	2527	2504	1671
– anti Treponema	1493	1592	2160	2109	2035
HBV panel					
– HBsAb	756	734	750	553	611
– HBeAg	478	484	388	108	87
– HBeAb	448	494	389	92	75
– HBcAb	476	515	1250	1577	541

Počty vyšetření prováděných v Laboratoři prevence virových nákaz (2007 až 2011).

V běžném režimu se připravují vysoce kvalitní:

- deleukotizované erytrocytové koncentráty – deleukotizuje se 100 % přípravků,
- trombocyty z buffy coatu – deleukotizuje se 100 % přípravků,
- trombocyty z aferézy deleukotizované – deleukotizuje se 100 % přípravků,
- plazma z plné krve,
- plazma z aferézy.

Plazma z odběrů plné krve se odesílá k průmyslovému zpracování na koncentráty faktorů VIII, IX, albumin, intravenozní imunoglobuliny a antitrombin III. Plazma z aferézy je určená ke klinickému podání a lze ji aplikovat nemocným až po uplynutí karantény po dobu trvání šesti měsíců.

>

Transfuzní přípravky se ozařují ionizujícím zářením (pro prevenci potransfuzní GVHD) nejčastěji pro nemocné z ÚHKT a z VFN v Praze.

Pro speciální situace se připravují:

- kryosupernatantní plazma ochuzená o kryoprotein – „K“ plazma, která se podává nemocným s TTP
- granulocytové koncentráty z plné krve pro terapii neutropenických dětských pacientů z FN Motol
- promyté erytrocytové a trombocytové koncentráty
- patogen inaktivované koncentráty trombocytů
- transfuzní přípravky připravené od CMV negativních dárců krve.

Transfuzní a Aferetické oddělení spolupracují:

- při přípravě trombocytů připravených technikou aferézy. Transfuzní oddělení připravuje trombocyty obvykle v předstihu do „rezervy“
- při fotomodifikaci mononukleárních buněk pomocí 8-methoxypsoralenu a UV-A pro extrakorporální fotochemoterapii

Na Transfuzním oddělení působí:

- Laboratoř prevence virových nákaz, kde se vyšetřují transfuzí přenosné choroby – hepatitida B, hepatitida C, HIV a syphilis
- Odběrová laboratoř.

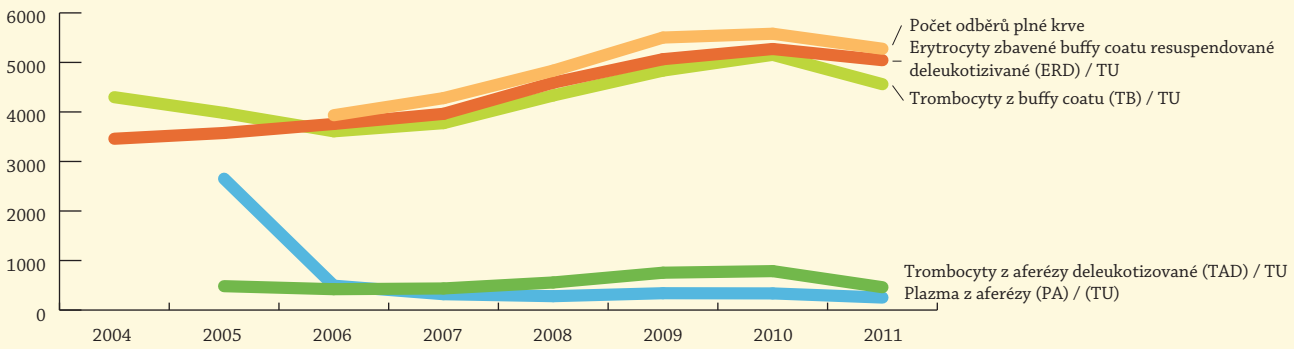
Obě laboratoře úspěšně absolvovaly akreditaci ČIA.

Lékaři Transfuzního oddělení:

- pravidelně vyhodnocují potransfuzní reakce u příjemců transfuzí v ÚHKT.
- zajišťují komunikaci s transfuzními odděleními v ČR při správě Národního registru vyřazených dárců krve.

Transfuzní oddělení spravuje Sklad transfuzních přípravků a Centrální sklad krevních derivátů.

Pracovníci oddělení usilují o zvýšování kvalifikace absolvováním specializačních zkoušek v oboru hematologie a transfuzního lékařství. V roce 2011 úspěšně absolvovala specializaci jedna lékařka Transfuzního oddělení. Dále se pracovníci oddělení podílejí na zajištění pregraduální výukové činnost pro studenty IV. až VI. ročníku 1. LF UK. Praha (ÚKEH, 1. LF UK). Na pracovišti též probíhá postgraduální výuka specialistů v oboru transfuzního lékařství (IPVZ). ●



Produkce transfuzních přípravků na Transfuzním oddělení v letech 2004 až 2011.

Aferetické oddělení

Počet zaměstnanců:	**16**
Lékaři:	**3**
VŠ:	**1**
Zdravotní sestry:	**8**
Laboranti:	**1**
SŠ ostatní:	**1**
Ostatní zaměstnanci:	**2**

Vedoucí oddělení:
doc. MUDr. Zdenka Gašová, CSc.

Zástupce vedoucího:
MUDr. Martina Böhmová

Na Aferetickém oddělení se provádějí dárcovské a terapeutické výkony za pomoci separátorů krevních složek. V posledních letech dochází k zvýšování počtu odběrů trombocytů. Aferetické oddělení vyrobilo v r. 2011 celkem 2675 transfuzních jednotek (dále TU) deleukotizovaných trombocytů. Pracoviště provedlo celkem 660 terapeutických výkonů u 196 pacientů.

Pracoviště spolupracuje s mezinárodním registrem pro terapeutické aferézy WAA (World Apheresis Association) k registraci a vyhodnocení nežádoucích účinků komplikací u terapeutických hemaferéz.

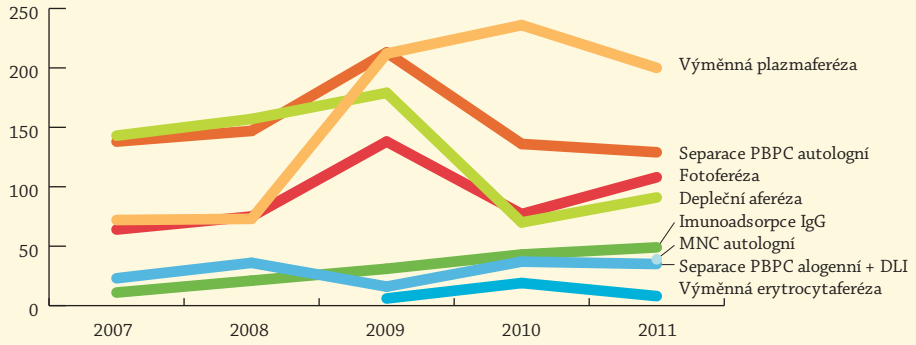
Dárci mají v prostorách pracoviště bezplatný přístup na internet.

	2007	2008	2009	2010	2011
Výměnná plazmaferéza	72	73	212	236	200
Výměnná erytrocytaferéza			6	19	8
Depleční aferéza	143	157	179	70	92
Fotoferéza	64	75	138	77	108
Separace PBPC autologní	138	147	213	136	129
Separace PBPC alogenní	23	36	16	37	28
Imunoadsorpce IgG	11	21	31	43	49
MNC autologní					39
DLI					7
Celkem	451	509	795	618	660

Léčebné výkony na Aferetickém oddělení 2007–2011.

Z dárcovských výkonů se nejčastěji provádějí:

- separace krevních destiček – *trombocytů*. Separace probíhají v tzv. „pohotovostním režimu“ . Dárci jsou zváni v krátkém obvykle jednodenním předstihu pro již předem vybraného pacienta. Ve speciálních situacích lze výběr dárců trombocytů provádět dle HLA a HPA znaků a také dle CMV negativního nálezu. Aferetické oddělení používá informační systém pro výběr dárců kompatibilních s příjemci trombocytů v HLA znacích.
- Trombocyty obsahují velkou dávku účinných krevních destiček. Deleukotizuje se 100 % všech přípravků. Trombocyty se mohou resuspendovat jak v plazmě, tak i v roztoku Intersol, který z větší části nahrazuje standardně používanou plazmu. Touto technikou lze omezit nežádoucí reakce příjemce na plazmatické proteiny v přípravku. Ve speciálních situacích se připravují autologní trombocyty ke kryokonzervaci.
- Na Aferetickém oddělení se také připravují koncentráty *granulocytů* pro nemocné s nedostatkem leukocytů a koncentráty *lymfocytů* pro DLI (Donor Lymphocyte Infusion), které se používají v potransplantační léčbě nemocných.
- Další činnosti jsou separace krvetvorných buněk z periferní krve (*PBPC*) pro alogenní (příbuzenskou a nepříbuzenskou) nebo autologní transplantaci. Aferetické oddělení zavedlo jako první pracoviště v České republice vysoce účinnou velkoobjemovou separační techniku.
  - Aferetické oddělení připravuje štěpy PBPC k transplantaci pro nemocné z ÚHKT, I. interní kliniky VFN a 1. LF UK a pro Český registr dárců krvetvorných buněk.
  - Pracoviště se zabývá dlouhodobým sledováním zdravotního stavu dárců PBPC po mobilizaci a separaci
- U nemocných se provádějí aferetické terapeutické výkony jako je *výměnná plazmaferéza, deplece leukocytů,*



Počty léčebných hemaferéz 2007–2011.

erytrocytů a trombocytů a extrakorporální fotochemoterapie (ECP, fotoferéza). ECP se indikuje v léčbě nemocných s potransplantační reakcí štěpu proti hostiteli (GVHD) a u nemocných s lymfomy z T lymfocytů s kožním postižením (Mycosis fungoides/Sezaryho syndrom). Od r. 2009 se využívá systém Macogenic k ozařování buněk pomocí ultrafialového záření.

- Aferetické oddělení provádí techniku mimotělní *imunoadsorpce*, pomocí které lze velmi účinně odstranit protilátky, inhibitory a imunokomplexy z cirkulace nemocných. Metoda umožňuje eliminaci IgG (pomocí stafylokového proteinu A nebo ovčích protilátek proti lidskému IgG) a je účinná v terapii nemocných s myasthenia gravis, s dilatační kardiomyopatii, s hemofilií A s inhibitorem proti faktoru VIII a u nemocných s refrakterní TTP.
- Od r. 2009 se provádí velmi účinná technika výměnné erytrocytaferézy u nemocných se srpkovitou anémií.
- Na pracovišti proběhla v průběhu let 2010 a 2011 rekonstrukce, při níž došlo k modernizaci a zvětšení prostoru pro dárcovské a léčebné výkony, k navýšení počtu dárcovských a terapeutických přístrojů a k vybudování zázemí pro pracovníky.

Výzkumné projekty:

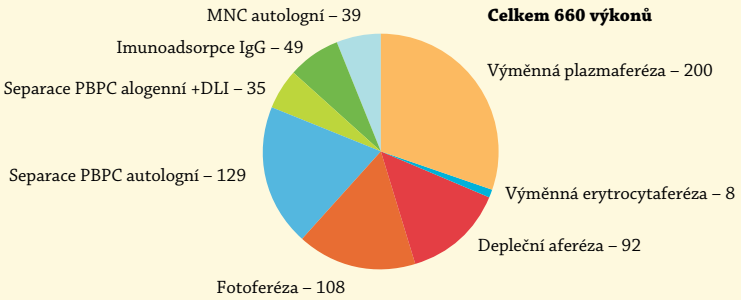
Pracovníci se zabývají řešením výzkumných projektů, které se zaměřují na:

- separační techniky pro přípravu štěpů kmenových krvetvorných buněk (PBPC) pro transplantace
- na bezpečnost mobilizace a separace u dárců PBPC
- na ověření imunomodulačního a klinického efektu extrakorporální fotochemoterapie u nemocných s chronickou GVHD (c-GVHD) a s CTCL (lymfomy z T lymfocytů v kožní lokalizaci)
- na sledování účinnosti techniky extrakorporální imunoadsorpce pomocí stafylokokového proteinu A
- na frekvenci a závažnost nežádoucích reakcí v souvislosti s dárcovskými a terapeutickými hemaferézami.

Aferetické oddělení spolupracuje s Transfuzním oddělením při přípravě trombocytů připravených technikou hemaferézy a při zajištění terapeutického výkonu – extrakorporální fotochemoterapie.

Vzdělávání a výuka:

Pracovníci oddělení mají zájem o zvyšování kvalifikace a podílejí se na zajištění pregraduální a postgraduální výuky transfuzního lékařství, včetně dárcovských a terapeutických hemaferetických postupů, imunohematologie a přípravy štěpů kmenových krvetvorných buněk pro transplantaci (ÚKEH, 1. LF UK, IPVZ). Pregraduální činnost je zaměřena na výuku studentů IV. až VI. ročníku 1. LF UK v Praze.



Počty léčebných hemaferéz v roce 2011.

Pracovníci se podílejí na organizaci národních a mezinárodních konferencí. V roce 2011 organizovali *13. pracovní Dny v transfuzním lékařství* v Praze a podíleli se na organizaci mezinárodního postgraduálního kurzu v terapeutických hemaferézách v Praze. ●

Oddělení imunohematologie

Počet zaměstnanců:	**26**
Lékaři:	**4**
VŠ ostatní:	**4**
Laboranti:	**17**
Ostatní personál:	**1**

Vedoucí oddělení:
MUDr. Martin Písačka

Zástupce vedoucího:
Mgr. Hana Tereza Bolcková

Oddělení imnohematologie má dvě části – rutinní část: imunohematologické oddělení s lokální působností a specializovanou část s národní i mezinárodní působností – Referenční laboratoř pro imunohematologii.

Na oddělení imunohematologie se provádí základní imunohematologické vyšetření dárců krve místního transfuzního oddělení. Je zajišťováno běžné předtransfuzní vyšetření pro pacienty našeho klinického oddělení, event. pro pacienty dětské hematologie ve FN Motol. V rámci co nejbezpečnější transfuze jsou zaváděny nejmodernější postupy. Od roku 2007 se provádí elektronické načítání údajů z krevního vaku (číslo přípravku, krevní skupina, druh přípravku) pomocí čtečky čárového kódu přímo do pracovního protokolu předtransfuzního vyšetření k příslušnému příjemci, tím se eliminuje riziko vzniku chyb při ručním přepisu těchto údajů. V roce 2010 oddělení imunohematologie úspěšně prošlo akreditačním auditem ČIA a získalo akreditaci.

U pacientů s vytvořenými protilátkami je zjišťována jejich specifita, provádí se typizace erytrocytů, event. lymfocytů či trombocytů při zajištění optimálního krevního přípravku pro tyto sensibilizované jedince. Je také objasňována příčina hlášených potransfuzních reakcí.

Je sledován chimerismus erytrocytů po transplantaci kostní dřeně, zejména s ohledem na včasné zachycení změny krevní skupiny příjemce na krevní skupinu dárce – opět pro zajištění správného krevního přípravku pro tyto pacienty.

Na oddělení jsou též vyhledávány, příp. specifikovány destičkové a leukocytární protilátky u nemocných, u kterých se hledá příčina nízkého počtu těchto elementů. Vyšetřují se případy fetomaternálních aloimunních trombocytopenií a vyhledávají se dárci trombocytů pro takto postižené novorozence (event. plody) z místního registru dárců HPA otypovaných (vzácných) trombocytů. Dále se vyšetřují potransfuzní reakce způsobené trombocytárními, granulocytárními a/nebo HLA protilátkami.

U polytransfundovaných refrakterních pacientů se provádí stanovení HLA protilátek ELISA testy s vyšší citlivostí. Na základě identifikace HLA protilátky je pak prováděn výběr kompatibilních transfuzních přípravků dle specifity protilátky, je-li to možné, nebo dle HLA antigenů pacienta a/nebo výsledku crossmatch testu.

Laboratoř provádí serologický průkaz protilátek asociovaných s HIT II. typu a ve spolupráci s Oddělením biochemie zajišťuje též funkční testy HIT II. typu.

Referenční laboratoř pro imunohematologii poskytuje superkonziliární vyšetření komplikovaných případů alo- a autoprotilátek a obtížných a atypických případů stanovování antigenů krevních elementů. Významnou roli v diagnostice hraje stále se rozšiřující použití molekulárně-biologických metod. Dále se Referenční laboratoř podílí na organizování a řízení systému externí kontroly kvality v imunohematologii erytrocytů.

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
vyšetření krevní skupiny							
• pacienti	1072	1902	1774	2052	1994	1982	1517
• dárci	6877	6653	7116	8424	9102	9147	8453
• pupečník	1110	750	582	618	976	882	450
celkem	9059	9305	9472	11 094	12 072	11 966	10 420
vyšetření zkoušky kompatibility							
	8228	8783	9037	10 207	10 245	10 102	8656

Vyšetření související se zajištěním transfuzní terapie.

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
vyšetření protilátek							
	2045	2560	2661	2625	2699	2513	2471
vyšetření erytrocytárního chimerismu							
před a po TKD	744	833	834	561	505	472	540

Erytrocytární imunologie.

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Vyšetření protilátek							
• trombo	2019	1854	2015	1848	2134	2284	1952
• leuko	1350	1299	1377	1527	1530	1575	1343
vyšetření HIT	65	61	88	160	169	186	182

Imunologie trombocytů a leukocytů.

>

Oddělení je zapojeno do výzkumných projektů (Výzkumný záměr ÚHKT, konsorcium navazující na projekt BloodGen).

Zaměstnanci oddělení se podílejí na pregraduální (v rámci ÚKEH) i postgraduální (ILF, NCONZO) výuce v oboru imunohematologie. Zároveň pracují na zvyšování vlastní kvalifikace (účast na školicích akcích, PhD studium), 2 pracovníci oddělení úspěšně složili jazykové zkoušky z angličtiny (CAE, FCE).

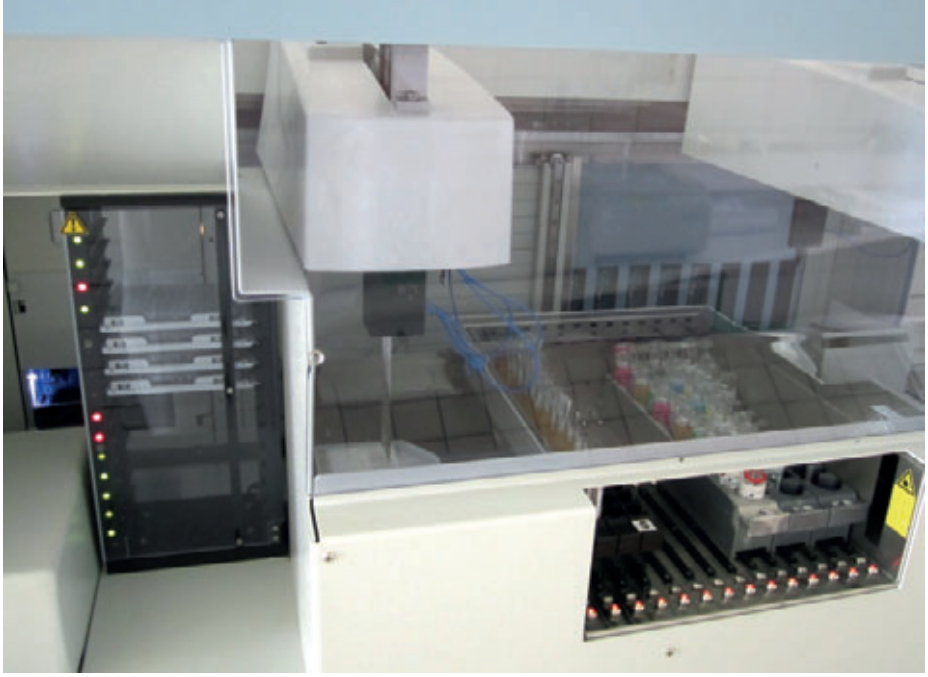
V rámci prevence výskytu TRALI se pokračovalo ve vyšetřování HLA protilátek u dárců, kteří prodělali imunizační podnět – transfuzi, zejména však u žen po těhotenstvích. V roce 2011 bylo vyšetřeno dalších 57 dárců, celkem bylo od roku 2008 vyšetřeno 441 vzorků od 311 dárců. Screning HLA protilátek je prováděn LCT testem i citlivými ELISA technikami. Těmito technikami se u všech potenciálně imunizovaných dárců vyšetřují protilátky anti-HLA I. i II. třídy.

Dárci s pozitivními HLA protilátkami jsou dočasně vyloučeni z dárcovství, hladina jejich HLA protilátek je dále sledována.

V roce 2011 byla provedena retrospektivní analýza 100 polytransfundovaných hematologických pacientů ÚHKT s cílem zjistit u nich míru imunizace alogenními erytrocytovými a HLA antigeny. Pro screening a identifikaci erytrocytových protilátek byl použit NAT test a enzymový test v systému sloupcové aglutinace. Pro detekci HLA protilátek byl použit lymfocytotoxický test (LCT-NIH) a ELISA kity: QuikScreen [GTI] pro detekci HLA protilátek I. třídy (IgG a IgM) a B-Screen [GTI] pro detekci HLA protilátek II. třídy (IgG), pro identifikaci a určení % PRA (panel reactive antibody) HLA I. třídy (IgG) byl použit kit Quik-ID Class I [GTI].

Celkem bylo imunizováno alogenními erytrocytovými a/nebo HLA antigeny 29 % pacientů. Alogenními antigeny erytrocytů bylo imunizováno 11 % pacientů, HLA antigeny bylo imunizováno 23 % pacientů. Míra imunizace se lišila podle pohlaví: HLA antigeny se statisticky významně více imunizovaly ženy než muži (32,6 % versus 14,8 %; p=0,035), erytrocytovými antigeny se imunizovalo více mužů než žen (14,8 % versus 6,5 %), tento rozdíl nebyl statisticky významný.

Výsledky studie imunizace polytransfudovaných pacientů UHKT budou publikovány v časopise Transfuze a hematologie dnes 1/2012.



Výsledky sledování HLA imunizace u dárkyň krve a polytransfundovaných pacientů ÚHKT byly prezentovány na mezinárodních kongresech EFI a ISBT.

Dále jsme i v roce 2011 doplňovali rozsáhlý soubor RhD slabých a variantních antigenů, aby byly získány informace o výskytu jednotlivých typů těchto antigenů v naší populaci.

Pokračovali jsme v prioritním vyšetřování genotypu dárců krve pomocí microarraye BloodChip. V roce 2010 se podařilo modifikovat postup vyšetření tak, aby bylo možné použít hybridizační stanici HS400 a tak provádět všechny kroky testu v ÚHKT. Celkem je touto unikátní technikou vyšetřeno již více než 600 dárců, výsledky byly prezentovány na kongresu ISBT 2011 v Lisabonu. Touto technikou bylo zachyceno několik vzácných HPA 1a – dárců a dále bylo pozorováno několik dosud neznámých RhD genotypů – tyto byly prezentovány na kongresu ISBT 2010 v Berlíně. Dále byl pozorován atypický případ D varianty DFR, který byl prezentován na AABB 2010 v Baltimore. V roce 2011 byly zahájeny přípravy na rozšíření platformy BloodChip na aplikaci na přístroji Luminex.

V roce 2011 byla provedena studie atypických protilátkových nálezu na systému Capture. Bylo zjištěno, že u některých osob jsou prokazovány protilátky, zkříženě reagující s neoantigeny, vznikajícími při procesu přípravy a imobilizace membrán na dno jamek Capture stripů. Výsledky byly prezentovány na kongresu AABB 2011 v San Diegu.

V roce 2012 budeme dále pokračovat v genotypování pomocí microarraye BloodChip a statisticky zpracovávat získaná data a analyzovat případné nové či atypické genotypy. ●

	2010	2011
I. třída	195	323
II. třída	100	171

Vyšetření HLA protilátek ELISA testy.

	2007	2008	2009	2010	2011
Izolace DNA – vzorků:	309	321	130	143	166
PCR-SSP-typizace Rh (DCE/Dw)	123	77	89	113	128
PCR-SSP – typizace ABO/KKD	19	7	17	5	7
PCR-SSP – typizace HPA	14	17	19	27	33

Molekulárně genetická vyšetření na dořešení imunohematologických případů (vyšetření prováděno na odd. biochemie).

	2007	2008	2009	2010	2011
Celkem I. Tř.	279	290	249	200	136
HLA B27	57	90	93	64	60
LCT cross-match	1674	1757	1978	2105	2157
HLA protilátky		2672	2990	2957	2923

HLA I. třídy (serologicky).

Oddělení buněčné terapie

Počet zaměstnanců:	**17**
Lékaři:	**4**
VŠ ostatní:	**3**
Laboranti:	**8**
SŠ ostatní:	**2**

Vedoucí oddělení:
MUDr. Petr Kobylka, CSc.

Zástupce vedoucího:
MUDr. Ivan Fales

Oddělení buněčné terapie zpracovává a vyšetřuje štěpy kostní dřeně, periferní kmenové buňky a separované lymfocyty pro pacienty ÚHKT, Kliniky dětské hematologie a onkologie FN Motol, I. Interní kliniky VFN, případně další pracoviště (Hematologické oddělení FNKV, při speciálních způsobech manipulace se štěpy), zajišťuje transport štěpů ze zahraničí, ve výjimečných případech i do zahraničí, ve spolupráci s Českým registrem dárců kostní dřeně IKEM.

Kromě redukce objemu urychlenou sedimentací či centrifugací, zmrazení a rozmrazení, jsou k dispozici techniky pro CD34+ selekci a T-depleci, CD133+ selekci (CliniMACS), i pro experimentální selekce a deplece (SuperMACS). Stejně tak je oddělení schopno využívat techniky čištění štěpů ex-vivo. Pro alogenní transplantaci oddělení připravuje KD pro kmenové klinické oddělení a pro pracoviště ve FN Motol. Alogenní PBPC pro obě tyto kliniky se připravují buď na separátorech ÚHKT, nebo jsou přiváženy kurýry z mimopražských odběrových center.

Vyhodnocení a expedici transplantačním centrům zabezpečuje odd. zpracování štěpů. Připravené autologní štěpy se používají v ÚHKT, na I. interní klinice VFN, ve FN Motol, případně i na dalších pracovištích (zvlášť u speciálně manipulovaných štěpů).

Pracovníci oddělení buněčné terapie zajišťují expedici, rozmrazení a podání buněk transplantátu u lůžka pacienta.

Oddělení je vedoucím pracovištěm projektu *Banka pupečníkové krve České republiky* (BPK ČR), který je podporován nadačním fondem Kapka naděje. Banka pupečníkové krve se také podílí na aplikovaném výzkumu v oblasti manipulace kmenových buněk získaných z krvetvorné tkáně. Štěpy pupečníkové krve jsou po vyšetření a typizaci pravidelně zařazovány (s půlroční karanténou) do mezinárodního registru dárců BMDW. Manipulace se štěpy krvetvorné tkáně se provádí i mimo pracovní dobu, pro případ odběru i podání o víkendu je udržována telefonická příslužba.

Za uplynulý rok oddělení zpracovalo štěpy od 696 dárců autologního a alogenního typu.

V roce 2011 bylo v rámci projektu ve spádové oblasti laboratoří našeho oddělení odebráno 1003 pupečníkových krví a z toho bylo 201 štěpů zpracováno od nepříbuzenských dárkyň (celkem je v BPK ČR ke konci roku 4357 štěpů) a 12 štěpů příbuzenských. 249 štěpů bylo zařazeno do Českého registru dárců kostní dřeně (celkový počet štěpů PK v registru je 3475). K transplantacím bylo v roce 2011 předáno 7 štěpů do zahraničí.

SIGMA

Výzkumný úsek

Počet zaměstnanců:	140
Lékaři:	7
VŠ ostatní:	87
Laboranti:	29
SŠ ostatní:	9
Ostatní zaměstnanci:	8

Přednosta:
prof. Ing. Jan E. Dyr, DrSc.

Zástupce přednosty:
RNDr. Šárka Němečková, DrSc.

Výzkumný úsek
Jan E. Dyr
Šárka Němečková

NRL pro DNA diagnostiku
Marie Dobrovolná
Radim Brdička

Oddělení HLA analýzy
Marie Dobrovolná
Milena Vraná

Oddělení molekulární genetiky
Marie Dobrovolná
Cedrik Haškovec

Kalibrační centrum
Marie Dobrovolná
Milena Vraná

Komplement laboratoří

Oddělení cytogenetiky
Kyra Michalová
Jana Březinová

Oddělení biochemie
Jan E. Dyr
Jiří Suttnar

Oddělení buněčné fyziologie
Ludmila Doležalová
Daniel Vyoral

Oddělení buněčné biochemie
Kateřina Kuželová
Dana Grebeňová

NRL pro papilomaviry
Ruth Tachezy
Jana Šmahelová

Oddělení experimetnální virologie
Šárka Němečková
Eva Hamšíková

Legenda:

Název útvaru
Vedoucí
Zástupce vedoucího

V ÚHKT pracuje sedm výzkumných oddělení: Oddělení biochemie, Oddělení buněčné biochemie, Oddělení buněčné fyziologie, Oddělení molekulární genetiky, Oddělení analýzy HLA, Oddělení cytogenetiky a Oddělení experimentální virologie.

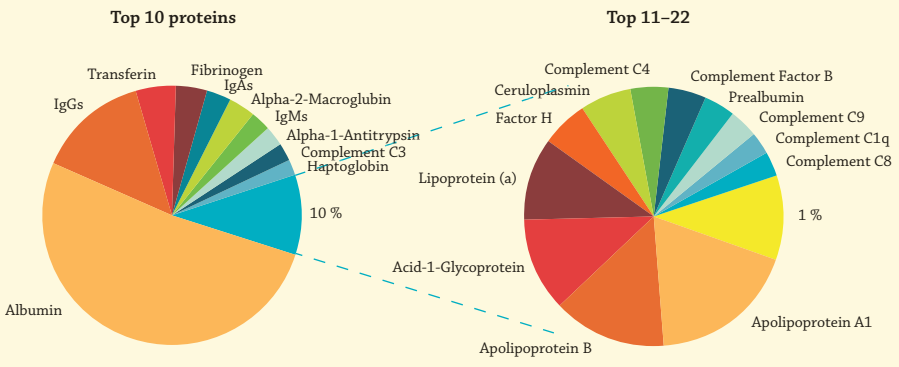
Výzkumný úsek ve spolupráci s klinickým a transfuzním úsekem řeší tato hlavní vědecká témata:

- Studium struktury a funkce krevních destiček a krevních bílkovin účastnících se hemostázy (zástavy krvácení) a trombózy.
- Sledování genové exprese (genomu) u onkohematologických onemocnění.
- Studium proteinové exprese (proteomu) a proteinových interakcí (interaktomu a komplexomu) v leukemických buňkách a jejich změn ve vztahu ke zhoubným nádorovým procesům.
- Vrozené defekty hematopoézy.
- Analýza molekulárních mechanizmů leukemogenéze a možnosti cílené regulace.
- Studium adhesivních struktur a signálních drah regulujících buněčnou adhezivitu k extracelulární matrici a buněčnou migraci krevních buněk.
- Proteomová analýza vlivu zavedených léčiv (imatinib mesylát, dasatinib, saracatinib, SAHA – suberoylanilid hydroxamové kyseliny) na lidské krevní buňky.
- Studium patogeneze myelodysplastického syndromu a chronické myeloidní leukémie
- Studium vstřebávání a zpracování železa v lidském těle.
- Úloha cytokinů v rozvoji nemoci štěpu proti hostiteli po alogenní transplantaci hemopoetických kmenových buněk.
- Výzkum problematiky nádorů indukovaných DNA viry.
- Vývoj imunizačních terapeutických postupů založených na ovlivnění nespecifické imunity a mikroprostředí nádorů.
- Studium nádorových markerů, které jsou asociovány s resistencí vůči imunitním mechanismům a s progresí tumorogenosti.
- Biosenzory s povrchovými plasmony a proteinové čipy pro lékařskou diagnostiku.
- Epidemiologické studie na bázi molekulárně-biologických a sérologických markerů infekce papillomaviry a polyomaviry ve vztahu k nádorovým onemocněním člověka. Studie prevalence těchto markerů ve vztahu k očkování preventivními vakcínami proti HPV a ve vztahu k průběhu imunosuprese po transplantaci hematopoetických kmenových buněk při léčbě leukémie.

Mezi nejvíce ceněné výsledky v poslední době patří zejména:

- Zjištění, že fibrinogen se na cizím povrchu adheruje, v závislosti na své koncentraci, preferenčně ve dvou výrazně odlišných uspořádáních. Z navázaných molekul fibrinogenu katalyzuje trombin současně uvolňování fibrinopeptidů (Fp) A i B a tím spouští přeměnu fibrinogenu na fibrinovou síť. Na fibrin rostoucí na povrchu se váží trombin i fibrinogen. Zjistili jsme, že z vázaného fibrinogenu jsou preferenčně uvolňovány volným trombinem FpB, vázaný trombin pomalu, ale preferenčně odštěpuje fibrinopeptidy A. Přednostní uvolňování FpB má dva zásadní dopady – po jejich odštěpení se odhalí nejen polymerační místo pro fibrin, ale i část molekuly fibrinogenu, která má vysokou afinitu pro řadu buněk v krevním řečišti a v subendotelu a za druhé, samotný FpB působí jako cytokin.
- Objevení 33 nových vrozených dysfibrinogenémií. Kromě nejčastějších poruch v N-koncové části alfa a gama řetězců jsme odhalili i dva případy s mutacemi v coiled-coil regionu molekuly, v části, která rozhoduje o viskoelastických vlastnostech trombu.
- Objasnění molekulární podstaty vzácných fenotypů erytrocytů a některých vrozených poruch erytropoézy, popis principů molekulární podstaty Diamondovy-Blackfanovy anémie (DBA) a navržení cílené léčby pro pacienty.
- Proteomické přístupy v hematologii – hledání zásahových míst v buňkách chronické myeloidní leukémie rezistentních k běžné terapii
- Identifikace dvou hlavních nosičů hepcidinu v lidském séru, popis mechanismu účinku hepcidinu a vývoj spolehlivé a citlivé metody pro stanovení hepcidinu v séru, v moči a jiných tělních tekutinách.
- Ve spolupráci s AV ČR vývoj a příprava proteomických biočipů na optické bázi povrchových plasmonů pracujících v reálném čase.
- Vypracování nových původních diagnostických metod, které přispívají k určení prognózy pacientů s AML, CML a MDS a dalších metod, které stanovují reálné hladiny nových úspěšných protinádorových léčiv (cytostatika Glivec a jeho desmethylovaný aktivní derivát, psoralen – kontrola fotoferézy, antimykotika Itrakonazol a jeho aktivní metabolit – hydroxyitrakonazol) u jednotlivých pacientů.

V nadcházející éře personální medicíny a nanotechnologií se zatím daří udržovat kontakt se světem v rozvoji genomiky, proteomiky i metabolomiky. ●



Proteiny jsou v plasmě (séru) přítomny v koncentračním rozmezí 10 řádů.

Oddělení biochemie

Počet zaměstnanců:	**13**
Lékaři:	**1**
VŠ ostatní:	**11**
Laboranti:	**2**
Studenti	**4**

Vedoucí oddělení:
prof. Ing. Jan E. Dyr, DrSc.

Zástupce vedoucího:
Ing. Jiří Suttnar, CSc.

Oddělení biochemie se zabývá studiem struktury a funkce krevních destiček a krevních bílkovin účastnících se hemostázy (zástavy a regulace krvácení) a trombózy, charakterizací hemokompatibility biomateriálů a genomikou v imunohematologii. Klíčové metodiky a oblasti výzkumu oddělení biochemie jsou proteomika, interaktomika, komplexomika a metabolomika v hemostáze a onkohematologii.

Pomocí metod molekulární biologie a hmotnostní spektrometrie (MS) jsou soustavně sledovány hypofibrinogenemie a vrozené i získané dysfibrinogenemie. U získaných a dědičných mutací fibrinogenu je hledán vztah mezi změněnou strukturou a jeho vlastnostmi. Získané poznatky jsou využívány k posouzení změn fibrinogenu u onkohematologických pacientů a při oxidačním stresu.

Na oddělení se provádí některá speciální DNA diagnostika pro imunohematologii a krevní koagulaci a denaturační vysoce účinná kapalinová chromatografie (DHPLC), která slouží jako skríningová metoda pro vyhledávání mutací v DNA.

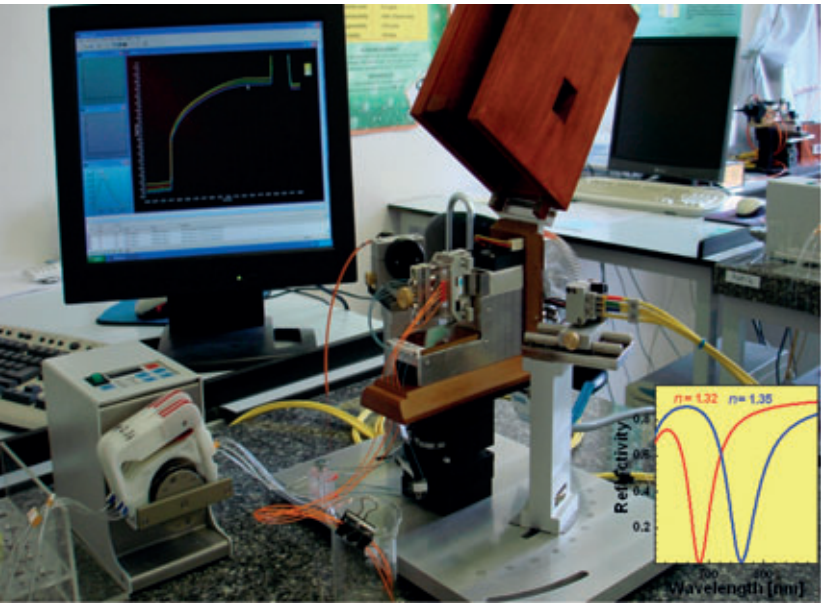
Jsou rozvíjeny proteomické metodiky, zvláště dvourozměrné chromatografické (PF2D) a konstrukce proteinových biočipů s optickou detekcí (založené na resonaci povrchových plasmonů). Probíhá analýza subproteomů bílkovin plasmy a krevních elementů hmotnostní spektrometrií. Hledají se rozdíly v expresi bílkovin a jejich posttranslační modifikace. Cílem je přispívat k objasnění pathogenese onkohematologických onemocnění

Na pracovišti biochemie jsou metodami HPLC za pomoci UV nebo fluorescenční detekce stanovovány itrakonazol, hydroxyitrakonazol, metabolity derivátů tryptofanu (serotonin), marker oxidačního stresu malondialdehyd, deriváty psoralenu používané při fotoferéze a nejnověji je zavedena metoda pro stanoveni léků nové generace při léčbě chronické myeloidní leukémie. Byla vypracována a je akreditována (ČIA) spektrofotometrická metoda stanovení volného hemoglobinu v plasmě.

Řešená problematika v roce 2011

Vývoj proteinových čipů pro diagnostiku myelodysplastického syndromu (MDS) pomocí optické metody resonance povrchového plasmonu (surface plasmon resonance, SPR) uožňující sledovat proteinové interakce v reálném čase.

Čip by měl sloužit jako sensor pro detekci markerů myelodysplastického syndromu s využitím (pato)fyziologických protein-protein interakcí s jejich fyziologickými protějšky (ligandy/receptory). Bílkovinných markerů, jejichž koncentrace v krevní plasmě by mohla charakterizovat jednotlivá stádia onemocnění MDS nebylo v dostupné literatuře popsáno mnoho. Podařilo se vyhledat 7 bílkovin se stoupající plasmatickou koncentrací u MDS (Vascular endothelial growth receptor 1_VEGF-R1, Vascular cell adhesion protein 1_VCAM1, Nucleoside diphosphate kinase A_NM23-H1, Intracellular adhesive molecule_ICAM1, Hemoglobin subuinit beta_HBB, Tumour necrosis factor ligand superfamily member 9_CD137L, T-lymphocyte activation antigen_CD86). Významnou komplikací MDS pacientů, kteří podstupují v rámci léčby časté transfuze, je vysoká koncentrace nevázaného železa v krvi. Byly sledovány produkty oxidační nerovnováhy, ke které v tomto důsledku dochází. Pomocí HPLC s UV detekcí byly stanoveny hladiny malondialdehydu u 86 vzorků MDS pacientů, dále pak hladiny dusitanů a thiolů (homocystein, glutathion, L-glycin, cysteineglycin) na HPLC fluorescenční detekcí a hladiny dusičnanů užitím kapilární elektroforézy.



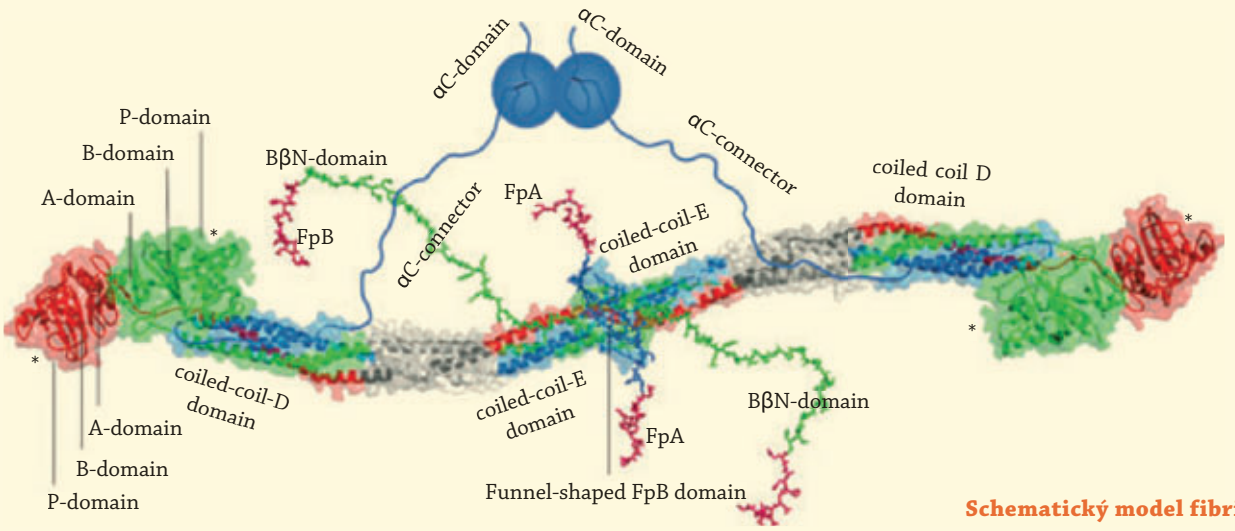
Aparatura zkonstruována ve spolupráci s Ústavem fotoniky a elektroniky AV ČR pro měření proteinových interakcí pomocí metody resonance povrchového plasmonu.

Proteomika aktivovaných krevních destiček

Podařilo se nalézt 190 signifikantně (ANOVA, $p<0,05$) odlišných spotů na dvourozměrné elektroforéze, proteiny 180 spotů byly identifikovány hmotnostní spektrometrií a odpovídaly 144 různým proteinům. Bylo nalezeno pět proteinů v krevních destičkách dosud neidentifikovaných (Protein CDV3 homolog, Protein ETHE1, Protein LZIC, FGFR1 oncogene partner 2, and Guanine nucleotide-binding protein subunit beta-5).

Proteomika plasmy u kardiovaskulárních chorob

Byly porovnány plasmatické proteomy pacientů s kardiovaskulárními chorobami – akutní infarkt myokardu (AIM), nestabilní angina >



Schematický model fibrinogenu.

pectoris (NAP), stabilní angina pectoris (SAP) – s kontrolní skupinou s cílem potenciálního využití změn jako rizikových faktorů.

V souboru 130 pacientů bylo nalezeno 46 signifikantně (ANOVA, p<0,05) odlišných spotů odpovídajících 38 různým proteinům. Porovnáním jednotlivých skupin pacientů s kontrolní skupinou bylo pak nalezeno: 45 lišících se spotů AIM vs. N (38 proteinů), 41 spotů NAP vs. N (23 proteinů) a 8 spotů SAP vs. N (9 proteinů). Byly také nalezeny frakce obsahující apolipoprotein A1 ve všech pacientských skupinách.

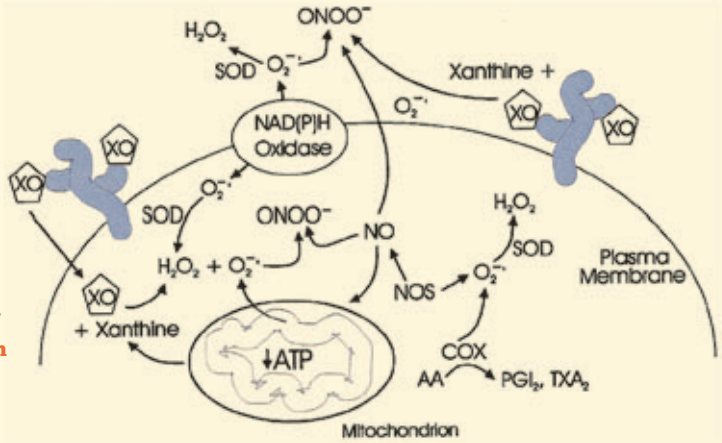
Proteomika plasmy u myelodysplastického syndromu

Byla analyzována podskupina MDS – refrakterní cytopenie s multilineární dysplazií (RCMD). Bylo nalezeno 61 signifikantně (ANOVA, p<0,05) odlišných spotů, proteiny 59 spotů identifikovány a odpovídaly celkem 57 různým proteinům. Byla pozorována fragmentace několika proteinů: complement C4-A (B), ITIH4, endorepellin (LG3).

Charakterizace změn struktury a funkce fibrinogenu

Zatím bylo vyšetřeno 76 vzorků pacientů se suspektní dysfibrinogenemií či hypofibrinogenemií z celé ČR. Funkční a genetické vyšetření odhalilo: 3 případy získané dysfibrinogenemie, 8 rodin s vrozenou hypofibrinogenemií a 25 rodin s vrozenou dysfibrinogenemií.

- Dysfibrinogenemie Aalfa řetězce
  - **Aalfa Arg16Cys** – 2 rodiny, krvácivé projevy, odštěpování fpA
  - **Aalfa Arg16His** – 6 rodin, krvácivé projevy, odštěpování fpA
  - **Aalfa Asn106Asp** – 1 rodina, nepopsaná mutace, DVT, PE
  - **Aalfa Ser314Cys** – 1 rodina, nepopsaná mutace, ovlivnění laterální agregace protofibril
  - **Aalfa Gly13Glu** – 4 rodiny, odštěpování fpA
  - **Aalfa Gly17Val** – 1 rodina, odštěpování fpA
  - **Aalfa Ser361Pro** – 1 rodina, omezení flexibility konektoru alfaC domény, nepopsaná mutace
  - **Aalfa Phe98Ile** – 2 rodiny, spojená s aborty, nepopsaná mutace
  - **A Phe98Ile** – 1 rodina, nepopsaná mutace, hypofibrinogenemie
  - **Kombinovaná mutace Aalfa Ser314Cys a Aalfa Gly13Glu** – jediný známý případ kombinované mutace v ČR
- Dysfibrinogenemie Bbeta řetězce
  - **Bbeta Arg237Ser** – 1 rodina, DVT, nepopsaná mutace
  - **Bbete His67Leu** – 1 rodina, hypofibrinogenemie, nepopsaná mutace
  - **Bbeta Gly414Ser** – 1 rodina, hypofibrinogenemie, porucha sekrece molekul z hepatocytů
  - **Bbeta Asp320His** – 1rodina, hypofibrinogenemie, nepopsaná mutace
  - **Bbeta Asn351Lys** – 1 rodina, hypofibrinogenemie, nepopsaná mutace
- Dysfibrinogenemie gama řetězce
  - **gama Tyr363Asn** – 1 rodina, nepopsaná mutace, DVT, porucha laterální agregace protofibril
  - **gama Gly351Ser** – 1 rodina, nepopsaná mutace, hypofibrinogenemie
  - **gama Tyr262Cys** – 1 rodina, nepopsaná mutace, porucha morfologie fibrinu
  - **gama Arg275His** – 1 rodina, interakce D-D regionů
  - **gama Thr21Ile** – 1 rodina, hypofibrinogenemie, nepopsaná mutace
  - **gama Ser313Gly** – 1 rodina, nepopsaná mutace
- Získané dysfibrinogenemie
  - **Pacient I:** 45letý muž, ALL, léčba pomocí asparaginasy. Vedlejším účinkem léčby může být i snížení syntézy fibrinogenu v hepatocytech. Pacient měl výrazně sníženou hladinu fibrinogenu – 0,74 g/l a prodloužený TT (23,0 s).
  - **Pacient II:** 3letá dívka léčená kvůli eozinofilní kolitidě. U pacientky bylo zjištěno opakovaně velmi prodloužené aPTT, prodloužený TT (nad 2 min) a snížená hladina fibrinogenu (1,90 g/l). Příčina získané dysfibrinogenemie zatím neznámá.
  - **Pacient III:** 72letý muž, MM s produkcí paraproteinu. Pomocí imunoblotu zjištěna specifita paraproteinu proti gama řetězci fbg. Paraprotein bránil správné polymeraci fibrinu, po léčbě normalizace.



Volné radikály v aktivovaných krevních destičkách.

Oddělení buněčné biochemie

Počet zaměstnanců:	**20**
VŠ:	**13**
Laboranti:	**5**
Ostatní personál:	**2**

Vedoucí oddělení:
RNDr. Kateřina Kuželová, Ph.D.

Zástupce vedoucího:
Ing. Dana Grebeňová

Oddělení buněčné biochemie se zabývá výzkumem struktury krevních buněk a jejich chování v souvislosti se vznikem a léčbou hematologických onemocnění. Cílem práce oddělení je porozumět molekulárním příčinám hematologických poruch a objasnit mechanismy působení zavedených i potenciálních terapeutických postupů. V oblasti chronické myeloidní leukémie (CML) se práce soustřeďuje na hledání rizikových markerů onemocnění, a to jak prognosticky rizikových markerů v diagnóze, tak časných markerů pro vznik rezistence k léčbě nebo progrese do akutní fáze. Velká pozornost je rovněž věnována vlivu jednotlivých léčebných metod na funkci normálních krevních buněk, který může být příčinou nežádoucích vedlejších účinků. Studie jsou prováděny na mnoha ustavených buněčných liniích, jakož i na primárních vzorcích pacientů a zdravých dárců. V oddělení jsou zavedeny a běžně používány moderní metody z oblasti biochemie, proteomové analýzy, imunofluorescence a buněčné a molekulární biologie. Díky dotaci z fondů EU bylo vybavení v letošním roce doplněno mj. o zařízení pro digitální snímání chemiluminiscence a fluorescence.

Řešená problematika v roce 2011

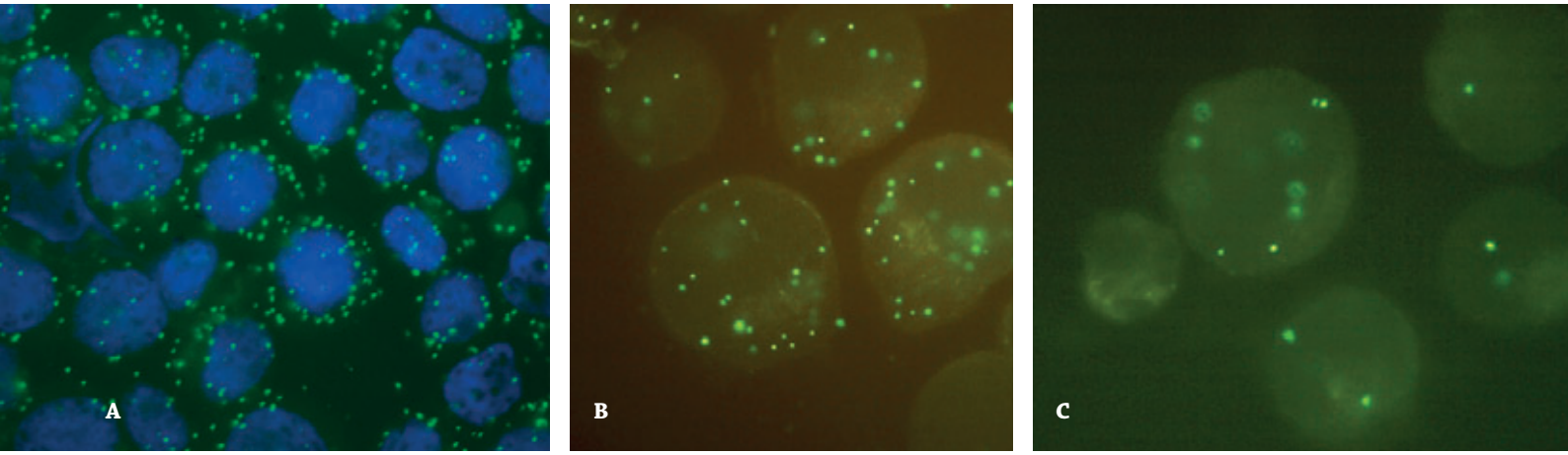
1. Proteomová analýza vlivu léčiva SAHA (suberoylanilid hydroxamové kyseliny) na lidské hematopoietické buňky (projekt s podporou GAČR)
2. Význam heat shock proteinů jako prognostických markerů v CML
3. Sledování citlivosti pacientů s CML na léčbu tyrozinkinázovými inhibitory (TKI)
4. Chování mikroRNA miR-451 ve vztahu k aktivitě BCR-ABL
5. Studium heterogenity CML na úrovni profilů aktivních proteinů – využití v prognóze onemocnění (projekt s podporou IGA MZ ČR)
6. Expresní profil izoforem WT1 v myeloidních leukémiích (studentský projekt s podporou GAUK)
7. Produkce reaktivních kyslíkových radikálů v buňkách ošetřených protinádorovými činidly
8. Studium interakčních partnerů nukleophosminu v procesu apoptózy (projekt s podporou IGA MZ)
9. Dlouhodobá kultivace leukemických buněk a charakterizace buněčných linií od nemocných s leukémií a mnohočetným myelomem
10. Studium buněčné apoptózy a senescence

Získané výsledky v roce 2011

Analýza vlivu inhibitorů histonových deacetyláz na chování proteinů v leukemických buňkách

V rámci pokračujícího projektu jsme analyzovali proteinové změny vyvolané působením léčiva suberoylanilidu hydroxamové kyseliny (SAHA) na leukemické buněčné linie. Pomocí dvourozměrné elektroforézy spojené s identifikací proteinů pomocí hmotnostní spektrometrie jsme odhalili změny v expresi nebo posttranslačních modifikacích proteinů, které jsou potenciálními cíli histonových deacetyláz (HSC70, eIF5A-1, GTP-binding nuclear protein Ran, glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, lactoylglutathione lyase, dUTP nucleotidohydrolase), tvoří s histonovými deacetylázami komplexy (SFPQ) nebo se vážou k histonům (BAF). Pomocí metody western-blot a imunofluorescenční mikroskopie jsme studovali vliv SAHA na chování proteinů, které se účastní regulace buněčného cytoskeletu a adhezivních buněčných struktur. SAHA indukuje zvýšení fosforylace kofilinu, zvýšení expresní hladiny paxillinu, vimentinu, zvýšení acetylace tubulinu a naopak snížení expresní hladiny stathminu. Všechny tyto změny jsou v souladu s pozorovaným zvýšením buněčné adhezivity k fibronektinu, který následkem ošetření buněk SAHA nastává. Rozložení zmíněných proteinů v buňce se vlivem ošetření nemění: fosforylovaný kofilin se soustřeďuje do bodových oblastí převážně v cytoplazmě, stathmin je v cytoplazmě rovnoměrně rozložen. Paxillin je kromě cytoplazmy lokalizován i v části buněčného jádra, zřejmě v jadérku. U vimentinu jsme kromě intermediálních vláken pozorovali jeho výskyt ve strukturách kruhového tvaru, které by mohly odpovídat podozomům. Ty se tvoří ve zralých leukocytech a zajišťují buňkám schopnost pronikat sítí proteinů extracelulární matrice nebo vrstvami endotheliálních buněk. Účinky SAHA byly porovnány s působením jiného inhibitoru histonových deacetyláz, tubastatinu A, který specificky inhibuje HDAC6 a měl by v nízkých koncentracích indukovat acetylaci tubulinu. Zjistili jsme, že tubastatin A (tubA) podobně jako SAHA zvyšuje buněčnou adhezivitu k fibronektinu a ve vyšších koncentracích spouští apoptózu, tyto účinky však překvapivě nastávaly až při použití mikromolárních koncentrací. Podobně zvýšení acetylace tubulinu nastávalo až při těchto koncentracích tubA. Schopnost SAHA i tubA inhibovat aktivitu histonových deacetyláz v buněčném lyzátu odpovídala koncentrační závislosti účinků těchto látek na živé buňky. Ošetření JURL-MK1 buněk tubastatinem A vyvolávalo podobné změny v buněčném proteomu jako ošetření SAHA.

V oddělení buněčné biochemie bylo v letošním roce zavedeno několik nových metod. Pro sledování kinetiky interakce leukemických buněk s fibronektinem jsme využili přístroj založený na měření elektrické mikroimpedance, který se používá pro monitorování adherentních buněčných kultur. Vypracovali jsme protokol, pomocí něhož jsme poté například porovnali časový průběh změn nastávajících po přidání SAHA nebo tubastatinu A k buňkám linie JURL-MK1. Zatímco zvýšení adhezivity vyvolané tubA nastalo téměř okamžitě, po přidání SAHA byla pozorována nejméně 5h prodleva. Kinetika acetylace tubulinu sledovaná pomocí western-blotingu byla přitom pro obě látky rychlá, takže alespoň v případě SAHA nelze zvýšení adhezivity vysvětlit jako přímý následek zvýšené acetylace tubulinu. Další moderní metodou je detekce protein-proteinových interakcí pomocí systému Duolink, který je založen na použití sekundárních protilátek >



Obr. 1: Detekce protein-proteinových interakcí pomocí metody Duolink. Zelený signál se tvoří v místech interagujících proteinových párů. Modře jsou obarvena buněčná jádra. A: Interakce mezi fosforylovaným kofilinem a proteinem 14-3-3 ε v buňkách linie JURL-MK1. B,C: Interakce mezi nukleophosminem a proteinem p53 v buňkách linie CML-T1, kontrolních (B) a ošetřených aktinomycinem D (C).

konjugovaných se specifickými sekvencemi DNA. Pokud jsou označené proteiny ve vzájemné blízkosti, dojde k hybridizaci těchto sekvencí se signálním plazmidem, z něhož je pak přepsán a pomocí PCR reakce namnožen úsek DNA, který posléze hybridizuje s fluorescenčně značenými oligonukleotidy. Na mikroskopickém preparátu se tedy po provedení popsané procedury objeví intenzivní fluorescenční signál v bodech, kde došlo k interakci dvou studovaných proteinů. Tuto metodu jsme použili například na analýzu možné interakce fosforylovaného kofilinu s proteinem 14-3-3 epsilon a potvrdili jsme, že tato v nedávné literatuře zmíněná interakce nastává i v buňkách JURL-MK1 (obr. 1A).

Heat shock proteiny (Hsp) 70 a 90 jako prognostické markery v CML

Heat shock proteiny jsou důležité pro správnou konformaci, stabilitu a aktivitu proteinů. Stabilizací proteinů hrajících roli při transformaci buňky tak mohou Hsp přispívat ke vzniku a rozvoji nádorových onemocnění včetně leukémií. Hladinu Hsp70 a 90 jsme sledovali v 68 vzorcích celkových leukocytů pacientů s CML s různou odpovědí na léčbu TKI. Zjistili jsme, že hladina Hsp70 se mezi pacienty s různou odpovědí na léčbu neliší a tedy nemůže mít prognostický význam pro vývoj onemocnění. Naproti tomu v hladinách Hsp90 byly značné rozdíly mezi pacienty s dobrou a špatnou odpovědí. Protože však sledování kinetiky Hsp90 v průběhu onemocnění u jednotlivých pacientů ukázalo, že hladina Hsp90 je v průběhu onemocnění relativně stabilní, zdá se velmi pravděpodobné, že výška hladiny Hsp90 může být význačným markerem budoucí odpovědi na léčbu TKI. Statistická analýza ukázala, že hladina Hsp90 vyšší než 0,27 statisticky významně předpovídá špatnou odpověď na léčbu (relaps, progrese) a naproti tomu hladina nižší než 0,08 statisticky významně predikuje dobrou odpověď (velká molekulární odpověď-MMR do 18 měsíců) (viz graf 1). Hladina Hsp90 tedy může sloužit jako rizikový faktor u pacientů v diagnóze a umožnit stratifikaci do rizikových skupin. Naše výsledky naznačují, že Hsp90 přispívá k agresivitě onemocnění a špatné odpovědi na léčbu TKI a může být důležitým cílem pro specificky směrovanou léčbu.

Citlivost pacientů na léčbu tyrozinkinázovými inhibitory (TKI)

Citlivost pacientů s CML k léčbě TKI je stanovována testy *in vitro*, kdy po působení TKI na celkové leukocyty pacienta je sledován stupeň inhibice fosforylace Crkl. Metoda byla optimalizována s ohledem na počet buněk v testu, koncentraci jednotlivých inhibitorů a délku inkubace. Jako optimální byly vybrány: koncentrace 4×10^6 leukocytů/mL, současné používání dvou různých koncentrací inhibitorů, inkubační doba 48 h – v této době jsou veškeré měřené změny na úrovni proteinu i RNA dobře hodnotitelné a nedochází ještě k ovlivňování výsledků apoptotickými a nekrotickými změnami. V současné době bylo vyšetřeno a na prognostický význam pro následujících 12 měsíců po analýze vyhodnoceno 33 pacientů: 19 pacientů v diagnóze a 14 pacientů v průběhu léčby, kteří byli z důvodu nedostatečné odpovědi na imatinib převedeni na TKI 2. generace. Ve více než 85 % případů byl potvrzen prediktivní význam testů, a to jak u pacientů v diagnóze, tak v průběhu léčby. Pouze u pacientů s hladinou transkriptu BCR-ABL nižší než 0,1 je tato metoda nepoužitelná vzhledem k velmi nízké úrovni fosforylace Crkl.

miR-451 (microRNA) ve vztahu k aktivitě BCR-ABL

V roce 2011 jsme navázali na úvodní studii exprese miRNA v CML metodou microarrays provedenou v rámci projektu GAČR. V rámci MZOUHKT2005 jsme se zaměřili na molekulu miR-451, jejíž exprese je u CML pacientů nedosahujících cytogenetické remise snížena. *In vitro* testy jsme zjistili, že hladina miR-451 závisí na aktivitě BCR-ABL, a to jak v buňkách leukemických buněčných linií, tak i v celkových leukocytech pacientů. Naše výsledky naznačují existenci zpětné vazby mezi miR-451 a BCR-ABL, která může být velmi důležitá pro udržování leukemického charakteru buněk.

Studium heterogenity chronické myeloidní leukémie na úrovni profilů aktivních proteinů – využití v prognóze onemocnění

Řešení projektu podporovaného IGA MZ ČR bylo zahájeno v červnu 2011. Jeho úkolem je charakterizace profilů aktivních proteinů u pacientů s různým průběhem CML a s různou odpovědí na léčbu s cílem přispět k objasnění příčin heterogenity onemocnění na úrovni výkonných molekul – proteinů. Důraz je kladen na možné terapeutické aplikace – nalezení prognostických markerů, které by přispěly k optimálnímu nastavení léčby u jednotlivých pacientů. Plánovaným výsledkem je vytipování rizikových proteinových profilů a případné navržení prognostické proteinové arraye. O nalezených markerech bude možno uvažovat i jako o nových potenciálních terapeutických cílech. Stěžejní metodou projektu je metoda proteinových arrayí. Byla vybrána a v letošním roce testována protilátková microarray firmy Full Moon Biosystems sledující fosforylaci různých Tyr zbytků u 228 různých proteinů hrajících důležitou roli v normálních i nádorových buněčných procesech.

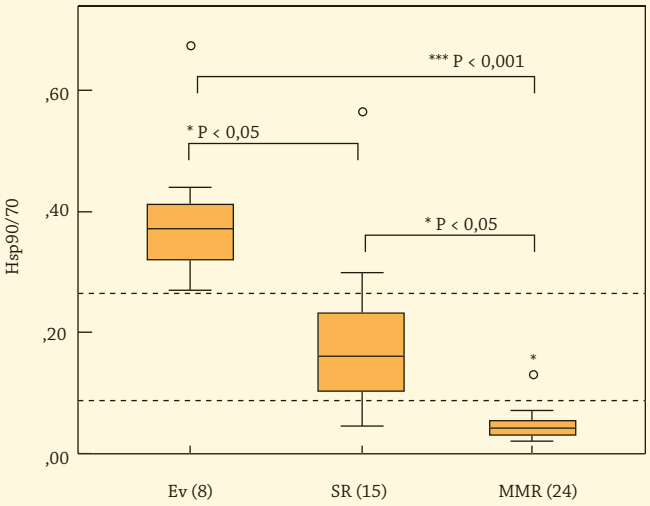
Expresní profil izoforem WT1 v myeloidních leukémiích

Gen Wilmsova tumoru (WT1) kóduje multifunkční protein, který hraje významnou

roli v řadě fyziologických vývojových procesů a také tumorogeneze včetně leukémií. Přestože onkogenní chování WT1 a prognostický význam exprese na úrovni mRNA jsou již dlouho známy, mechanismus působení WT1 zatím jasný není. V současné době je známo více než 36 izoforem WT1, což značně rozšiřuje pole působení proteinu WT1. Dle literatury mohou některé z izoforem ovlivňovat citlivost buněk k apoptóze. My se zaměřujeme na studium WT1 a jeho 4 hlavních izoforem – 5/-KTS, – 5/+KTS, +5/-KTS a +5/+KTS, které vznikají štěpením v oblastech exonu 5 a 9 a také tzv. zkrácené WT1 varianty označované sWT1. V letošním roce jsme na souboru 12 pacientů s CML a 45 s AML potvrdili předběžné výsledky ukazující, že sWT1 je u obou diagnóz exprimována ve velmi nízkých hladinách. V kontextu současné literatury výsledky naznačují souvislost s nezralým leukemickým charakterem buněk. Dále jsme navázali na analýzy exprese čtyř hlavních variant WT1 na úrovni mRNA, které ukázaly, že rozdíly v poměrném zastoupení těchto sestřihových variant mohou souviset s citlivostí pacientů k léčbě, a snažíme se najít vhodný přístup pro detekci a případné stanovení izoforem na proteinové úrovni.

Produkce reaktivních kyslíkových radikálů v buňkách ošetřených protinádorovými činidly

V rámci výzkumu vedlejších účinků protinádorových léčiv byl sledován efekt klasického chemoterapeutika aktinomycinu D (actD), histondeacetylázových inhibitorů butyrátu (BUT) a SAHA (Vorinostat), modifikované báze decitabinu (Dacogen, DAC) a kombinací uvedených léčiv na tvorbu kyslíkových radikálů a viabilitu zdravých dárcovských lymfocytů v porovnání s účinkem na buňky leukemické linie CML-T1. Bylo zjištěno, že zatímco činidla přímo ovlivňující DNA, tedy actD a DAC (při použití v 8μM koncentraci poškozující DNA) nezpůsobují podstatnou změnu koncentrace kyslíkových radikálů (ROS), působením histondeacetylázových inhibitorů BUT nebo SAHA produkce ROS postupně narůstá. Ve zdravých lymfocytech jsou však výsledné hodnoty zatíženy velkou statistickou chybou z jednotlivých měření poukazující na značnou heterogenitu dárcovské populace. Značný rozptyl bez jednoznačného trendu vykazují i hodnoty koncentrací ROS po ošetření lymfocytů kombinací činidel poškozujících DNA s histondeacetylázovými inhibitory, nárůst ROS je patrný až při použití čtyřnásobné koncentrace SAHA (tedy 4μM). Naproti tomu v buňkách leukemické linie CML-T1 byl pozorován zesilující účinek decitabinu na tvorbu kyslíkových radikálů indukovanou působením 1μM SAHA. Kombinace DAC+SAHA rovněž způsobuje v CML-T1 buňkách zvýšení apoptózy projevující se rozsáhlou fragmentací PARP, aktivací kaspázy 3 a snížením viability buněk. V lymfocytech je aktivita kaspázy 3 kombinací 8μM DAC+1μM SAHA ovlivněna jen minimálně, ale srovnatelné snížení viability lymfocytů poukazuje na úskalí případného léčebného využití studované kombinace léčiv. Předmětem dalšího studia bude tedy optimalizace účinku kombinované terapie úpravou koncentrací jednotlivých činidel.



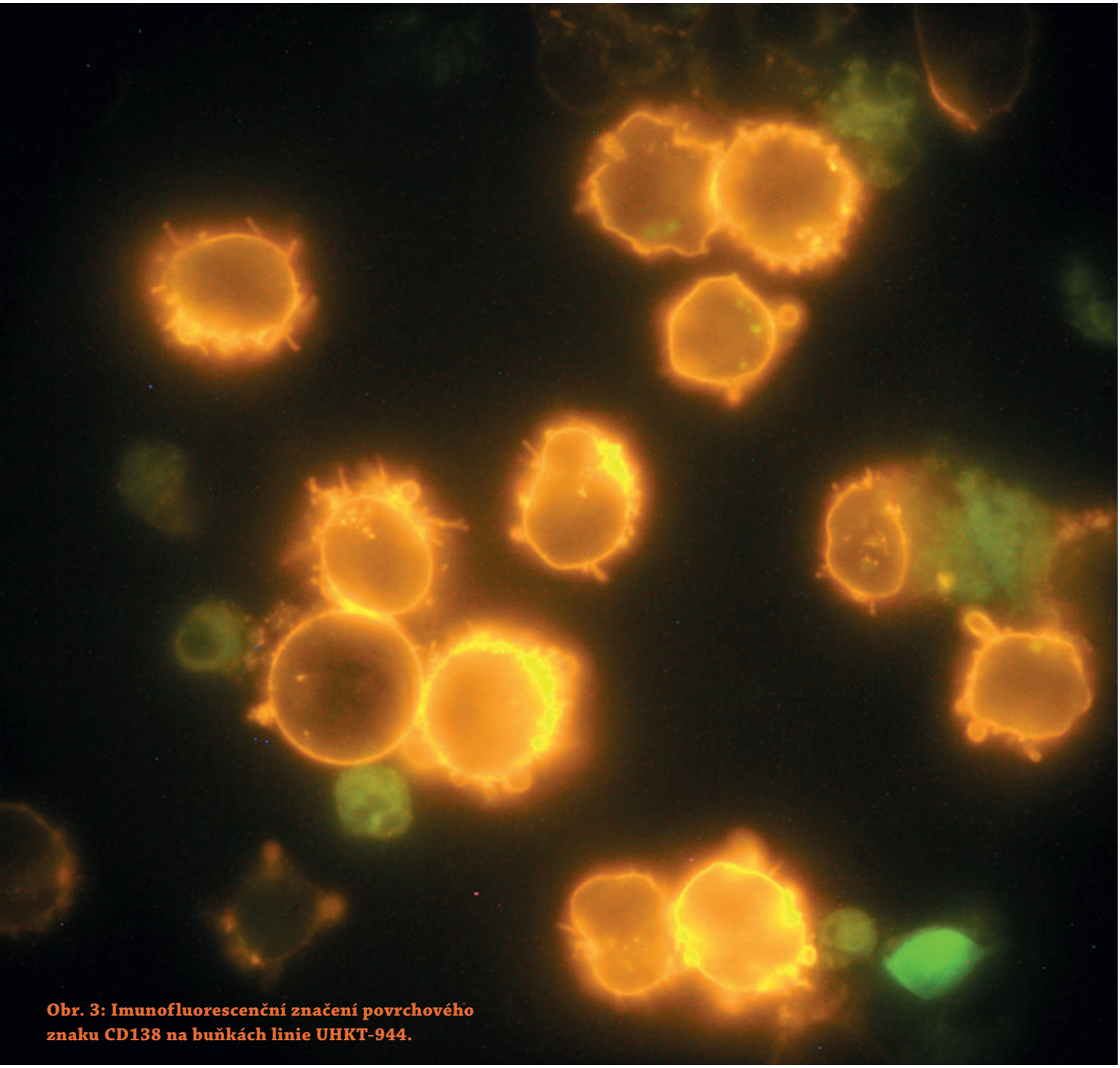
Graf 1: Hladina proteinu HSP90 a její vztah k dalšímu vývoji CML. Pacienti po analýze HSP90 byli dále sledováni 28 měsíců a podle odpovědi na léčbu byli rozděleni do 3 skupin: Ev – pacienti s relapsem, MMR – pacienti, kteří dosáhli velké molekulární odpovědi (MMR, ≤ 0,1% BCR-ABL), SR – pacienti, kteří nedosáhli MMR, ale nezrelabovali.

Studium interakční partnerů nucleophosminu v procesu apoptózy

Jadérkový fosfoprotein nucleophosmin (NPM1) se účastní mnoha regulačních procesů v buňce. Kromě jeho nesporné funkce při stavbě a transportu ribozomálních podjednotek je známa jeho úloha v některých apoptotických drahách, slouží i jako histonový chaperon. Zvýšená exprese NPM1, jeho mutace nebo přítomnost některého fúzního genu s NPM je často průvodním jevem nádorových onemocnění. V intaktních buňkách je NPM1 lokalizován do jadérka, dynamické struktury v jádře, do níž je koncentrována tvorba ribozomů. Po aplikaci aktinomycinu D dochází k relokalizaci nuclephosminu do prostoru nukleoplazmy, kde NPM1 interaguje s mnoha jadernými proteiny. Jedním z jaderných proteinů, jehož exprese výrazně narůstá působením aktinomycinu D, je tumor supresor p53, protein řídící proces programované buněčné smrti (apoptózy) v případě nevratného poškození buněčné DNA. Dysfunkce tohoto procesu obvykle vede k nekontrolovanému růstu buněk a tvorbě nádorového onemocnění, je proto žádoucí porozumět mechanismu, jakým k obnovení apoptotického procesu dochází. Koimunoprecipitační studie prokázaly přítomnost interakce NPM1/p53 v intaktních buňkách a její postupné vymizení v buňkách ošetřených aktinomycinem D. Tento jev byl potvrzen i novou metodou pro studium protein-proteinových interakcí (Duolink, obr.1 B, C).

Dlouhodobá kultivace leukemických buněk a charakterizace buněčných linií od nemocných s leukémií a s mnohočetným myelomem

V imunologické laboratoři bylo za účelem ustavení lidských modelových buněčných linií vhodných ke studiu hematopoetických malignit kultivováno v roce 2011 celkem 84 vzorků kostní dřeně (KD) pacientů s mnohočetným myelomem nebo plasmocelulární leukémií, 11 vzorků nemocných s akutní myeloidní leukémií (AML) a 1 vzorek CML v blastické fázi. Do současné doby (2000–2011) bylo založeno celkem 1089 kultur pacientů s hematologickými malignitami léčenými v ÚHKT nebo na 1. interní klinice Všeobecné fakultní nemocnice UK (případy MM). Po separaci na Ficolu byly >



Obr. 3: Imunofluorescenční značení povrchového znaku CD138 na buňkách linie UHKT-944.

dlouhodobě kultivovány převážně mononukleární buňky obsahující leukemické kmenové a progenitorové buňky nemocných.

V roce 2010 se podařilo ustavit 2 permanentní buněčné linie s charakterem plasmatických buněk od pacientky s myelomem (UHKT-893) a z buněk pacienta s plasmocelulární leukémií (UHKT-944) (obr. 3). Tyto linie jsou sice závislé na přítomnosti interleukinu-6 (IL-6) v kultivačním médiu, avšak od obou linií byly získány sublinie na IL-6 nezávislé. Během roku 2011 probíhala jejich podrobná buněčná, imunologická, cytogenetická a molekulární charakterizace. Opakovaně byla též prováděna jejich imunofenotypová charakterizace na základě exprese povrchových CD molekul buněčných receptorů a přítomnosti jednotlivých imunoglobulinů pomocí imunofluorescence a průtokové cytometrie.

Studium buněčné apoptózy a senescence

Indukce buněčné senescence by mohlo být potenciálně využito jako tumor supresorového mechanizmu i u hematopoetických buněk v případech, kdy dojde k poškození DNA a signálních drah vedoucích k apoptóze. K navození apoptózy a senescence myelomových buněčných linií bylo použito látek, které modulují expresi proliferačních a diferenciačních genů leukemických buněk – kyseliny valproové a SAHA. Byl studován vliv mikroprostředí kostní dřeně na proliferaci buněk linie UHKT-893 a UHKT-944 v přítomnosti SAHA a kyseliny valproové. Z předběžných výsledků vyplývá, že přítomnost extracelulární matrix významně neovlivňuje proliferaci buněk. Naopak vrstva stromálních buněk je schopna do určité míry ochránit buňky před působením těchto induktorů. SAHA a kyselina valproová jsou schopny indukovat programovou buněčnou smrt u obou linií, což bylo potvrzeno měřením aktivity kaspázy 3 a pomocí anexinového testu. Zabývali jsme se také vlivem těchto induktorů na signální dráhu IL-6 u obou nově ustavených myelomových linií.

Na základě výsledků předešlých projektů přípravy a charakterizace monoklonálních protilátek proti leukemickým a hematopoetickým buňkám hybridomovou technologií byla poskytnuta další licence na přípravu a výzkumné i diagnostické využití protilátky proti povrchové molekule hematopoetických kmenových a progenitorových buněk CD34. Jedná se o hybridomový klon 4H11 připravený dříve v imunologické laboratoři oddělení a licencovaný několika tuzemským i zahraničním firmám, v tomto případě čínské firmě Quantobio v ČLR. ●

Oddělení molekulární genetiky

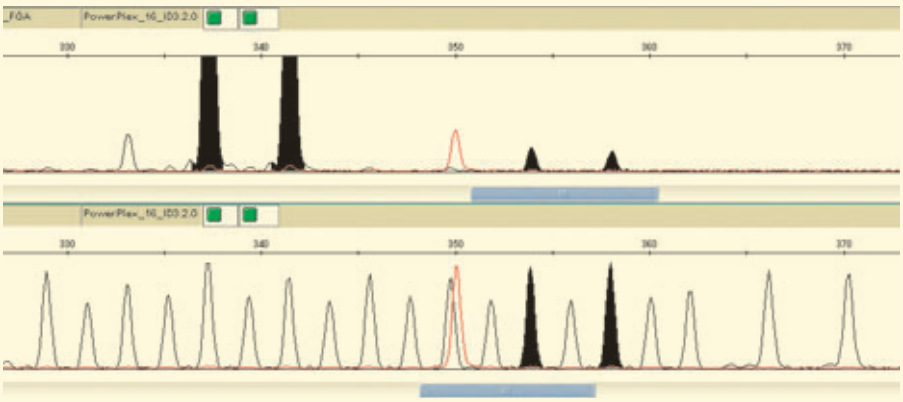
Počet zaměstnanců:	**40**
Lékaři:	**2**
VŠ odborní pracovníci:	**25**
Laboranti:	**13**

Vedoucí oddělení:
RNDr. Marie Dobrovolná

Zástupce vedoucího:
RNDr. Cedrik Haškovec, CSc.

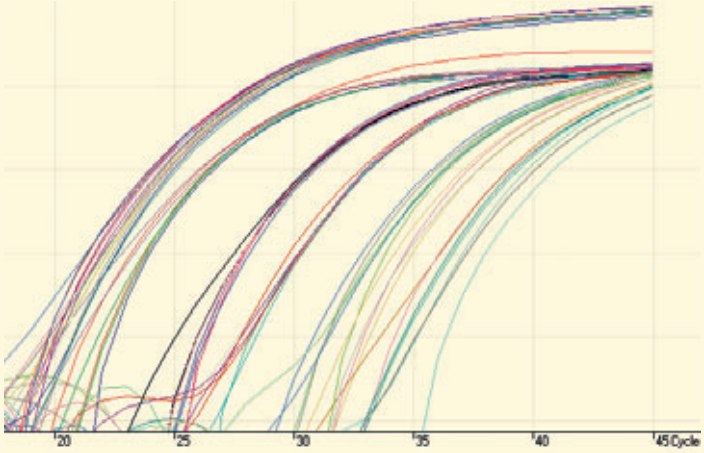
Zástupce vedoucího:
Mgr. Monika Beličková

SOP 01, SOP 07 – Skupina Mgr. Hany Čechové zabývající se vyšetřením buněčného chimérizmu po alogenní HSCT analýzou délkových polymorfizmů a sex specifických lokusů (SOP 01) a analýzou jednonukleotidových polymorfizmů a krátkých delecí a inzercí metodou kvantitativní PCR v reálném čase (SOP 07) zpracovala v roce 2011 celkem 2926 primárních vzorků. Princip určení typu buněčného chimérizmu vychází ze skutečnosti, že každý člověk má unikátní strukturu DNA, kterou tvoří soubor vysoce variabilních polymorfizmů. Díky mimořádnému rozlišovacímu potenciálu těchto markérů je výsledkem srovnání DNA příjemce a dárce, nalezení informativních polymorfizmů DNA, na základě kterých lze rozlišit původ buněk téměř v každém případě. Molekulární analýza individuálního hemopoetického chimérizmu v daném časovém bodě po transplantaci krvetvorných buněk je pak nespecifickým markerem potransplantační krvetvorby pro všechny diagnózy s cílem co nejdříve detekovat případný návrat pacientovy krvetvorby. V tomto včasném období je možno manipulací s imunosupresí a eventuelně dalšími manipulacemi se štěpem celý proces ovlivnit. Akreditováním SOP 07 v roce 2011 se zvýšila schopnost detekce autologní krvetvorby. Metoda kvantitativní PCR v reálném čase (qrt PCR) se vyznačuje citlivostí 0,01 %, čímž umožní zachytit relaps 100× dříve než klasické metody. Metoda qrt PCR umožní detekovat tzv. mikrochimérizmus, tedy stav, kdy podíl autologního genotypu je menší než 1 %. Metodu lze využít i v případech vyšetření přítomnosti maternálního engraftmentu a při sledování chimérizmu v buněčných frakcích při poruchách imunity.



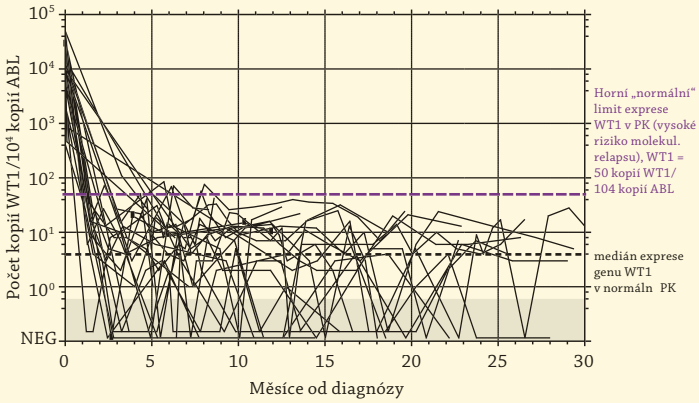
Detekce smíšeného chimerizmu v polymorfizmu FGA (3% genotypu příjemce). Na alelickém ladderu jsou označeny hledané alely příjemce.

V rámci výzkumného záměru pokračovala skupina ve studiu komponent telomerázového komplexu pomocí metod TRF (Metoda Terminálního Repetičního Fragmentu pro délku telomér) a TRAP (pro stanovení aktivity telomerázy). Věnovala se sledování hladiny metylace promotorové oblasti genu *CDKN2B* ($p15^{INK4B}$) metylačně specifickou MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification). MS-MLPA umožňuje detekovat copy number a metylační změny současně. Vybraný kit detekuje pomocí 43 rozdílných sond změny v oblasti 9p21, kde je lokalizovaný nejenom gen *CDKN2B*, ale i *CDKN2A* (isoforma 1 zvaná $p16^{INK4A}$ a isoforma 4 zvaná $p14^{ARF}$). Současně se pracovní skupina věnovala i sledování výskytu bodových mutací N-ras protoonkogenu.

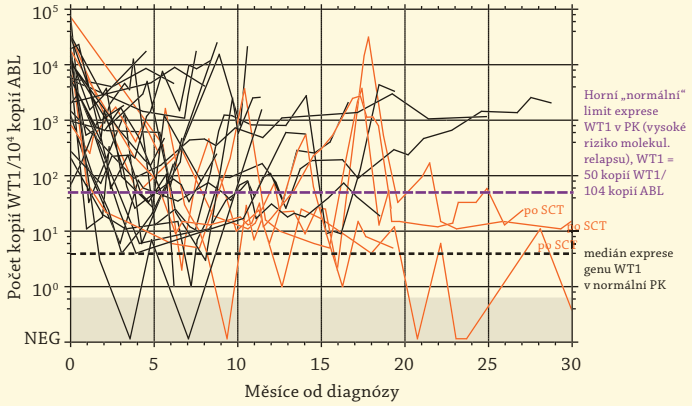


Křivky standardů různých koncentrací kvantitativní metodou PCR v reálném čase.

Celkové výsledky ukazují, že zkrácené teloméry a aberantní metylace genu *CDKN2B* jsou spojeny s progresí onemocnění MDS. Podobně i u AML se tyto markéry jeví jako prognosticky nejvýznamnější pro rutinní vyšetřování pacientů. Nejčastěji se objevující bodové mutace N-Ras protoonkogenu ve 12. a 13. kodonu prvního exonu byly detekovány sekvenační analýzou u pacientů s MDS a AML. Frekvence výskytu mutací narůstá s progresí onemocnění MDS a nejvíce mutací bylo zjištěno u pacientů s AML. >



Obr. 1: Exprese genu WT1 u pacientů s AML a s následnou dobrou odpovědí na léčbu.



Obr. 2: Exprese genu WT1 u pacientů s AML a se špatnou odpovědí na léčbu a s příznivou odpovědí po provedení transplantace u tří pacientů.

Výsledky výzkumné činnosti byly prezentované na Celostátním sjezdu Společnosti lékařské genetiky a ČLS JEP a 44. výroční cytogenetické konferenci a odborný článek na téma: „Monitoring of methylation changes in 9p21 region in patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia". Byl přijat do časopisu Neoplasma a bude publikován začátkem roku 2012. V současné době je v přípravě i publikace na téma detekce bodových mutací v N-Ras protoonkogenu.

Pokračovala činnost organizování zkoušení způsobilosti (PT) v programu Kvantitativního vyšetření buněčného chimérizmu po alogenní transplantaci krvetvorných buněk. Zúčastnilo se celkem 6 laboratoří. Dále se pracovní skupina zapojila do MPZ: stanovení pohlaví, stanovení buněčného chimerizmu analýzou jednonukleotidových polymorfizmů a krátkých inzercí a delecí metodou kvantitativní PCR v reálném čase a také se zúčastnila MPZ forenzně genetický zkoušek – Paternitní blok.

SOP 02 – Skupina Mgr. Jaroslava Poláka (člen ELN (WP12)) provádí kvantifikaci exprese genu WT1 u pacientů s akutními leukémiemi a s MDS. V roce 2011 bylo vyšetřeno 1169 vzorků u pacientů s akutními leukémiemi a MDS a to jak diagnostických vzorků, tak i vzorků v průběhu léčby. Pacienty s dobrou odpovědí na léčbu charakterizoval pokles exprese genu WT1 pod horní normální limit exprese genu WT1.

Na druhou stranu u relabujících pacientů pacientů buď nedošlo k poklesu exprese genu WT1 pod horní normální limit, nebo exprese genu WT1 překročila horní normální limit po dosažení remise viz obr. č. 2; část těchto pacientů byla úspěšně zaléčena transplantací. Progrese pacientů s MDS do AML je doprovázena růstem exprese genu WT1.

Laboratoř se úspěšně zúčastnila mezilaboratorní výměny vzorků (externí kontrola kvality) s laboratoří profesora Saglio, Turín Itálie. Dále byla sepsána a zveřejněna publikace *Estimation of molecular upper remission limit for monitoring minimal residual disease in peripheral blood of acute myeloid leukemia patients by WT1 expression*. Experimental and Therapeutic Medicine 3, p: 129–133, 2012. Skupina spolupracovala na analýze exprese sestřihových variant genu WT1 a následně byl přijat k publikaci článek v časopise Leukemia Research: *N-terminally truncated WT1 variant (sWT1) is expressed at very low levels in acute myeloid leukemia and advanced phases of chronic myeloid leukemia* – spoluautor Mgr. Jaroslav Polák. Dále jsme pokračovali v analýze exprese genu WT1 před transplantací, přičemž hladina exprese genu WT1 před transplantací má prognostický význam viz obr. č. 3. Rovněž exprese genu WT1 slouží jako vhodný markér minimální reziduální nemoci po transplantaci a na toto téma byla sepsána v průběhu roku 2011 publikace: *Quantitative monitoring of WT1 expression in peripheral blood before and after allogeneic stem cell transplantaion for acute myeloid leukemia – an useful tool for early detection of minimal residual disease*. Publikace bude zaslána do časopisu Neoplasma k recenzi.

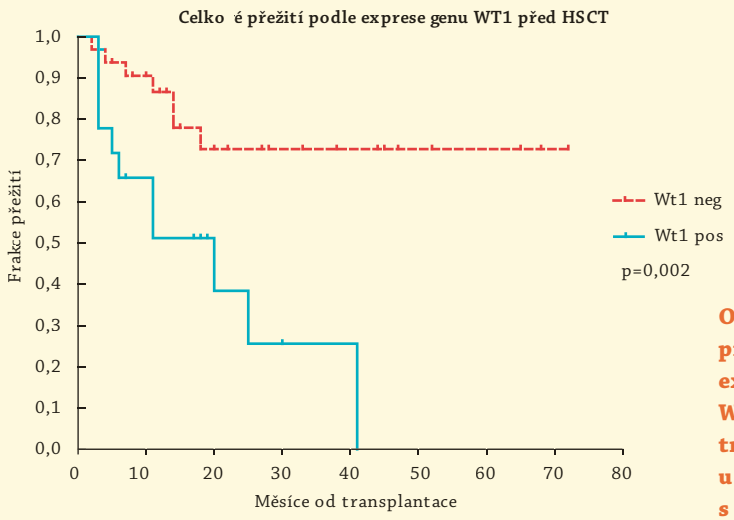
V průběhu roku 2011 byla zavedena metodika pro analýzu exprese genu NPM1 jakožto specifického markéru minimální reziduální nemoci (SOP10) ve spolupráci se skupinou Ing Fuchse. Exprese genu NPM1 byla analyzována u 88 reziduálních vzorků. Exprese genu NPM1 vysoce signifikantně koreluje s expresí genu WT1 a je specifičtější metodou sledování minimální reziduální nemoci u pacientů s přítomností mutovaného genu NPM1 při diagnóze. Celkově bylo oběma metodikami vyšetřeno o 7,5 % více pacientů na sledování minimální reziduální nemoci ve srovnání s rokem 2010.

Vedle toho byla dokončena analýza exprese prognostických markerů u pacientů s AML a ALL: exprese genu BAALC a genu PRAME při diagnóze u 330 vzorků. Gen BAALC je zvýšeně exprimován u pacientů s prezencí fúzních genů *RUNX1-RUNX1T1 a CBFB/MYH11* (CBF leukémie). Naproti tomu jsme naměřili nízkou expresi genu BAALC u pacientů s akutní promyelocytární leukémií. Dle literárních údajů je zvýšená exprese genu BAALC negativním prognostickým indikátorem a to zejména u pacientů s normálním karyotypem a u pacientů s přítomností FLT3/ITD – u těchto pacientů jsme detekovali širokou škálu exprese genu BAALC obr. č. 4. Exprese genu PRAME je velmi heterogenní viz obr. č. 5. Pacienti s ALL a s RAEB-t při diagnóze vykazovali nízkou expresi tohoto genu. U pacientů s významnou overexpresí genu PRAME (2řády nad horní normální limit exprese) lze použít tento gen jakožto alternativní nespecifický markér pro sledování minimální reziduální nemoci analogicky sledování exprese genu WT1. Prognostický význam exprese genu PRAME je zatím neznámý.

S účinností od 17. 1. 2011 došlo k fúzi 2 pracovních skupin a vytvoření *Laboratoře molekulární diagnostiky a monitoringu CML a Ph+ leukémií* (vedoucí Mgr. Kateřina Machová Poláková Ph.D.). Laboratoř kromě akreditované činnosti (viz. Národní referenční laboratoř pro DNA diagnostiku) se zabývá výzkumnou činností v rámci národních a mezinárodních projektů.

Mezinárodní projekty

1. Klinická studie CAMN107EIC01 (2010–2013). V rámci této mezinárodní klinické studie laboratoř v roce 2011 vyšetřovala typy BCR-ABL přestaveb a pravidelně monitorovala hladinu BCR-ABL transkriptu u 64 pacientů (ČR, SR, HU) a dle indikace vyšetřila mutace v KD BCR-ABL. V rámci této studie a současně mezinárodního projektu EUTOS for CML (ELN), laboratoř aktivně



Obr. 3: Celkové přežití podle exprese genu WT1 před transplantací u pacientů s AML.

spolupracovala na mezinárodní standardizaci monitorování kompletní molekulární remise, resp. hluboké molekulární odpovědi měřenou real-time RT-qPCR.

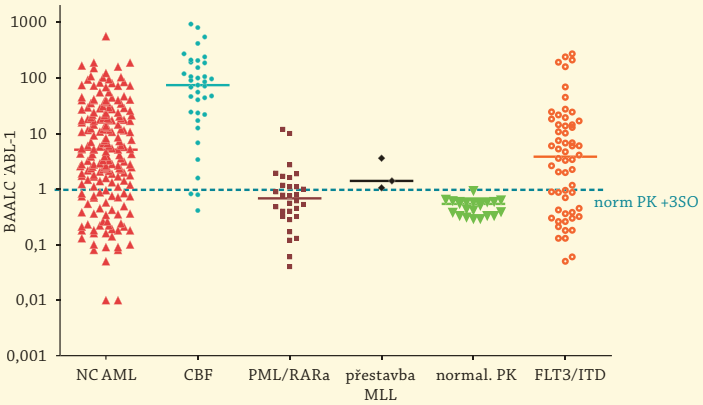
2. V roce 2011 se laboratorní skupina stala spoluřešitelem mezinárodního projektu *Cepheid Xpert® BCR-ABL Real-Time Quantitative Polymerase Chain Reaction (RQ-PCR) Test Performance Comparison to EUTOS RQ-PCE Laboratory Tests* (2011–2012), v rámci kterého byl validován přepočtový koeficient pro kvantitativní stanovení BCR-ABL v IS s použitím automatizovaného přístroje Xpert®. Bylo vyšetřeno 103 vzorků pacientů a 48 kontrol kvality.

3. V roce 2011 skupina zahájila spolupráci na studii *IRON fáze II* v rámci ELN (WP13) zabývající se ultrahlubokou detekcí mutací v KD BCR-ABL u CML s využitím sekvenování druhé generace na platformě 454 GS Junior (Roche).

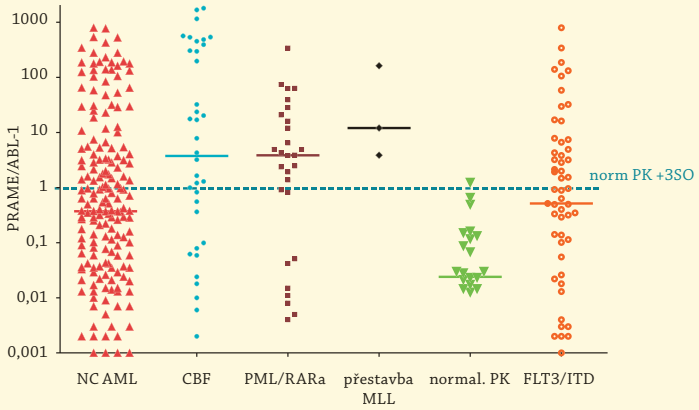
Domácí projekty

Laboratorní skupina řeší projekt *IGA NT11555 DNA fingerprinting u chronické myeloidní leukémie* (2010–2014). V rámci hlavního cíle byly v roce 2011 provedeny první *AFLP* (amplifikace fragmentů délkových polymorfizmů) analýzy (*DNA fingerprinting*). Bylo testováno získávání množství produktů selektivní amplifikace s využitím 64 primerových párů: analýzy zdravé kontroly, 2 CML pacientů a BCR-ABL pozitivní buněčné linie. V rámci dílčích cílů projektu byla **(1)** optimalizována *ultrahluboká detekce mutací v kinázové doméně BCR-ABL* – sekvenace amplikonů (design fúzních primerů) *454 technologie (GS Junior, Roche)*. Celkem bylo analyzováno 43 vzorků (4 pacienti) a retrospektivně byly detekovány mutace v ultranízkých hladinách v průběhu léčby imatinibem a po přechodu na tyrozinkinázové inhibitory 2. generace. Byly prováděny první porovnávací testy komerčně dostupných softwarů pro bioinformatické analýzy dat pro relevantní vyhodnocování a interpretaci výsledků. Byla zahájena úzká spolupráce na tomto tématu s pracovištěm – Department of Hematology/Oncology L.e A. Seragnoli, University of Bologna (dr. Soverini, prof. Baccarani, prof. Martinelli). První výsledky byly prezentovány formou přednášky na XV. celostátní konferenci DNA diagnostiky *Searching for mutations in the kinase domain (KD) of BCR-ABL causing drug resistance in patients with chronic myeloid leukemia by ultra-deep sequenicng (UDS)*; **(2)** pro potřeby monitorování minimální reziduální nemoci pomocí *kvantifikace BCR-ABL na úrovni DNA* byl navržen postup detekce přestavby BCR-ABL na úrovni DNA, která je specifická pro každého pacienta s CML a Ph+ALL (Long Range PCR → nebulizace → sekvenování další generace) a provedena optimalizace metodiky LR-PCR. Na tomto metodickém postupu detekce a charakterizace gBCR-ABL byla zahájena spolupráce s FN Motol a 2. LF UK (doc. Zuna); **(3)** v rámci tohoto projektu a výzkumného záměru (UHKT2005) byly dokončeny analýzy genové exprese genů *hOCT1* a *ABCB1* na souboru 110 pacientů a 75 zdravých dárců, a provedena statistická vyhodnocení. Tato studie byla prováděna ve spolupráci s IHOK FN Brno (prof. Mayer, Z. Ráčil, F. Rázga). Výsledky byly prezentovány formou posteru na 53. ročníku kongresu americké hematologické asociace (ASH): *The gene expressions of hOCT1 and ABCB1 change during the course of CML in relation to imatinib therapy*. Součástí prezentované práce byly také analýzy změn v expresi genu *ABCB1* po ošetření 2 BCR-ABL pozitivních buněčných linií (K562, MOLM-7) a 2 negativních buněčných linií (SKM-1, MOLM-13) imatinibem (24h a 48h kultivace s IM v koncentraci 1μM a 10μM).

V roce 2011 byl společně se skupinou Mgr. Beličkové a klinickým pracovištěm (doc. Čermák a Dr. Klamová) navržen a do veřejné soutěže IGA MZČR přihlášen projekt *Sekvenování nové generace jako nástroj personální medicíny u pacientů s myelodysplastickým syndromem a chronickou myeloidní leukémií*. >



Obr. 4: Exprese genu BAALC u pacientů s AML při diagnóze a s vyznačeným mediánem exprese.



Obr. 5: Exprese genu BAALC u pacientů s AML při diagnóze a s vyznačeným mediánem exprese.

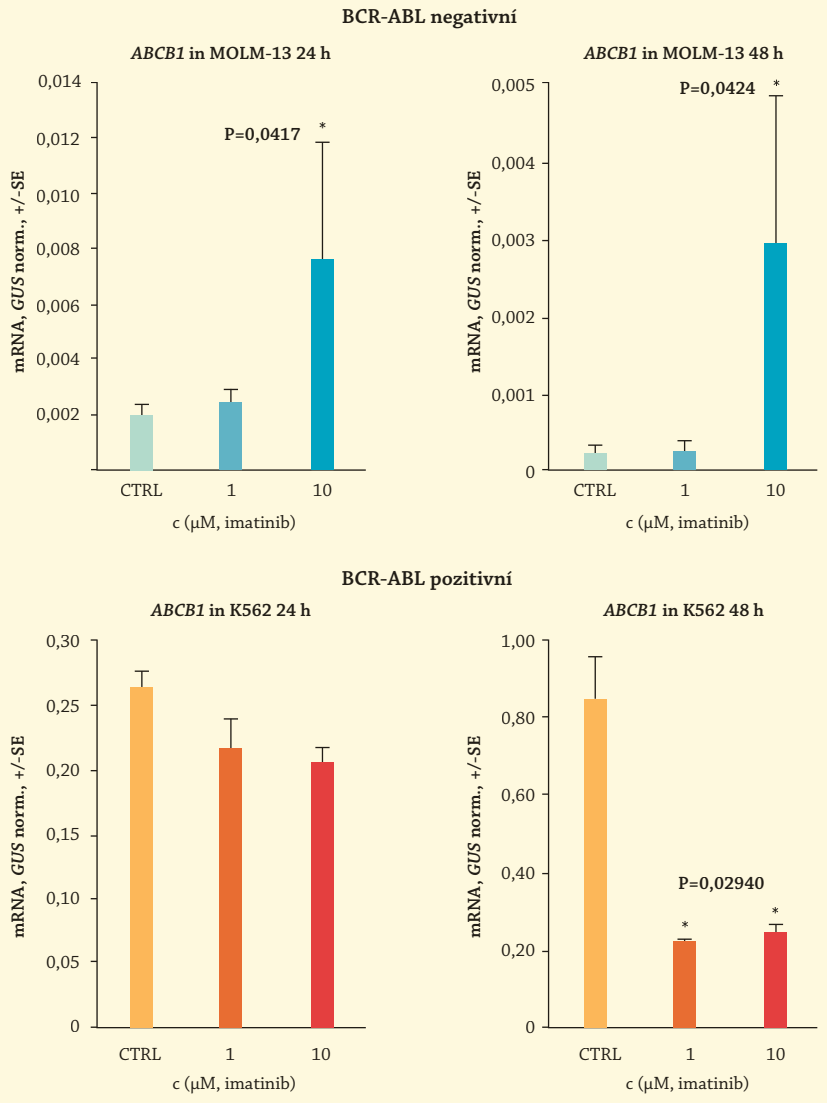
SOP 06 Skupina Mgr. Moniky Beličkové zabývající se *stanovením klonality* zpracovala v roce 2011 53 primárních vzorků od 47 pacientů, u kterých byla stanovena klonalita s použitím short tandem repeat (STR) polymorfismu v genu pro human androgen receptor (HUMARA). Byly vyšetřeny separované buněčné populace z periferní krve i kostní dřeně s využitím magnetické buněčné separace (MACS Technology).

Výzkumným tématem skupiny SOP 06 a skupiny Biočipových technologií je patogeneze myelodysplastického syndromu (MDS), u kterého sledují změny na úrovni RNA i DNA pomocí čipových technologií. V rámci výzkumných aktivit zpracovali 265 primárních vzorků kostní dřeně či periferní krve, z kterých byly izolovány CD34+ pluripotentní hematopoietické buňky, CD3+ T lymfocyty, CD14+ monocyty nebo granulocyty. Skupina se zabývá sestavením genových expresních profilů mRNA a microRNA, DNA metylačních profilů promotorových oblastí genů a karyotypováním v hematopoetických buňkách pomocí čipových metod (technologie firmy Illumina).

Skupina v tomto roce ukončila grantový projekt *Stanovení SNP a DNA methylačního profilu u pacientů s myelodysplastickým syndromem pomocí mikročipové technologie* s cílem identifikovat genetické varianty, které mohou přispívat k individuálnímu riziku onemocnění. Během tohoto projektu bylo vyšetřeno 201 pacientů s primárním MDS a 294 zdravých kontrol. Pro vyšetření *jednonukleotidových polymorfismů* (SNPs) byl použit *Cancer SNP Panel* s 1421 jednonukleotidovými polymorfismy, které jsou zapojeny v karcinogenezi skrze např. apoptózu, onkogenezi, tumor supresorové geny a G proteiny. Bylo detekováno 9 SNPs, které signifikantně asociují s MDS (p <0,0002). 4 z těchto 9 kandidátních SNPs se se nachází v genech s funkcí oprav DNA /chránící před oxidačním poškozením (*LIG1, RAD52, MSH3 a GPX3*). Tyto detekované geny mohou hrát důležitou roli v patogenezi MDS. 2 z 9 detekovaných SNP se nachází v genech transmembránových transportérů (ABCB1 a SLC4A2), které se mohou podílet na snížení akumulace léku a na rozvoji rezistence na protinádorové léky. Dále byl zjištěn určitý genotyp genů ROS1(c-ros oncogene 1, receptor tyrosine kinase) a STK6 (aurora kinase A), který je spojen s celkovým přežitím pacientů MDS.

Laboratoř biočipových technologií v tomto roce uzavřela tříletý grantový projekt *Význam deregulace microRNA (miRNA) u myelodysplastického syndromu (MDS) a dalších hematologických malignit*. Během tohoto projektu jsme získali důležité informace o deregulaci miRNA jak při vzniku a progresi MDS, tak při jeho léčbě. Mezi nejdůležitější pozorování patří zejména up-regulace miRNA klastru ležícího v regionu 14q34 u všech subtypů onemocnění, up-regulace miR-34a u low-risk MDS a down-regulace miR-378 u pacientů s 5q – syndromem. S progresí MDS negativně korelovala hladina miR-10a. Pro deregulované miRNA byly na základě komplementarity vytipovány jejich cílové geny se zřetelem k jejich funkci při rozvoji onemocnění. Měřením exprese miRNA u pacientů s 5q – syndromem léčených lenalidomidem jsme prokázali zpětné snížení hladiny miR-34a a naopak zvýšení miR-224. Dále jsme se zabývali expresí miRNA u myeloproliferativních neoplázií a detekovali např. snížení exprese proliferaci tlumících miR-133a a miR-342. Úspěšně jsme zavedli *in vitro* studie deregulovaných miRNA v buněčných liniích MDS-L a MDS92. Pomocí těchto funkčních studií jsme ověřili, že up-regulace miR-34a je asociována se zvýšenou apoptózou buněk pozorovanou u low-risk MDS. Výsledkem projektu jsou 3 publikace v zahraničních impaktovaných časopisech a několik dalších v přípravě.

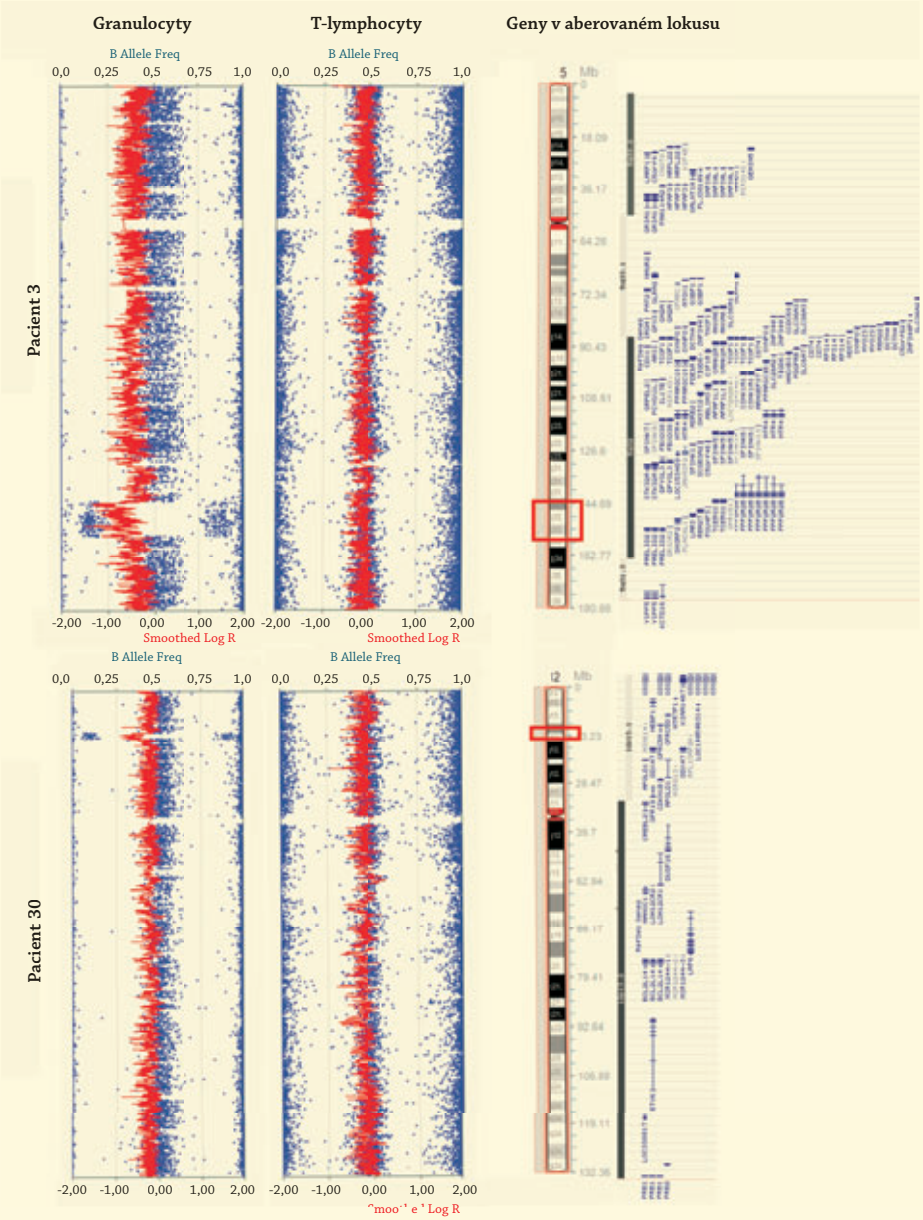
Ve spolupráci s Centrem nádorové cytogenetiky jsme v mezinárodním časopise Genes, Chromosomes and Cancer publikovali studii *From cryptic chromosomal lesions to pathologically relevant genes: integration of SNP-array with gene expression profiling in myelodysplastic syndrome*. S využitím nové metody karyotypizace pomocí celogenomových SNP-microarrays (Illumina HumanCytoSNP-12) jsme hledali u MDS pacientů s cytogeneticky



Grafy A a B znázorňují signifikantní zvýšení hladiny exprese ABCB1 po 24h a 48h inkubaci BCR-ABL negativní buněčné linii MOLM-13 s imatinibem v 10μM koncentraci v porovnání s kontrolou (CTRL- inkubace bez IM). Hladina transkriptu ABCB1 signifikantně klesla po 48h inkubaci (D) BCR-ABL pozitivní buněčné linie MOLM-7 s IM s koncentrací 1μM a 10μM.

normálním karyotypem kryptické změny v počtu kopií (CNV) a uniparentální dizomie (UPD). Analyzovali jsme granulocyty z periferní krve 37 pacientů, přičemž analýza identifikovala 13 defektů u 10 pacientů (viz obr. 6). V těchto lokusech jsme se pomocí integrace karyotypizačních dat s výsledky expresních microarrays pokusili lokalizovat patologicky relevantní geny. Například u pacienta s rozsáhlou UPD na krátkém rameni 20. chromozomu byla pozorována deregulace dvou kandidátních genů (BMP2 a TRIB3) potenciálně přispívajících k MDS. Studie tak ukazuje, že integrativní přístup na celogenomové úrovni může přispět k porozumění molekulárních principů onemocnění s neúplně objasněnou etiopatologií.

V rámci spolupráce s laboratoří prof. MUDr. Ondřeje Viklického, CSc. z Institutu klinické a experimentální medicíny probíhá řešení grantového projektu *Molekulární fenotypizace minimálního poškození transplantované ledviny a její prognostický význam* (2010–2014), v rámci kterého v současnosti Laboratoř biočipových technologií stanovuje celogenomové expresní profily (Illumina microarrays) vzorků biopsií transplantovaných ledvin. Na základě vyhodnocení microarray dat bude vybrán set genů, s jehož využitím bude možné predikovat selhání funkce štěpu.

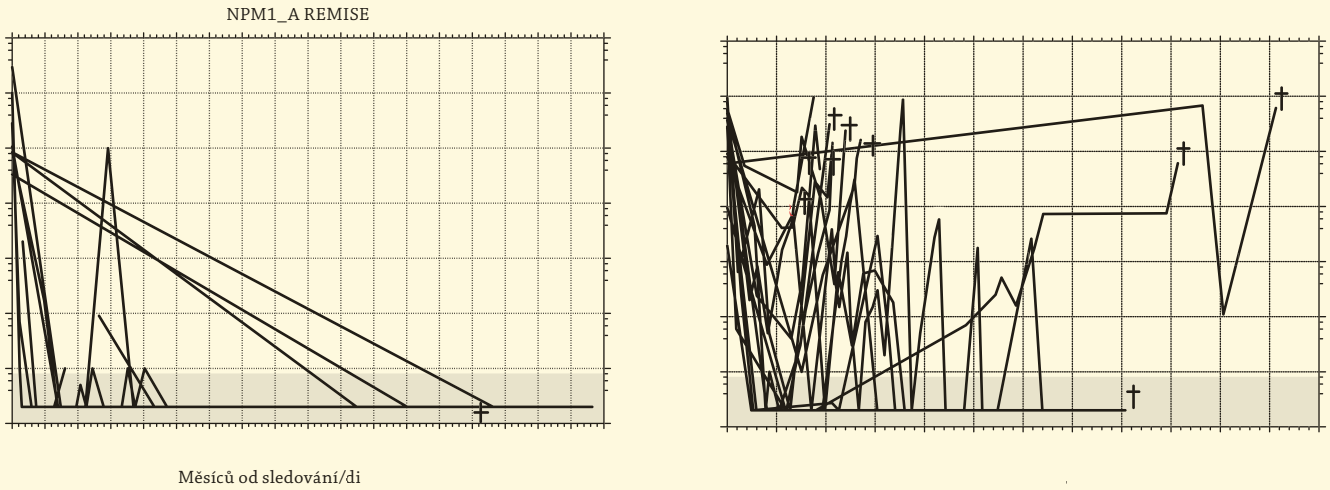


Obr. 6: Vybrané chromozomální aberace detekované u cytogeneticky normálních pacientů s MDS pomocí celogenomových SNP-microarrays Illumina HumanCytoSNP-12. U pacienta č. 3 byla detekována del(5)(q31.3q33.2), u pacienta č. 30 del(12)(p13.1p13.2). Absence aberace u T-lymfocytů potvrzuje jejich získaný charakter.

V tomto roce došlo také k uzavření pětiletého projektu Environgen zabývajícího se využitím metody microarray pro studium vlivu genotoxických látek (především tabákového kouře – TS) na lidský transkriptom. V průběhu projektu jsme shromáždili unikátní kolekci vzorků periferní a pupečníkové krve a placent od žen exponovaných během těhotenství TS a od žen bez signifikantní expozice. Celkem bylo odebráno 870 vzorků od 184 žen (a jejich dětí) z FN Motol Praha a 106 žen z Českých Budějovic. Tyto vzorky byly dobře charakterizovány díky spolupráci oslovených žen a jejich porodníků, kteří nám v dotaznících poskytli detailní informace o průběhu těhotentství (životní styl, expozice TS, léky), porodu a tělesných parametrech novorozenců. Během celého těhotenství působí na matku i plod řada exogenních i endogenních faktorů. Nicméně dotazníkové údaje nám umožnily vytvoření relativně homogenních skupin s cílem minimalizovat vliv těchto nespecifických faktorů, které mohou zasahovat do regulace genové exprese v mateřských i fetálních buňkách.

Detailně jsme se zabývali především vlivem aktivního kouření v době těhotenství na změny transkriptomu a detekovali up-regulaci genů primárně asociovaných s xenobiotickým metabolismem, oxidativním stresem, extracelulární matrix, vaskularizací a vznikem zánětu. U novorozenců bylo patrné výrazné utlumení procesů spojených s imunologickou reakcí, což zřejmě souvisí se sníženou imunologickou adaptibilitou vyskytující se u dětí kuřaček Navíc jsme detekovali deregulaci signálních drah pro autoimunitní choroby jako je astma, diabetes mellitus, což dokumentovalo zvýšené riziko rozvoje těchto nemocí u dětí prenatálně exponovaných TS.

Abychom doplnili naše molekulární poznatky o prenatální expozici TS, zaměřili jsme se v další dílčí studii na tzv. pasivní kouření (neboli expozici tabákovému kouři v prostředí – ETS) a sledovali, zda i sekundární expozice TS ovlivňuje genovou expresi. Získaná data ukázala, že vliv ETS na plod je primárně nepřímý, zprostředkovaný deregulací placentárních funkcí, neboť signifikantní supresi vykazoval například metabolismus lipidů a přenos železa. Naopak zvýšenou expresi jsme pozorovali u genů pro apoptózu a vznik trombózy. Porovnání expresních >



Souhrnné grafy pacientů AML s mutovaným genem NPM1.

změn mezi aktivními a pasivními kuřačkami ukázalo, že při přímé a nepřímé expozici TS se částečně uplatňují stejné molekulární mechanismy (např. up-regulace fokální adheze a interakce ECM-receptor). Citlivost plodu k ETS byla dokumentována pozměněnou regulací procesů zapojených do vývoje mozku, což může představovat molekulární podklad zpožděného vývoje nervového systému (a s tím spojených poruch chování) u dětí kuřaček. Analýza genové exprese ve fetálních krevních buňkách exponovaných TS a ETS nebyla doposud v literatuře popsána, a proto jsou tyto data zcela originální.

Další výzkumnou skupinou na oddělení je **Laboratoř exprese genů (vedoucí RNDr. Cedrik Haškovec, CSc.)**, které se podařilo v rámci řešení grantu IGA MZ ČR (Vyhledávání a testování nových molekulárních markerů reziduální nemoci u pacientů s akutní myeloidní leukémií), grantu EuGESMA – COST (Studium aberantně metylovaných genů u pacientů s MDS a AML pomocí metylačních arrayí) a ústavního výzkumného záměru byly v roce 2011 získat tyto výsledky:

A. Monitorování minimální reziduální nemoci kvantitativním sledováním mutací genu NPM1 a expresí genů LAA – Ing. Petrboková.

Monitorovali jsem minimální reziduální nemoc (MRN) u pacientů AML v periferní krvi (PK) za pomocí metody kvantitativní RT-PCR (qPCR) vycházející z mRNA anebo genomové DNA (gDNA). Na základě qPCR vycházející z mRNA byla u 48 pacientů byla sledována MRN mutovaným NPM1 (mutNPM1) v PK při diagnóze. Z toho u 29 pacientů AML byla monitorována MRN v průběhu onemocnění. U 11 pacientů jsme monitorovali MRN za pomoci qPCR založené na gDNA mutovaného NPM1. Výsledky získané na základě mRNA a gDNA spolu vzájemně souvisí. Výsledky sledování MRN mutNPM1 velmi dobře korelují s klinickým stavem pacienta. Hematologický relaps lze podle monitorování mutovaného genu NPM1 předpovědět v předstihu 3,23 měsíce (medián, od 0 po 7,42 měsíce). Metoda monitorování MRN pomocí gDNA nám umožňuje srovnání našich výsledků s pracovištěm v Brně, kde se používá stejná metoda. U 25 pacientů jsme srovnali sledování MRN pomocí exprese mutNPM1 s genem WT1. Srovnání ukázalo velmi dobrou shodu výsledků. Nespornou výhodou u pacientů AML při monitorování MRN pomocí mutNPM1 je negativita zdravých dárců a pacientů v kompletní remisi na rozdíl od exprese genu WT1.

U 149 pacientů jsme monitorovali hladinu exprese genů pro antigeny spojené s leukémiemi (LAA-MSLN, ST18, XAGE1, CSPG4, CA9) při diagnóze. U 8 pacientů byla sledována MRN pomocí LAA v průběhu nemoci. Výsledky odpovídají klinickému stavu pacienta. Monitorování MRN pomocí LAA je výhodné u těch pacientů, kteří mají nízkou expresi genu WT1 a nebyla u nich nalezena mutace genu NPM1.

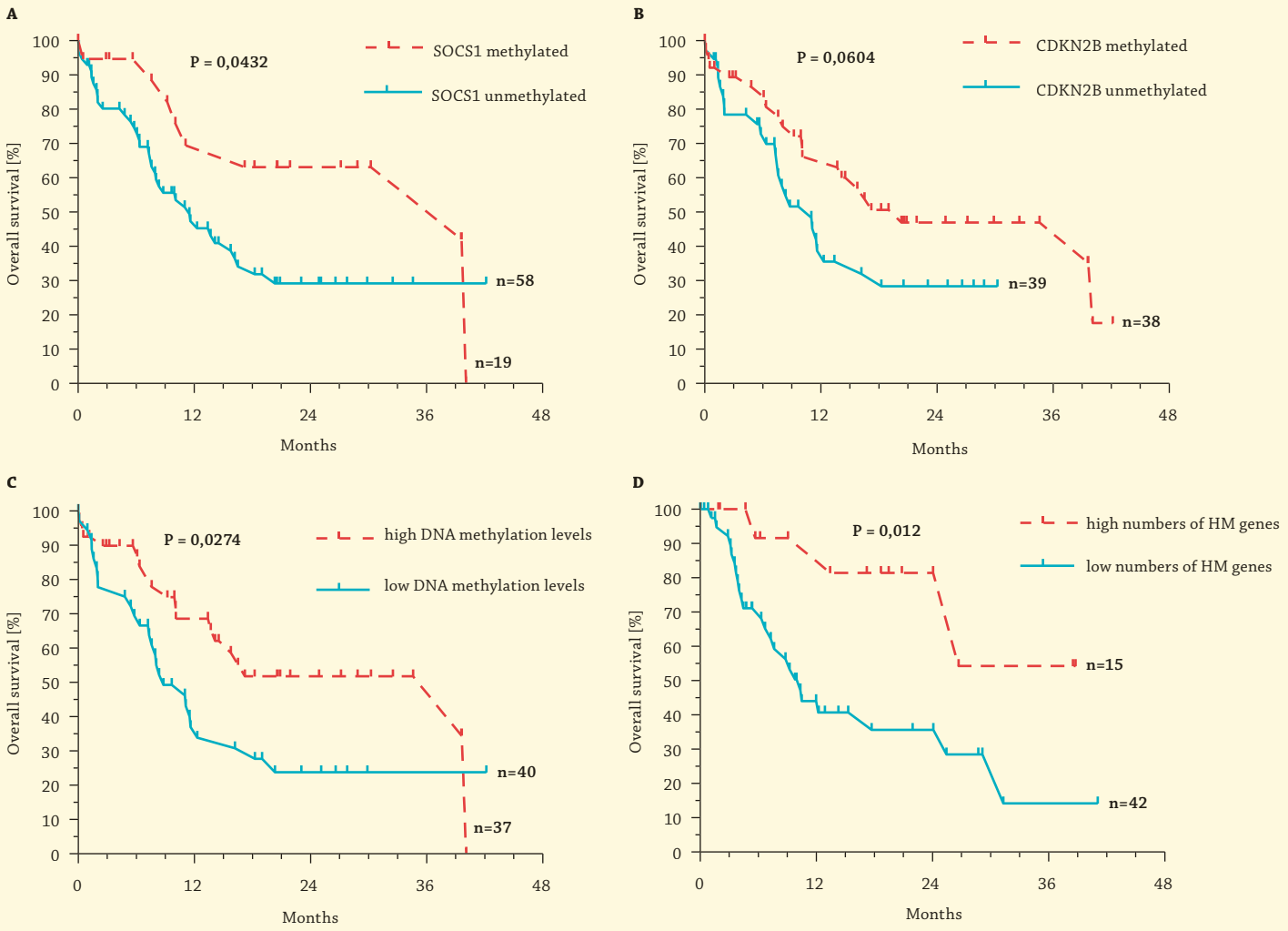
B. Sledování metylačního stav genů u leukemických pacientů – Mgr. Hájková

V průběhu roku 2011 jsme vyšetřili metylační status 12 vybraných tumor supresorových genů (CDKN2B, CALCA, CDH1, ESR1, SOCS1, MYOD1, DAPK1, TIMP3, ICAM1, TERT, CTNNA1 a EGR1) u 96 AML pacientů a 45 MDS pacientů. Hladiny metylace DNA byly korelovány s prognózou nemocných a s mutačním stavem genu DNMT3A. Frekvence aberantní metylace jednotlivých genů u AML pacientů byla následující: CDKN2B (48%), CALCA (45%), ECAD (24%), SOCS1 (21%), MYOD1 (18%), ESR1 (17%), ostatní geny pod 10%. U MDS pacientů byly nejčastěji metylovány ty samé geny s rostoucí frekvencí od low-risk (RCMD,RARS) směrem k high-risk (RAEB I/II) MDS pacientům (P=0,03). U 79 AML pacientů jsme jejich metylační status korelovali s mutačním stavem genu DNMT3A (propojení dat s Ing. Janou Markovou a MUDr. Jiřím Schwarzem, CSc.). U pacientů s mutovaným genem DNMT3A jsme našli snížené hladiny DNA metylace ($P<0.0001$) i nižší počet hypermetylovaných genů ($P<0.0001$). Korelace hladin DNA metylace s celkovým přežitím byla statisticky signifikantní jen pro gen SOCS1, kde vyšší hladina metylace tohoto genu byla spojena s delším přežitím. Nicméně tento trend byl patrný i u dalších genů a vyšší hladiny metylace DNA a větší počet hypermetylovaných genů byl spojen s lepším přežíváním (viz graf na následující straně). Dále jsme zkoumali možnost využití sledování aberantní DNA metylace jako markeru minimální reziduální nemoci (MRN). Zjistili jsme, že v relapsu onemocnění dochází ke znovuobjevení DNA metylace, ale později než dojde ke zvýšení exprese zavedeného markeru MRN genu WT1. Tudíž vhodnost sledování metylace DNA jako markeru MRN jsme nepotvrdili.

V roce 2011 byla do odd. molekulární genetiky organizačně začleněna pracovní skupina **Prognostických markerů, vedená Ing. Otou Fuchsem, CSc.**, která v roce 2011 vyšetřila 130 pacientů na přítomnost mutace NPM1, 103 pacientů na přítomnost mutace CEBPA, 152 pacientů na částečné tandemové duplikace genu MLL, 118 pacientů na expresi EVI1, 102 pacientů na expresi MN1a 102 pacientů na expresi ERG a výsledky vložila do systému UNIS. Metoda stanovení mutace NPM1 a mutace CEBPA pomocí sekvenace je připravována k akreditaci.

Analýza prognostických faktorů u pacientů AML byla zpracována do kapitoly v knize Acute Leukemia-The Scientist´s Perspective and Challenge, ISBN978-953-307-553-2, edited by Mariastefania Antica, Publisher In Tech, Rijeka, Chorvatsko, December 2011. Je připravována publikace o stanovení mutací v NPM1 a využití této metody pro kvantitativní stanovení residuální choroby pomocí real-time PCR. V roce 2011 vyšla i publikace v impaktovaném časopise Acta Haematologica, kde jsme se podíleli stanovením prognostických faktorů u pacienta s tetraploidní AML M0 bez dysplazie v erytroidní a megakaryocytární řadě.

Další dvě naše práce vyšly v impaktovaném časopise Current Signal Transduction Therapy a týkaly se inhibice signální dráhy transformačního růstového faktoru β, tedy cytokinu zahrnutého v proliferaci buněk, apoptose, diferenciaci a adhezi buněk, migraci, rozmístění extracelulární matrix, hojení ran a imunitní odpovědi. TGF-β inhibuje růst nádoru v počáteční fázi růstu nádoru, zatímco podporuje růst nádoru a metastáze v pozdějších fázích. Proto jsou možnosti inhibice signální dráhy TGF-β velmi důležité pro léčbu metastáze nádoru a pro terapii fibrotických onemocnění. Druhá práce v tomto časopise se týkala slibné aktivity inhibitorů mTOR v terapii hematologických malignit. Naše studium transkripčních faktorů EKLF (erythroid Krüppel like factor) a Fli1 (Friend leukemia virus integration 1) u pacientů MDS s 5q-, pacientů s MDS s nízkým rizikem a normálním chromosomem 5 a u zdravých kontrol bylo presentováno na mezinárodním kongresu MDS v Edinburghu, Olomouckých hematologických dnech a na ASH kongresu v San Diegu a je připravováno k publikaci. V Edinburghu jsme presentovali i studium exprese těchto a dalších vybraných genů u pacientů s 5q – syndromem před a v průběhu léčby lenalidomidem. Tyto studie byly prováděny ve spolupráci s klinickými lékaři (doc. Neuwirtová, MUDr. Jonášová, doc. Čermák, MUDr. Čaniga a další).



Spojení hladin metylace DNA a délky přežívání u pacientů AML; HM-hypermethylated.

Oddělení buněčné fyziologie

Počet zaměstnanců: 15
Lékaři: 1
VŠ ostatní: 10 (z toho 3 doktorandi)
Laboranti: 3
Ostatní personál (sanitárka): 1

Vedoucí oddělení:
RNDr. Ludmila Doležalová, CSc.

Zástupce vedoucího:
doc. MUDr. Daniel Vyoral, CSc.

Výzkumná činnost **oddělení buněčné fyziologie** je soustředěna na studium molekulárních mechanizmů, které se uplatňují v regulaci krvetvorby a při vzniku a vývoji krevních chorob. Oddělení buněčné fyziologie participuje na činnosti *Centra experimentální hematologie* (CEH), které sdružuje pracoviště Ústavu hematologie a krevní transfuze s Ústavem patologické fyziologie 1. LF UK v Praze. CEH vzniklo za finanční podpory programu *Centra základního výzkumu* MŠMT ČR.

Na oddělení jsou prováděna rovněž *speciální vyšetření pro klinické účely*, při kterých za použití metodiky kultivace buněk *in vitro* zjišťujeme, zda krvetvorná tkáň obsahuje dostatečné množství progenitorových buněk, z nichž se tvoří zralé krvinky.

Výzkumná činnost v roce 2011 byla zaměřena na následující tématické okruhy:

- Objasnění molekulární podstaty vzácných fenotypů erytrocytů a některých vrozených poruch erytropoézy.
- Regulace metabolismu železa, terapeutický potenciál peptidového hormonu hepcidinu.
- Proteomické přístupy v hematologii – Studium rezistence buněk chronické myeloidní leukémie k běžné terapii
- Expanze erytroblastů *in vitro*

Objasnění molekulární podstaty vzácných fenotypů erytrocytů a některých vrozených poruch erytropoézy.

Diamondova-Blackfanova anémie (DBA) je vrozené onemocnění, které se obvykle projevuje defektem erytropoezy během prvního roku života. U 40 % pacientů bývají přítomné také nejrůznější fyzické anomálie. Příčinou této vrozené poruchy erytropoézy jsou mutace v genech pro ribozomální proteiny (RP). Doposud byly identifikovány mutace v devíti genech jak z malé, tak velké ribozomální podjednotky: RPS7, RPS10, RPS17, RPS19, RPS24, RPS26, RPL5, RPL11 a RPL35a. Souhrnně jsou mutace v těchto genech zodpovědné za 50–66 % případů DBA, u ostatních pacientů je příčina prozatím neznámá, ale předpokládá se, že se bude opět jednat o geny pro RP nebo proteiny spojené s translací. Náš výzkum je zaměřen na pochopení principů vzniku DBA a návrhu cílené léčby pro pacienty. Výsledky tohoto studia přispějí též k pochopení obecnějších aspektů erytropoezy, kde, jak se zdá, bude úroveň translace hrát významnou úlohu.

Pro dosažení výsledků jsme definovali následující specifické cíle:

- Význam proteinu PRMT3 při vzniku DBA
- Analýza známých genů u pacientů z českého i zahraničních registrů DBA.

Průběžné výsledky:

Význam proteinu PRMT3 pro patofyziologii DBA

Jelikož se předpokládá se, že vznik DBA souvisí s nedostatečnou úrovní translace, která může být způsobena jak mutacemi v RP, tak hypoteticky i v proteinech, které s translačním aparátem souvisejí, rozhodli jsme se studovat arginin-methyltransferasu 3 (PRMT3). PRMT3 je cytosolický enzym, který prostřednictvím metylace RPS2 reguluje poměr malých a velkých ribozomálních podjednotek a tím i možnou výkonnost celého translačního aparátu. V tomto roce pokračovala práce na charakterizaci nalezené mutace p.Tyr87Cys v genu pro PRMT3 u jednoho pacienta s DBA. Biochemické analýzy neprokázaly vliv mutace p.Tyr87Cys na lokalizaci mutovaného proteinu, Tyr87 je však nezbytný pro vazbu PRMT3 ke svému substrátu – RPS2 a záměna p.Tyr87Cys tak způsobuje nedostatečnou vazbu a signifikantní snížení aktivity PRMT3 vzhledem ke svému substrátu RPS2. Zároveň jsme zjistili, že Tyr87 není za fyziologických podmínek fosforylován a za regulaci PRMT3 budou patrně odpovídat seriny v pozicích 25 a 27, které byly oba nalezeny současně fosforylovány. Rodinné vyšetření přítomnosti této mutace však nepotvrdilo kauzalitu této mutace pro vznik DBA, nicméně je velmi pravděpodobné, že může ovlivňovat průběh onemocnění, jehož příčinou je právě deregulovaná translace. Získané výsledky byly v tomto roce publikovány v časopise *Biochim Biophys Acta*.

Analýza známých genů u pacientů z českého i zahraničních registrů DBA

I v letošním roce jsme ve spolupráci s českými i zahraničními hematology prováděli genetickou analýzu u pacientů s DBA, a to jak u nově diagnostikovaných, tak u pacientů již dříve zařazených do registrů. V současnosti byly v České republice identifikovány mutace v pěti různých ribozomálních proteinech. Všechny identifikované mutace byly začleněny do databáze mutací pacientů s DBA, která byla vytvořena v rámci veliké mezinárodní spolupráce šesti center. Dále byla v časopise *Blood Cells Mol Dis* publikována charakterizace zcela nových mutací v RPS26. Doposud se nám podařilo objasnit genetickou podstatu onemocnění již u 71,5 % českých pacientů (67,7 % rodin), čímž jsme se zařadili do světové špičky v objasněnosti genetické podstaty DBA u jednotlivých pacientů. Identifikace mutace je důležitá nejen pro správnou diagnózu, ale i pro případnou prenatální diagnostiku potomků pacientů s DBA. V současnosti vzniká souhrnný článek popisující 39 pacientů z Českého registru pacientů s DBA, kde je uveden jejich genotyp, fenotyp, laboratorní data i léčba. Navíc jsou zde analyzovány korelace mezi fenotypem a léčbou pacientů a druhem ribozomálního proteinu, který je u těchto pacientů mutován.

Metabolismus železa, mechanismus účinku a terapeutický potenciál peptidového hormonu hepcidinu.

Řada chorob je spojena s poruchami přijmu, zpracováni nebo ukládáni železa v organismu. Železo je nezbytnou součástí mnoha bílkovin

podílejících se prakticky na všech aspektech lidského metabolismu. Jako součást hemoglobinu železo například zabezpečuje přenos kyslíku z vdechovaného vzduchu do tkání. Železo, je-li v nadbytku, je však také schopno produkovat volné radikály – reaktivní látky poškozující téměř všechny buněčné komponenty. Volné radikály jsou pak spouštěcím nebo rizikovým faktorem vzniku mnoha chorob. Pochopení mechanismů vstřebávání a využití železa v těle je tedy zcela zásadní pro vývoj nových léků a léčebných postupů například pro terapii některých anémií či hemochromatózy – dědičného přetížení železem. Příjem, ukládání a recyklace tohoto důležitého kovu jsou v lidském těle řízeny nedávno objeveným peptidovým hormonem hepcidinem. Ten je již několik let centrem našeho zajmu. Nedávno jsme identifikovali jeho hlavní přenašeče v krevní plasmě a v současné době se snažíme na experimentálním zvířecím modelu ověřit, zda je možné podáváním syntetického hepcidinu zamezit přetíženi organismu železem nebo zda je naopak možné produkci či aktivitu hepcidinu v organismu tlumit, což by mělo zásadní význam pro léčbu anémií. V roce 2011 jsme se zaměřili na studium účinku hormonu hepcidinu *in vivo* na vstřebávání železa a jeho distribuci v orgánech. Byla zvýšena efektivita renaturace syntetického peptidu, což nám umožnilo studovat vliv terapeutických dávek tohoto hormonu na ukládání železa do jater – orgánu, který je nejvíce postižen při přetížení organismu železem (hemochromatóze).

Regulaci metabolismu železa je nutné studovat na více jejích úrovních. Objevili jsme a popsali nového hráče v tomto komplexním mechanismu – kinasu MRCK alfa, která přímo ovlivňuje vstup železa do savčích buněk a je železem sama regulována. V současné době identifikujeme další spoluhráče a cíle kinasové aktivity proteinu MRCK alfa, například proteiny, které regulují buněčnou motilitu a adhezi. Specifické inhibitory tohoto enzymu spolu s chelátory železa by mohly představovat novou skupinu léčiv v protinádorové terapii, uplatňujících svůj inhibiční účinek na buněčnou proliferaci, adhezi a migraci.

Proteomické přístupy v hematologii – Hledání zásahových míst v buňkách chronické myeloidní leukémie (CML) rezistentních k běžné terapii

Proteomika je moderní nástroj biologického studia tkání, tělních tekutin a buněk. Proteomika usiluje o kompletní kvantitativní i kvalitativní charakterizaci všech bílkovin přítomných v daném čase ve zkoumané tkáni. Využívá k tomu citlivých separačních elektroforetických a chromatografických metod v kombinaci s hmotnostní spektrometrií. Naše laboratoř dlouhodobě využívá právě tyto citlivé proteomické techniky k popisu a pochopení fyziologických i patologických procesů souvisejících s krvetvorbou. Příkladem je detailní studium bílkovinných změn v rezistentních leukemických buňkách. Jednou z hlavních příčin neúspěchu protinádorové terapie obecně je rezistence na běžnou chemoterapii. Našim hlavním cílem je nalézt bílkoviny, které by v budoucnu mohly sloužit jako specifické „terče“ pro účinnou likvidaci buněk chronické myeloidní leukémie, které se staly rezistentními na běžnou chemoterapii (inhibitory tyrozinkináz). Mechanismem analogickým s tím, co se děje v pacientově těle, jsme odvodili několik typů buněk CML rezistentních na léky používané k léčbě CML. Tyto buňky porovnáváme pomocí proteomických technik z hlediska jejich proteinové skladby s buňkami původními ve snaze odhalit to, co je odlišuje, tedy jejich specifické vlastnosti. Tímto způsobem jsme v předchozích 2 letech odhalili v rezistentních buňkách akutní myeloidní leukémie několik bílkovin, které lze považovat za jakési „slabiny“ těchto buněk. Na tyto „slabiny“ lze cílit účinná léčiva, která, alespoň v experimentálním uspořádáni *in vitro*, tyto rezistentní buňky likvidují. V roce 2011 se nám zvyšujícím selekčním tlakem podařilo z původně senzitivních buněčných linií odvodit rezistenty na tyrozinkinázové inhibitory imatinib, dasatinib a nilotinib, používané v léčbě chronické myeloidní leukémie. V současnosti probíhá jejich charakterizace a příprava selekce křížových rezidentů a jejich podrobná proteomická anlaýza.

Další využití proteomických technik:

Ve spolupráci s Ústavem patologické fyziologie a IKEM jsme se s pomocí proteomických technik podíleli rovněž na studiu molekulárních změn probíhajících v myokradu při srdečním selhání.

Expanze erytroblastů *in vitro*

Pro detailní studium mechanizmů erytropoézy je potřebné získání početné homogenní populace erytroblastů v určitém stupni diferenciace.

Většina metod kultivace lidských erytroblastů je založena na využití selektovaných CD34+ hematopoetických progenitorových buněk. Množství buněk získaných těmito postupy však nesplňuje vždy experimentální nároky a získaná buněčná populace je díky probíhající spontánní proliferaci asynchronní, a tudíž ne zcela vhodná pro studium regulačních mechanismů probíhajích ve specifických stadiích diferenciace.

Proto se snažíme o zavedení metodiky, kdy je dostatečné množství erytroidních blastů sledovaných pacientů či kontrolních zdravých dárců získáno pomocí vícefázové kultivace mononukleárních buněk periferní krve v tekutém médiu. Tato metoda nezahrnuje předchozí izolaci buněk CD34+, je založena na postupné kultivaci mononukleárních buněk v přítomnosti specifických růstových faktorů nezbytných pro expanzi a diferenciaci erytroblastů a umožňuje získání populace synchronně se dělících erytroidních progenitorů. Ačkoli výchozí populace mononukleárních buněk reprezentuje heterogení populaci, lze tímto způsobem synchronní expanze erytroidních progenitorů, kde jsou již ve 14 dni bazofilní erytroblasty dominantní populaci.

Seznam a struktura vyšetření prováděných pro klinické účely

Kultivační vyšetření růstu krvetvorných buněk *in vitro*

Krvetvorné progenitorové buňky jsou schopné tvořit kolonie při růstu *in vitro* v polotuhých kultivačních půdách. V tkáňových kulturách je tedy možné zjistit, zda krvetvorná tkáň obsahuje dostatečné množství progenitorových buněk, z nichž se tvoří zralé krvinky. Testování růstu krevních buněk v tkáňové kultuře je využíváno pro speciální diagnostiku poruch krvetvorby i ke kontrole kvality buněk určených pro transplantaci progenitorových krevních buněk Kultivační vyšetření krvetvorných buněk provádíme pro pracoviště z celé republiky.

Vyšetření růstu progenitorů pro neutrofilní granulocyty a makrofágy (CFU-GM) zachycuje změny typické pro myelodysplasii a akutní myeloidní leukémii, je vhodné rovněž při diagnostice hypoplasie a aplasie kostní dřeně. Z poměrného zastoupení progenitorů (buněk tvořících kolonie) v kultivačním nálezu lze usuzovat, do jaké míry je kostní dřeň bohatá na normální krvetvorné buňky.

Vyšetření citlivosti erytroidních progenitorů (BFU-E) vůči erytropoetinu – diagnostika onemocnění polycytemia vera a primární erytrocytózy.

Testování růstu progenitorů CFU-GM + BFU-E: je kromě diagnostických účelů využíváno rovněž ke kontrole kvality buněk určených pro transplantaci krvetvorné tkáně.

V roce 2011 bylo provedeno celkem 738 kultivačních vyšetření. ●

Oddělení cytogenetiky

Počet zaměstnanců: 8
VŠ: 4
SŠ: 4

Vedoucí oddělení:
prof. Ing. Kyra Michalová, DrSc.

Zástupce vedoucího:
RNDr. Jana Březinová, Ph.D.

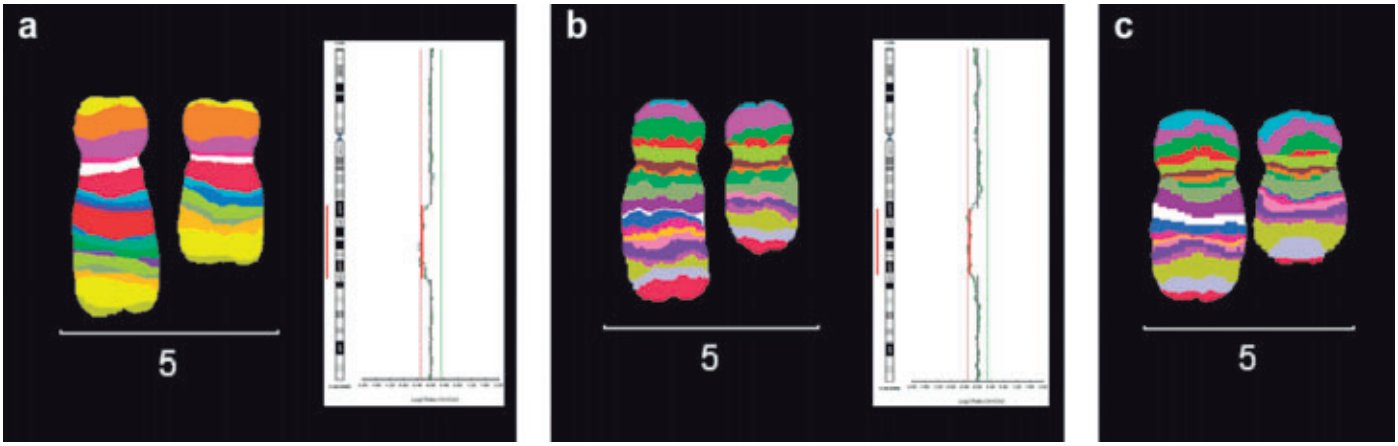
Oddělení cytogenetiky je umístěno v areálu A, pavilonu A7, 1. patro U Nemocnice 2, Praha 2. Na základě smlouvy mezi VFN a ÚHKT je součástí Centra nádorové cytogenetiky ÚKBLD a 1. LF UK, které vzniklo dne 1. ledna 2003. Na oddělení jsou prováděna vyšetření chromosomů z buněk kostní dřeně a periferní krve u nemocných s krevními chorobami (leukémiemi a preleukémiemi). Ta jsou nezbytná pro přesné určení diagnózy, stanovení prognózy i ke sledování průběhu terapie a monitorování úspěšnosti léčby.

Při analýzách jsou využívány jak metody klasické cytogenetiky, tak i nové moderní techniky, především molekulárně cytogenetické metody, založené na hybridizaci DNA (všechny dostupné modifikace fluorescenční in situ hybridizace FISH) a čipové technologie. Na pracovišti je zavedena počítačová analýza obrazu pro všechny používané techniky a to již od roku 1994, kdy byla zakoupena jako první v České republice.

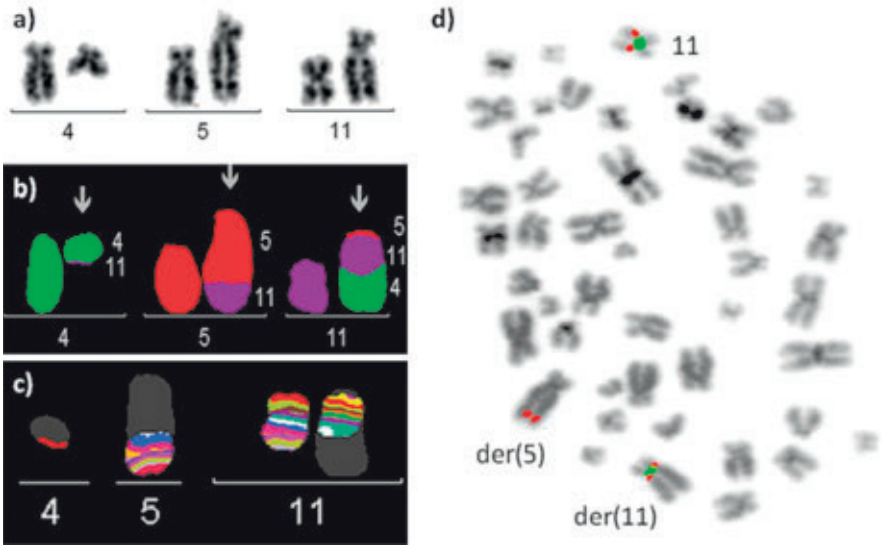
Počet FISH vyšetření stále stoupá, neboť některé přestavby chromosomů se staly významnými prognostickými faktory a je možné je detekovat i v nátěrech periferní krve či nekultivované kostní dřeně.

Výzkumná činnost je nedílnou součástí práce všech členů cytogenetického oddělení. V roce 2011 jsme pokračovali v řešení výzkumného záměru ÚHKT, jehož cílem bylo sledování incidence a charakterizace chromosomových aberací a genomové nestability u nemocných s onemocněním krvetvorby (myelodysplastický syndrom-MDS, akutní myeloidní leukémie-AML) pomocí metod molekulární cytogenetiky. U všech nemocných byly chromosomové aberace identifikovány na základě klasické cytogenetické analýzy buněk kostní dřeně (metoda G-pruhování), získaných sternální punkcí. Chromosomové přestavby jsme dále určovali metodami fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH). Využili jsme dostupné modifikace této metody – FISH s centromerickými, lokus specifickými a celochromosomovými sondami. Komplexní přestavby chromosomů byly detekovány metodou mnohobarevné FISH (mFISH), pro přesnou analýzu zlomových míst a ověření rozsahu delecí byla použita metoda mnohobarevného pruhování (mBAND) a FISH s BAC (bacterial artificial chromosome) sondami. Ve vybraných případech bylo k ověření chromosomových aberací využito čipové technologie - array komparativní genomová hybridizace (aCGH) s využitím čipů CytoChip Focus Haematology (BlueGnome). U všech nově diagnostikovaných nemocných s AML byla provedena FISH, detekující nejčastější prognosticky významné aberace (delece 5q, delece 7q/monosomie 7, trisomie 8/9, alterace *MLL* genu).

Provedli jsme analýzu komplexních chromosomových přestaveb v počátečních i pokročilých stádiích hematologických malignit, přičemž jsme hodnotili nestabilitu genomu nádorových buněk především ve vztahu k postupu zhoubného onemocnění a ke zhodnocení proliferační výhody patologických buněčných klonů. Popsali a publikovali jsme v zahraničních odborných časopisech nová rekurentní zlomová místa a zaměřili se na identifikaci genů lokalizovaných v těchto oblastech.



Delece 5q prokázaná metodou XCyte5 mBAND [del(5)(q14q23.3)] a array CGH [del(5)(q14.3q23.2)] u dvou nemocných s myelodysplastickým syndromem (a, b). U třetího nemocného byla delece del(5)(q14q21) prokázána pouze metodou mBAND, výsledek array CGH byl normální z důvodu malého buněčného klonu s patologickým nálezem.



Mapování zlomu v oblasti 11q13 u nemocného s akutní myeloidní leukémií a s komplexním karyotypem:

a) parciální karyotyp zachycující komplexní translokaci mezi chromosomy 4, 5 a 11;
b) translokace ověřená metodou mFISH (24XCyte);
c) identifikace zlomových míst na chromosomu 11 v oblasti 11p15 a 11q13 pomocí metody mBAND
d) průkaz přestavby genu LRP5 pomocí FISH s BAC sondou RP11-569N5 (SpectrumOrange) a centromerickou sondou pro chromosom 11 (SpectrumGreen).

Oddělení HLA analýzy

Počet zaměstnanců: 9
VŠ: 6
SŠ: 3

Vedoucí oddělení:
RNDr. Marie Dobrovolná

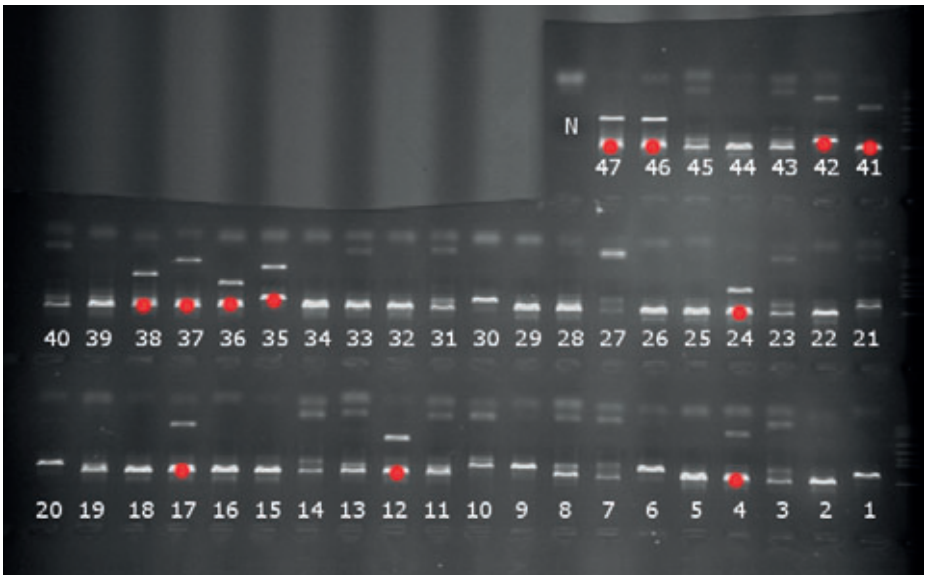
Zástupce vedoucího:
Ing. Milena Vraná

Oddělení HLA analýzy je laboratorním úsekem *Národní referenční laboratoře pro DNA diagnostiku* (SOP 05 – HLA genotypizace). Jako výraz akceptace dlouhodobě fungujícího zavedeného systému kvality je k tomuto SOP po jeho pravidelném opakovaném posouzení Českým institutem pro akreditaci o.p.s. uznán flexibilní rozsah akreditace – typ II.

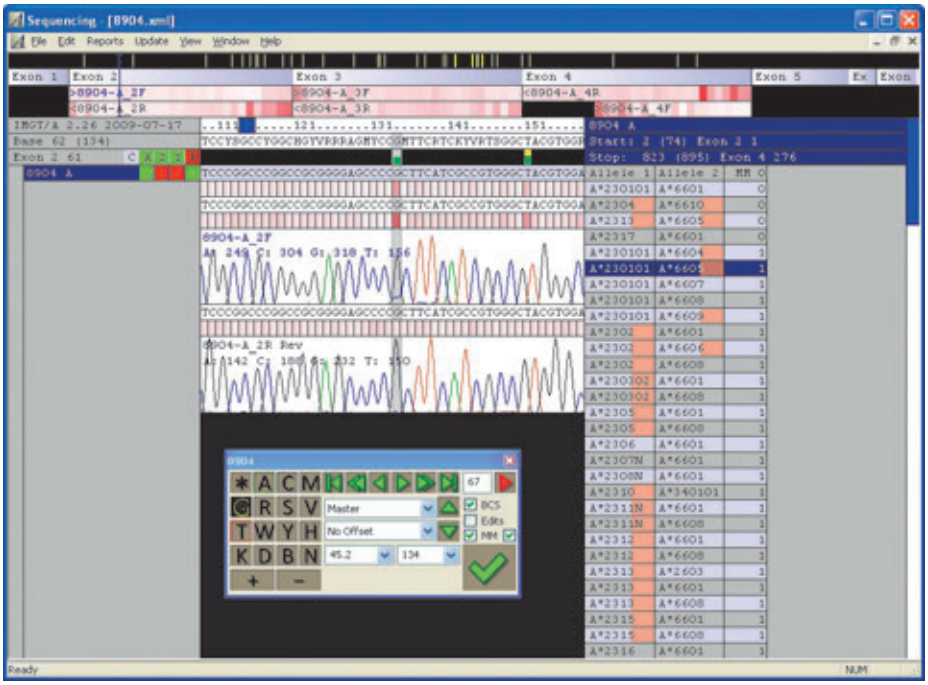
HLA systém (Human Leukocyte System) je hlavní histokompatibilitní systém člověka. Určení přesného genotypu HLA u pacienta a jeho dárce je jednou ze základních podmínek pro úspěšnost allogenní transplantace hematopoetických kmenových buněk. Neshoda v HLA oblasti mezi dárcem a příjemcem transplantátu může navodit odhojení tohoto štěpu, popřípadě způsobit nemoc štěpu proti hostiteli GvHD (Graft Versus Host Disease), která je vážnou, popřípadě fatální komplikací. V současné době laboratoř provádí rutinně genotypizaci nejdůležitějších transplantačních lokusů HLA I. a II. třídy: HLA – A, – B, – C, – DRB1, – DQB1 u pacientů indikovaných k allogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk a jako konfirmační vyšetření pro ně vybraných nepříbuzných dárců z českých i zahraničních registrů. Po dohodě provádí také genotypizaci vybraných dalších lokusů HLA systému jako doplňující informaci pro stanovení diagnózy některých s HLA znaky asociovaných chorob.

Pro genotypizaci je používána polymerázová řetězová reakce se sekvenčně specifickými primery (PCR-SSP) a přímé sekvenování (SBT) – metoda akreditovaná ČIA o.p.s. v Praze.

I v roce 2011 obhájila laboratoř HLA analýzy *statut akreditované laboratoře* dle odborných mezinárodních standardů (Standards for Histocompatibility Testing – version 5.5.) evropské organizace *European Federation for Immunogenetics* a byla opět udělena *akreditace*



Příklad typizace HLA-B lokusu na úrovni alelických skupin (low resolution) metodou PCR-SSP.



Softwarová analýza sekvenačních dat pro HLA genotypizaci.

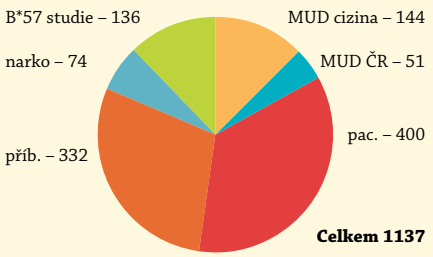
v kategoriích *Related Donor Typing, Unrelated Donor Typing, Coord Blood Typing a Disease Association Studies*. Používané vyšetřovací postupy genetických faktorů ovlivňujících úspěšnost transplantace krvetvorných buněk jsou na našem pracovišti na vysoké úrovni reflektující současný stav poznání této problematiky.

V rámci řešení úkolů výzkumného záměru ÚHKT bylo prováděno testování dalších genetických systémů – *KIR genů* s cílem určit jejich význam pro úspěšnost HSCT. Výsledky tohoto testování i kalkulované predikce neprokázaly na našich souborech signifikantní vliv znalosti KIR polymorfismu na klinické výsledky transplantace hematopoetických buněk. Toto testování není rutinně prováděno ani na zahraničních pracovištích a v současné době je spíše diskutován možný vliv KIR polymorfismu na Graft versus Infection reakci. Tento parametr však v rámci řešení VZ nebyl sledován.

V roce 2011 úspěšně pokračovala spolupráce s Neurologickou klinikou VFN při sledování asociace HLA znaků u českých pacientů s narkolepsií a začlenění dat těchto pacientů do celosvětové asociační studie. Tato spolupráce byla zmíněna i na jednodenním semináři Neurologické kliniky Nekvalitní spánek a nedostatečné bdění dne 13. dubna 2011.

Laboratoř dále provedla testování B*5701 pozitivity u 136 HIV+ pacientů před nasazením léčby antivirotikem abacavir, kdy je prokázána hypersenzitivní reakce vázaná na přítomnost zmíněného HLA znaku. Výsledky spolupráce byly uveřejněny v časopise Public Health.

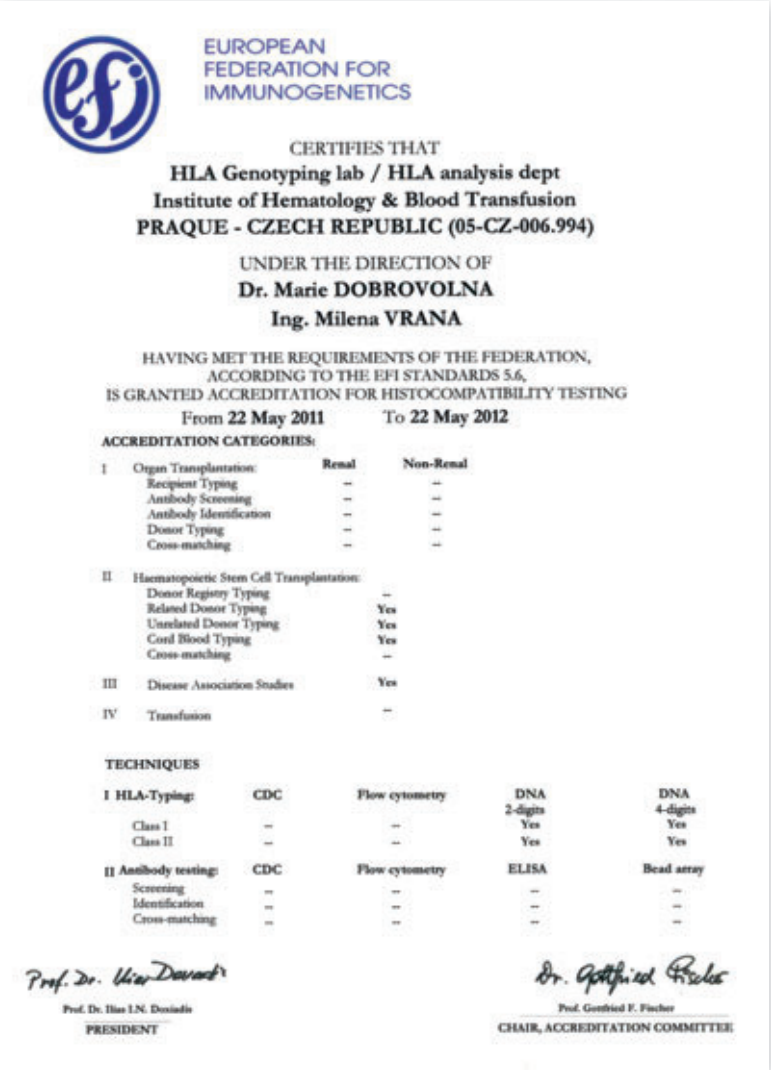
V roce 2011 bylo v laboratoři celkově přijato 1137 primárních vzorků, z toho od 400 pacientů, 332 jejich příbuzných, 144 nepříbuzných dárců ze zahraničních registrů a 51 nepříbuzných dárců z českých registrů, bylo testováno 74 narkoleptických pacientů a již zmíněných 136 HIV+ pacientů.



HLA počet vzorků 2011.

Laboratoř organizovala *MPZ pro testování HLA znaků v asociaci s onemocněními* (revmatoidní artritida, celiakie, narkolepsie), kterého se zúčastnilo *8 laboratoří z ČR*. Výsledky byly referovány na *15. Celostátní konferenci DNA diagnostiky*.

Pracovníci laboratoře se podíleli na organizování jubilejní *25. European Immunogenetics and Histocompatibility Conference*, která se uskutečnila v květnu v Praze, kde úspěšně prezentovali výsledky své činnosti. V době konference se uskutečnila exkurze zájemců ze zahraničí do prostor laboratoře a byly diskutovány metodické otázky HLA genotypizace, zejména metodou SBT.



EUROPEAN FEDERATION FOR IMMUNOGENETICS

CERTIFIES THAT

HLA Genotyping lab / HLA analysis dept
Institute of Hematology & Blood Transfusion
PRAQUE - CZECH REPUBLIC (05-CZ-006.994)

UNDER THE DIRECTION OF
Dr. Marie DOBROVOLNA
Ing. Milena VRANA

HAVING MET THE REQUIREMENTS OF THE FEDERATION, ACCORDING TO THE EFI STANDARDS 5.6, IS GRANTED ACCREDITATION FOR HISTOCOMPATIBILITY TESTING

From **22 May 2011** To **22 May 2012**

ACCREDITATION CATEGORIES:

		Renal	Non-Renal
I	Organ Transplantation:		
	Recipient Typing	–	–
	Antibody Screening	–	–
	Antibody Identification	–	–
	Donor Typing	–	–
	Cross-matching	–	–
II	Haematopoietic Stem Cell Transplantation:		
	Donor Registry Typing	–	
	Related Donor Typing	Yes	
	Unrelated Donor Typing	Yes	
	Cord Blood Typing	Yes	
	Cross-matching	–	
III	Disease Association Studies	Yes	
IV	Transfusion	–	

TECHNIQUES

I HLA-Typing:	CDC	Flow cytometry	DNA 2-digits	DNA 4-digits
Class I	–	–	Yes	Yes
Class II	–	–	Yes	Yes

II Antibody testing:	CDC	Flow cytometry	ELISA	Bead array
Screening	–	–	–	–
Identification	–	–	–	–
Cross-matching	–	–	–	–

Prof. Dr. Ilias Doxiadis
PRESIDENT

Prof. Gottfried F. Fischer
CHAIR, ACCREDITATION COMMITTEE

Oddělení experimentální virologie

Počet zaměstnanců	**37**
Lékaři:	**3**
VŠ ostatní:	**22**
Laboranti:	**6**
SŠ ostatní:	**2**
Ostatní personál:	**4**

Vedoucí oddělení:
RNDr. Šárka Němečková, DrSc.

Zástupce vedoucího:
RNDr. Eva Hamšíková

Činnost **oddělení experimentální virologie** je zaměřena na studium imunologických aspektů nádorových chorob a problematikou vztahu mezi virovými infekcemi a rozvojem nádorových onemocnění. Součástí oddělení je Národní referenční laboratoř pro papillomaviry.

Hlavní témata výzkumu:

- Vývoj terapeutických vakcín proti CML a nádorům asociovaným s papillomaviry na myších modelech.
- Vývoj imunizačních terapeutických postupů založených na ovlivnění nespecifické imunity a mikroprostředí nádorů.
- Epidemiologické studie na bázi molekulárně–biologických a sérologických markerů infekce papillomaviry a polyomaviry ve vztahu k nádorovým onemocněním člověka. Studie prevalence těchto markerů ve vztahu k očkování preventivními vakcínami proti HPV a ve vztahu k průběhu imunosuprese po transplantaci hematopoetických kmenových buněk při léčbě leukémie.

Řešená problematika v roce 2011

Laboratoř rekombinantních vakcín

Vedoucí laboratoře:
RNDr. Šárka Němečková, DrSc.

V tomto roce jsme připravovali rekombinantní vakcíny proti autolognímu proteinu WT1 využitelné pro léčbu chronické myeloidní leukémie a dalších nádorů. Rekombinantní vakcíny jsou odvozeny od živého viru vakcinie nebo je základem plasmidová DNA. Testovali jsme i peptidové vakcíny. Studovali jsme vlastnosti vyvolané imunitní odpovědí a zkoušeli jsme její protinádorový efekt.

Vakcíny proti proteinu WT1

Pracovali jsme s DNA vakcínou pBSC. SS.GUS-WT1, kde fúzní gen GUS-WT1 kódující enzym glukuronidázu z E.coli a 155 aminokyselin z myšího proteinu WT1 obsahuje signální sekvenci odvozenou z adenovirového proteinu E3, která umožní zacílení výsledného proteinu do endoplazmatického retikula, což vede k jeho vyšší imunogennosti. Další vakcínou byl rekombinantní virus vakcinie P13 exprimující fúzní protein GUS-WT1. Třetí typ vakcíny obsahoval syntetické peptidy odvozené od proteinu WT1 v délce 9, 19 a 23 aminokyselin, CpG oligodeoxynukleotidy jako adjuvans a byl podáván intradermálně pomocí tetovací jehly.

Stanovení imunogennosti DNA vakcín a rekombinantních virů

Zjistili jsme, že imunizace DNA vakcínou pBSC/SS-GUS-WT1 nebo rVACV P13-E/LGUS-WT1 P13-H5GUS-WT1 je poměrně málo imunogenní ve srovnání s peptidovou vakcínou aplikovanou pomocí tetovacího zařízení. Tato vakcína vyvolala dobrou WT1 specifickou odpověď u 100 % zvířat proti peptidům, což jsme stanovili testem ELISPOT-interferon gama.

Testování protinádorového efektu imunizace *in vivo*

Pomocí modelu nádorů TRAMP-C2 exprimujících protein WT1 jsme u myší C57/BL6 prokázali, že tetování peptidovou vakcínou vede k inhibici růstu nádorů, ale že je nutné pomocí protilátek zablokovat imunosupresivní efekt cytokinu TGF beta, který nádorové buňky vylučují. U rekombinantních vakcín jako je DNA vakcína a virus vakcinie jsme protinádorový efekt nezjistili.

Rekombinantní viry vakcinie

Studovali jsme vliv virových genů a různých buněčných transgenů na imunogennost rekombinantního viru vakcinie a jejich využitelnost při terapii nádorů. V tomto roce jsme publikací výsledků dokončili studium rozpustného receptoru pro TGFbeta a virového inhibitoru CC chemokinů – 35k (vCCI) z hlediska jejich účinku na protinádorový efekt vakcín.

Monitorování buněčné imunity proti cytomegaloviru u lidí

Abychom mohli měřit průběh buněčné imunitní odpovědi u pacientů v průběhu léčby leukémie, optimalizovali jsme metody stanovení odpovědi lidských periferních lymfocytů proti cytomegaloviru (CMV). Pomocí leukocytů dobrovolných dárců jsme srovnávali odpověď proti různým typům antigenů a blíže přitom charakterizovali populace odpovídajících lymfocytů. Prováděli jsme statistickou analýzu množství a charakteru CMV-specifických lymfocytů. Po vyhodnocení imunologické odpovědi a klinického průběhu CMV infekce stanovíme kriteria pro hodnocení stavu CMV specifické imunity pacientů.

Studium promořenosti populace České republiky lidským polyomavirem Merkelových buněk (MCPyV)

Polyomavirus Merkelových buněk (MCPyV) je ubiquiterním, persistujícím lidským virem. Jeho genom byl nalezen v části karcinomů z Merkelových buněk (MCC) v integrované formě, což svědčí o pravděpodobné příčinné souvislosti s vývojem tohoto vzácného nádoru kůže. Naším cílem je získat informace o prevalenci tohoto nově objeveného viru v obecné populaci České Republiky.

Připravili jsme sekvence DNA kódující části genomu (MCPyV) a pomocí nich zkonstruovali expresní systém produkující neinfekční virové partikule (VLP), které slouží jako antigen při stanovení protilátek proti tomuto viru testem ELISA. Přítomnost protilátek proti viru jsme stanovili ve vzorcích získaných v rámci sérologického přehledu organizovaného ve Státním zdravotním ústavu v r. 2001 od 991 osob starších 6 let. Nalezli jsme přítomnost protilátek >

u 69% dospělé populace a u 52% populace mladší 21 let. Testovali jsme též vzorky dárců krve a pacientů po transplantaci krvetvorných buněk. U malé skupiny dobrovolníků jsme zjišťovali přítomnost virové DNA na kůži a v ústní dutině. U většiny seropozitivních osob jsme detekovali přítomnost viru na kůži. Provedli jsme analýzu sekvence izolátů a srovnání se sekvencemi z jiných částí světa.

Laboratoř molekulární onkologie

Vedoucí laboratoře:
RNDr. Michal Šmahel, Ph.D.

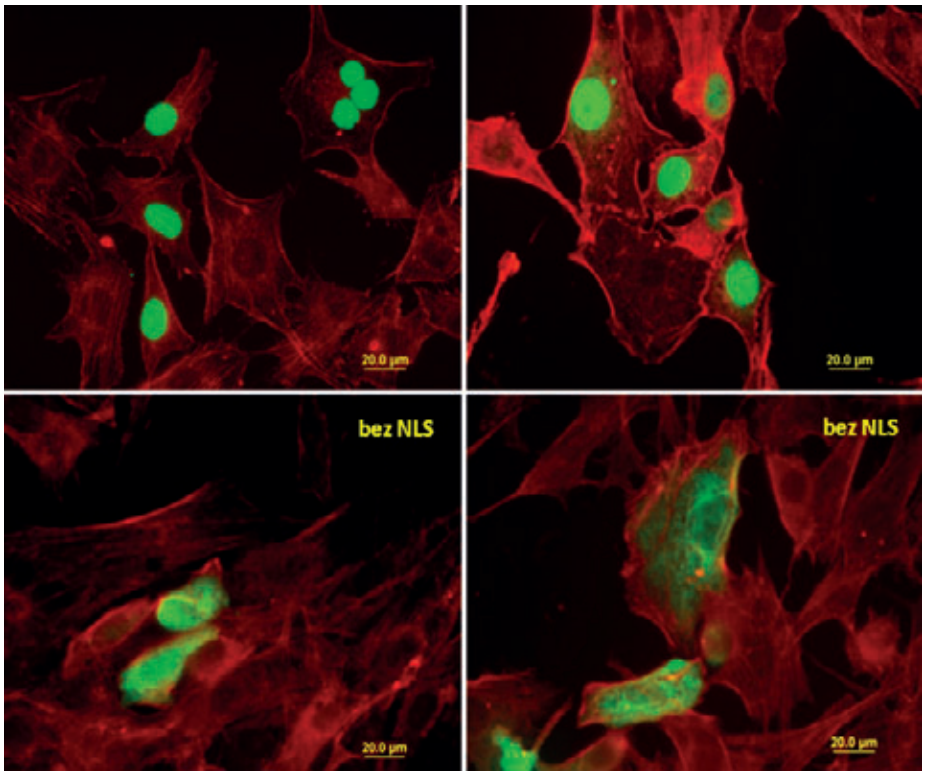
Hlavní činnost laboratoře spočívá ve vývoji protinádorových DNA vakcín podávaných genovou pistolí. Cílem pro vyvolanou imunitu jsou zejména vlastní nádorové buňky, ale také buňky nádorového stromatu, které svojí činností růst nádoru podporují. Zvláštní pozornost je věnována imunizaci proti nádorovým kmenovým buňkám, které jsou rezistentní k jiným způsobům nádorové terapie a přitom jsou hlavní příčinou relapsu onemocnění a vývoje metastáz.

Zvýšení účinnosti DNA vakcín přidáním pomocných epitopů z tetanového toxinu

Pro posílení imunogennosti DNA vakcín využíváme pomocné epitopy z tetanového toxinu (TT), které stimulují $CD4^+$ T lymfocyty. Poté, co jsme prokázali vhodnost tohoto postupu s jedním TT epitopem (TT1) připojeným k modelovému antigenu E7GGG odvozenému od onkoproteinu E7 lidského papillomaviru typu 16 (HPV16), provedli jsme kombinaci 4 TT epitopů o různé délce a v různém pořadí. Vznikly tak 4 nové fúzní konstrukty s genem E7GGG, které se navzájem liší svojí imunogenností. Některé jsou přitom významně účinnější než konstrukt se samotným epitopem TT1, což bylo prokázáno jak imunitními testy *in vitro*, tak i účinkem na tvorbu a růst nádorů.

Vakcinace proti nádorovým makrofágům

Pro nádorové makrofágy je charakteristická produkce proteinu legumain, proti kterému připravujeme experimentální DNA vakcínu. V minulosti se nám podařilo po vakcinaci prokázat indukci specifické imunity testem ELISPOT *in vitro*, ale protinádorový účinek byl nízký. Přistoupili jsme proto k úpravě genu pro legumain, do kterého jsme vložili sekvenci z genu pro tetanový toxin, která kóduje epitop TT1 aktivující pomocné T lymfocyty. Tím jsme významně zvýšili imunitní reakci proti legumainu detekovanou ELISPOTem, ale posílení protinádorového efektu jsme zatím nedosáhli.



Sox2/Nanog β-aktin

Obr. 1: Imunofluorescenční barvení proteinů Sox2 nebo Nanog v transfekovaných buňkách NIH 3T3. Po odstranění jaderného lokalizačního signálu mutagenezí („bez NLS“) nedochází k přenosu proteinů do jader.

Příprava vakcíny proti nádorovým kmenovým buňkám

Pro zásah proti nádorovým kmenovým buňkám připravujeme DNA vakcíny proti transkripčním faktorům Nanog a Sox2. Pro zvýšení imunogennosti a bezpečnosti jsme provedli mutagenezi sekvence NLS (*nuclear localization signal*), abychom zabránili jaderné lokalizaci produkovaných proteinů. Fluorescenční barvení transfekovaných buněk prokázalo tuto změnu buněčné lokalizace (viz obr. 1).

Pro testování protinádorového účinku DNA vakcín nesoucích geny Nanog a Sox2 jsme zvolili teratokarcinomovou linii NF-1, která vytváří podkožní nádory u běžně dostupných inbredních myší kmene BALB/c. V našich podmínkách vyvolá nádor u 100 % myší dávka 10^6 buněk. Monoklonálními protilátkami jsme v buňkách NF-1 ověřili produkci proteinů Nanog a Sox2. Buňky mají nízkou povrchovou expresi molekul MHC I. třídy, kterou se nám podařilo indukovat cytokinem IFN-γ a v menší míře i demetylační látkou azacytidinem (AzaC).

Při hledání dalšího nádorového modelu vhodného pro stanovení účinnosti vakcín proti Nanog nebo Sox2 provádíme testování exprese příslušných genů v různých myších nádorových liniích pomocí RT-PCR. Při tomto testování jsme prokázali mRNA Sox2 v linii TC-1, kterou používáme pro stanovení imunogennosti vakcín proti antigenu E7. Tvorbu proteinu jsme pak ověřili imunoblotingem. Imunofluorescenční barvení dále ukázalo, že produkce Sox2 je v buňkách TC-1 heterogenní. Více než polovina z nich přitom protein Sox2 pravděpodobně neprodukuje. V buněčném klonu TC-1/A9, který se vyznačuje sníženou expresí povrchových molekul MHC I. třídy, jsme ale Sox2 prokázali v jádrech všech buněk.

Příprava vakcíny proti antigenu PRAME

Jedním z potenciálních cílů imunoterapie hematoonkologických onemocnění je antigen PRAME. Pro zvyšování účinnosti DNA vakcíny namířené proti tomuto proteinu jsme vedle signálních sekvencí měnících buněčnou lokalizaci antigenu využili i pomocný epitop TT1.

PRAME patří mezi tzv. CT (*cancer/testis*) antigeny, u kterých obvykle dochází ke zvýšení produkce po inkubaci nádorových buněk s demetylačními látkami. Pomocí metody

RT-PCR stanovující produkci příslušné mRNA jsme testovali expresi PRAME v několika nádorových liniích různého původu a prokázali jsme, že u teratokarcinomové linie NF-1 se PRAME exprimuje až po přidání AzaC. Zavedli jsme proto model, který umožňuje testování účinnosti vakcín proti PRAME na myších, kterým byly podány buňky NF-1 a následně AzaC.

Produkce nádorových antigenů

S laboratoří z Ústavu experimentální botaniky AVČR spolupracujeme na testování možnosti využít k produkci nádorových antigenů rostliny. V tomto projektu byly modifikované onkoproteiny E6 a E7 HPV16 připojeny k obalovému proteinu CP viru X bramboru (PVX) a v rostlinách byly pomnoženy rekombinantní viry, na jejichž povrchu jsou exprimovány nádorové antigeny. Extrakty z infikovaných rostlin byly použity k imunizaci myší. U části zvířat byla vyvolána tvorba specifických protilátek, ale protinádorovou buněčnou imunitu se nepodařilo prokázat. Analýza podříd imunoglobulinů v sérech s protilátkami proti E7 svědčí o dominanci imunity typu Th2, přestože byl při imunizaci jako adjuvans použit syntetický oligonukleotid nesoucí imunostimulační CpG motivy, které aktivují zejm. imunitu typu Th1.

Laboratoř imunoterapie a genové terapie nádorů

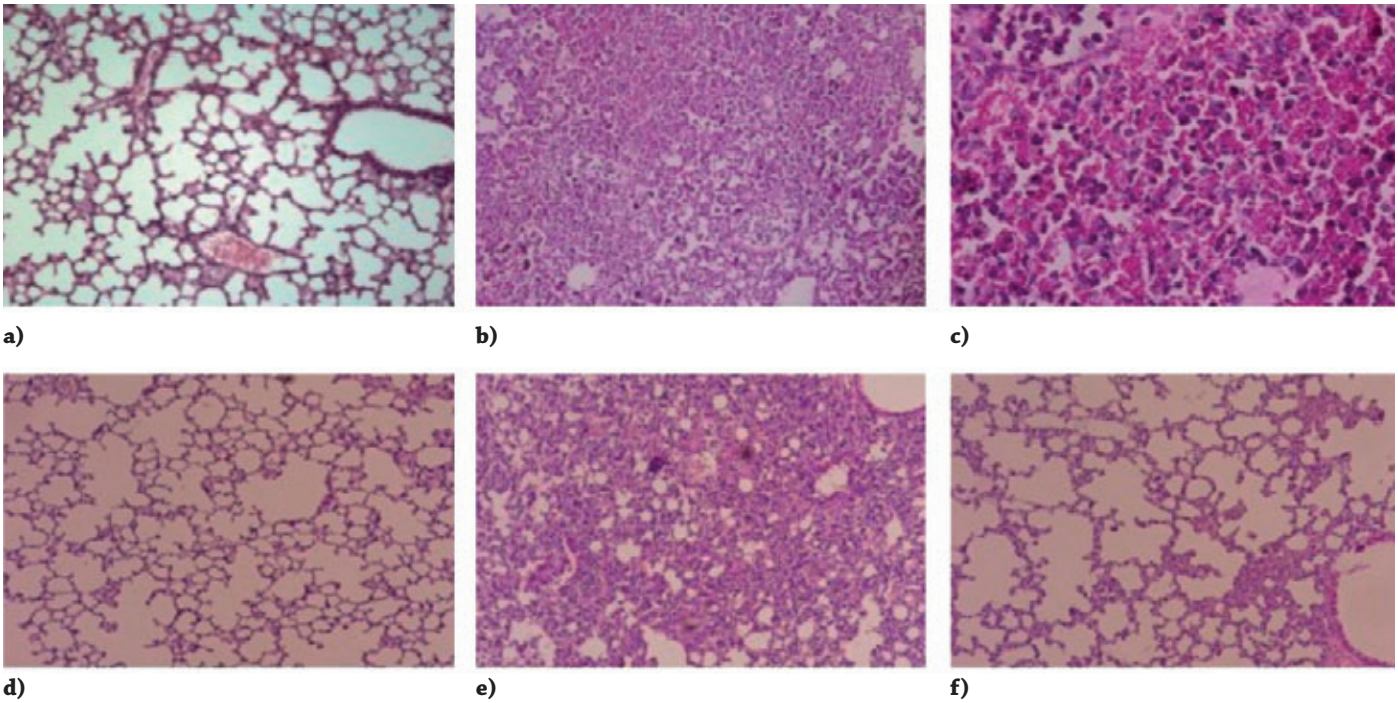
Vedoucí laboratoře:
prof. MUDr. Vladimír Vonka, DrSc.

Charakterizace buněk 12B1 geneticky modifikovaných vnesením genu pro myší GM-CSF

Ve srovnání s rodičovskými buňkami 12B1 je růst nádorů vyvolaných modifikovanými buňkami provázen vysokými hladinami sérového GM-CSF a výrazným zmnožením MDSC (myeloid-derived suppressive cells). V zastoupení T regulačních buněk nebyly patrné rozdíly, k zvýšení jejich hladin došlo současně v obou případech až v terminálním stadiu nemoci. Podrobně jsme charakterizovali patologické změny v plicích (obr. 2), slezině, játrech a ledvinách. Aplikací monoklonálních protilátek neutralizujících GM-CSF jsme tato poškození potlačili, což nade vší pochybnost prokazuje, že toxickým činitelem je samotný cytokin. *Sublata causa, tollitur effectus.*

Vývoj vakcín proti SDF-1 a HIFα

Pokračovali jsme ve vývoji vakcín, které by měly potlačit některé faktory, o kterých se ví, že podporují růst nádorů potlačením imunitních protinádorových reakcí nebo svým proangiogenním efektem. Zaměřili jsme se na SDF-1 (stroma-derived factor 1) a HIFα (hypoxia inducible factor α). Podání DNA vakcíny nesoucí celý fúzní gen bcr-abl společně s plazmidem s genem pro SDF-1 vyvolalo ochranu vůči čelenži 12B1 u většího počtu myší než u těch, které byly imunizovány stejným způsobem, ale dostaly prázdný plazmid. Stejný výsledek jsme získali v 5 opakovaných pokusech, ale rozdíly v přežití při použitém množství zvířat nebyly statisticky významné. Když se však vzal v úvahu pouze výskyt solidních nádorů, rozdíly statisticky významné byly.



Obr. 2: a) Plíce myši s nádorem vyvolaným rodičovskými buňkami 12B1 (H+E 100×), nebyly nalezeny morfologické změny plic (H+E,100×), b) plíce myši s nádorem vyvolaným buňkami 12B1/GM-CSF/cl-5 (H+E100×), viditelné poškození plicního parenchymu se známkami pneumoragií (H+E, 100×), c) detail plic myši inokulované buňkami12B1/GM-CSF/cl-5 (H+E 400×), patrná infiltrace nezralými myeloidními buňkami v parenchymu a fokální pneumoragie (H+E, 400×), d) plíce myši, které nebyly inokulovány buňky, ale které byly podány protilátky neutralizující GM-CSF, v den 0 a v den 5 (H+E 100×), e) plíce myši s nádorem vyvolaným buňkami 12B1/GM-CSF/cl-5, které nebyly podány protilátky neutralizující GM-CSF, patrné poškození plic ,pneumoragie (H+E, 100×), f) plíce myši s nádorem vyvolaným buňkami 12B1/GM-CSF/cl-5, které byly podány protilátky neutralizující GM-CSF v den 0 a v den 5, struktura plicního parenchymu zachována, jen místy patrné mírné překrvení (H+E, 100×).

Vliv blokády enzymů s imunosupresivními vlastnostmi na účinnost vakcín

Faktory potlačující imunitní reakce jsme se také pokusili vyřadit chemoterapií. Zaměřili jsme se na COX-2 (cyklogenáza 2), arginázu I a IDO (indolamine-2,3-dioxygenáza). Aplikací inhibitorů těchto enzymů jsme se snažili zvýšit imunizační efekt DNA bcr-abl vakcíny. Zatímco v případě COX-2 byl výsledek negativní, potlačení aktivity arginázy I pomocí n-NOHA a aktivity IDO pomocí 1-methyl-tryptofanu významně zvýšilo imunizační účinnost jedné dávky vakcíny. Výsledek pokládáme za předběžný. Bude-li však potvrzen v probíhajícím opakovaném pokusu, pak asi bude znamenat významný krok vpřed.

Analýza proteomu myších buněk B210 a 12B1

Obě linie jsou transformovány fúzním genem bcr-abl, ale liší se onkogenním potenciálem a vnímavostí k imunitním reakcím. Cílem našeho snažení je identifikace proteinů, které by mohly být odpovědné za zmíněné rozdíly. Využitím metody Western blot (WB) pátráme v lyzátech obou linií především po přítomnosti proteinů, o kterých je známo, že jsou produkovány v buňkách pacientů s chronickou myeloidní leukémií (CML) a nejsou buď vůbec nebo jen v malém množství přítomny v normálních bnkách. V obou buněčných liniích jsme dosud zjistili přítomnost proteinů ARK-1, CML 66, HSP-70, PRAME-line 1, survivin, NM23-H2. Naproti tomu protein CAIX byl zjištěn pouze v lyzátech z buněk 12B1. Ani v jedné buněčné linii jsme nezjistili proteiny WT-1 a PR-3, které jsou přítomny v buňkách pacientů s CML. Naše výsledky jsou doplněny výsledky měření firmou Kinexus. V lyzátech obou linií byla pomocí protilátkových mikroarrayů zjišťována přítomnost více než dalších 600 proteinů. Významné rozdíly byly nalezeny v 31 případech. Pro vyšetření pomocí WB jsme vybrali 18 z nich . Výsledky mikroarrayů byly potvrzeny jen u části z nich. Ve srovnání s buňkami 12B1 produkovaly buňky B210 více CASP5, CASP 7, ERK2, HSP90b, H2A.X, p38aMARK, p38gMARK, ERK6 a PKM2. Buněčná linie 12B1 vykazovala zvýšenou produkci pouze proteinů CAMK4 a integrinu β1. Vyšetřování pokračuje, výsledky jsou průběžně analyzovány.

Studie stavu imunitního systému pacientů s CML

Zahájili jsme druhou fázi studie, jejímž cílem je rozhojnit současné znalosti o imunologii CML. Doposud bylo začleněno 27 pacientů kteří byly vyšetřeni na 8 markerů přirozené imunity. Probíhají přípravy na testaci dalších cytokinů a zejména pak na měření specifické buněčné a humorální odpovědi k antigenům nádorových buněk. Studie probíhají ve spolupráci s laboratoří vedené Dr. Němečkovou. 6. Prozatím se nám nepodařilo transformovat lidské pupečníkové buňky pomocí elektroporace fúzního genu bcr-abl tak, aby z nich mohly být odvozeny kontinuální buněčné linie.

Laboratoř molekulární epidemiologie virů

Vedoucí laboratoře:
RNDr. Ruth Tachezy, Ph.D.

Hlavním cílem laboratoře je zkoumání vztahu virových infekcí k nádorovým onemocněním člověka. Virové infekce detekujeme metodami molekulární biologie – přímý průkaz virové genetické informace a zjišťováním přítomnosti virově-specifických protilátek. Výzkum je zaměřen především na studium vztahu vysoce rizikových (high-risk, HR) typů lidských papillomavirů (HPV) a nádorových onemocnění, v jejichž etiologii předpokládáme působení těchto virů. Vedle karcinomu děložního hrdla jsou to další malignity ženského a mužského anogenitálního traktu (karcinomy anální a perianální oblasti, vulvární a vaginální karcinomy) a část karcinomů orofaryngu a dutiny ústní.

Dalším směrem výzkumu této laboratoře je využití sledování přítomnosti HPV, případně jiných markerů diagnostikovaných molekulárně-biologickými metodami, pro usnadnění rozhodování o managementu žen s abnormálními klinickými nálezy na hrdle děložním a pacientek po chirurgické léčbě prekanceróz ve stejné lokalitě. Dále se zabýváme porovnáváním citlivosti a specificity metod detekce a typizace papillomavirů pro klinickou praxi. Výběr vhodné metody je základní podmínkou případné implementace HPV testace do rutinního screeningu pro prevenci karcinomu děložního hrdla.

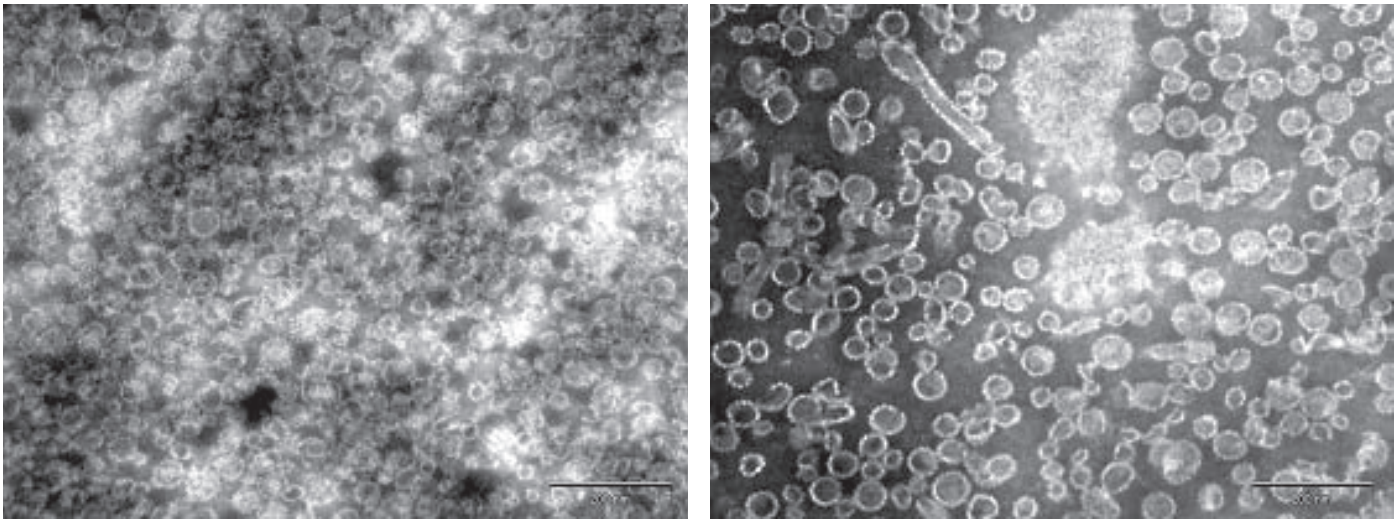
Nové metody typizace širokého spektra HPV typů ve stěru z děložního hrdla a detekce protilátek proti typům papillomavirů, které jsou součástí HPV vakcín, využíváme pro sledování účinnosti očkování. Při odběru vzorků laboratoř spolupracuje s řadou klinických pracovišť a s řadou dalších výzkumných laboratoří.

Vakcinace proti HPV v České populaci a surveillance HPV infekce

Výsledky našich studií ukázaly, že v lézích, které předcházejí vzniku nádorů a v nádorech vyvolaných infekcí HPV, je nejčastěji zastoupen typ 16. Přibližně 60 % skvamózních karcinomů děložního hrdla a téměř 90 % HPV pozitivních nádorů v oblasti anální, vulvární, vaginální a hlavy a krku je v naší populaci spojeno právě s HPV16. Prevalence HPV DNA stoupá se závažností onemocnění děložního hrdla – v lehkých lézích je 62 %, v těžkých 87,2 % a ve skvamózních karcinomech děložního hrdla 95,3 %. Ve všech případech (zdravé ženy/lehké léze/těžké léze/karcinom děložního hrdla) je většina žen infikována HR typy HPV. Z výsledků tedy vyplývá, že očkování proti HPV, které u nás probíhá od r. 2006, by mohlo zamezit vzniku minimálně 34 % lehkých lézí, 63 % těžkých lézí, považovaných za pravé prekurzory karcinomu děložního hrdla a 80 % skvamózních karcinomů děložního hrdla. Vakcíny by dále mohly zabránit vzniku až 90 % karcinomů jiných anatomických lokalizací, které jsou kauzálně spojeny s infekcí HR HPV. V konkrétních číslech to znamená, že z 1300 karcinomů cervixu, anu a vulvy, které jsou nově diagnostikovány v České republice každým rokem, by vakcinace měla zabránit 952, pro karcinom cervixu je to z 990 případů možná prevence 921 z nich.

Vzhledem k tomu, že případná plošná vakcinace změní prevalenci a spektrum HPV typů v naší populaci, je třeba mít údaje o typově-specifické prevalenci HPV před její případnou implementací. Mimo to, se prevalence a zastoupení HPV typů liší v různých populacích a státech a znalost rozložení HPV typů je důležitá pro zlepšování stávajících preventivních programů. Naše studie prevalence HPV v populaci zdravých žen ukázala prevalenci vyšší, než udávají podobné studie z jiných států Evropy – 22 %. Nejvyšší výskyt jsme zjistili ve věkové skupině 21–25 let – 37 %. Prevalence HPV pak následně s věkem rychle klesala, ale ve věkové kategorii 31–35 let byla stále 16 %.

Protože rozsáhlé klinické studie prokázaly sníženou/žádnou účinnost vakcín u žen infikovaných vakcinálními typy při aplikaci první dávky, zahájili jsme studii, kdy sledujeme přítomnost infekce a specifických protilátek u sexuálně aktivních žen, které se pro očkování rozhodnou. Dosavadní výsledky potvrzují, že prevalence HPV DNA a specifických protilátek je závislá na věku, přičemž přítomnost DNA vrcholí ve věku 21–25 let (34 %)



Obr. 3: Elektronoptický snímek nově připravených kapsid.

a poté s věkem rychle klesá, naopak výskyt žen s HPV-specifickými protilátkami s věkem roste. Ve věkové skupině do 20 let se alespoň polovina žen setkala s HPV infekcí, téměř pětina s infekcí vakcinálními typy HPV16 nebo 18.

Efekt vakcinace proti HPV u pacientů s rekurentní laryngeální papillomatózou – je možné zlepšit kvalitu života těchto pacientů?

Ve spolupráci s Hlasovým centrem Praha provádíme klinickou studii fáze IIIb efektu vakcinace proti HPV u pacientů s benigním onemocněním laryngu – rekurentní laryngeální papillomatózou (RLP), které je vyvoláno nízkorizikovými typy HPV 6/11. Jde o benigní onemocnění, jež se však vyznačuje značnou morbiditou a potenciální možností maligní konverze. Současné možnosti léčby jsou omezeno na chirurgické odstraňování lézí, které může poškodit hlasivky a na adjuvantní léčbu interferony a antivirotiky. Nadějí pro pacienty z hlediska zlepšení kvality života by mohlo být očkování tetravalentní HPV vakcínou, která kromě vysokorizikových typů HPV obsahuje i antigeny HPV6 a 11.

V našich předešlých studiích jsme ukázali, že pacienti s RLP často nemají protilátky proti typům HPV, které ji vyvolávají. Tyto protilátky se objevují až po několika chirurgických zásazích pro odstranění papilomů. Předpokládáme, že aplikace vakcíny bude stimulovat robustní protilátkovou odpověď a navodí přítomnost neutralizačních protilátek na povrchu sliznice horních cest dýchacích, což by zpomalilo/inhibovalo růst asociovaných lézí.

U osob ve studii testujeme přítomnost a typovou specificitu viru v lézi a přítomnost HPV-specifických protilátek, pacienti jsou poté vakcinováni tetravalentní vakcínou a sledováni na přítomnost HPV-specifických protilátek. Studie bude trvat 5 let.

HPV a riziko vzniku karcinomu orální dutiny a orofaryngu

Ve spolupráci s Klinikou ORL a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FN Motol a s College of Public Health, University of Iowa, USA, provádíme dlouhodobou studii vztahu mezi HPV a vznikem nádorů orální dutiny a orofaryngu. Obecně jsou nádory hlavy a krku vyvolány různými mechanismy a nádory vyvolané infekcí HR HPV (přibližně 25 %) tvoří etiologicky samostatnou skupinu. Výsledky naší studie ukazují, že pacienti s HPV DNA pozitivními nádory bývají spíše mladší, nekuřáci a abstinenti, zatímco pacienti s HPV DNA negativními nádory se chovají v tomto směru rizikověji. Pacienti s HPV pozitivními nádory mají výrazně vyšší pravděpodobnost přežití po léčbě. V poslední době se soustřeďujeme na karcinomy tonsil, jejichž incidence celosvětově stoupá. V 60 % tonzilárních karcinomů jsme prokázali přítomnost HPV DNA. S přibývajícími poznatky se zdá, že u části HPV pozitivních nádorů, především u kuřáků, může být vznik nádoru iniciován jiným mechanismem než následkem HPV infekce. Ve vybrané skupině tonzilárních nádorů jsme sledovali přítomnost dalších markerů exprese HPV, které prokazují aktivní formu HPV infekce. V HPV16 pozitivní podskupině jsme zjistili přítomnost mRNA kódující virově-specifický onkoprotein HPV16 E6 (93 %), přítomnost buněčného proteinu p16 (93 %) a přítomnost protilátek proti HPV16 E6 nebo E7 (93 %). V této skupině jsme naopak nalezli pouze v jednom případě mutaci v genu p53, zatímco mutovaný p53 jsme nalezli v polovině nádorů HPV negativních, kde jsme nenašli ani HPV16 E6 mRNA, ani nedetekovali expresi proteinu p16 a pouze v jednom případě jsme zjistili specifické protilátky proti HPV16 E7. Celkem v 97 % HPV pozitivních tonzilárních nádorů jsme nalezli alespoň jeden z markerů exprese viru.

Další sledování by mělo ukázat, zda by tyto markery mohly být specifickými a citlivými ukazateli rekurence onemocnění.

Detekce specifické protilátkové odpovědi v lidských sérech

Provádíme detekci protilátek proti kapsidám (virus–like particles, VLP), odvozeným od HR typů (16, 18, 31, 33) a LR typů (6, 11) HPV (Obr. 3). Takové protilátky vznikají po infekci HPV, jejich prevalence stoupá se závažností onemocnění pravděpodobně v důsledku přetrvávající produktivní infekce – neustále se uvolňujících infekčních virových partikulí z odlupujících se terminálně diferencovaných keratinocytů.

Kromě toho detekujeme protilátky proti onkoproteinům HPV16 E6 a E7, které vznikají u osob se závažnými lézemi spojenými s infekcí HPV16 poté, kdy se virová DNA integruje do genomu infikované buňky. U pacientů po odstranění lézí, se zajímáme o změny v hladině těchto protilátek a vztah takových změn ke klinickému stavu pacientů.

Infekce a karcinom prostaty

S Urologickou klinikou 3. LF UK a FNKV jsme ukončili studii, která měla ukázat, jestli vznik karcinomu prostaty může být iniciován chronickou infekcí močového ústrojí a zdali infekce může přispět k míře lokálního šíření a agresivitě nádoru. Výsledky z více než 50 studií na toto téma, které byly provedeny v průběhu posledních 20 let, nejsou přes veškeré úsilí jednoznačné. Vyšetřili jsme séra pacientů s karcinomem prostaty, kteří podstoupili radikální prostatektomii a kontrol s benigní hyperplázií prostaty na přítomnost protilátek proti virovým a bakteriálním agens, která mohou urogenitální trakt infikovat (HSV1, 2, CMV, HPV, Chlamydia trachomatis, Treponema pallidum, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma, Neisseria gonorhoeae). Výsledky studie ukázaly, že mezi oběma skupinami není významný rozdíl v prevalenci protilátek proti studovaným infekčním agens s výjimkou protilátek proti Ureaplasma urealyticum. ●

Ošetřovatelský úsek

Celkem všeobecných sester:	101
Registrovaných dle zákona 96/2004 Sb.:	101
Se specializací ARIP/SIP:	18
Se specializací pro onkologii:	8
Se specializací pro TRF službu:	7
Se specializací pro oše. péči o dospělé:	3
Se specializací pro management:	2
Fyzioterapeut:	2
Nutriční terapeut:	1
Zdravotně-sociální pracovník:	1
Ošetřovatel:	8
Sanitář:	23
Ostatní:	3
Ostatní zaměstnanci:	9

Přednosta:
Mgr. Lucie Vylitová

Zástupce přednosty:
Mgr. Simona Brixíová

Pracovníci **ošetřovatelského úseku** se spolupodílejí na tvorbě strategických cílů a plánů ústavu. Management ošetřovatelského úseku stanovuje základní koncepci ošetřovatelské péče, metodicky přímo vede a řídí vedoucí sestry na jednotlivých úsecích a odděleních, řeší systémové otázky poskytování ošetřovatelské péče a zajišťuje program celoživotního vzdělávání ošetřovatelského personálu v ÚHKT.

Ošetřovatelský personál poskytuje komplexní základní a specializovanou ošetřovatelskou péči pacientům ÚHKT, dárcům krevních složek je věnována zvláštní péče. Našim cílem je poskytování kvalitní a bezpečné péče, která je jasně definována standardy a je v souladu s moderním pojetím této péče nejen v EU. Snažíme se, aby pacient trávil v našem ústavu jen dobu nezbytně nutnou pro léčbu a v maximální možné míře vycházíme vstříc individuálním potřebám nemocných. V rámci zkvalitňování celkové úrovně péče pokračuje úzká spolupráce s nemocniční kaplankou, která pomáhá zajišťovat spirituální potřeby pacientů a jejich blízkých.

Ošetřovatelský personál významně participuje na procesu systematického a kontinuálního zvyšování kvality poskytované péče. Podstatně se tak podílí na přípravě ústavu k další reakreditaci JCI, která se uskuteční v červnu 2013.

Odborná činnost NLZP (ošetřovatelský úsek)

Profesní rozvoj ošetřovatelského 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. Účast na krátkodobých vzdělávacích a odborných akcích 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.

Vzdělávací aktivity

- Kurz: *Kinesio Taping* (Praha, 1 fyzioterapeutka)
- Certifikovaný kurz: *Specifická ošetřovatelská péče o chronické rány a defekty* (NCO NZO Brno, 1 sestra)
- Seminář: *Kardiopulmonální resuscitace* (ÚHKT Praha, 16 sester)
- Seminář: *Hygienické zabezpečení rukou ve zdravotní péči a používání rukavic* (ÚHKT Praha, 3 sestry)
- Seminář: *Zvýšení bezpečnosti pacienta a efektivity vnitřních procesů* (Praha, 2 sestry)
- Školicí akce: *Management ve zdravotnictví* (NCO NZO Brno, 1 sestra)
- Školicí akce: *Pacient a bolest* (NCO NZO Brno, 1 sestra)
- Kurz: *Interní auditor ve zdravotnických zařízeních* (Praha, 4 sestry)
- Výcvikový kurz: *Základní krizová intervence* (Praha, 1 kaplanka)
- Školicí akce: *Interakce léků a výživy* (NCO NZO Brno, 2 sestry)
- Kurz: *Diagnostika a terapie funkčních poruch – měkké a mobilizační techniky* (Praha, 1 fyzioterapeutka)
- Certifikovaný kurz: *Ošetřovatelská péče v hematoonkologii* (ÚHKT Praha, 13 sester)
- Kurz: *Péče o periferní žilní vstupy* (Praha FN Motol, 9 sester)

Účast na odborných akcích:

- *2. pražské mezioborové onkologické kolokvium* (Praha, 4 sestry)
- *XXIII. celostátní pracovní konference laborantů a sester* (Harrachov, 8 sester – z toho 1× aktivní účast, 1× spoluautor)
- Konference: *Bezpečnost pacientů v procesech odběru, transportu, zacházení a identifikace vzorků* (Praha, 3 sestry)
- Konference: *XVII. Královéhradecké ošetřovatelské dny* (Hradec Králové, 2 sestry aktivní účast)
- Konference: *Sestra a první pomoc* (Praha, 1 sestra)
- *1. mezinárodní konference MFK: Informatika ve fyzioterapii* (Praha, 1 fyzioterapeutka)
- *XXV. Olomoucké hematologické dny* (Olomouc, 10 sester)
- *XVIII. česko-slovenská konference o hemostáze a trombóze s mezinárodní účastí* (Hradec Králové, 4 sestry)
- Celostátní kongres s mezinárodní účastí: *Dietní systém* (Praha, 1 nutriční terapeutka)
- Kongres: *13. pracovní dny v transfuzním lékařství* (Praha, 10 sester – z toho 2 aktivní účast, 2 spoluúčast)
- *XXI. konference dětských hematologů a onkologů* (Ústí nad Labem, 1 sestra)

>

- *XIX. výroční sjezd České kardiologické společnosti* (1 sestra)
- Konference: *Sestři nebojte se, já přece vím, že umírám* (Praha, 6 sester)
- *15. kongres nemocničních lékárníků* (Brno, 2 sestry)
- Kongres: *Hygiena rukou – mezinárodní bezpečnostní cíl* (Praha, 4 sestry)
- Konference: *Vzdělávání ve zdravotnictví* (IPVZ Praha, 1 sestra)
- Konference: *Cesta k modernímu ošetřovatelství* (FN Motol, 9 sester)
- *VI. Brněnské hematologické dny* (Brno, 6 sester)
- *XII. sesterská konference EDIPO* (Martinice u Březnice, 4 sestry)
- *Pražský hematologický den 2011* (Praha, 22 sester)

Dosažení vyšší kvalifikace:

- Kurz: *Všeobecný sanitář* (VFN, 4 sanitářky)
- VŠ: *bakalářské studium ošetřovatelství* – studují 4 sestry
- VŠ: *magisterské studium ošetřovatelství* – studuje 1 sestra
- VŠ: *magisterské studium fyzioterapie* – ukončila 1 fyzioterapeutka
- *PSS obor ARIP* – studují 4 sestry, ukončila 1 sestra

Výuka:

Mgr. S. Brixíová

- VZŠ, P 2, Ječná – vedení odborné praxe studentek
- Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety, n.o., Bratislava, detašované pracoviště Příbram – vedení 2 bakalářských prací
- Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety, n.o., Bratislava, detašované pracoviště Příbram – oponentura 5 bakalářských prací

Sestry transfuzního a aferetického oddělení

- VZŠ, P 2, Ječná 33 – vedení odborné praxe studentek

sestry JIP a TJ, lůžkového oddělení a ambulance

- VZŠ, P 2, Ječná 33 – vedení odborné praxe studentek ●

Laboranti

Celkový počet laborantů:	**85**
Registrovaných podle zákona 96/2004 Sb:	**71**
Zdravotnických pracovníků:	**71**
Laborantů pracujících ve výzkumu:	**14**

Vedoucí laborantka ÚHKT:
Jitka Němcová

V roce 2011 jsme se plně zaměřili na získání akreditace v Programu praktické části specializačního vzdělávání v oboru Klinická hematologie a transfuzní služba. Cílem této akreditace je získání specializované způsobilosti s označením *Zdravotní laborant pro klinickou hematologii a transfuzní službu*. Součástí je získání osvojení si potřebných praktických dovedností, návyků týmové spolupráce i schopnosti samostatného rozhodování. Vzdělávací program námi předložený byl posouzen MZ ČR a akreditace pro obor specializačního vzdělávání Zdravotní laborant – *Klinická hematologie a transfuzní služba – praktická část*, byla ÚHKT udělena. Platnost akreditace vzdělávacího programu je od 1. září 2011 do 31. srpna 2017.

V roce 2011 si laborantky prohlubovaly sve znalosti a dovednosti formou sympozií, přednášek a kurzů.

Vzdělávací aktivity:

- Konference: *Banka pupečníkové krve ČR 2011*
- *Imunohematologický seminář transfuzní služby*, Karolinum – Praha
- Odborná konference ÚVN, Praha
- *Imunohematologický seminář transfuzní služby*, Karolinum Praha
- Celostátní pracovní konference FN Motol
- Pracovní den: *Bezpečnost pacientů v procesech odběru, transportu, zacházení a identifikace vzorků*– Praha, Lékařský dům
- Odborná konference – FN Motol
- Pracovní den: *Mozkomíšní mok* – Praha, Lékařský dům
- *Celostátní konference laboratorních oborů*, Praha VFN
- Vzdělávací kurz: *Psychologie a etika genetického poradenství – IPVZ*, Praha
- *Celostátní sjezd Společnosti lékařské genetiky ČLS* a *44. výroční cytogenetická konference* – Třeboň
- *13. pracovní dny v transfuzním lékařství*
- *Celostátní konference genetických laborantů a sester* – Jihočeská Univerzita – České Budějovice
- *Kurz pro pracovníky pracujícími s pokusnými zvířaty*

Účast na odborných akcích:

- *XXIII. celostátní pracovní konference laborantů a sester v hematologii – Harrachorky 2011* – Špindlerův Mlýn
- *XVIII. Česko-slovenská konference o trombóze a hemostáze s mezinárodní účastí* – Hradec Králové
- *XXV. Olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí*. Konference ošetřovatelských profesí v hematologii
- *XV. konference zdravotních laborantů v hematologii*
- Sympozium: *Pražský hematologický den*
- *XIII. konference prenatální diagnostiky* – Olomouc ●

Národní referenční laboratoř pro poruchy hemostázy a referenční pracoviště pro některé DNA metodiky

Vedoucí laboratoře:
RNDr. Ingrid Hrachovinová, Ph.D.

Vedoucí NRL pro poruchy hemostázy prováděla supervizi nad pořádáním externí kontroly kvality práce v koagulačních metodikách v České republice organizovanou SEKK (www.sekk.cz). Laboratoř připravovala vzorky pro EQA-SEKK testování specializovaných metodik HS11/01 a HS11/02, kterých se účastnily laboratoře v České a Slovenské republice. Každý cyklus se skládal ze 4 vzorků, v nichž měly být vyšetřeny tyto parametry: FVIII, FIX, FXI, FXII, VWF, PS, PC, APCR, FII, FV, FVII, FX. Testování HS se účastnilo 102 laboratoří.

Připravili jsme vzorky DNA pro každoroční kontrolu kvality práce v DNA metodikách pro stanovení FV Leiden, protrombinové mutace 20210A, MTHFR 677T. Dvacátého prvního cyklu EQA – trombofilní genetické markery se zúčastnilo 36 DNA laboratoří z České i Slovenské republiky. Počet laboratoří provádějící toto testování neustále stoupá.

Referenční laboratoř testovala kvalitu koagulačních reagencií a přístrojů, které se zavádějí na český trh. NRL patří do skupiny celosvětových laboratoří, které testují mezinárodní standardy, případně nové laboratorní metodiky. Laboratoř se podílela na vývoji metodiky na diagnostiku subtypu Normandy von Willebrandovy

Laboratoř je akreditovaná podle požadavků ISO mezinárodní normy 15189, úspěšně zúčastnila mezinárodní kontroly kvality ECAT, www.ecat.nl (stanovení lupus antikoagulans, D-diméry, inhibitor FVIII, trombinový generační čas TGA, HIT) a UK NEQAS, www.ukneqasbc.org (stanovení PT, APTT, Fbg, TT, stanovení nefrakcionovaného i LMW heparinu, D-diméry, PS, PC, AT, APC-R, FII, FV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXI, FXII, FXIII, vWF:Ag, vWF:-RiCo, inhibitor FVIII, TGA, FV Leiden mutace, FII-20210A mutace). ●

Referenční laboratoř pro imunohematologii

Vedoucí laboratoře:
MUDr. Martin Písačka

Hlavní náplní laboratoře je řešení nesrovnalostí a obtížných případů při stanovení krevních skupin, předtransfuzních vyšetření a vyšetření protilátek ze všech laboratoří České i Slovenské republiky. Jsou řešeny obtížné případy imunohematologických komplikací v těhotenství. Imunohematologická diagnostika je rozšiřována o molekulárně-biologické metody, včetně genotypování krevních skupin pomocí microarrayí (BloodChip). V roce 2011 jsme zahájili přípravy na zavedení další platformy BloodChip microarraye na přístroji Luminex.

V laboratoři je udržována banka zmražených vzácných erytrocytů a protilátek (jako člen mezinárodní výměnné skupiny SCARF) a též trombocytů se vzácným HPA genotypem. Laboratoř také koordinuje národní registr vzácných dárců krve. Spolupracuje s bankou vzácných zmražených krví v ÚVN. Přispívá do Mezinárodního registru vzácných dárců v Bristolu, UK, má přímý počítačový přístup do tohoto registru s možností koordinovat získání vhodného transfuzního přípravku.

Spolupracuje s International Blood Group Reference Laboratory v Bristolu a řadou dalších světových imunohematologických pracovišť při ověřování neobvyklých nálezů.

V laboratoři jsou ověřovány nově zaváděné reagencie a systémy na stanovení krevních znaků a protilátek.

Provádí se příprava vzorků a dozor nad systémem externí kontroly kvality imunohematologických vyšetření v České republice (se zahraniční účastí – SR, Rusko) – SEKK cykly Imunohematologie – www.sekk.cz. V roce 2011 proběhla pilotní studie, zjišťující možnosti pro zavedení nového cyklu – vyšetřování přímého antiglobulinového testu.

Dále jsou v laboratoři vyšetřovány trombocytární, granulocytární a HLA protilátky a následně identifikovány specifické trombocytární protilátky a detekovány trombocytární antigeny.

Bližší informace o výsledcích práce laboratoře jsou uvedeny v textu o Oddělení imunohematologie. ●

Národní referenční laboratoř pro DNA diagnostiku

Vedoucí laboratoře:
RNDr. Marie Dobrovolná

Zástupce vedoucí laboratoře:
prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.

Manažer kvality:
Ing. Milena Vraná

Metrolog:
Mgr. Monika Beličková

Techničtí vedoucí:

SOP 01: Mgr. Hana Čechová
SOP 02: Mgr. Jaroslav Polák
SOP 03: Ing. Eva Otáhalová/ Mgr. Karla Zemanová, Ph.D.
SOP 04: RNDr. Jana Moravcová, CSc./ Mgr. Karla Zemanová, Ph.D.
SOP 05: RNDr. Marie Dobrovolná
SOP 06: Mgr. Monika Beličková
SOP 07: Mgr. Hana Čechová

V roce 2011 prošla **Národní referenční laboratoř pro DNA diagnostiku** ÚHKT úspěšně akreditací ČIA dle norem ČSN EN ISO/IEC 17025:2005 a posouzení podle ČSN EN ISO 15189:2007 a v akreditovaném režimu provádí následující zkoušky:

- **SOP 01**: *vyšetření buněčného chimerizmu po alogenní HSCT analýzou délkových polymorfizmů a sex specifických lokusů*
- **SOP 02**: *vyšetření hladiny transkriptu genu WT-1 u pacientů s AML a MDS*
- **SOP 03**: *stanovení přítomnosti genu BCR-ABL*
- **SOP 04**: *molekulární monitorování transkriptu BCR-ABL a detekce mutací v tyrozinkinázové doméně BCR-ABL*
- **SOP 05:** *určení genotypu HLA systému a souvisejících genů– viz odd.HLA analýzy*
- **SOP 06**: *stanovení klonality*
- **SOP 07**: *vyšetření buněčného chimerizmu po alogenní HSCT analýzou jednonukleotidových polymorfizmů a krátkých inzercí a delecí metodou kvantitativní PCR v reálném čase*

Pro **SOP 01, 03, 04** a **05** byl přiznán **flexibilní rozsah akreditace typu II**, který umožňuje reagovat na nové požadavky klinických zákazníků pružněji za splnění všech požadavků kladených na zkoušky prováděné v akreditovaném rozsahu. I přes personální změny v managementu laboratoře a vedení jednotlivých pracovních skupin, které se uskutečnily v průběhu roku 2011, laboratoř neustále udržuje kontinuitu svých činností a aktivit.

Činnosti spojené se statutem akreditované laboratoře:

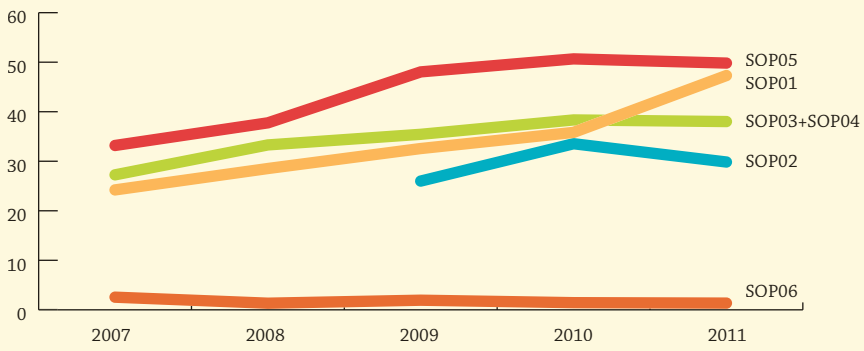
SOP 01, SOP 07 se zabývá vyšetřením buněčného chimerizmu po alogenní HSCT a v roce 2011 zpracovala celkem **2926 primárních vzorků**. Po stanovení informativních polymorfizmů (pro SOP 01 typu VNTR, STR, pro SOP 07 typu SNP nebo krátkých inzercí a delecí), rozlišujících pacienta a jeho dárce, sleduje jejich analýzou v potransplantačním období dynamiku štěpu dárce s cílem co nejdříve detekovat případný návrat pacientovy krvetvorby. Akreditováním SOP 07 v roce 2011 se zvýšila schopnost detekce autologní krvetvorby. Metoda kvantitativní PCR v reálném čase (qrt PCR) se vyznačuje citlivostí 0,01%, čímž umožní zachytit relaps 100× dříve než klasické metody. Pokračovalo organizování PT pro MPZ: Kvantitativní vyšetření buněčného chimerismu po alogenní transplantaci krvetvorných buněk, zúčastnilo se 6 laboratoří a dále účast v MPZ Stanovení pohlaví, Stanovení buněčného chimérizmu analýzou jednonukleotidových polymorfizmů a krátkých delecí a inzercí metodou kvantitativní PCR v reálném čase a MPZ forenzně genetický zkoušek – Paternitní blok.

SOP 02 – Skupina Mgr. Jaroslava Poláka (člen ELN (WP12) provádí kvantifikaci exprese genu WT1 u pacientů s akutními leukémiemi a s MDS. V roce 2011 bylo vyšetřeno **1169 vzorků** u pacientů s akutními leukémiemi a MDS a to jak diagnostických vzorků, tak i vzorků v průběhu léčby. Ve spolupráci s klinickým oddělením bylo zavedeno stanovení exprese genu WT1 před transplantací a exprese genu WT1 je standardně sledována po provedení transplantace jakožto vysoce citlivý marker MRN.

Laboratoř se pro toto vyšetření úspěšně zúčastnila mezilaboratorní výměny vzorků (externí kontrola kvality) s laboratoří profesora G. Saglia, Turín Itálie.

S účinností od 17.1.2011 došlo k fúzi pracovních skupin **SOP03** a **SOP04** a vytvoření *Laboratoře molekulární diagnostiky a monitoringu CML a Ph+ leukémií* (vedoucí Mgr. Kateřina Machová Poláková Ph.D., TV SOP03 a SOP04 Mgr. Karla Zemanová Ph.D).

SOP03 – v roce 2011 bylo vyšetřeno **173 diagnostických vzorků**, z toho 28 bylo vyšetřeno



Graf trendu nárůstu akreditovaných vyšetření (v bodových hodnotách zdravotních pojišťoven, v milionech bodů).

Český institut pro akreditaci,
obecně prospěšná společnost
130 00 Praha 3, Olšanská 54/3
vydává

OSVĚDČENÍ O AKREDITACI

č. 101 / 2011

pro

zkušební laboratoř č. 1345

Ústav hematologie a krevní transfuze
(IČ 00023736)
Národní referenční laboratoř pro DNA diagnostiku
U Nemocnice 1, 128 20 Praha 2

Předmět akreditace:

Vyšetření v oblasti molekulární genetiky pro analýzu lidského genomu metodami PCR v rozsahu uvedeném v příloze tohoto osvědčení.

Jménem akreditované zkušební laboratoře jedná RNDr. Marie Dobrovolná a za správnost protokolů odpovídají RNDr. Marie Dobrovolná, prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc., Ing. Milena Vraná, Mgr. Monika Beličková, Mgr. Hana Čechová a Mgr. Jaroslav Polák.

Toto osvědčení o akreditaci vydal Český institut pro akreditaci, o.p.s. na základě posouzení splnění akreditačních kriterií podle

ČSN EN ISO/IEC 17025:2005

a po zjištění, že zkušební laboratoř je odborně způsobilá objektivně a nezávisle vykonávat činnosti uvedené v rozsahu předmětu akreditace.

Adresát tohoto osvědčení je oprávněn používat při své činnosti v rozsahu tohoto osvědčení a po dobu jeho platnosti vedle svého názvu označení „akreditovaná zkušební laboratoř č. 1345", pokud dodržuje veškeré příslušné předpisy vztahující se k činnosti akreditované zkušební laboratoře, včetně předpisů vydaných Českým institutem pro akreditaci, o.p.s.

Prokáže-li se, že adresát tohoto osvědčení nepln akreditační kriteria rozhodná pro jeho vydání a závazky podmiňující akreditaci, může Český institut pro akreditaci, o.p.s. účinnost tohoto osvědčení pozastavit nebo osvědčení o akreditaci zrušit nebo změnit.

Toto osvědčení platí do: **31.12.2014**

a v plném rozsahu nahrazuje osvědčení o akreditaci vydané ČIA č. 93/2010 ze dne 26.02.2010

V Praze dne: 09.03.2011

Ing. Jiří Růžička, MBA
ředitel
Českého institutu pro akreditaci, o.p.s.

Poučení:
Proti tomuto osvědčení, pokud jde o rozsah předmětu akreditace, má adresát možnost podat písemné námitky do 10 dnů od jeho převzetí. Námitky nemají odkladný účinek.

Český institut pro akreditaci,
obecně prospěšná společnost
130 00 Praha 3, Olšanská 54/3
vydává

OSVĚDČENÍ O AKREDITACI

č. 95 / 2011

pro

zdravotnickou laboratoř č. 8001

Ústav hematologie a krevní transfuze
(IČ 00023736)
Národní referenční laboratoř pro DNA diagnostiku
U Nemocnice 1, 128 20 Praha 2

Předmět akreditace:

Vyšetření v oblasti molekulární genetiky pro analýzu lidského genomu metodami PCR v rozsahu uvedeném v příloze tohoto osvědčení.

Jménem zdravotnické laboratoře jedná RNDr. Marie Dobrovolná a za správnost protokolů odpovídají RNDr. Marie Dobrovolná, prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc., Ing. Milena Vraná, Mgr. Monika Beličková, Mgr. Hana Čechová a Mgr. Jaroslav Polák.

Toto osvědčení o akreditaci vydal Český institut pro akreditaci, o.p.s. na základě posouzení splnění akreditačních kriterií podle

ČSN EN ISO 15189:2007

a po zjištění, že zdravotnická laboratoř je odborně způsobilá objektivně a nezávisle vykonávat činnosti uvedené v rozsahu předmětu akreditace.

Adresát tohoto osvědčení je oprávněn používat při své činnosti v rozsahu tohoto osvědčení a po dobu jeho platnosti vedle svého názvu označení „akreditovaná zdravotnická laboratoř č. 8001", pokud dodržuje veškeré příslušné předpisy vztahující se k činnosti akreditované zdravotnické laboratoře, včetně předpisů vydaných Českým institutem pro akreditaci, o.p.s.

Prokáže-li se, že adresát tohoto osvědčení nepln akreditační kriteria rozhodná pro jeho vydání a závazky podmiňující akreditaci, může Český institut pro akreditaci, o.p.s. účinnost tohoto osvědčení pozastavit nebo osvědčení o akreditaci zrušit nebo změnit.

Toto osvědčení platí do: **31.12.2014**

a v plném rozsahu nahrazuje osvědčení o akreditaci vydané ČIA č. 90/2010 ze dne 25.02.2010

V Praze dne: 04.03.2011

Ing. Jiří Růžička, MBA
ředitel
Českého institutu pro akreditaci, o.p.s.

Poučení:
Proti tomuto osvědčení, pokud jde o rozsah předmětu akreditace, má adresát možnost podat písemné námitky do 10 dnů od jeho převzetí. Námitky nemají odkladný účinek.

ve statimovém režimu. Laboratoř organizovala 7. kolo *mezilaboratorního porovnání zkoušek* (MPZ) diagnostického vyšetření přítomnosti a určení typu přestavby fúzního genu BCR-ABL (varianta major), kterého se zúčastnilo 10 laboratoří.

SOP04 – v roce 2011 bylo provedeno celkem **1373 vyšetření molekulárního monitorování BCR-ABL**, což představuje 7% navýšení oproti roku 2010. Z těchto vyšetření bylo **95 vzorků** podrobeno analýze **mutací v kinázové doméně genu BCR-ABL**.

Laboratoř organizovala 5. kolo MPZ pro oblast kvantitativního stanovení hladiny transkriptů BCR-ABL. Zkoušek se účastnilo 5 laboratoří. Laboratoř pokračuje ve funkci národní referenční laboratoře pro ČR v rámci mezinárodního projektu EUTOS for CML (ELN – European LeukemiaNet). Pro 2 české a 1 slovenskou laboratoř validovala přepočtové koeficienty pro udávání výsledků v mezinárodním měřítku (IS). V roce 2011 došlo k ukončení 1. kola mezilaboratorního porovnání pro oblast detekce mutací v KD BCR-ABL. Tohoto pilotního ročníku, který organizovala naše laboratoř, se účastnily 2 laboratoře.

V roce 2011 laboratoř zahájila a pracovala na validaci kvantifikace BCR-ABL transkriptu s použitím kontrolního genu GUS v rámci SOP04. Na požadavek klinických pracovníků ÚHKT byla zahájena a prováděna optimalizace a validace kvantifikace BCR-ABL transkriptu s přestavbou minor pro monitorování pacientů s Ph+ ALL (i pro některé CML pacienty), kteří většinově nesou tento typ přestavby.

SOP 05 – V roce 2011 bylo v laboratoři celkově přijato **1137 primárních vzorků**, z toho od **400 pacientů**, **332** jejich **příbuzných**, **144 nepříbuzných dárců ze zahraničních registrů a 51 nepříbuzných dárců z českých registrů**, bylo testováno **74 narkoleptických pacientů** a již zmíněných **136 HIV+ pacientů**.

SOP 05 úspěšně referovala plnění požadavků na systém kvality dle standardů European Federation for Immunogenetics a byla opět udělena akreditace u EFI, rozsah rozšířen o testování asociací HLA znaků s chorobami. Laboratoř organizovala MPZ pro testování HLA znaků v asociaci s onemocněními (revmatoidní artritida, celiakie, narkolepsie), kterého se zúčastnilo 8 laboratoří z ČR. Výsledky byly referovány na 15. celostátní konferenci DNA diagnostiky.

SOP 06 – skupina Mgr. Moniky Beličkové zabývající se *stanovením klonality* zpracovala v roce 2011 **53** primárních vzorků od 47 pacientů, u kterých byla stanovena klonalita s použitím short tandem repeat (STR) polymorfismu v genu pro human androgen receptor (HUMARA). Byly vyšetřeny separované buněčné populace z periferní krve i kostní dřeně s využitím magnetické buněčné separace (MACS Technology).

Celou škálou své činnosti se pracovníci odd. molekulární genetiky a odd. HLA analýzy, kteří provádějí akreditované zkoušky v rámci Národní referenční laboratoře pro DNA diagnostiku ÚHKT, snaží naplňovat požadavky norem a standardů, ke kterým se přihlásili během akreditačních řízení, uspokojovat požadavky klinických zadavatelů a přispívat k rozvoji vyšetřovacích metod a prováděných zkoušek za splnění všech kritérií vysoce odborné, specializované a bezpečné činnosti laboratoře.

Management akreditované laboratoře průběžně sleduje shodu zavedeného systému kvality s požadavky norem, příslušnými metodickými pokyny, standardy JCI , doporučeními odborných společností a národní legislativou.

Tato koordinační činnost je uskutečňována prostřednictvím Odboru kvality ÚHKT. ●

Kalibrační centrum ÚHKT

Vedoucí laboratoře:
RNDr. Marie Dobrovolná

Manažer kvality/Technická vedoucí:
Ing. Milena Vraná

Metrolog:
Mgr. Michal Tůma

Kalibrační centrum ÚHKT při NRL pro DNA diagnostiku je součástí výzkumného úseku ÚHKT a bylo primárně zřízeno, aby uspokojovalo poptávku po kalibracích pístových pipet v laboratořích Komplementu laboratoří ÚHKT a NRL pro DNA diagnostiku za provozně výhodnějších podmínek než nabízí komerční poskytovatelé těchto služeb. Pro svou činnost v plánovaném akreditovaném režimu Kalibrační centrum sdílí systém kvality dle normy ČSN EN ISO/IEC 17025:2005 platný v Národní referenční laboratoři pro DNA diagnostiku ÚHKT včetně Příručky kvality a souvisejících dokumentů.

Kalibrační centrum v roce 2011 úspěšně prošlo pravidelnou dozorovou návštěvou Českého institutu pro akreditaci o.p.s. v Praze, jako kalibrační laboratoř pro kalibraci pístových pipet v rozsahu 1–10 000 µl, registrovaná pod číslem 2353 dle ČSN EN ISO/IEC 17025.

V roce 2011 bylo v Kalibračním centru provedeno 428 kalibrací pipet z jednotlivých pracovišť ÚHKT a 77 kalibrací pro externí zákazníky především ze zdravotnických laboratoří. ●

Kalibrační přístroj Mettler Toledo XP26PC.

ilac-MRA

NÁRODNÍ AKREDITAČNÍ ORGÁN

Český institut pro akreditaci,
obecně prospěšná společnost
110 00 Praha 1 - Nové Město, Opletalova 41
vydává

OSVĚDČENÍ O AKREDITACI

č. 641 / 2009
pro
kalibrační laboratoř č. 2353
Ústav hematologie a krevní transfuze
(IČ 00023736)
Kalibrační centrum ÚHKT při Národní referenční laboratoři pro DNA diagnostiku
U Nemocnice 1, 128 20 Praha 2

Předmět akreditace:

Kalibrace pístových pipet v rozsahu uvedeném v příloze tohoto osvědčení.

Jménem akreditované kalibrační laboratoře jedná RNDr. Marie Dobrovolná a za správnost kalibračních listů odpovídají Ing. Milena Vraná a Ing. Eva Otáhalová.

Toto osvědčení o akreditaci vydal Český institut pro akreditaci, o.p.s. na základě posouzení splnění akreditačních kriterií podle

ČSN EN ISO/IEC 17025:2005

a po zjištění, že kalibrační laboratoř je odborně způsobilá objektivně a nezávisle vykonávat činnosti uvedené v rozsahu předmětu akreditace.

Adresát tohoto osvědčení je oprávněn používat při své činnosti v rozsahu tohoto osvědčení a po dobu jeho platnosti vedle svého názvu označení „akreditovaná kalibrační laboratoř č. 2353", pokud dodržuje veškeré příslušné předpisy vztahující se k činnosti akreditované kalibrační laboratoře, včetně předpisů vydaných Českým institutem pro akreditaci, o.p.s.

Prokáže-li se, že adresát tohoto osvědčení nepřetržitě akreditační kriteria rozhodná pro jeho vydání a závazky podmiňující akreditaci, může Český institut pro akreditaci, o.p.s. účinnost tohoto osvědčení pozastavit nebo osvědčení o akreditaci zrušit nebo změnit.

Toto osvědčení platí do: 12.11.2012

V Praze dne: 09.12.2009

Ing. Jiří Růžička, MBA
ředitel
Českého institutu pro akreditaci, o.p.s.

Poučení:
Proti tomuto osvědčení, pokud jde o rozsah předmětu akreditace, má adresát možnost podat písemné námitky do 10 dnů od jeho převzetí. Námitky nemají odkladný účinek.

Národní referenční laboratoř pro papillomaviry

Vedoucí laboratoře:
RNDr. Ruth Tachezy, Ph.D.

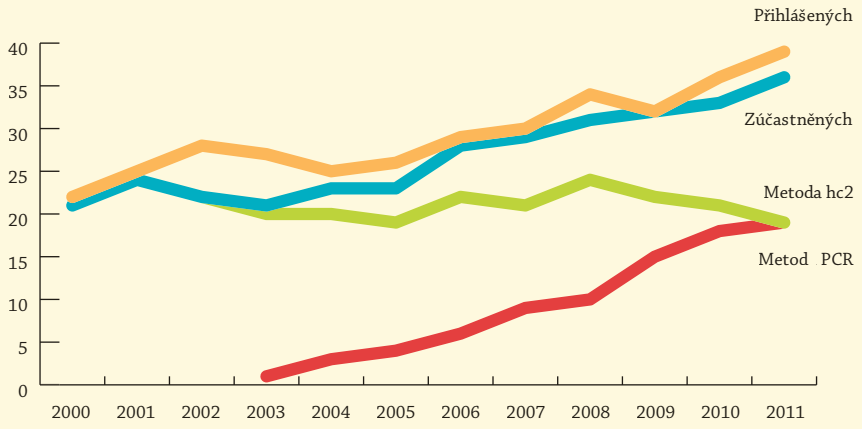
Národní referenční laboratoř pro papillomaviry provádí klinickou diagnostiku HPV infekcí anogenitálního traktu. Laboratoř získala certifikát akreditované laboratoře dle ISO 15 189 pro dvě SOP. Vedle SOP laboratoř využívá pro diagnostiku a výzkum řadu dalších metod, jak komerčních, tak převzatých, případně modifikovaných. Kromě stanovení slizničních typů papillomavirů vyšetřujeme materiály také na přítomnost kožních typů a dále zvířecích papillomavirů metodou, která umožňuje detekovat i vzdáleně příbuzné izoláty těchto virů. Pro detekci zvířecích papillomavirů laboratoř dlouhodobě spolupracuje s virologickou laboratoří Rega Institutu, Univerzity v Leuven, Belgie.

Kromě molekulárně–biologických metod detekce virové infekce stanovujeme přítomnost specifických protilátek proti nejrozšířenějším typům HPV a zavádíme a testujeme nové metody sérologické detekce. Tyto metody využíváme převážně pro výzkumné účely, ale nyní v souvislosti s očkováním proti HPV i pro účely diagnostické.

NRL testuje komerční soupravy pro stanovení HPV infekcí, připravuje vzorky pro externí hodnocení kvality terénních laboratoří a poskytuje konzultační a školicí služby.

Od roku 2004 je laboratoř úspěšně zapojena do mezinárodního Externího hodnocení kvality a v roce 2007 se zapojila do druhé mezinárodní EHK, zaměřené na velmi přesné typizační techniky určené pro specializované laboratoře. Laboratoř se dále aktivně zapojuje do sítě laboratoří organizované WHO. Výsledky první srovnávací studie z roku 2008 zaměřené na přesnost laboratorních metod pro HPV detekci a typizaci byly publikovány na adrese http://www.who.int/biologicals/vaccines/hpv/en/index.html. V roce 2010 se NRL účastnila druhé srovnávací studie a publikace shrnující výsledky je v tisku. Laboratoř velmi intenzivně spolupracuje s European Cervical Cancer Association (http://www.ecca.fr/cs), jíž je ÚHKT reprezentovaný NRL od roku 2005 členem.

V roce 2011 laboratoř připravila vzorky EHK pro téměř 40 laboratoří. Každoročně laboratoř pořádá Konzultační den pro pracovníky terénních laboratoří a lékaře, kteří se s problematikou infekce HPV ve své praxi setkávají. V roce 2011 se pracovníci laboratoře účastnili aktivně vzdělávacích kampaní laické i odborné veřejnosti zaměřené na prevenci karcinomu hrdla děložního. Laboratoř má pět vysokoškolsky vzdělaných pracovníků se zdravotnickou registrací a dva středoškolsky vzdělané pracovníky bez registrace. ●



Počet laboratoří.

Komplement laboratoří

Vrcholové vedení Komplementu laboratoří ÚHKT

Vedoucí Komplementu laboratoří/
Přednosta výzkumného úseku:
prof. Ing. Jan E. Dyr, DrSc.

Zástupce vedoucího:
RNDr. Marie Dobrovolná

Manažer kvality:
Hana Feixová

Přednosta klinického úseku:
doc. MUDr. Petr Cetkovský, Ph.D., MBA

Přednosta transfuziologického úseku:
doc. MUDr. Zdenka Gašová, CSc.

1. března 2010 bylo Komplementu laboratoří ÚHKT uděleno osvědčení o akreditaci.

Komplement laboratoří ÚHKT je tvořen laboratořemi z klinického, transfuziologického i výzkumného úseku. Na vrcholovém vedení se podílejí přednostové těchto tří úseků ÚHKT, kteří řídí a odpovídají za procesy související s vykonáváním laboratorních vyšetření a jejich klinických interpretací.

V roce 2010 prošel Komplement laboratoří ÚHKT úspěšně akreditačním šetřením ČIA a posouzením podle normy ČSN EN ISO 15189:2007 pod č. 8081, osvědčení o akreditaci č. 109/2010.

Systém managementu je posuzován Českým institutem pro akreditaci, o.p.s. v následujících laboratořích:

Klinický úsek

- Morfologicko-cytochemická laboratoř
- Laboratoř PCR diagnostiky leukémií
- Laboratoř průtokové cytometrie
- Laboratoř hemokultivací
- Laboratoř pro poruchy hemostázy (NRL pro koagulace)

Transfuziologický úsek

- Laboratoř prevence virových nákaz
- Odběrová laboratoř
- Oddělení imunohematologie (NRL pro imunohematologii)
- HLA serologie

Výzkumný úsek

- Oddělení buněčné fyziologie
- Národní referenční laboratoř pro papillomaviry

Společné pracoviště ÚHKT a VFNPraha

- Oddělení cytogenetiky

Během akreditačního řízení bylo posouzeno celkem 31 standardních operačních postupů (SOP) jednotlivých vyšetření a bylo shledáno, že laboratoře pracují na vysoké odborné úrovni a splňují požadavky normy pro činnost zdravotnických laboratoří.

Byl nastaven program dalšího zlepšování, který je průběžně realizován. Soulad mezi požadavky normy ČSN EN ISO 15189:2007 a požadavky dalších systémů kvality (JCI, SUKL, EFI) či požadavky odborných společností je sledován Odborem kvality ÚHKT.

Ukazatele kvality – pro sledování příspěvku laboratoře k péči o pacienta

V návaznosti na proces „průchod vzorků laboratoří“ jsou definovány následující ukazatele kvality:

- neshody v průběhu provádění laboratorního vyšetření,
- oprávněné stížnosti na výsledky laboratorního vyšetření,
- údaje z jednání mezi laboratoří a zákazníkem.

Náročným úkolem části akreditovaných klinických laboratoří bylo zajištění provozu v průběhu rekonstrukce stávajících prostor. Nové prostory přinášejí výrazné zlepšení provozních podmínek a dávají předpoklad dalšího rozvoje těchto laboratoří.

Požadavky na objem vzorku

Požadavky na objem potřebného vzorku byly hodnoceny vedoucími laboratoří 1x ročně, kdy byl hodnocen počet zadaných vyšetření, která nebylo možno provést z důvodu nedostatečného objemu vzorku. Snahou laboratoří akreditovaného Komplementu laboratoří je co nejšetrnější přístup k pacientovi, který vytváří tlak na inovaci přístrojových platforem a zvyšování výpovědní hodnoty používaných technik bez nutnosti zvyšovat požadavky na množství primárních biologických vzorků. Proto se tento parametr stal i jedním z hledisek pro nákup nových zařízení.

O aktuálních požadavcích na odběr primárních vzorků je žadatel vždy informován

prostřednictvím „Laboratorní příručky“ vystavené na webových stránkách.

Odborné vedení laboratoře v souvislosti s přezkoumáním metod laboratorního vyšetření (1× ročně) přezkoumává biologické referenční rozmezí dle stanovisek odborných společností nebo při změně postupu laboratorního vyšetření.

Zhodnocení neustálého zlepšování a ukazatele kvality

Komplement laboratoří ÚHKT má plán zlepšování zaváděn formou cílů kvality, konkrétních úkolů pro pracovníky a stanovením Plánu vzdělávání. Základní postup pro zlepšování je stanoven v Cílech kvality na rok 2010–2012, které jsou průběžně naplňované a vyhodnocované.

Jedním z významných podnětů pro zlepšování je i výsledek dozorového akreditačního auditu včetně formulovaných doporučení.

Cíle systému managementu kvality Komplementu laboratoří

Přezkoumání je provedeno v souladu se systémem managamentu dle normy ČSN EN ISO 15189 a platných standardů Joint Commission International relevantních s činností Komplementu laboratoří ÚHKT.

Přezkoumání systému managamentu pomáhá KL ÚHKT rozvíjet a zlepšovat jeho systém kvality a je dalším pracovním nástrojem pro dosažení souladu managamentu a organizace.

Politika kvality je závazná pro všechny zaměstnance Komplementu laboratoří ÚHKT a je zohledněna ve všech činnostech ÚHKT. Vedení ÚHKT v součinnosti s vrcholovým vedením Komplementu laboratoří ÚHKT poskytuje účinnou a odbornou pomoc, která je nutná k zajištění úspěšné aplikace této politiky.

V roce 2011 prošel Komplement laboratoří ÚHKT úspěšně pravidelnou dozorovou návštěvou ČIA a posouzením podle normy ČSN EN ISO 15189:2007 jako akreditovaný subjekt M 8081, osvědčení o akreditaci č. 153/2011.

V březnu 2011 proběhla pravidelná dozorová návštěva ČIA spojena s mimořádnou dozorovou návštěvou, neboť bylo nutno znovu posoudit dvě pracoviště: Morfologicko-cytochemickou laboratoř a Laboratoř průtokové cytometrie po přestěhování do nových prostor (I. etapa rekonstrukce).

Po posouzení došlo k opětovnému vydávání výsledků v akreditovaném režimu. Dále bylo prověřeno pět nových SOP a zrušení jedné SOP na Oddělení imunohematologie. V Morfologicko-cytochemické laboratoři byl jmenován nový pracovník s oprávněním uvolňovat výsledky vyšetření. V Odběrové laboratoři přihlásili k posouzení novou odběrovou SOP. V laboratořích přestěhovaných do nových prostor se podařilo stabilizovat systém kvality do funkčního a konzistentního stavu.

V rámci pravidelné dozorové návštěvy byla prověřena všechna plánovaná pracoviště.

Předávání praktických zkušeností pracovníků Komplementu laboratoří ÚHKT odborné veřejnosti

V roce 2011 se podařilo připravit edukační semináře pro ostatní pracoviště v ČR formou akreditovaného certifikovaného kurzu (akreditovaný od 1. listopadu 2011):

Systém managementu kvality v klinických laboratořích s praktickou částí
Odborný garant: Hana Feixová

Přednášející teoretické části: RNDr. Marie Dobrovolná, Hana Feixová, Ing. Milena Vraná.

Kurz je určený především pro zaměstnance klinických laboratoří, zdravotní laboranty a odborné pracovníky v laboratorních metodách, kteří získali způsobilosti k výkonu povolání nelékařského zdravotnického pracovníka dle zákona č. 96/2004 Sb., ve znění pozdějších právních předpisů. Kurz je součástí celoživotního vzdělávání. V případě, že absolvent certifikovaného kurzu bude později účastníkem specializačního vzdělávání v laboratorních oborech, především klinické hematologie a lékařské genetiky, certifikovaný kurz mu bude započítán na základě jeho žádosti.

a výcvikového kurzu:

Zajištění systému kvality v klinických laboratořích s praktickou částí
Odborný garant: Hana Feixová

Přednášející: RNDr. Marie Dobrovolná, Hana Feixová, Ing. Milena Vraná, který byl koncipován především jako interaktivní s velkým důrazem na praktické ukázky a úkoly simulující současné prostředí různých typů klinických laboratoří. V roce 2011 realizovány dva kurzy.

Praktická část je realizována formou odborné stáže na vybraných pracovištích podle zájmu a zaměření účastníků. ●

Provozně-ekonomický úsek

Počet zaměstnanců:	44
VŠ celkem:	11
SŠ celkem:	23
Ostatní personál:	10

Přednosta:
Ing. Radek Lončák, MBA

Zástupce přednosty:
Ing. Pavla Pintrová

Provozně-ekonomický úsek
Radek Lončák
Pavla Pintrová

Správní oddělení
Radek Lončák
Hana Poláková

Technické oddělení
Josef Kajtman
Jiří Marek

Ekonomické oddělení
Pavla Pintrová
Gabriela Mengrová

Obchodní oddělení
Vlasta Bejčková
Lenka Zástěrová

Personální a mzdové oddělení
Pavlína Melicharová
Jaroslava Dvořáková

Oddělení informačních a komunikačních technologií
Vladimír Tymáň
Petr Ševčík

Administrativa výzkumu – Granty
Radek Lončák
Hana Kynclová

Oddělení biomedicínské techniky
Radek Lončák

Oddělení pro komunikaci se zdravotními pojišťovnami
Pavla Pintrová
Jindřiška Neubauerová

Legenda:

Název útvaru
Vedoucí
Zástupce vedoucího

Základním úkolem **provozně-ekonomického úseku** je zajištění komplexní provozní a ekonomické podpory činností a služeb Ústavu hematologie a krevní transfuze. Vytváří a zabezpečuje činnosti ústavu v oblastech technických, ekonomických, obchodních, personálních a správních. Poskytuje komplexní službu ostatním výkonovým úsekům ústavu s cílem dosáhnout efektivnějšího zajištění jejich produkce zdravotní péče a výzkumu k dosažení nejlepších výsledků a ekonomizace jednotlivých procesů.

Provozně-ekonomický úsek v organizačním členění v sobě zahrnuje níže uvedená oddělení:

- Správní oddělení (spisová služba, archivace, skartace, evidence, podatelna),
- Technické oddělení (údržba, stavební investice, vrátnice, provozní zázemí),
- Ekonomické oddělení (finanční účtárna)
- Obchodní oddělení (nákup, sklady a expedice),
- Personální a mzdové oddělení (evidence vzdělávání zaměstnanců, kontrola plnění kvalifikačních předpokladů, mzdová účtárna),
- Oddělení informačních a komunikačních technologií (podpora koncových uživatelů, správa operačních systémů a aplikací),
- Administrativa výzkumu (administrace grantů a dotačních projektů),
- Oddělení biomedicínské techniky (technická evidence, investice zdravotnických technologií),
- Oddělení pro komunikaci se zdravotními pojišťovnami (naplňuje uzavřená smluvní ujednání a zajišťuje ústavní komunikaci se ZP).

Provozně-ekonomický úsek pokračoval i v roce 2011 v uplatňování mnoha ekonomických a provozních opatření reagujících na složitou finanční situaci ve zdravotnictví. V rámci předchozích analýz zahájil přípravu a realizaci několika výběrových řízení na dodávky produktů a služeb, kdy došlo předpokládaným finančním úsporám již v průběhu roku. Byl tak nastaven trend k řízené centralizaci některých služeb a procesů s dosažením zvýšení produktivity a efektivnosti činností a nákupů.

Zcela specifickou činností provozně-ekonomického úseku bylo dokončení velké investiční akce – *rekonstrukce komplementu* –, která svým rozsahem dosáhla finančního objemu 73 mil. Kč. Tato akce byla financována za účasti státního rozpočtu. V první polovině roku byla dokončena 2. a 3. etapa rekonstrukce. Vyvrcholením celé rekonstrukce bylo dokončení stavby „čistých prostor“ s kvalitou třídy B.

Již v průběhu poslední fáze a následně, po dokončení rekonstrukce prostor komplementu byla připravována nová investiční akce s realizačním termínem v roce 2012, a to rekonstrukce vzduchotechnické technologie lůžkového oddělení ústavu. V závěru roku byla dokončena příprava zadávací dokumentace pro výběr zhotovitele a s tím souvisela i aktualizace projektové dokumentace, vč. stavebního povolení. Zároveň byla, v souladu se strategickým záměrem rozvoje ÚHKT zahájena příprava projektové dokumentace na stavbu ústavní lékárny, která by měla být postavena v místě stávajícího objektu budovy D – vrátnice. ●

Ekonomické oddělení

Počet zaměstnanců:	**7**
VŠ celkem:	**1**
SŠ celkem:	**4**
Ostatní personál:	**2**

Vedoucí oddělení:
Ing. Gabriela Mengrová

Zástupce vedoucího:
Kamila Šavrdová

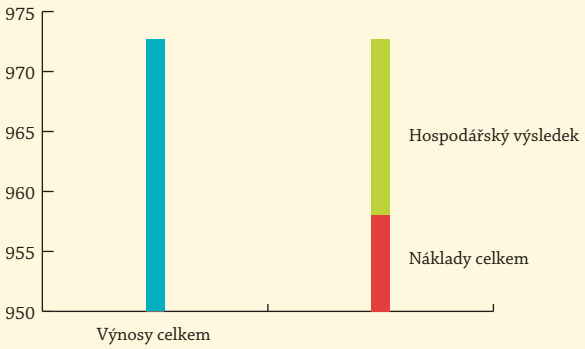
Ekonomické oddělení zajišťuje veškeré činnosti finančního účetnictví. K tomu využívá modul *Účetnictví* ekonomického informačního systému *Helios Green*. V tomto oddělení se také sleduje čerpání grantů, klinických studií, hospodaření se sponzorskými dary a evidují se smlouvy Ústavu hematologie a krevní transfuze. Organizačně je do tohoto oddělení začleněna i pokladna.

Všechny tyto procesní mechanizmy jsou účinně využívány pro vytvoření významné odborné podpory a pomoci vedení a vedoucích pracovníků ústavu k zabezpečení jejich efektivního rozhodování v procesu výkonu pracovních činností. Systematickou komunikací je pak zvyšováno ekonomické povědomí všech pracovníků ústavu, které přináší ekonomizační efekt při jejich rozhodování nad materiálovými náklady a náklady využívaných služeb.

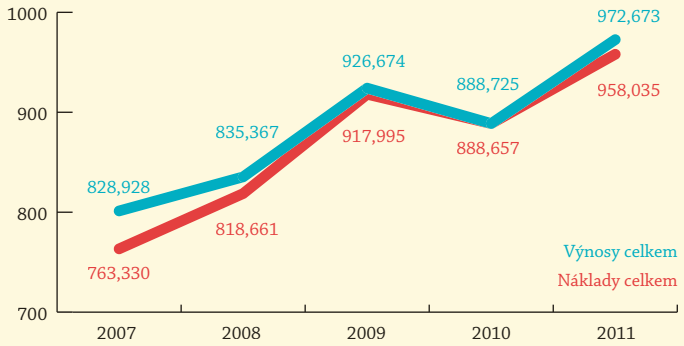
Výsledky hospodaření ústavu

Rok 2011 byl rokem nadále pokračujících provozně-ekonomických opatření, která znamenala velmi podstatné přiblížení k optimalizaci výkonu ústavu v nastaveném systému financování, zejména v oblasti nákladné a mimořádně nákladné péče, na kterou se ústav specializuje. Díky zapojení těchto plánovaných organizačních a ekonomizačních opatření bylo možné dosáhnout uspokojivých výsledků hospodaření. Plánovaný objem nákladů byl sice překročen o 9,4 %, tj. na hodnotu 958,035 mil. Kč, avšak ve výnosech byl plán překročen o 11,04 %, s výsledkem 972,673 mil. Kč. V roce 2011 tak bylo dosaženo kladného hospodářského výsledku, bez příspěvku zřizovatele na provoz, ve výši 14,638 mil. Kč před zdaněním, jak uvádí graf *Hospodářský výsledek*.

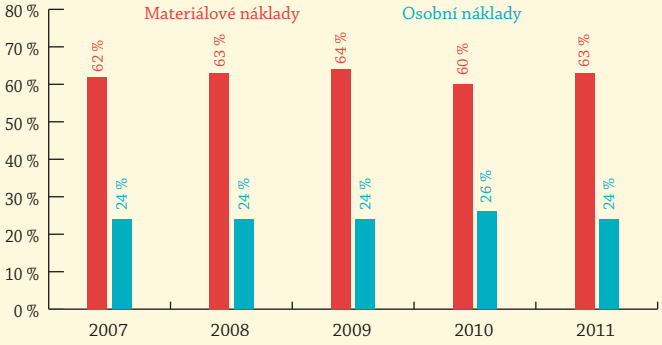
Na grafu *Náklady/výnosy ÚHKT* jsou zaznamenány obraty nákladů a výnosů z předchozích let od roku 2007. Od tohoto roku do současnosti vzrostl celkový obrat výnosů téměř o 21,3 %, což představuje hodnotu 171,394 mil. Kč. Celkové výnosy dosažené v roce 2011 jsou nejvyšší za celou dobu existence ÚHKT.



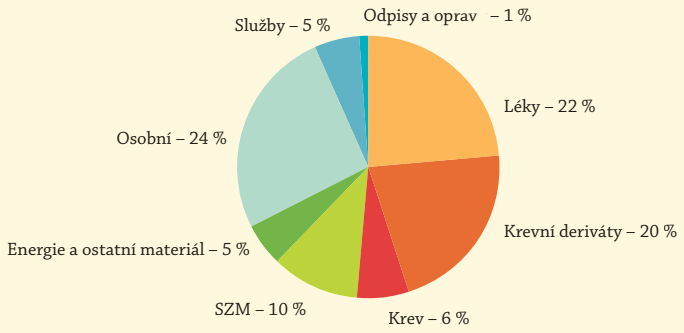
Hospodářský výsledek (v mil. Kč).



Náklady/výnosy ÚHKT (v mil. Kč).



Poměr osobních a materiálových nákladů.



Celkové náklady – detaily.

Objem finančních prostředků poskytnutých grantovými agenturami

Původní rozpočet předpokládal, na základě uzavřených grantových smluv, čerpání prostředků ve výši cca 62 mil. Kč. Skutečné čerpání příspěvků grantových agentur bylo 80,724 mil. Kč, což představuje zvýšení objemu finančních prostředků o 18,724 mil. Kč. K překročení plánovaného rozpočtu došlo z důvodu přispění většího rozsahu institucionálních finančních prostředků na výzkumnou činnost a také, kdy v průběhu první poloviny roku 2011 ústav podal a v červnu úspěšně obhájil 6 nových grantů IGA v celkové hodnotě 22,446 mil. Kč, z čehož podíl roku 2011 činil 3,515 mil. Kč. Struktura financování všech grantů a výzkumné činnosti (výzkumný záměr – VZ) v roce 2011 je uvedena grafem *Struktura financování grantů a VZ*.

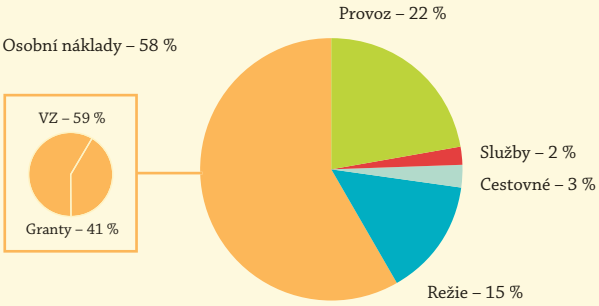
Objem finančních prostředků poskytnutých grantovými agenturami a ostatními poskytovateli dotací na výzkumné projekty ÚHKT byl v roce 2011 o 26,7 % (tj. 16,381 mil. Kč) vyšší než v roce 2010. S výjimkou plnění v rámci několika participací byl prakticky celý objem těchto prostředků využit na výzkumné projekty realizované v ÚHKT. Objem finančních prostředků na výzkumných projektech znázorňuje graf *Objem finančních prostředků na výzkumné projekty*.

V struktuře celkových nákladů zaujímají nejvýznamnější část materiálové a osobní náklady. Osobní náklady tvoří téměř čtvrtinu celkových nákladů a v porovnání s plánovaným rozpočtem vzrostly o 5,4 %. Materiálové náklady, tvořící cca 2/3 celkových nákladů, vzrostly o 12,1 %. Navýšení osobních nákladů je způsobeno z větší části zvýšením tarifních platů lékařů a také časovými postupy. V roce 2011 byly vyplaceny mimořádné odměny za zlepšený hospodářský výsledek. Zvýšení materiálových nákladů bylo podmíněno zvýšeným výkonem a podpořeno vyšším výnosem (viz graf *Poměr osobních a materiálových nákladů* na předchozí straně). Tento poměr osobních a materiálových nákladů se vůči celkovým nákladům v průběhu posledních pěti let nijak výrazně neměnil.

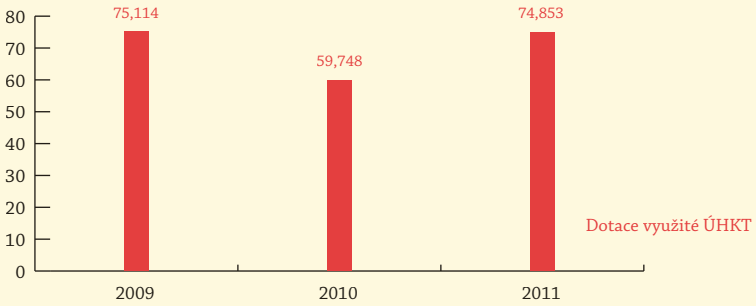
V ostatních druzích nákladů nebyly velké odchylky proti plánu ani skutečnosti roku 2010. Podrobnější struktura celkových nákladů 2011 ÚHKT je uvedena na předchozí straně grafem *Celkové náklady – detaily*. Materiálové náklady jsou zde rozloženy do komodit léků, krevních derivátů, krve a SZM. Ostatní náklady jsou převážně tvořeny službami, opravami a odpisy.

Změna stavu pohledávek a závazků

V porovnání s rokem 2010 vzrostly závazky k dodavatelům o 14,118 mil. Kč. Všechny závazky jsou ve lhůtě splatnosti. Pohledávky za odběrateli vzrostly v roce 2011 o 34,777 mil. Kč. Byl vystaven vyšší objem faktur za zdravotními pojišťovnami, z důvodu nákladnější péče o pacienty. Objem finančních prostředků ÚHKT se zvýšil oproti roku 2010 o 96,044 mil. Kč vlivem snížení zásob. ●



Struktura financování grantů a VZ.



Objem finančních prostředků na výzkumné projekty (v mil. Kč).

Oddělení komunikace se zdravotními pojišťovnami

Počet zaměstnanců:	**2**
VŠ celkem:	**1**
SŠ celkem:	**1**

Vedoucí oddělení:
Ing. Pavla Pintrová

Zástupce vedoucího:
Jindra Neubauerová

Od 1. března 2011 bylo organizačním opatřením ředitele ÚHKT a změnou organizačního řádu ÚHKT ustanoveno **oddělení komunikace se zdravotními pojišťovnami** jako samostatná organizační jednotka v rámci provozně-ekonomického úseku. Důvodem byla zvyšující se složitost úhradových a regulačních mechanismů a nárůst kontrolní a revizní činnosti zdravotních pojišťoven, obojí jako reakce na narůstající rozpor mezi finančními možnostmi zdravotních pojišťoven v době pokračující krize a potřebami systému poskytování zdravotní péče.

Posláním oddělení komunikace se zdravotními pojišťovnami je odborná pomoc vedení a pracovníkům ústavu v ekonomických činnostech a vztazích, které se týkají úhrady poskytované zdravotní péče. Přitom nejdůležitějším z úkolů oddělení je zajistit jednáním se zástupci zdravotních pojišťoven dostatek finančních prostředků na úhradu nákladů vynaložených v souvislosti s poskytováním zdravotní péče v ÚHKT.

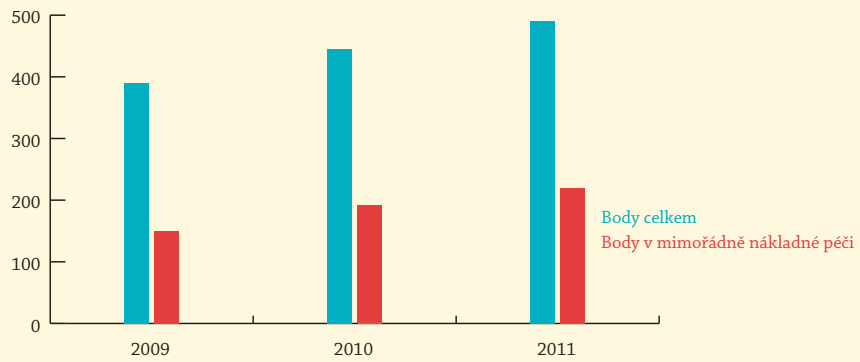
Neaktuálnost právních předpisů upravujících úhradu zdravotní péče zásadním způsobem komplikuje komunikaci se zdravotními pojišťovnami. Úkolem oddělení komunikace se zdravotními pojišťovnami je proto v nemalé míře i zprostředkování odborných stanovisek lékařů klinického úseku a vedoucích laboratoří ÚHKT revizním lékařům a vedoucím pracovníkům jednotlivých zdravotních pojišťoven.

Výnosy od zdravotních pojišťoven v roce 2011

Rozpor mezi možnostmi zdravotních pojišťoven v době pokračující finanční krize a potřebami systému poskytování zdravotní péče je řešitelný pouze přerozdělením zdrojů a jejich nasměrováním tam, kde jsou potřeby systému poskytování zdravotní péče nejpalčivější. V roce 2011 byl zdravotními pojišťovnami deklarován názor, že zdravotní pojištění by mělo sloužit především k vysoce kvalifikovanému a tudíž i nejefektivnějšímu řešení těch nejtíživějších životních situací pojištěnců. S tím souvisela i snaha soustředit nejnákladnější zdravotní péči do tzv. center specializované péče. Ústav hematologie a krevní transfuze patří v oboru hematologie a hematoonkologie k nejvýznamnějším z nich.

Rok 2011 měl být podle záměrů MZČR i zdravotních pojišťoven překlenovacím obdobím k definitivnímu přesunu finančních zdrojů i personálních a přístrojových kapacit do míst, kde je péče reálně a nejefektivnějším způsobem poskytována a kde fakticky dochází ke zlepšení zdravotního stavu pacientů. V rámci vyčlenění odborných kapacit na přípravu úhradových mechanismů pro rok 2012, které by k výše uvedenému přesunu finančních zdrojů pojišťovny opravňovaly, byl pro rok 2011 zvolen nejjednodušší, tj. paušální způsob úhrady.

Tento způsob úhrady je navíc možné nejsnáze regulovat v případě neočekávaného nedostatku finančních zdrojů.



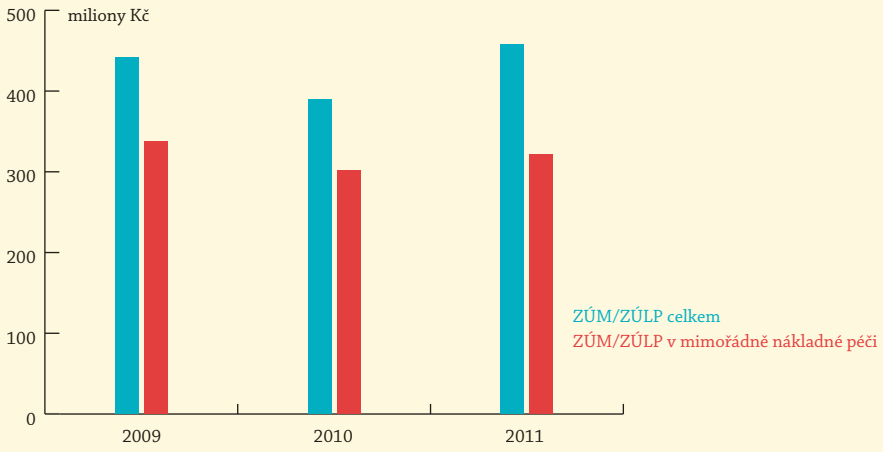
Graf č. 1: Počet bodů v mimořádně nákladné péči a jeho podíl na celkovém počtu bodů (mil. bodů).

Předpokládaná cena péče dosažená v roce 2011

Rok 2011 – kvalifikovaný odhad vyúčtování

- úhrada 784 140 490,80 Kč
- suma bodů: 490 709 375
- ZÚM/ZÚLP/LP: 458 419 493,28 Kč
- počet unicitních ošetřených pojištěnců: 11 406
- počet mimořádně nákladných pacientů (MNP): 202 >

V paušálním způsobu úhrady je cena bodů nepřímo úměrná jejich počtu. Proto v roce 2011 došlo k jejímu poklesu. Poskytnutá péče v bodech mezi roky 2010 a 2011 stoupla o 10,2 % (45,487 mil. bodů), z toho péče poskytnutá mimořádně nákladným pacientům se meziročně zvýšila o 14,4 % (27,632 mil. bodů). Z hlediska úhrady je významnější porovnání roku 2011 s referenčním rokem 2009. Poskytnutá péče v bodech mezi roky 2009 a 2011 stoupla o 25,8 % (100,792 mil. bodů), z toho péče poskytnutá mimořádně nákladným pacientům se zvýšila o 46,1 % (69,091 mil. bodů). Počet bodů v mimořádně nákladné péči a jeho podíl na celkovém počtu bodů znázorňuje graf č. 1. Z grafu je patrné posilování pozice ÚHKT v systému poskytování zdravotní péče v ČR jako významného centra specializované péče v odbornosti hematologie a onkohematologie. S tím souvisí jednak prodlužování průměrné doby hospitalizace (hospitalizováno je méně, ale komplikovanějších případů), jednak vývoj vyšetřovacích metod, které souvisejí s monitorováním onkohematologických onemocnění a které jsou pro svoji spolehlivost na ÚHKT vyžadovány i ostatními poskytovateli.



Graf č. 2: Cena ZÚM/ZÚLP v mimořádně nákladné péči a její podíl na celkovém objemu ZÚM/ZÚLP (mil. Kč).

Porovnání ceny péče dosažené v minulých obdobích

Rok 2009 – vypořádaný

- úhrada: 719 815 243,53 Kč
- suma bodů: 389 917 474
- suma ZÚM/ZÚLP/LP: 441 950 633,61 Kč
- počet unicitních ošetřených pojištěnců: 12 668
- počet mimořádně nákladných pacientů (MNP): 164

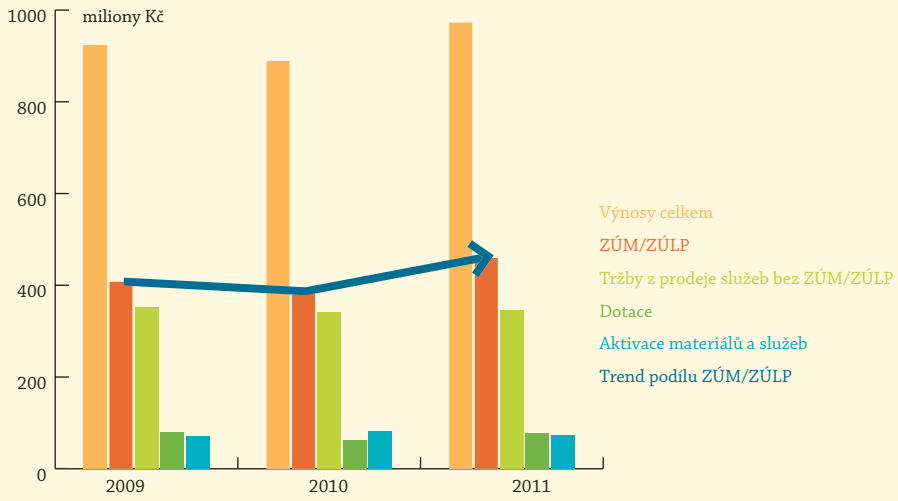
Rok 2010 – dosud v jednání

- úhrada: 797 181 111,36 Kč
- suma bodů: 445 222 021
- suma ZÚM/ZÚLP/LP: 389 708 742,37 Kč
- počet unicitních ošetřených pojištěnců: 12 280
- počet mimořádně nákladných pacientů (MNP): 187

Referenčním obdobím pro rok 2011 byl rok 2009. Na společenské změny a obecnou finanční krizi reagovala úhradová vyhláška MZČR pro rok 2009 razantním snížením ceny bodu v odbornosti 816 – lékařská genetika o 22,2 % a v ostatních laboratorních odbornostech o 2,2 %. Vzhledem k podílu těchto odborností na výkonech ÚHKT je konečná cena bodu 0,71 Kč za období roku 2009 vyšší, než byla obecná očekávání. Výpočet úhrady náležející ÚHKT podle vyhlášky MZČR na rok 2009 byl totiž natolik složitý, že většinou zdravotních pojišťoven byl počínaje tímto rokem preferován výkonový způsob úhrady. Výjimkou zůstala Všeobecná zdravotní pojišťovna a Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra ČR. Konečného finančního vypořádání roku 2009 s Všeobecnou zdravotní pojišťovnou bylo dosaženo až v září roku 2011, po opakovaných námitkách proti algoritmu jeho výpočtu a proti neúplnosti vstupních dat, která byla automaticky zpětně redukována kontrolní a revizní činností pojišťovny. Všem námitkám ÚHKT bylo vyhověno.

Vývoj v účtování ZÚM a ZŮLP v roce 2011

Objem zvlášť účtovaných léčivých prostředků a materiálů celkem meziročně vzrostl o 17,7 % (tj. 68,801 mil. Kč), z toho v péči poskytnuté mimořádně nákladným pacientům o 6,6 % (19,806 mil. bodů). Důvodem je hlavně převedení léčivého přípravku GLIVEC z receptů na žádanky ve druhém pololetí roku 2011. Cenu ZÚM/ZÚLP v mimořádně nákladné péči a její podíl na celkovém objemu ZÚM/ZÚLP znázorňuje graf č. 2.



Graf č. 3: Podíl jednotlivých druhů výnosů na celkových výnosech ÚHKT v letech 2009–2011.

Ostatní výnosy ÚHKT

Aktivace transfuzních přípravků v roce 2011 sice poklesla o 9,0 % (tj. 6,669 mil. Kč), ale kromě snížení cen je nutno brát v úvahu, že v roce 2010 byla nejvyšší za celou uplynulou dekádu. Aktivace štěpů z pupečníkové krve poklesla o 48,9 % (tj. 2,575 mil. Kč). Aktivace služeb vzrostla o 4,0 % (134 tis. Kč).

Jak je již uvedeno ve zprávě ekonomického oddělení, celkové výnosy dosažené v roce 2011 jsou nejvyšší za celou dobu existence ÚHKT. Znázornění v grafu č. 3 zcela zřetelně specifikuje, že roste především podíl zvlášť účtovaných materiálů a léčivých přípravků v souvislosti se stále větším důrazem na poskytování mimořádně náročné specializované péče. ●

Oddělení informačních a komunikačních technologií

Počet zaměstnanců:	**6**
VŠ celkem:	**3**
SŠ celkem:	**3**

Vedoucí oddělení:
Ing. Vladimír Tymáň

Zástupce vedoucího:
Petr Ševčík

Oddělení informačních a komunikačních technologií *(IKT)* zajišťuje komplexní správu ústavní počítačové a komunikační infrastruktury. Tím rozumíme nejen správu síťové struktury a aktivních prvků sítě, ale i správu serverů a uživatelských stanic, tiskáren a kopírovacích strojů.

IKT provádí nákup, instalaci a údržbu hardware i software. Pracovníkům poskytuje kompletní uživatelskou podporu a školení.

Další náplní je zajištění provozu a interoperability informačních systémů v rámci ústavu (klinický a laboratorní nemocniční informační systém *UNIS*, transfuzní systém *Amadeus*, aplikace *SWLab DRG* pro zpracování klinických dat pomocí metody DRG, ekonomický systém *Helios Green*, systém pro personalistiku *VEMA*, aplikace pro optimální plánování a evidenci směn pracovníků s nerovnoměrně rozvrženou pracovní dobou ve zdravotnických provozech *ShiftMaster*, telekomunikační systémy, systémy Internetových služeb, systémy sdílení souborů) i mimoústavních (přenos laboratorních výsledků z/do VFN a FN Motol v elektronické formě, komunikace s Národním registrem vzácných a vyřazených dárců Transnet) a zajištění komunikace s dodavateli.

IKT zajišťuje potřebné podmínky pro elektronickou komunikaci pověřených pracovníků se zdravotními pojišťovnami a státními institucemi.

V neposlední řadě IKT zajišťuje provoz komunikační infrastruktury jako je např. telefonní ústředna, mobilní a pevné telefony, faxy, technika pro telekonference apod.

Činnost oddělení v roce 2011

V roce 2011 došlo ke změně v infrastruktuře ePACS, což je komunikační síť pro přenos obrazové zdravotnické dokumentace v elektronické formě. V ÚHKT je implementován komunikační uzel sítě ePACS a také úložiště dat – PACS server. Právě tento PACS server byl převeden na nový hardware a software. Nový software PACS serveru byl nutný, protože do ePACS infrastruktury byla přidána tzv. modalita (mobilní rentgen) a navíc rozšiřuje možnosti o webové rozhraní pro uživatelský přístup s možností prohledávání archivu a prohlížení dat v libovolném webovém prohlížeči.

Byla provedena analýza nákladů na volání přes telefonní ústřednu. Na jejím základě bylo navrženo a realizováno doplnění telefonní ústředny o GSM brány, na které jsou směrována volání do mobilních sítí. Díky této optimalizaci jsme dosáhli významné úspory nákladů za telefonní poplatky.

Oddělení IKT zajistilo nákup a zprovoznění aplikace manažerského informačního systému. Systém slouží jako nástroj určený k řízení zdravotnického zařízení. Na jedné straně pomáhá zpracovat data z různých informačních (datových) zdrojů (nemocniční, ekonomický a personální informační systém) a umožňuje jejich vyčištění. Na straně druhé umožňuje modelovat budoucí vývoj na základě parametrů systému zdravotní péče v České republice.

Došlo k implementaci fulltextového prohledávání informací v dokumentech dostupných na veřejných webových stránkách ústavu v síti Internet.

Bylo zprovozněno několik interně vyvinutých aplikací: aplikace pro centrální zadávání, uveřejňování a správu veřejných zakázek na internetových webových stránkách, aplikace pro zadávání, uveřejňování podkladů pro tzv. Krevní barometr (informace pro dárce krve o aktuální poptávce jednotlivých krevních skupin) na veřejných webových stránkách, aplikace pro přístup k údajům pro sledování nákladů telefonních poplatků ústavu, jejich statistiky apod. na intranetových webových stránkách.

Oddělení IKT se významně podílelo na implementaci možnosti odběru stravenek zaměstnanci na pokladně srážkou ze mzdy, realizací propojení a úpravy personálního, ekonomického a evidenčního informačního systému.

Plánované aktivity

V přípravné fázi resp. testovacím provozu se nachází: zajištění serveru a potřebného zázemí pro provoz nového informačního systému registru dárců krve (vzácných a vyřazených), náhrada software webového rozhraní elektronické pošty, protože vývoj stávajícího dlouhodobě stagnuje, náhrada systému pro audit software na jednotlivých PC novým, který lépe splňuje naše potřeby.

Průběžným cílem oddělení IKT je trvale zvyšovat kvalitu služeb poskytovaných ústavní veřejnosti, další integrace a rozvoj informačních systémů v rámci ústavu i ve spolupráci s dalšími zdravotnickými zařízeními.

Nejbližším cílem je implementace fulltextového prohledávání informací v dokumentech dostupných na sdílených discích datových serverů.

Další úsilí bude věnováno úpravě-vylepšení ekonomického systému, jeho vazba na nemocniční informační systém a zefektivnění vykazování léčebné péče pojišťovnám. ●

Technické oddělení

Počet zaměstnanců:	**13**
SŠ celkem:	**6**
Ostatní personál:	**7**

Vedoucí oddělení:
Josef Kajtman

Zástupce vedoucího:
Jiří Marek

Hlavním úkolem **technického oddělení** je zajištění technických činností ústavu, včetně údržby a správy budov a dalších nemovitostí, zajištění oprav a údržby dalšího majetku včetně přístrojového vybavení, komplexní zajišťování velkých investičních akcí, operativní evidence majetku a zajištění běžných organizačních činností ústavu. Do činnosti údržby, kromě denní běžné práce, patří odstraňování drobných závad v elektroinstalačních rozvodech a zařízení, zdravotně technické instalace, zámečnických a topenářských prací. Dále jsou to také práce na opravách chladicích zařízení. V administrativní části je to především příprava podkladů pro smlouvy uzavíraných s dodavateli a zpracování přehledů a hlášení pro státní správu a další kontrolní orgány. Důležitou činností je práce v oblasti revizí přístrojů a zařízení, BOZP a PO, třídění a likvidace odpadů. Technické oddělení také řeší pojistné události.

V souladu s podmínkami mezinárodní akreditace JCI zajišťuje technické oddělení realizaci plánu preventivních prohlídek a kontrol technologií ústavu. Velmi důležitou součástí podpory činností spojených s nároky reakreditačního řízení mezinárodní akreditace JCI je právě zajištění funkčních technických systémů ústavu.

V roce 2011 byla dokončena probíhající investiční akce *rekonstrukce komplementu*. První etapa byla zahájena v předchozím roce 2010 v červenci a ukončena v říjnu 2010. Druhá etapa probíhala od října 2010 do ledna roku 2011. Třetí etapa pak probíhala od ledna do června 2011. Realizace akce byla ukončena stavbou čistých prostor kategorie A/B a A/C, a to v srpnu téhož roku. Tato investiční akce probíhala za plného provozu ústavu a o to více byla náročná ve své realizaci i pro zhotovitele. Celková hodnota realizace byla téměř 73 mil. Kč, z čehož 50 mil. tvořila účast státního rozpočtu a 23 mil. Kč vlastní prostředky ústavu.

V souvislosti se strategickým záměrem realizace postupných úspor na dodávkách tepla byly na všechny radiátory dálkového vytápění instalovány termostatické ventily a termostatické hlavice. Tyto kroky jsou zcela v souladu s návrhy vyhotoveného energetického auditu, který byl v roce 2011 v ústavu proveden. V rámci realizace dalších úsporných opatření finančních prostředků na služby byla vyhlášena a zrealizována veřejná soutěž na dodavatele úklidových a čistících prací. Vítězná nabídka, spolu s uzavřenou smlouvou o dílo, přinesla významnou úsporu těchto provozních prostředků.

Pro zajištění stability dodávek elektrické energie byla zajištěna výměna jističů a souvisejících rozvodů, což byly nezbytné kroky pro přípravu zvýšení kapacity hlavního transformátoru z 630 kWA na 1000 kWA.

Mimo tyto rozsáhlejší akce zajišťovalo technické oddělení další, rozsahem menší, činnosti napříč celým areálem ústavu. Pro zlepšení dopravní obslužnosti bylo provedeno rozšíření počtu parkovacích míst a provedeno vodorovné a číselné značení parkovacích stání v areálu. V průběhu roku také probíhala postupně aktualizace projektových dokumentací různých částí technologií a stavebních úprav v areálu ústavu. Probíhala též etapovitá pasportizace místností a budov ústavu, spojená s globálním přečíslením místností.

V průběhu roku byla průběžně realizována odborná úprava a ošetření stromů, keřů a květinové výsadby udržovaného lesoparku, který mohou především v létě užívat pacienti. K revitalizaci tohoto lesoparku velmi účinně přispěli studenti Střední odborné školy stavební a zahradnické.

Technické oddělení pro rok 2012, v souladu se strategickým záměrem rozvoje ÚHKT a legislativou České republiky, připravuje a rozvíjí další projekty a plány nových technologií procesů, činností a služeb k zajištění efektivního provozu. V průběhu tohoto roku bude zrealizována investiční akce rekonstrukce vzduchotechnické technologie lůžkového oddělení spolu s dalšími souvisejícími stavebními úpravami a doplněním dalšího komunikačního a přístrojového vybavení. Dalším strategickým záměrem je dokončení projektové dokumentace na stavbu ústavní lékárny. ●

Středisko vědeckých lékařských informací

Počet zaměstnanců:	**5,2**
VŠ celkem:	**2,2**
SŠ celkem:	**3**

Vedoucí oddělení:
Mgr. Jana Havelková

Zástupce vedoucího:
Hana Petrášková

Odborná činnost

Středisko vědeckých lékařských informací (SVLI) je specializovaným knihovnicko-informačním pracovištěm registrovaným podle zákona č. 257/2001 Sb. (knihovního zákona).

V rámci své gesce SVLI poskytuje knihovnické, bibliograficko-informační, rešeršní a reprografické služby klinickým, vědeckým i ostatním odborným pracovníkům ústavu a dalším uživatelům odborné zdravotnické veřejnosti v rámci ČR. Pro tuto činnost je SVLI od roku 1994 akreditováno Ministerstvem zdravotnictví ČR.

V roce 2008 se SVLI zapojilo do příprav projektu *INFOZ – Informační zdroje pro výzkum*, jehož cílem je zpřístupnit klíčové vědecké zdroje pro oblast výzkumu a vývoje za výhodných licenčních podmínek v letech 2009–2011 formou „konsorcií" na přístup k titulům vybraných světových nakladatelství. ÚHKT je od r. 2009 členem konsorcia *WILEY/Blackwell*, tento webový konsorciální přístup k téměř 1400 titulům vydavatelství *John Wiley & Sons* a *Blackwell Synergy* podstatně rozšířil pracovníkům ÚHKT nabídku elektronických časopisů. Přestože podpora projektu INFOZ končila dnem 31. 12. 2011, podařilo se hlavnímu řešiteli projektu Národní technické knihovně obhájit návrh na pokračování projektu pro rok 2012 a získat státní účelovou podporu mj. na úhradu části poplatků pro všechny účastníky „konsorcií".

Prostřednictvím ústavního intranetu byly přístupné databáze:

- velkoplošná multilicence Web of Knowledge (Web of Science, JCR – Journal Citation Reports),
- bibliografická databáze Bibliographia Medica Čechoslovaca (BMČ),
- OVID (OVID Medline 1966+, EBM Reviews 1991+, Biomedical Core Collection),
- SCOPUS.

Od roku 2009 mají pracovníci ÚHKT možnost využívat síťovou licenci aplikace *RefWorks* (systém pro tvorbu a správu osobních bibliografií a sdílení bibliografických citací). RefWorks je online služba, která je spravována na serveru producenta a nevyžaduje instalaci na lokální PC. V neposlední řadě aplikace umožňuje uživatelům vzdálený přístup.

Na základě prověrky využívání odebíraných periodických titulů bylo předplatné na r. 2011 sníženo o málo využívané tituly a dále v případech, kdy to bylo ekonomicky výhodnější, byl upřednostněn nákup pouze elektronické verze odebíraného titulu. Náklady na předplatné periodik na rok 2011 činily celkem 1 811 805 Kč, podařilo se snížit náklady i na předplatné pro rok 2012 na celkovou sumu 1 390 000 Kč.

V rámci meziknihovních služeb *MVS* bylo celkem vyřízeno 311 externích požadavků a 711 interních objednávek na dodání odborné literatury, zejména odborných článků.

SVLI průběžně eviduje veškerou publikační činnost vědeckých pracovníků ústavu.

Z intranetových i internetových stránek ÚHKT je přímý link na *on-line katalog ARL/EPCA*.

Modul EPCA je každoročně upravován podle aktualizovaných pravidel RIV a datová struktura je doplňována a upravována podle popisu údajů RIV.

SVLI zpracovalo a předalo údaje o publikační činnosti ústavu za rok 2010 do celostátniho *Registru informací o výsledcích státem podporovaného výzkumu a vývoje (RIV)* Radě vlády ČR pro výzkum, vývoj a inovace. Předání těchto dat v přesně definované podobě je jednou ze základních podmínek pro poskytnutí institucionálních i účelových prostředků na výzkum a vývoj.

Ústavní statistik provádí pro jednotlivá pracoviště (vědecké a odborné pracovníky, doktorandy, ...) činnosti související s hodnocením dat ústavu. Jedná se o konzultace a výpočty zaměřené na přípravu šetření (včetně plánování způsobu sběru dat a stanovení potřebného rozsahu), statistické hodnocení dat a interpretaci výsledků těchto šetření. Na základě konzultace volí adekvátní statistické metody, upravuje data do tvaru potřebného pro analýzy a aplikuje zvolené metody. Důležitou součástí činnosti statistika je pomoc při interpretaci výsledků, tj. zasazení použitých matematických modelů do biologické reality.

Národní a mezinárodní spolupráce

Na ukončený projekt MŠMT ČR *1N04144 – Web of Knowledge – Velkoplošná multilicence bibliografické databáze* navazuje v letech 2009 – 2011 projekt *SMSM2009VZ001 – ISI Web of Knowledge*, který zaměstnancům ÚHKT umožňuje on line přístup do databází *Web of Science, Journal Citation Report a ISI Proceedings*. Pro další období zatím není vypsán další program, avšak rok 2012 je finančně i organizačně zajištěn.

SVLI pokračuje ve spolupráci na projektu *MEDVIK (medicínská virtuální knihovna)*, který řídí Národní lékařská knihovna. Budovaný portál MEDVIK umožňuje vyhledávání v katalogu systému Medvik, který obsahuje bibliografické záznamy dokumentů uložených ve fondech zapojených knihoven a obsahuje také záznamy knihoven přispívajících do souborných katalogů periodik a monografií. Nově portál vyhledává i v NLK budované bázi *Bibliographia medica Čechoslovaca*, která obsahuje záznamy článků, abstrakt a recenzí uveřejněných v odborných časopisech a sbornících od roku 1949 včetně elektronických časopisů a bohemik.

Výzkumný záměr

Reg. č.: **Výzkumný záměr MZ0UHKT2005**
Název: **Význam molekulárně biologických vyšetření pro objasnění patogeneze a pro diagnostiku poruch krvetvorby a využití krvetvorné buňky v léčbě onemocnění krvetvorby a jiných tkání**
Trvání: 2005–2011
Řešitel: **doc. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.**
Anotace: Využití molekulárně biologických vyšetření pro objasnění patogeneze a pro diagnostiku a léčbu poruch krvetvorby. Sledování významu změn struktury a funkce genomu pro diagnosu, prognosu a léčbu vrozených a získaných onemocnění krvetvorby. Sledování významu aktivace jednotlivých složek koagulačního systému u nádorových onemocnění krvetvorby. Objasnění molekulární podstaty vzácných fenotypů erytrocytů a některých vrozených poruch erytropoezy. Využití kmenové krvetvorné buňky v léčbě a onemocnění krvetvorby a jiných tkání, manipulace s kmenovými krvetvornými buňkami pro buněčnou terapii, sledování úlohy transplantace krvetvorných buněk v léčbě nádorových onemocnění krvetvorby, sledování bezpečnosti mobilizace a separace dárců krvetvorných buněk získaných z periferní krve, sledování genetických faktorů ovlivňujících úspěšnost transplantace krvetvorných buněk.

Grantové projekty

IGA MZ – Interní grantová agentura MZ ČR

Reg. č.: **IGA MZd NT 11555**
Název: **DNA fingerprinting u chronické myeloidní leukémie**
Trvání: 2010–2014
Řešitel: **Mgr. Kateřina Machová Poláková, Ph.D.**
Anotace: Pomocí AFLP (Amplified Fragment Length Polymorphism) vytvoříme unikátní DNA a DNA methylační fingerprinty pacientů s CML v různých fázích onemocnění s různou odpovědí na léčbu a pomocí shlukové analýzy a analýzy hlavních komponent rozdělíme pacienty se společnými znaky do skupin na genetickém a epigenetickém základě a zhodnotíme míru korelace takového rozdělení se známými sledovanými znaky pacientů, na základě kterých jsou pacienti v současné době hodnoceni pro prognózu a odpověď na léčbu. AFLP profilování umožní vytipovat nové cílové oblasti v DNA pro vývoj nových diagnostických markerů CML. V rámci projektu budeme klinicky validovat analýzy (detekce mutací v kinázové doméně BCR-ABL pomocí preskríningové metody HRM, genová exprese WT1 a jeho isoforem, stupeň fosforylace významných proteinů), které byly úspěšně vyvinuty v rámci našeho projektu IGA MZ ČR NR/8758-3 (2006–2008) "Časné markery rezistence k imatinibu při léčbě chronické myeloidní leukémie".

Reg. č.: **IGA MZd NT/12392 – 4**
Název: **Studium heterogenity chronické myeloidní leukémie na úrovni profilů aktivních proteinů – využití v prognóze onemocnění**
Trvání: 2011–2014
Řešitel: **RNDr. Jana Moravcová, CSc.**
Anotace: Projekt se bude zabývat studiem heterogenity CML vedoucí k různému průběhu onemocnění a různým odpovědím na léčbu. Zaměříme se na studium heterogenity na úrovni výkonných molekul buněčných procesů, tj. proteinů. Budeme sledovat rozdíly v profilech aktivních proteinů u pacientů s rozdílnou odpovědí na léčbu tyrozinkinázovými inhibitory. Budeme využívat nejmodernější techniku proteinových arrayí i další proteinové analýzy. Dále budeme sledovat vliv inhibitorů signálních drah na buněčné procesy. Cílem je nalezení prognostických markerů onemocnění v diagnóze i průběhu onemocnění, případně nových terapeutických cílů a výsledné zlepšení individuální léčby pacientů.

Reg. č.: **IGA MZd NT 12376-4**
Název: **Porovnání účinků autologního séra a séra pupučníkové krve po apikaci pacientům s defekty na povrchu oka**
Trvání: 2011–2014
Řešitel: **MUDr. Ivan Fales**
Spoluřešitel: Mgr. Kateřina Jirsová, Ph.D., 1. LF UK Praha, MUDr. Michalis Palos, VFN Praha, prof. MUDr. Naďa Jirásková, Ph.D., FN Hradec Králové
Anotace: Projekt spočívá v porovnání účinků autologního séra-očních kapek (AS-ok) a očních kapek ze séra z pupečníkové krve (PS-ok) po aplikaci pacientům s těžkými defekty na povrchu oka, především pacientům se syndromem suchého oka. Pacienti budou hodnoceni před a po ukončení tříměsíční aplikace AS-ok či PS-ok. Studie proběhne ve dvou kolech, tj. každý z pacientů bude léčen po dobu 3 měsíců AS-ok či PS-ok a po tříměsíční pauze PS-ok či AS-ok (pořadí přípravku bude náhodně vybráno). Hodnocení bude probíhat klinicky (běžná ambulantní vyšetření povrchu oka – Schirmerův test, vitální barvení bengálskou červení a čas potřebný k roztržení slzného filmu), laboratorně (hodnocení vzorků získané otiskovou cytologií – denzita buněk epitelu a pohárkových buněk, přítomnost matrixmetaloproteináz v slzách) a subjektivně pacienty (dotazníkový systém). Závěrem studie bude statisticky zhodnoceno, zda byla účinnější aplikace AS-ok či PS-ok. Zásadním přínosem pro zjištění efektivity léčby bude měření (hyper)osmolarity slz.

Reg. č.: **IGA MZd NT12363**
Název: **Prohloubení znalostí o imunologie chronické myeloidní leukémie: předpoklad vývoje terapeutické vakcíny**
Trvání: 2011–2014
Řešitel: **prof. MUDr. Vladimír Vonka, DrSc.**
Spoluřešitel: MUDr. Zuzana Humlová Ph.D., Ústav imunologie a mikrobiologie VFN a 1. LF UK
Anotace: Určení vlivu chronické myeloidní leukémie (CML) na imunitní profil pacienta v závislosti na způsobu a výsledků léčby. Stanovení antigenního složení leukemických buněk odebraných před zahájením terapie a určení buněčné a humorální imunity proti těmto antigenům a korelace nálezů s klinickým obrazem. Vytvoření matematického modelu pro určení optimální doby pro podání budoucí protinádorové vakcíny. Studie by měla objasnit komplex problémů, které se týkají dosud neznámých aspektů interakce mezi nádorovými buňkami a imunitním systémem pacientů s CML. Tyto poznatky by měly dále pootevřít dveře pro vývoj vakcíny k terapii této nemoci a snad i dalších myeloidních malignit. Znalost imunitního stavu jednotlivých pacientů umožní personalizovat jiné terapeutické postupy a tak přispěje k optimalizaci léčby.

Reg. č.: **IGA MZd NT12372**
Název: **Prevalence HPV infekcí ve vakcinované populaci žen ČR**
Trvání: 2011–2014
Řešitel: **RNDr. Ruth Tachezy, Ph.D.**
Anotace: Sledování prevalence HPV typů ve vakcinované populaci žen ČR. Detekce předchozí, současné a persistující HPV infekce sliznice děložního hrdla – přítomnost HPV DNA ve stěru z děložního hrdla a typově specifických protilátek proti vakcinačním typům HPV. Sledování vlivu vakcinace na následnou infekci vakcinačními a příbuznými typy HPV a případný vznik atypií/lézí na děložním hrdle u žen, které byly infikovány vakcinačními typy HPV před aplikací vakcíny.

Reg. č.: **IGA MZd NT 11541-4**
Název: **Vývoj vakcín namířených proti znakům nádorových kmenových buněk**
Trvání: 2010–2013
Řešitel: **RNDr. Michal Šmahel, Ph.D.**
Anotace: Vývoj DNA vakcín proti transkripčním faktorům SOX2 a NANOG, které jsou nezbytné pro sebeobnovu nádorových kmenových

buněk u různých typů lidských nádorů. Zvýšení imunogennosti těchto vakcín přidáním buněčných lokalizačních signálů a sekvencí z genu tetanového toxinu kódujících silné pomocné epitopy. Analýza vlivu xenogenních genů na imunogennost vakcín. Snížení potenciální onkogennosti SOX2 a NANOG mutagenezí jaderných lokalizačních signálů a odstraněním jejich iniciačních kodonů u fúzních genů. Protinádorový účinek připravených DNA vakcín bude testován na myších nádorových modelech s použitím buněčných linií embryonálních karcinomů.

Reg. č.: **IGA MZd NS10/634-3/2009**
Název: **Imunologické studie s myšími a lidskými buňkami transformovanými fúzním genem bcr-abl**
Trvání: 2009–2011
Řešitel: **prof. MUDr Vladimír Vonka DrSc.**
Spoluřešitel: **RNDr. Šárka Němečková, DrSc., RNDr. Ruth Tachezy, Ph.D., MUDr. Hana Klamová, CSc., MUDr. Petr Kobylka, CSc., doc. RNDr. Petr Stöckbauer, CSc., Mgr. Martina Petráčková, Mgr. Vincent Lučanský,** Monika Kremeníčková**, Mgr. Ing. Libor Staněk**
Anotace: Jde o rozšíření současných vědomostí o imunologické reaktivitě proti myším buňkám transformovaným fúzním genem bcr-abl. Hlavním cílem je konstrukce terapeutických vakcín z genově modifikovaných buněk. Z pokusů by měly vzejít poznatky, které vytvoří předpoklady pro vznik nové strategie pro léčbu chronické myeloidní leukémie (CML). Jako příprava pro její realizaci budou zavedeny postupy umožňující izolaci buněčných linií z kultur pupečníkových kmenových buněk a posléze od pacientů s CML. Ty budou sloužit jako substrát pro měření specifických imunitních reakcí a po genetické manipulaci resultující v produkci různých imunostimulačních a antiangiogenetických faktorů se v budoucnu stanou kandidáty na autologní terapeutické vakcíny.

Reg. č.: **IGA MZd NS10/656-3/2009**
Název: **Typově specifická prevalence HPV ve screeningové populaci žen**
Trvání: 2009–2011
Řešitel: **RNDr. Ruth Tachezy, Ph.D.**
Anotace: Zjištění věkově závislé prevalence HPV ve stěru z děložního hrdla v populaci žen v ČR, které se účastní preventivních gynekologických vyšetření (oportunního screeningu), zjištění rozložení typů HPV v této skupině žen a porovnaní HPV nálezů ve skupině žen bez klinického nálezu a žen se suspektním nebo patologickým nálezem na děložním hrdle, rekrutujících se z této screeningové populace. Porovnat běžně používanou metodu detekce vysoko-rizikových (HR) typů HPV a vysoce specifickou a citlivou metodu detekce a typizace HPV z hlediska detekce spektra HR HPV vyskytujících se v české populaci.

Reg. č.: **IGA MZd NS10632-3/2009**
Název: **Nové molekulární markery reziduální nemoci u nemocných s akutní myeloidní leukémií**
Trvání: 2009–2011
Řešitel: **RNDr. Cedrik Haškovec, CSc.**
Anotace: Cílem projektu je nalezení nových molekulárních markerů monitorování minimální reziduální nemoci především pro ty pacienty s akutními myeloidními leukémiemi (AML), kteří nemají žádný vhodný specifický molekulární marker. Ve vzorcích krve od pacinetů AML bude stanovována exprese, mutace a metylace vybraných genů především pomocí kvantitativní PCR v reálném čase a výsledky budou porovnávány s průběhem léčby pacientů. Nalezení nových molekulárních markerů přispěje k individualizaci léčby a ke zvýšení přežití těchto nemocných.

Reg. č.: **IGA MZd NS10660-3/2009**
Název: **Vývoj experimentální vakcíny proti WT 1 k imunoterapii nádorů**
Trvání: 2009–2011
Řešitel: **RNDr. Šárka Němečková, DrSc.**
Spoluřešitel: M. Indrová, ÚMG, AV ČR
Anotace: Gen WT1 je exprimován v buňkách myeloidních leukémií a v některých pevných nádorech. WT1 je autologním proteinem, přesto je slabě immunogenní a je považován za slibný terčový antigen pro imunoterapii nádorů. Regulace exprese genu WT1 se účastní taktéž epigenetické mechanismy a bylo pozorováno, že inhibitory modifikace chromatinu 5-azaC, 5-azadC a trichostatin A zvyšují expresi genu WT1, což by mohlo zvýšit citlivost nádorových buněk k účinkům imunizace. Cílem projektu je vývoj rekombinantních vakcín proti antigenu WT1 založených na účinném štěpení a prezentaci vícečetných optimalizovaných epitopů pro imunoterapii nádorů exprimujících WT1 na myším modelu. Dalším cílem je vývoj kombinované chemo-imunoterapie nádorů založené na epigenetické senzitizaci nádorových buněk vůči efektu WT1 specifické adaptivní buněčné imunity vyvolané imunizací rekombinantními vakcínami proti WT1.

Reg. č.: **IGA MZd NS9637-4**
Název: **Interakce mezi nukleárními a nukleolárními regulátory buněčné proliferace a apoptotickými efektory při vzniku, rozvoji a léčbě leukémií**
Trvání: 2009–2011
Řešitel: **Mgr. Barbora Brodská, Ph.D.**
Spoluřešitel: **Mgr. Petra Otevřelová, Ing. Michaela Pluskalová, Ph.D., Ing. Dana Grebeňová**
Anotace: Interakce mezi regulátory buněčné proliferace a apoptotickými efektory protinádorové obrany v normálních a leukemických buňkách. Změny tvorby a lokalizace interakčních komplexů při vzniku krevních malignit, význam v časné diagnostice a léčbě leukémií. Studium interakčních komplexů v normálních krevních buňkách a v buňkách leukemických linií metodami: imunoblot, afinitní chromatografie, kvasinkový 2-hybridní systém, hmotová spektrometrie, průtoková cytometrie, fluorescenční mikroskopie.

Reg. č.: **IGA MZd NS9634-4/2008**
Název: **Stanovení SNP a DNA methylačního profilu u pacientů s myelodysplastickým syndromem pomocí mikročipové technologie**
Trvání: 2008–2011
Řešitel: **Mgr. Monika Beličková**
Spoluřešitel: **RNDr. Hana Bruchová, Ph.D., prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc., doc. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.**
Anotace: Předmětem projektu je vytvoření SNP a DNA methylačního profilu pacientů s myelodysplastickým syndromem. K vytvoření profilů bude použita mikročipová technologie firmy Illumina, konkrétně „Cancer SNP Panel“ pro detekci 1421 jednonukleotidových polymorfismů nacházejících se v 408 genech a „Methylation Cancer Panel“ pro detekci 1505 CpG lokusů vybraných z 807 genů. Získané profily pacientů se porovnají s profily zdravých jedinců a stanoví se vzájemné odchylky. Detekované odchylky mohou být využity ke zjištění genů podílejících se na vzniku dané choroby. Profily pacientů zařazených do skupiny s nízkým rizikem leukemické transformace se porovnají se skupinou pacientů s vysokým rizikem a s pacienty již transformovaných do akutní myeloidní leukémie. Ze získaných dat mohou být určeny geny zodpovědné za malignizaci buňky a transformaci do akutní myeloidní leukémie.

>

Reg. č.: **IGA NS 10633-3**
Název: **Posttranslační modifikace bílkovin v aktivovaných krevních destičkách**
Trvání: 2009–2011
Řešitel: **Ing. Jiří Suttnar, CSc.**
Spoluřešitel: MUDr. Martin Malý, Ph.D., FN Motol
Anotace: Cílem projektu je pomocí proteomických technik identifikovat posttranslační modifikace (PTM) bílkovin v klidových destičkách a v destičkách aktivovaných různými agonisty, s důrazem na redox-dependentní PTM. Proteomickými nástroji budou elektroforetické a chromatografické separační postupy v kombinaci s hmotnostní spektrometrií. Získaná data by měla pomoci lépe pochopit biologické efekty RONS v hemostáze.

GA ČR – Grantová agentura České republiky

Reg. č.: **GA ČR GA301/09/1026**
Název: **Proteomová analýza účinků suberoylanilidu hydroxamové kyseliny (SAHA) na lidské leukemické buňky**
Trvání: 2009–2011
Řešitel: **RNDr. Kateřina Kuželová, Ph.D.**
Anotace: Suberoylanilid hydroxamové kyseliny (SAHA) byl nedávno v USA schválen pro použití v léčbě kožního T-buněčného lymfomu a řada jeho dalších aplikací v onkologii a hematologii je ve fázi klinických zkoušek. Mechanismus jeho působení je však složitý a zdaleka není vyjasněn. Je známo, že SAHA spouští ve většině nádorových buněk apoptózu, případně jinou formu buněčné smrti, zatímco normální buňky jsou vůči účinkům této látky relativně odolné. Důvody tohoto rozdílu však známy nejsou. Proteomová analýza změn nastávajících po ošetření leukemických i normálních buněk inhibitorem SAHA umožní odhalení signálních drah, které hrají hlavní roli v buněčné odpovědi na tuto terapii. Důraz bude kladen na subtoxické koncentrace efektoru, které podle našich nedávných zjištění vyvolávají výrazné zvýšení adhezivity transformovaných, nikoli však normálních krevních buněk. Lze ovšem přepokládat, že analýza změn v chování proteinů přinese nové poznatky i pro vyšší koncentrace SAHA, jejichž účinky byly dosud studovány takřka výhradně na úrovni genové transkripce.

Reg. č.: **GA ČR GA301/09/P579**
Název: **Význam deregulace microRNA u myelodysplastického syndromu a dalších hematologických klonálních onemocnění**
Trvání: 2009–2011
Řešitel: **Ing. Michaela Merkerová, Ph.D.**
Anotace: Myelodysplastický syndrom (MDS) je název pro heterogenní skupinu krevních chorob, které vznikají na úrovni pluripotentní kmenové buňky a jsou považovány za preleukemický stav. Přestože probíhá intenzivní výzkum molekulární patogeneze MDS a byly již identifikovány cytogenetické abnormality, které jsou spjaty s cca 50 % případů MDS, důvody vzniku a progrese MDS zůstávají stále nepochopeny. Dosud nejsou objasněny mechanismy zodpovědné za vznik onemocnění a není známo, zda jsou chromozomální aberace primární příčinou či sekundárním jevem. microRNA (miRNA) jsou součástí RNA interferenčního procesu a hrají klíčové úlohy v mnoha buněčných procesech včetně hematopoézy. Deregulace miRNA je často zodpovědná za buněčnou transformaci u širokého spektra nádorů včetně leukémií, význam miRNA pro patogenezi MDS však zatím nebyl studován. Analýzou exprese chceme identifikovat miRNA deregulované u MDS a sledovat změny expresního profilu miRNA v různých stádiích MDS. S hladinou deregulovaných miRNA chceme korelovat hladiny exprese jejich cílových genů a odhalit vliv deregulace daných miRNA na rozvoj MDS.

Grantová agentura Univerzity Karlovy

Reg. č.: **GA UK 15761**
Název: **Proteomická identifikace vazebných partnerů kinázy MRCK α**
Trvání: 2010–2011
Řešitel: **Mgr. Pavlína Ptáčková**
Anotace: MRCKα je serin/threoninová protein kináza, která reguluje proteiny cytoskeletu. Molekulární mechanizmy regulace touto kinázou nejsou zcela objasněny. Rovněž nejsou známy všechny její substráty a proteiny, s nimiž interaguje. Tento projekt je zaměřen na jejich identifikaci. Budou připraveny fúzní proteiny domén MRCKα s glutathion-S-transferázou. Pomocí GST-vazebných testů v kombinaci s hmotnostní spektrometrií budou identifikovány nové vazebné proteiny MRCKα v buňkách K562. Nově nalezené interakce budou ověřeny imunofluorescenční mikroskopií a koimunoprecipitačními technikami. Výsledky výrazně rozšíří model regulace kinázy MRCKα v krevních buňkách.

eg. č.: **GA UK 454511**
Název: **Expresní profil izoforem WT1 v myeloidních leukémiích – studie na úrovni mRNA a proteinů**
Trvání: 2011–2012
Řešitel: **Mgr. Tereza Lopotová**
Anotace: Poruchy ve vývoji myeloidní krevní řady jsou příčinou vzniku akutní (AML) a chronické myeloidní leukémie (CML). Přes vysokou účinnost léčby kinázovými inhibitory mířenými proti BCR-ABL, příčině rozvoje CML, je zhruba 30% pacientů rezistentních na léčbu. AML je heterogenní onemocnění, současná léčba vede k vyléčení pouze malého procenta pacientů. Nové markery i terapeutické cíle jsou nutné pro obě onemocnění. Diskutovaným genem je WT1, jehoţ onkogenní působení bylo v leukémiích prokázáno, dosud však nebylo vysvětleno. Ukazuje se, ţe roli můţe hrát poměr jednotlivých izoforem. V naší laboratoři jsme pomocí námi vyvinutých unikátních PCR ukázali, ţe hladiny variant WT1 a jejich poměry korelují na úrovni mRNA s prognózou onemocnění a statisticky významně se mění při přechodu do hematologického relapsu AML i CML. Naše výsledky tak potvrzují význam studia variant v myeloidních leukémiích. Cílem předkládaného projektu je stanovení expresního profilu izoforem WT1 u pacientů s CML a AML s různou odpovědí na léčbu na úrovni RNA a dále i efektorových molekul, tedy proteinů. Dále chceme na obou úrovních sledovat změny na buněčných liniích a primárních buňkách pacientů po kultivaci in vitro s pouţívanými léčivy. Výsledky chceme přispět k pochopení role izoforem v myeloidních leukémiích, k nalezení prognostických markerů a přispět ke zlepšení léčby onemocnění.

Ministerstvo školství mládeže a tělovýchovy

Reg. č.: **MŠMT COST EuGESMA2009 OC10042**
Název: **Studium aberantně metylovaných genů u pacientů s MDS a AML pomocí DNA metylačních arrayí**
Trvání: 2010–2012
Řešitel: **RNDr. Cedrik Haškovec, CSc.**
Anotace: Studium metylace promotorových oblastí genů u pacientů s MDS a AML pro sledování progrese AML a transformace MDS do AML. Využití DNA metylační arrayí k ověření metylačního statusu genů vytipovaných na základě našich předchozích výsledků a výsledků publikovaných v recentní literatuře z celogenomových tzv. highthroughput DNA metylačních arrayí. Na základě našich výsledků z DNA metylačních arrayí vybereme geny vhodné pro další sledování, otestujeme je pomocí bisulfitového sekvenování a následně zavedeme metody vhodné pro rutinní sledování metylace DNA, jako je metoda metylačně specifické real-time PCR (MethyLight) a metylačně specifická high resolution melting analýza (MS-HRM). Chceme nalézt nejvhodnější biomarkery pro určení prognózy pacientů s MDS a AML.

Ostatní

Operační program Praha – Adaptabilita

Reg. č.: **CZ.2.17/1.1.00/32286**
Název: **Zvyšování adaptability pracovníků Oddělení buněčné terapie ve znalostní ekonomice – vzdělávání v transferu technologií, zakládání spin-off firem, řízení vědy a výzkumu a další profesní vzdělávání**
Trvání: 2010–2012
Vedoucí realizačního týmu: **MUDr. Ivan Fales**
Anotace: Cílem projektu je odborné lékařské vzdělávání, vzdělávání v transferu technologií a řízení ve vědě a výzkumu u pracovníků Oddělení buněčné terapie. Naplnění cílů projektu mimo jiné zajistí přenesení nejnovějších trendů ve výzkumu kmenových buněk a jejich využití v terapii u závažných onemocnění do České republiky.

EVROPSKÁ UNIE
EVROPSKÝ SOCIÁLNÍ FOND
PRAHA & EU: INVESTUJEME DO VAŠÍ BUDOUCNOSTI

Reg. č.: **CZ.2.17/1.1.00/32179**
Název: **Komplexní systém zvyšování konkurenceschopnosti výzkumných pracovníků Ústavu hematologie a krevní transfuze**
Trvání: 2010–2012
Vedoucí realizačního týmu: **Ing. Bc. Roman Kotlín, Ph.D.**
Anotace: Cílem projektu je zvýšení konkurenceschopnosti zaměstnanců ÚHKT poskytnutím různých forem vzdělávání. Během dvou a půl let realizace projektu budou probíhat různé druhy školení a kurzů, jichž se budou účastnit zaměstnanci ústavu. Budou probíhat kurzy anglického jazyka, právní kurzy, kurzy prezentačních dovedností, kurzy publikačních dovedností, kurzy etiky a IT kurzy se zaměřením na biostatistiku a grafické softwary. Díky tomuto projektu budou také zaměstnanci ÚHKT vysíláni na zahraniční stáže, kurzy a konference, což přinese znalost nejnovějších vyšetřovacích metod, trendů a zkušeností v oblasti hematologie a krevní transfuze ze zahraničí do České republiky. Součástí projektu je i financování přednášek, seminářů a výměny znalostí a zkušeností špičkových zahraničních odborníků se zaměstnanci ústavu na ÚHKT.

EVROPSKÁ UNIE
EVROPSKÝ SOCIÁLNÍ FOND
PRAHA & EU: INVESTUJEME DO VAŠÍ BUDOUCNOSTI

Operační Program Praha – Konkurenceschopnost

Reg. č.: **CZ.2.16/3.1.00/24001**
Název: **Modernizace vybavení pro proteomiku, metabolomiku a imunomonitoring výzkumných laboratoří ÚHKT.**
Trvání: 2010–2011
Vedoucí realizačního týmu: **RNDr. Šárka Němečková, DrSc.**
Anotace: Cílem projektu je obnovit a zmodernizovat technickou základnu laboratoří základního výzkumu tak, aby výsledky této činnosti přispěly k vývoji metod časné diagnostiky onkologických a hemato-onkologických pacientů, k vývoji poznatků o patogenezi nádorových onemocnění, k vývoji molekulárně-cílené léčby nádorových onemocnění a k rozvoji imunoterapie nádorů. Splnění cíle projektu povede k rozvoji nových disciplín jako je proteomika metabolomika a imunologická léčba. Modernizace bude zahrnovat vybavení laboratoří novou technikou – nákupem těchto přístrojů: Systém pro MALDI spotting nano-LC s robotem, hmotnostní spektrometr typu trojitý kvadrupól (MS/MS), průtokový cytometr, konfokální mikroskop, zobrazovací a dokumentační systém pro chemiluminiscenci, real-time PCR systém a ELISPOT reader. Důvodem realizace projektu je zvýšení konkurenceschopnosti žadatele v oblasti léčebně preventivní činnosti, zvýšení kvality vědecko-výzkumné činnosti, zvýšení konkurenceschopnosti jiných subjektů (využívající výstupy výzkumu), zvýší se kvalita léčby obyvatelstva a atraktivita a prestiž Ústavu hematologie a krevní transfuze pro mladé vědecké pracovníky.

EVROPSKÁ UNIE
EVROPSKÝ FOND PRO REGIONÁLNÍ ROZVOJ
PRAHA & EU: INVESTUJEME DO VAŠÍ BUDOUCNOSTI

Merc & Dohme s.r.o.

Reg. č.: Merc & Dohme s.r.o. IIS ID 37651
Název: **Očkování proti HPV u pacientů s rekurentní laryngální papillomatózou – je možné zlepšit kvalitu jejich života?**
Trvání: 2011–2016
Řešitel: **RNDr. Ruth Tachezy, Ph.D.**
Spoluřešitel: MUDr. Jitka Vydrová – Medical Healthcom., s.r.o., Hlasové centrum, Praha
Anotace: Klinická studie fáze III b. Hlavním cílem studie bude ověřit vliv očkování tetravalentní HPV vakcínou na vznik rekurentních papillomatózních lézí a interval remisí u pacientů s RRP. Vedlejšími cíli bude zjištění typu HPV v lézi RRP, sledování hladin protilátek proti HPV antigenům obsaženým ve vakcíně, případně složkám imunitního systému v odebraném séru.

Mezinárodní granty

Název: **Cepheid Xpert® BCR-ABL Real-Time Quantitative Polymerase Chain Reaction (RQ-PCR) Test Performance Comparison to EUTOS RQ-PCR Laboratory Tests" („studie"), specifikovanou v protokolu studie „Proposal for Method Comparison studies – Cepheid Xpert® BCR-ABL Real-Time Quantitative Polymerase Chain Reaction (RQ-PCR) Test Performance Comparison to EUTOS RQ-PCR Laboratory Test**
Trvání: 2011–2012
Řešitel: **Mgr. Kateřina Machová Poláková, Ph.D.**
Anotace: Hlavním cílem této studie je stanovit shodu mezi vlastními testy 4 laboratoří (2× Německo, 1× Velká Británie, 1× ČR) a automatizovanou analýzou na přístroji Xpert® u pacientských vzorků s poměrem BCR-ABL vůči kontrolnímu genu ≤ 0.1% IS. Shoda mezi testy na hlubokou molekulární odpověď (≤ 0,01% IS, nebo 4 log redukce IS) se nebude provádět. Vedlejšími cíli jsou vytvoření korelace testu Xpert® za účelem měření poměru BCR-ABL vůči kontrolnímu genu IS vůči testům RQ-PCR v každé ze zúčastněných laboratoří pro všechny vzorky rovnoměrně distribuované nad a pod MMR a v rozmezí poměrů BCR-ABL vůči kontrolnímu genu od zhruba 10 % IS do zhruba 0,01 % IS a ekonomická srovnání mezi testy zúčastněných laboratoří a testem Xpert® (např. modely dopadu na rozpočet).

>

Spolupráce na mimoústavních projektech

IGA MZ – Interní grantová agentura MZ ČR

Reg. č.: **IGA MZd NT 11299**
Název: **Kvalita života a její vliv na celkové přežití nemocných po transplantaci krvetvorných buněk v ČR**
Trvání: 2010–2015
Řešitel: prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.,
Všeobecná fakultní nemocnice Praha
Spoluřešitel: **MUDr. Veronika Válková, CSc.**
Anotace: Cílem našeho projektu je: popsat kvalitu života transplantovaných nemocných pomocí standardizovaných dotazníků QOL a navrhnout opatření. Bude provedena: 1. retrospektivní analýza se zaměřením na korelaci kvality života a celkového přežití dle jednotlivých diagnóz u pacientů s delším časovým odstupem po transplantaci (déle než tři roky) při srovnání rozdílů v jednotlivých letech. 2. prospektivní analýza, která bude mapovat podrobně především časné období po transplantaci do jednoho roku. Výsledky budou hodnoceny v závislosti na typu onemocnění, stavu choroby při transplantaci, věku a pohlaví nemocného, na typu transplantačního režimu a na typu dárce. 3. Na podkladě těchto sledování bude vytvořen návrh na podpůrný psychosociální program pro jednotlivá pracoviště, tak aby se sledování QOL stalo součástí běžné zdravotnické praxe, a na druhou stranu, aby jeho zhodnocení přinášelo efekt pro nemocného a zpětnou vazbu pro zdravotnický personál.

Reg. č.: **IGA MZd NS10488**
Název: **Expresní vzorec isoforem a mutační stav genu WT1 jako nový pathogenetický a diagnostický marker u dětských hematologických malignit**
Trvání: 2008–2011
Řešitel: prof. MUDr. Jan Trka, Ph.D.
Spoluřešitel: **Mgr. Kateřina Machová Poláková, Ph.D.**
Anotace: Gen WT1 je potenciálně důležitým markerem hematologických malignit. Jeho roli v maligních i normálních buňkách pravděpodobně ovlivňuje expresní vzorec jeho isoforem a mutační stav. V navržené studii určíme pomocí originální metodiky kvantitativně expresní vzorce isoforem WT1 u dětských AML, ALL a MDS. Budeme výsledky korelovat s mutačním stavem genu a dalšími biologickými a klinickými vlastnostmi jednotlivých subtypů onemocnění. Porovnáme expresní vzorce maligních buněk i s podskupinami fysiologických progenitorů v kostní dřeni. Zodpovíme tak některé kontroversní otázky, zpochybňující roli exprese genu WT1 jako markeru maligní transformace, progrese nemoci a cíle pro sledování MRN a imunoterapii u dětských hematologických malignit. Dále stanovíme nový diferenciálně diagnostický postup využívající kvantifikaci exprese WT1 v kombinaci s polychromatickou průtokovou cytometrií u dětských MDS.

Reg. č.: **IGA MZd NT 11227-5**
Název: **Molekulární fenotypizace minimálního poškození transplantované ledviny a její prognostický význam**
Trvání: 2010–2014
Řešitel: prof. MUDr. Viklický Ondřej, CSc.,
Institut klinické a experimentální medicíny
Spoluřešitel: **prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.**
Anotace: V tomto projektu bude ve 40 vzorcích biopsií štěpů od pacientů po Tx ledviny stanoven celogenomový expresní profil pomocí microarray techniky. Biopsie budou vybrány na základě histopatologického nálezu a stavu funkce štěpu v 1. a 2. roce a po transplantaci (9 s normálním nálezem a zhoršenou fcí + 9 s normálním nálezem a stabilní fcí, 6 s nálezem hraničních změn a zhoršenou fcí + 6 s nálezem hraničních změn a stabilní fcí v protokolární biopsii a 5 s nálezem hraničních změn a zhoršenou fcí + 5 s nálezem hraničních změn a stabilní fcí v časné biopsii do třetího měsíce po Tx). Na základě vyhodnocení dat z microarray bude vybrán set genů pro jednotlivé skupinu determinující. Schopnost predikce osudu transplantované ledviny pomocí námi vybraného setu genů bude ověřena pomocí metody RT-qPCR na „validační skupině“ 80 biopsií štěpů rozděleném ve stejném poměru jako skupiny pro analýzu pomocí microarray techniky.

Reg. č.: **IGA MZd NS9907-4**
Název: **Prevalence a biologické souvislosti chromozomální integrace šestého lidského herpesviru (HHV6) u dospělých a dětských pacientů léčených pro maligní onemocnění**
Trvání: 2009–2011
Řešitel: MUDr. Petr Hubáček,
Klinika dětské hematologie a onkologie, 2. LF UK a FN Motol
Spoluřešitel: **doc. MUDr. Petr Cetkovský, Ph.D., MBA**
Anotace: Prevalence chromosomální integrace HHV6 u těžce imunosuprimovaných pacientů, u kterých je největší nebezpečí misinterpretace HHV6 PCR pozitivního výsledku a nežádoucích účinků následné virostatické terapie. Objasnění dosud neznámé serologické odpovědi organismu proti HHV6 při nosičství chromosomální integrace HHV6 pomocí IgM a IgG detekce ve vzorcích získaných při diagnose. Zjištění místa a rozsahu integrace virové DNA do lidského genomu pomocí metod FISH a PCR v buňkách nosičů a následná mRNA analýza s odhadem vlivu této integrace na inter – a intracellulární buněčné pochody. Potvrzení stejné frekvence chromosomální integrace HHV6 u dospělých i dětských pacientů s nádorovým onemocněním.

Reg. č.: **IGA MZd NS 9970**
Název: **Úloha prolaktinu v imunitní reakci při bakteriální infekci**
Trvání: 2008–2011
Řešitel: doc. MUDr. Marie Černá, CSc.,
3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy Praha
Spoluřešitel: **MUDr. Markéta Marková, CSc.**
Anotace: Aktivace imunitního systému infekcí/sepsí vede ke zvýšení genové exprese TLF2 a periferního prolaktinu v CD14+monocytech periferní krve, klíčových buňkách zapojených do přirozené imunity. Zvýšení hladiny těchto cytokinů není paralelní, ale následné. Aktivace TLR2 zprostředkovává stimulaci produkce prolaktinu v CD14+ monocytech periferní krve během infekce/sepse.

Reg. č.: **IGA MZd NS/9984-4**
Název: **Význam infekce prostaty v etiopatogenezi karcinomu**
Trvání: 2008–2011
Řešitel: MUDr. Jiří Heráček, Ph.D., 3. LF UK, Urologická klinika
Spoluřešitel: **RNDr. Eva Hamšíková**
Anotace: Soubor bude tvořen pacienty s biopticky ověřeným karcinomem prostaty z histopatologického preparátu získaného při retropubické radikální prostatektomii nebo benigní hyperplasie z preparátu získaného suprapubickou transvezikální prostatektomií. Z odběru periferní krve vyšetříme přítomnost sérových protilátek proti sledovaným patogenům. U séropozitivních pacientů provedeme vyšetření tkáně prostaty na průkaz sledovaných patogenů pomocí molekulárně-genetických metod. Vyhodnotíme vztah sledovaných infekčních uropatogenů k biologickému chování nádoru a kontrolní skupině. Projekt je zaměřen na aktuální onkologickou problematiku, předpokládáme využití výsledků pro další aplikovaný výzkum při dlouhodobém sledování pacientů, screeningu karcinomu prostaty a racionalizaci diagnostickolé čebných postupů.

Reg. č.: **IGA MZd NT12483**
Název: **Vztah virové etiologie nádorů orofaryngu k úspěšnosti jednotlivých léčebných modalit**
Trvání: 2011–2014
Řešitel: prof. MUDr. Roman Kostřica, CSc.
Klinika ORL a chirurgie hlavy a krku, FN u sv. Anny, Brno
Spoluřešitel: **RNDr. Ruth Tachezy, Ph.D.,**
doc. MUDr. Jan Klozar, CSc., FN Motol.
Anotace: Stanovení HPV ve vzorku oroforyngeálního dlaždicobuněčného karcinomu před léčbou selektuje skupinu pacientů s HPV pozitivními a negativními nádory. V obou skupinách bude zjišťována léčeb á odpověď a přežití v závislosti na léčebných modalitách (chemoterapie, radioterapie, chemoradioterapie, biologická léčba monoklonální protilátkou, chirurgie). Bude zkoumáno, zda prognostická výhoda HPV pozitivity je vázána na způsob léčby. Předpokládáme,

že HPV pozitivní pacienti aby do budoucna mohli profitovat z méně internzivní konzerativní terapie při zachování stejné prognézy. HPV tatus by se v krátkém časovém horizontu mohl stát významným nástrojem pro stratifikaci léčby. Detekovány budou přímé (HPV DNA, HPV mRNA genu E6 a E2) a nepřímé (exprese proteinů p53 a p16) markery aktivní virové infekce a bude srovnána senzitivita metod stanovujících přítomnosti HPV DNA –PCR a ISH. Účelem je zjištění optimální diagnostické metody pro klinickou praxi k selekci pacientů s HPV pozitivními nádory hlavy a krku.

Reg. č.: **NT 12328-5**
Název: **Původ dětských leukémií**
Trvání: 2011–2015
Řešitel: doc. MUDr. Jan Zuna, Ph.D., 2. LF UK Praha
Spoluřešitel: **MUDr. Ivan Fales**
Anotace: V rámci předkládaného projektu budeme analysovat preleukemické buňky získané ze čtyř různých zdrojů. Získáme data o fenotypu a o charakteru genetických a funkčních změn typických pro preleukémii a aberací, které vedou k následné progresi do leukémie. Pokusíme se pravděpodobnost této progrese negativně ovlivnit v in-vitro podmínkách.

GA ČR – Grantová agentura České republiky

Reg. č.: **GA ČR P304/10/1511**
Název: **Studium nového lidského polyomaviru objeveného v carcinomech Merkelových buněk**
Trvání: 2010–2012
Řešitel: doc. RNDr. Jitka Forstová, CSc., Přírodovědecká fakulta UK
Spoluřešitel: **Mgr. Vojtěch Šroller, Ph.D.**
Anotace: Nový lidský polyomavirus, označený jako MCPyV, byl nedávno objeven v karcinomu z Merkelových buněk. Vysoká četnost výskytu a způsob integrace virové DNA v karcinomu z Merkelových buněk ukazuje že MCPyV může hrát zásadní roli při jeho vzniku. Předkládaný projekt je zacílen na získání znalostí o biologických vlastnostech MCPyV a jeho prevalenci v České republice. Studie zahrnuje konstrukce vektorů pro produkci jednotlivých virových proteinů v hmyzích a savčích buňkách a přípravu specifických protilátek. Budou studovány vlastnosti virových proteinů, interakce s buněčnými strukturami a funkce. Z hmyzích buněk produkujících proteiny kapsidy budou připraveny pseudokapsidy (VLPs) a použity jako antigen k testování protilátek proti polyomaviru MCPyV u imunokompetentních a imunosuprimovaných jedinců z České republiky. V DNA izolované ze vzorků karcinomu z Merkelových buněk bude zjišťována přítomnost DNA viru MCPyV.

Reg. č.: **GA ČR GA521/09/1525**
Název: **Biologicky bezpečný expresní systém založený na rostlinných virech pro transientní expresi papillomavirových onkoproteinů a vývoj terapeutické vakcíny**
Trvání: 2009–2011
Řešitel: RNDr. Noemi Čeřovská, CSc., Ústav experimentální botaniky AV ČR, v. v. i.
Spoluřešitel: **RNDr. Michal Šmahel, Ph.D.**
Anotace: Cílem projektu je optimalizace produkce imunogenních proteinů lidského papillomaviru HPV16 v rostlinách a jejich využití k vývoji experimentálních vakcín pro terapii nádorů vyvolaných tímto virem. Rostlinný materiál obsahující imunodominantní epitopy z onkoproteinů E6 a E7 bude připraven pomocí dekonstruovaných rostlinných virových vektorů odvozených od viru tabákové mozaiky (TMV) a X viru bramboru (PVX), které zaručí vysokou bezpečnost použití expresních systémů a výsledný materiál bez kontaminace Agrobacterium tumefaciens. Jako hostitelské rostliny budou použity transgenní a netransgenní rostliny N. benthamiana. Imunogennost antigenů syntetizovaných v rostlinách bude studována na myším modelu metodami detekce specifické protilátkové, buněčné a protinádorové imunity in vitro a in vivo. V plánovaných pokusech budou využity myší buňky transformované HPV16.

GA AV ČR – Grantová agentura Akademie věd ČR

Reg. č.: **GA AV ČR IAA500960903**
Název: **Vývoj nové rekombinační technologie k transformaci chloroplastů a její využití pro produkci E7 proteinu lidského papilomaviru v rostlinách**
Trvání: 2009–2012
Řešitel: doc. RNDr. Josef Vlasák, CSc., Biologické centrum AV ČR, v.v.i.
Spoluřešitel: **RNDr. Viera Ludvíková**
Anotace: Je navržen vývoj nové metody transformace chloroplastů využívající lineární DNA vektory aplikované biolisticky spolu s chloroplastovými kazetami exprimujícími rekombinační geny Red bakteriofága lambda. Idea vychází z pokusů o cílenou inserční mutagenezi v kvasinkách, sinicích a E. coli, kde konce DNA podporují výrazně homologní rekombinaci a lambdové proteiny Exo, Beta a Gam velmi účinně chrání a upravují konce DNA, které pak i při velmi krátké homologii výrazně podporují rekombinaci. Lineární vektory mohou být připraveny jako produkty PCR reakce se syntetickými primery na koncích, homologními s cílovou sekvencí v chloroplastovém genomu. Chloroplastové vektory ponesou kromě markerových genů také onkogen E7 z lidského papilomaviru ve formě neonkogenní, ale vysoce immunogenní fuze E7GGG/GUS. Cílem je získat transformanty produkující antigen využitelný jako součást terapeutické vakciny. Virové antigeny produkované v rostlinách budou stanovovány protilátkami a testovány na myších.

Reg. č.: **GA AV ČR KAN200670701**
Název: **Biosenzory s povrchovými plasmony a proteinové čipy pro lékařskou diagnostiku**
Trvání: 2007–2011
Řešitel: Ing. Jiří Homola, CSc., Ústav radiotechniky a elektroniky AV ČR, v.v.i.
Spoluřešitel: **prof. Ing. Jan Evangelista Dyr, DrSc.**
Anotace: Cílem projektu je dosáhnout zásadního pokroku ve výzkumu fotonických nanostruktur a biofunkcionalizací a tím umožnit vývoj nové generace optických biosenzorů s povrchovými plasmony pro detekci molekulárních látek pro nanomedicínu. Výzkum fotonických nanostruktur bude zaměřen především na kovově-dielektrické nanostruktury s vedenými či lokalizovanými povrchovými plasmony využitelné pro optické senzory. V oblasti biologických nanostruktur bude výzkum zaměřen na soubory biologických a syntetických makromolekul s řízeným složením a architekturou. Významnou součástí navrhovaného projektu je vývoj nových typů biosenzorů s potenciálními aplikacemi v lékařské diagnostice, konkrétně multikanálových biosenzorů a multifunkčních proteinových čipů pro nové metody diagnostiky myelodysplastického syndromu, biosenzorů pro diagnostiku herpetických infekcí a detekci biomarkerů poškození zdraví člověka polycyklickými aromatickými uhlovodíky a endokrinními disruptory.

>

MŠMT – Ministerstvo školství mládeže a tělovýchovy

Reg. č.: **MŠMT 2B06088**
Název: **Využití toxikogenomiky při studiu mechanismů působení cizorodých látek v životním prostředí na lidské zdraví**
Trvání: 2006–2011
Řešitel: MUDr. Radim Šrám, DrSc.,
Ústav experimentální medicíny AV ČR, v.v.i.
Spoluřešitel: **prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.**
Anotace: Projekt se zabývá objasněním mechanismů negativních účinků expozice člověka cizorodým látkám v životním prostředí se zvláštním zřetelem na atmosferické polutanty a tabákový kouř. Budou identifikovány hlavní změny v genové expresi v placentě a lymfocytechmatek exponovaných znečištěnému ovzduší a tabákovému kouři v průběhu těhotenství. K identifikaci genů jejichž transkripce je ovlivněna těmito expozicemi bude použito biočipů a RNA z lymfocytů izolovaných z mateřské a pupečníkové krve a RNA z centrální oblasti placenty. Studie umožní identifikaci nových genů důležitých z hlediska studia vlivu znečištěného ovzduší na lidské zdraví a lepší porozumnění jejich funkci. Důležitým aspektem navrhovaného projektu je objasnění transplacentárního přenosu pozorovaných změn z matky na plod a zcela prioritní využití nejnovějších technologií biočipů v oblasti studia vlivu životního prostředí na zdraví.

Reg. č.: **MŠMT ČR LC06044**
Název: **Centrum experimentální hematologie**
Trvání: 2006–2011
Řěšitel: prof. MUDr. E. Nečas, DrSc.,
1. LF UK, Ústav patologické fyziologie
Spoluřešitel: **RNDr. L. Doležalová, CSc.**
Anotace: Identifikovat a popsat molekulární mechanizmy normální a patologické krvetvorby. Integrovat dvě vědecká hematologická pracoviště, kvalitativně zvýšit jejich metodickou úroveň a a možnosti zahraniční spolupráce. Zkvalitnit výchovu studentů. Zvýšit počet a kvalitu publikací.
Dílčí cíle projektu:
Regulace transkripce v krvetvorbě a leukemogenezi
Identifikace regulačních molekul ovlivňujících senzitivitu leukemických a normálních krvetvorných kmenových buněk a progenitorů k apoptóze a modulace těchto mechanizmů na úrovni signálních drah
Interakce krvetvorných buněk s mikroprostředím
Potransplantační modifikace buněčných a secernovaných proteinů u patologických stavů
Proteiny transportu železa

Reg. č.: **MŠMT ČR 1M0538**
Název: **Centrum buněčné terapie a tkáňových náhrad**
Trvání: 2005–2011
Řešitel: prof. MUDr. Eva Syková, DrSc.,
Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta
Spoluřešitel: **MUDr. Petr Kobylka, CSc.**
Anotace: Hlavním cílem je soustředit vybrané směry základního výzkumu v oblasti vývojové biologie, v oblasti syntézy biokompatibilních polymerů, v oblasti neurověd a transplantační chirurgie do vzájemně provázaného celku, poskytujícího experimentální základnu pro výzkum v oblasti buněčné terapie a tkáňových náhrad na úrovni kvalitativně srovnatelné s úrovní dosahovanou ve vyspělých zemí EU a USA.

MPO – Ministerstvo průmyslu a obchodu

Reg. č.: **MPO 2A-1TP1/026**
Název: **Výzkum nové lékové formy gelu s liposomy zfúzovanými hydrofobními mikročásticemi ftalocyaninu pro fotodynamickou léčbu zhoubných nádorů**
Trvání: 2006–2011
Řešitel: doc. RNDr. Pavla Poučková, CSc., RCD s.r.o.
Spoluřešitel: **RNDr. Josef Souček, CSc.**
Anotace: Testování protínádorové účinnosti preparátů pro fotodynamickou terapii in vitro, ve tkáňové kultuře, MTT testy, pěstování nádorových buněk různých linií pro účely fotodynamické terapie.

Klinické studie

1. CA180034 Randomizovaná, multicentrická, otevřená studie fáze 3 s BMS-354825 při perorálním podávání 50mg nebo 70mg 2x denně nebo 140mg a 100 mg 1x denně pacientům s chronickou fází CML Ph+ , rezistentních nebo netolerujících imatinib.

2. CAMN107A2109 Otevřená multicentrická klinická studie, hodnotící léčbu perorálním přípravkem AMNM107 u dospělých nemocných s CML v chronické fázi, akcelerovaná fázi nebo blastickém zvratu, kteří jsou rezistentní ne léčbu imatinibem nebo ji netolerují.

3. CA 180056 Otevřená, randomizovaná, multicentrická studie fáze 3 srovnávající dasatinib se standardní dávkou imatinibu (400 mg) u nemocných s nově diagnostikovanou Ph+ CML v chronické fázi onemocnění

4. CAMN107A2303 Multicentrická randomizovaná klinická studie fáze 3, srovnávající imatinib v dávce 400 mg denně s nilotinibem 800mg denně u dospělých pacientů s Ph+ CML v chronické fázi.

5. CAMN107EIC01 Fáze IIb, multicentrická, open-label studie nilotinibu u dospělých pacientů s nově diagnostikovanou Philadelphia chromosom pozitivní a/nebo BCR-ABL pozitivní CML v chronické fázi (ENEST1st).

6. PETHEMA LPA 2005/HOVON 79 APL: Indukce remise pomocí ATRA a idarubicinu a konsolidace startifikovaná podle rizika užitím ATRA a na antracyklinech založené chemoterapie (idarubicin/mitoxantron) s přidáním Ara-C pro vysokorizikové pacienty. Udržovací terapie ATRA + nízkodávková chemoterapie (metotrexát + merkaptopurin u pacientů s akutní promyelocytární leukémií.

7. Studie „Q-Lite": Kvalita života a prediktivní význam stanovení funkční zdatnosti u starších/komorbidních nemocných s chronickou lymfocytární leukémií/ lymfomem z malých lymfocytů léčených nízkodávkovaným fludarabinem s cyklofosfamidem ± rituximabem.

Spolupráce

Mezinárodní spolupráce

Klinický úsek

- Pracovní skupiny klinického úseku jak samostatně, tak na platformě spolupráce v České leukemické skupině (CELL), spolupracují s mezinárodními skupinami, např. z Německa: SAL (Study Aliance for Leukemia), GMALL (German Multicenter Acute Lymphoblastic Leukemia group) či evropskými: EBMT (European Group for Blood nad Marrow Transplantation), atd.
- Španělská skupina pro studium a léčbu maligních hemopatií *PETHEMA* (Programa de Estudio y Tratamiento de las Hemopatías Malignas) – účast v její klinické studii akutních promyelocytárních leukémií), za ÚHKT koordinuje MUDr. Jiří Schwarz, CSc.
- European MDS Registry
- European Registry of Chronic Myelogenous Leukemia patients in failure after Imatinib therapy
- The European CML Registry
- EORTC – podílí se na molekulární studii pro léčbu MDS – protokol EORTC – léčba MDS přípravkem Decitabine – studie č. 06011
- European LeukemiaNet – EUTOS for CML
- MDS Foundation – uznáním kvality diagnostické a léčebné péče o nemocné s MDS je jmenování ÚHKT *Evropským centrem excellence*
- The CBR Institute for Biomedical Research, Harvard Medical School, Boston
- Central European Myeloproliferative Study Organization (CEMPO). MUDr. Jiří Schwarz, CSc. je členem výboru
- European Cooperation in Science and Technology; COST projekt č. BM0902 – Network of experts in the diagnosis of myeloproliferative disorders (MPD). MUDr. Jiří Schwarz, CSc. je koordinátorem jedné ze 4 pracovních skupin projektu (WG 2: Molecular diagnosis of thrombocythemia and primary myelofibrosis with no mutation of *JAK2*)
- Laboratoř Prof. D. Wagner, The Cellular and Molecular Medicine/Immune Disease Institute, Harvard Medical School, Boston

Transfuziologický úsek

- Spolupráce s mezinárodní skupinou SCARF pro výměnu vzácných erytrocytů a protilátek
- Spolupráce s Evropskou společností pro hemaferézu a hemoterapii
- Spolupráce s World Apheresis Registry v souvislosti s prováděním terapeutických hemaferéz
- International Blood Group Reference Laboratory v Bristolu a s laboratořemi mezinárodního konsorcia BloodGen

Výzkumný úsek

- Bone Marrow Donors Worldwide (BMDW) prostřednictvím Českého registru dárců kostní dřeně IKEM, Praha
- Children's Cancer Institute, Faculty of Medicine, University of Sydney, Sydney, NSW, Australia
- College of Public Health, Department of Epidemiology, University of Iowa, USA
- Dept. Biochemistry and Molecular Biology, University of Maryland, School of Medicine, USA
- Dept. Cell and Developmental Biology, University of Pennsylvania, School of Medicine, USA
- Dept. Cell Physiol., Albert Einstein College of Medicine (AECOM), New York, USA
- Dept. Leukemia, University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, USA
- Dept. Molecular Hematology, University Torino, Italy
- Dept. Neurological and Vision Sciences, Medical Faculty, University of Verona, Italy
- Dept. Nutritional Sciences & Toxicology, University of California, Berkeley, CA, USA
- Dept. Physiology,Fac. Med. McGill University, Montreal, Quebec, Canada
- EMQN – European Molecular Genetics Quality Network
- European LeukemiaNet
- McGill University, Canada
- Panacea Pharmaceuticals, USA
- Prof. Gottfried Fischer, Dept. for Blood Group Serology, University of Vienna
- Prof. MUDr. Josef T. Prchal, University of Utah v Salt Lake City, USA
- Rega Institute for Medical Research, University of Leuven, Laboratory of Clinical and Epidemiological Virology, Leuven, Belgium
- Research Program Infection and Cancer, Department of Genome Modifications and Carcinogenesis, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany
- Rudjer Boskovic Institute, Zagreb, Croatia
- University of Southampton, Cancer Sciences Division, United Kingdom
- University of Sydney
- WHO global HPV laboratory network (LabNet)
- Wisconsin Univ., Madison, USA

Domácí spolupráce

Klinický úsek

- Česká leukemická skupina – pro život (CELL) – na platformě této skupiny spolupráce ÚHKT s dalšími českými hematologickými centry na mnoha projektech, např. CML, ALL, AML, podpůrné terapie, atd.
- hematologická centra v České republice, včetně:
- I. interní klinika VFN, která svým zaměřením (lymfoproliferativní onemocnění, autologní transplantace) představuje komplementární oblast hematologie.
- Pediatrická AML skupina při Klinice dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty UK a FN Motol (vedoucí prof. MUDr. Jan Starý, DrSc.)
- Ústav patologie a molekulární medicíny UK 2. lékařské fakulty UK, Praha

Transfuziologický úsek

- I. interní klinika VFN, pro kterou připravuje štěpy PBPC pro autologní transplantace
- II. interní klinika VFN
- II. lékařská fakulta UK v Praze
- Klinika dětské hematologie 2. LF FN Motol při přípravě štěpů PBPC pro alogenní transplantace a při přípravě koncentrátů granulocytů a lymfocytů
- Neurologická klinika VFN a 1. LF UK, pro kterou provádí imunoadsorpce u nemocných s myasthenia gravis
- Dermatovenerologická klinika VFN při extrakorporální fotochemoterapii nemocných s lymfomy z T lymfocytů v kožní lokalizaci
- Hematologická klinika FNKV při extrakorporální fotochemoterapii nemocných s lymfomy z T lymfocytů v kožní lokalizaci
- Přírodovědecká fakulta UK
- Centrum buněčné terapie u tkáňových náhrad
- Český registr dárců krvetvorných buněk, Praha IKEM
- Ústav imunologie 2. LF UK FN Motol

Ocenění/vyznamenání

Akreditace na ÚHKT

ÚHKT je akreditován u **Joint Commission International**, která má platnost do 12. června 2013.

V roce 2011 prošel Komplement laboratoří ÚHKT úspěšně pravidelnou dozorovou návštěvou **ČIA** a posouzením podle normy **ČSN EN ISO 15189:2007** jako akreditovaný subjekt M 8081, osvědčení o akreditaci č. 153/2011.

Dne 22. května 2011 proběhla úspěšně reakredice Oddělení HLA analýzy u **European Federation for Immunogenetics**, která má platnost do 22. května 2012.

Hodnocení nemocnic dle finančního zdraví

ÚHKT Praha se v roce 2011 v žebříčku českých nemocnic dle finančního zdraví umístil *na 5. místě* v kategorii příspěvkových organizací do 350 lůžek.

Hodnocení nemocnic na základě jejich finančního zdraví zrealizovala nezisková zdravotnická organizace *HealthCare Institute* (HCI) ve spolupráci s odborným partnerem, společností *Czech Credit Bureau a.s.* (CCB).

Hodnocení nemocnic na základě spokojenosti zaměstnanců

ÚHKT Praha se v roce 2011 umístil na *2. místě* v hodnocení *Nemocnice ČR 2011 očima zaměstnanců* v kraji hl. město Praha.

Hodnocení nemocnic na základě spokojenosti zaměstnanců realizovala nezisková zdravotnická organizace *HealthCare Institute* (HCI).

Medaile Jana Evangelisty Purkyně

prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.

• V roce 2011 byla udělena *Medaile J. E. Purkyně* prof. MUDr. Pavlu Klenerovi, DrSc.

Cena Ministra zdravotnictví ČR za zdravotnický výzkum a vývoj

Ing. Bc. Roman Kotlín, Ph.D.

• Cenou ministra zdravotnictví za zdravotnický výzkum a vývoj pro rok 2011 byl oceněn projekt *Vrozené a získané dysfibrinogenemie a hypofibrinogenemie* řešitele Ing. Bc. Romana Kotlína, Ph.D. a spoluřešitelů prof. Ing. Jana E. Dyra, DrSc. a Ing. Jiřího Suttnara, CSc.

Cenou ministra zdravotnictví za zdravotnický výzkum a vývoj pro rok 2011 byl oceněn projekt *Vrozené a získané dysfibrinogenemie a hypofibrinogenemie* řešitele Ing. Bc. Romana Kotlína, Ph.D. a spoluřešitelů prof. Ing. Jana E. Dyra, DrSc. a Ing. Jiřího Suttnara, CSc.

Cena Učené společnosti ČR

MUDr. Mgr. Dana Pokorná, Ph.D.

• Cena Učené společnosti pro mladé vědecké pracovníky do 35 let za vynikající výzkumnou práci v oblasti imunologie nádorů vyvolaných viry.

Ceny za odborné publikace a nejlepší prezentace

prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.

• Cena předsednictva ČLS a Cena České onkologické společnosti za monografii: *Klener P., Klener P. Jr.: Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii*

MUDr. Pavel Jinoch, Ing. František Mareček, Dr., RNDr. Ingrid Hrachovinová, Ph.D.

• Cena za nejlepší poster na XVIII. Česko-Slovenské konferenci o hemostáze a trombóze s názvem: *Vývoj ELISA pro stanovení vazebné kapacity von Willebrandova faktoru pro koagulační faktor VIII*

RNDr. Monika Krmenčíková

• Cena za Nejlepší prezentaci doktorandské práce za rok 2010 na ÚHKT v soutěži Ph.D. studentů 2011.

Bc. Klára Pečánková

• Cena sponzora na studentské vědecké konferenci na VŠCHT v Praze v roce 2011 v sekci Pathobiochemie I za práci: *Změny plasmatického proteomu skupiny RAEB-1 myelodysplastického syndromu*

Bc. Klára Pečánková

• Cena za nejlepší prezentaci na Biotechnologické konferenci VŠCHT v Praze na téma: *Western blotting – principy a metody*

Ing. Zuzana Reicheltová

• Cena za nejlepší prezentaci doktorandské práce za rok 2010 na ÚHKT v soutěži Ph.D. studentů 2011, téma: *„Nová mutace fibrinogenu v coiled-coil regionu ovlivňující polymeraci fibrinu, fibrinolýzu a agregaci krevních destiček“*

Ing. Tomáš Riedel, Ph.D.

• Nejlepší práce mladých badatelů realizované převážně v roce 2010 na ÚHKT v soutěži Mladých badatelů do 35 let, téma: *Fibrinopeptides A and B release in the process of surface fibrin formation*

RNDr. Iveta Šárová

• Vítězná práce na 12. studentské vědecké konferenci 1.LF UK v Praze, sekce postgraduální – klinická část II, s názevem: *Mapování zlomových míst na chromosomu 11 u akutní myeloidní leukémie*.

Bc. Kateřina Zichová

• 1. místo na studentské vědecké konferenci na VŠCHT v Praze v roce 2011 v sekci Pathobiochemie I za práci: *„Polymorfismy genu FGB a jejich asociace s koronárními syndromy“*.

Vědecko-pedagogické tituly, vědecké hodnosti, atestace

Získání vědecké hodnosti Ph.D.

Ing. Adéla Broučková, Ph.D.
- Obhajoba doktorské práce na téma: *Charakterizace buněčného prionového proteinu krevních destiček*, obor Molekulární biologie, genetika a virologie, 1. LF UK v Praze, vypracováno na Ústavu imunologie a mikrobiologie 1. LF UK, **školitel Ing. Karel Holada, Ph.D.**

Mgr. Klára Elknerová, Ph.D.
- Obhajoba doktorské práce na téma: *Imunologická a epigenetická modulace genové exprese leukemických buněčných linií*, obor imunologie, Ústav klinické a experimentální hematologie 1. LF UK a ÚHKT, vypracováno na Oddělení buněčné biochemie, **školitel doc. RNDr. Petr Stöckbauer, CSc.**

Mgr. Helena Handrková, Ph.D.
- Obhajoba doktorské práce na téma: *Molecular mechanisms of Diamond-Blackfan anemia*, obor molekulární biologie, UK Praha, Přírodovědecká fakulta, vypracováno na Oddělení buněčné fyziologie ÚHKT, **školitel RNDr. Jiří Petrák, Ph.D.**

Mgr. Monika Lakatošová, Ph.D.
- Obhajoba doktorské práce na téma: *Vlastnosti myších buněk, které byly modifikovány geny pro imunomodulační factory a endostatin*, program Molekulární a buněčná biologie, genetika a virologie, PřF UK, vypracováno na Oddělení experimentální virologie ÚHKT, **školitel prof. MUDr. Vladimír Vonka, DrSc.**

MUDr. Petra Laššuthová, Ph.D.
- Obhajoba doktorské práce na téma: *Analýza genů SH3TC2 a LMNA a klinická studie u českých pacientů a rodin s autozomálně recesivními typy dědičné neuropatie – Charcot-Marie.Tooth typ 1 a 2* 2. LF UK v Praze, vypracováno na Klinice dětské neurologie UK 2. LF a FN Motol, **školitel doc. MUDr. Pavel Seeman, Ph.D.**

Mgr. Dana Provazníková, Ph.D.
- Obhajoba doktorské práce na téma: *Úloha TGFβ a studium prognostických faktorů u pacientů s MDS a AML*, program Biochemie a patobiochemie, 1. LF UK, vypracováno na Oddělení buněčné fyziologie ÚHKT, **školitel Ing. Ota Fuchs, CSc.**

MUDr. Eliška Rotnáglová, Ph.D.
- Obhajoba doktorské práce na téma: *Význam lidských papillomavirů v etiologii a prognóze dlaždicobuněčných karcinomů orofaryngu*, program experimentální chirurgie, 1. LF UK, vypracováno na Oddělení experimentální virologie ÚHKT a klinice ORL a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FN Motol, **školitelé doc. MUDr. Jan Klozar, CSc. a RNDr. Ruth Tachezy, Ph.D.**

Mgr. Kamila Žůrková, Ph.D.
- Obhajoba doktorské práce na téma: *Rekombinantní viry vakcinie určené pro nádorovou terapii; analýza biologických a biochemických vlastností*, program Molekulární a buněčná biologie, genetika a virologie, PřF UK, vypracováno na Oddělení experimentální virologie ÚHKT, **školitel RNDr. Šárka Němečková, DrSc.**

Získání akademického titulu

RNDr. Iveta Šárová
- Obhajoba rigorózní práce na téma: *Význam aberací MLL genu u nemocných s akutní myeloidní leukémií*, obor molekulární biologie, genetika a virologie, Přírodovědecká fakulta UK, vypracováno na cytogenetickém oddělení ÚHKT, **školitel doc. RNDr. Jana Březinová, Ph.D.**

Mgr. Bc. Jindřiška Cyprisová
- Obhajoba diplomové práce: *Odstraňování architektonických bariér tělesně handicapovaných*, Ústav zdravotnických studií, Univerzita J. E. Purkyně Ústí n. Labem.

Mgr. Nora Staňková
- Obhajoba diplomové práce: *Fetální hemoglobin u pacientů s myelodysplastickým syndromem*, Katedra antropologie a genetiky člověka, Přírodovědecká fakulta UK Praha, vypracováno na Oddělení molekulární genetiky ÚHKT, **školitelka Mgr. Monika Beličková.**

Mgr. Irena Vančurová
- Obhajoba diplomové práce: *Ustavení a charakterizace nové myelomové buněčné linie ÚHKT-893 závislé na IL-6*, obor imunologie, Přírodovědecká fakulta UK, vypracováno na Oddělení buněčné biochemie, **školitel doc. RNDr Petr Stöckbauer, CSc.**

Bc. Barbora Jelínková
- Obhajoba bakalářské práce: *Metody izolace subproteomů z lidské plasmy a krevních destiček*, obor biochemie a biotechnologie, FPBT VŠCHT v Praze, vypracováno na Oddělení biochemie, **školitel Ing. Jiří Suttnar, CSc.**

Atestace

MUDr. Šárka Rahmatová
- Atestace z Hematologie a transfusního lékařství.

MUDr. Martina Šafářová
- Atestace z Hematologie a transfusního lékařství.

RNDr. Radka Žižková
- získání specializované způsobilosti v oboru Klinická genetika s označením specialisty bioanalytik pro klinickou genetiku, MZd ČR.

Kvalifikační kurzy

Ing. Bc. Roman Kotlín, Ph.D.
- získání odborné způsobilosti k výkonu zdravotnického povolání **Odborný pracovník v laboratorních metodách a přípravě léčivých přípravků**, IPVZ Praha.

Mgr. Jitka Veselá
- úspěšně absolvovala Akreditovaný Kvalifikační Kurz pro zdravotnické pracovníky

Kateřina Bumbová
- získání odborné způsobilosti k výkonu povolání Všeobecný sanitář

Jitka Krejcarová
- získání odborné způsobilosti k výkonu povolání Všeobecný sanitář

Jana Preislerová
- získání odborné způsobilosti k výkonu povolání Všeobecný sanitář

Hedvika Roučková
- získání odborné způsobilosti k výkonu povolání Všeobecný sanitář

Pedagogická činnost

Pregraduální výuka

V rámci 1. LF UK

V roce 2011 probíhala již devátým rokem výuka mediků v rámci *Ústavu klinické a experimentální hematologie 1. LF* pod vedením ředitele ústavu. Toto společné pracoviště ÚHKT a 1. lékařské fakulty UK významně přispělo ke zkvalitnění pregraduální výuky hematologie a transfuziologie. Výuka je zajišťována i v anglickém jazyce a podílejí se na ní tito pracovníci s částečným pracovním úvazkem na 1. LF:

Pracovníci ÚKEH

- RNDr. Jana Březinová, Ph.D
- doc. MUDr. Petr Cetkovský, Ph.D., MBA
- doc. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.
- prof. Ing. Jan E. Dyr, DrSc.
- doc. MUDr. Zdenka Gašová, CSc.
- MUDr. Hana Klamová, CSc.
- MUDr. Petr Kobylka, CSc.
- MUDr. Michal Kouba
- MUDr. Iuri Marinov, CSc.
- MUDr. Markéta Marková, CSc.
- prof. Ing. Kyra Michalová, DrSc.
- MUDr. Ludmila Nováková
- MUDr. Martin Písačka
- Mgr. Šárka Ransdorfová
- MUDr. Jiří Schwarz, CSc.
- MUDr. Mgr. Cyril Šálek, Ph.D.
- RNDr. Iveta Šárová
- prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.
- MUDr. Veronika Válková, CSc.
- MUDr. Antonín Vítek

Výuka v rámci 1. LF UK – povinně volitelný předmět Transfuzní lékařství

- MUDr. Martina Böhmová
- MUDr. Jana Žlabová

Na jiných fakultách

- RNDr. Jiří Petrák, Ph.D.: Proteomika, cyklus přednášek, PřFUK; Praktická proteomika, kurz, PřFUK

Pracovníci ÚHKT jsou zapojeni do výuky magisterského studia na několika dalších fakultách jak v rámci UK, tak na jiných vysokých školách.

Pracovníci vyučující studenty

- Mgr. Simona Brixíová
- prof. Ing. Jan E. Dyr, DrSc.
- RNDr. Jana Březinová, Ph.D.
- Mgr. Silvia Izáková
- Ing. Bc. Roman Kotlín, Ph.D.
- prof. Ing. Kyra Michalová, DrSc.
- RNDr. Šárka Němečková, DrSc.
- RNDr. Jiří Petrák, Ph.D.
- Mgr. Šárka Ransdorfová
- doc. RNDr. Petr Stöckbauer, CSc.
- Ing. Jiří Suttnar, CSc.
- RNDr. Iveta Šárová
- RNDr. Ruth Tachezy, Ph.D.
- Mgr. Lucie Vylitová
- doc. MUDr. Daniel Vyoral, CSc.

Postgraduální profesní vzdělávání

V rámci IPVZ

ÚHKT má v profesním postgraduálním vzdělávání vedoucí postavení, což vyplývá ze skutečnosti, že na ÚHKT je sídlo Subkatedry hematologie a transfuzního lékařství IPVZ.

Subkatedra organizuje postgraduální vzdělávání v nástavbovém oboru *hematologie a transfuzní služba* a v oboru *vyšetřovací metody v klinické hematologii* určeném pro jiné odborné pracovníky ve zdravotnictví. Subkatedra se podílí na vzdělávání v hematologii a transfuzním lékařství v dalších lékařských i nelékařských oborech (zejm. vnitřní lékařství, chirurgie, klinická biochemie, molekulární genetika aj.). Na přednáškové činnosti v rámci IPVZ se podílí mnoho pracovníků ze všech úseků ÚHKT.

Vedoucím subkatedry je doc. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc. Dalším pracovníkem katedry je MUDr. Hana Klamová, CSc. Pracovníci se zúčastňují i výukových aktivit Katedry klinické onkologie IPVZ, jejíž vedoucím je prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc. Součástí výuky je též prezentace problematiky jednotlivých laboratoří ústavu.

Na školících akcích subkatedry se podílejí i další pracovníci prakticky ze všech úseků ÚHKT v rámci předatestačních kurzů a seminářů.

Pro IPVZ, Katedru gynekologie a porodnictví, Katedru dermatovenerologie a Katedru mikrobiologie se podílí na pravidelné výuce NRL pro papillomaviry, která připravuje stáže a v rámci kurzů přednáší RNDr. Eva Hamšíková, RNDr. Šárka Němečková, DrSc., RNDr. Ruth Tachezy, Ph.D. a prof. MUDr. Vladimír Vonka, DrSc.

Z oddělení cytogenetiky se na výuce v rámci IPVZ podílí prof. Ing. Kyra Michalová, DrSc., RNDr. Jana Březinová, Ph.D., Mgr. Šárka Ransdorfová a RNDr. Iveta Šárová.

Oddělení molekulární genetiky se účastní v rámci Institutu pro další vzdělávání lékařů a farmaceutů výuky a přednáškových kurzů.

Jiné formy postgraduálního vzdělávání

ÚHKT je rozhodnutím MŠMT akreditované pracoviště pro uskutečňování doktorského studijního programu *Biochemie a patobiochemie, Biochemie a biotechnologie, Imunologie, Fyziologie a patologie buňky, Vývojová a buněčná biologie a Farmakologie a toxikologie a Molekulární a buněčná biologie, genetika a virologie*.

Ústav hematologie a krevní transfuze a jeho jednotlivá oddělení pořádají semináře a kurzy, na kterých přednášejí pracovníci ústavu nebo zvaní hosté. Semináře probíhají v posluchárnách ústavu a jsou veřejně přístupné. Program seminářů je publikován na webových stránkách ústavu. Pravidelně se pořádají následující kurzy a semináře:

- *Semináře klinického úseku*
  organizuje MUDr. Jiří Schwarz, CSc.
- *Společné semináře 1. interní kliniky 1. LF UK, ÚHKT a Ústavu patologické fyziologie 1. LF UK*
  Organizuje prof. MUDr. Marek Trněný, CSc., doc. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc., prof. MUDr. Emauel Nečas, DrSc.
- *Semináře transfuziologického úseku*
  připravují MUDr. Zdeňka Bhuiyan-Ludvíková, doc. MUDr. Zdenka Gašová, CSc.
- *Vyšetřovací metody ve vnitřním lékařství*
  Cyklus seminářů, organizuje doc. MUDr. Daniel Vyoral, CSc. Fyziologie a patologie kostní tkáně, Ústav patologické fyziologie 1. LF UK
- *Semináře oddělení molekulární genetiky*
  Organizuje RNDr. Cedrik Haškovec, CSc.
- *Praktický kurz microarray technik,* Organizuje prof. MUDr. R. Brdička, CSc., Ing. M. Dostálová Merkerová, Ph.D., RNDr. H. Votavová, Ph.D., Ing. Z. Krejčík, Ph.D., Mgr. H. Hájková, kurz organizujeme v rámci postgraduálního studia v oborové radě Biochemie a patobiochemie v biomedicíně při I. LF UK.

Zaměstnanci ÚHKT se pravidelně podílejí též na zajištění kurzů mimo prostory ústavu. Jedná se o následující kurzy:

- *Oddělení molekulární genetiky* se účastní v rámci Institutu pro další vzdělávání lékařů a farmaceutů výuky i v Brně a přednáškových kurzů pro postgraduální studenty AV ČR organizované prof. J. Jonákem, DrSc.
- *Oddělení cytogenetiky* zajišťuje školení vysokoškolských pracovníků v nových metodách (fluorescenční in situ hybridizace FISH a její modifikace).

Na odděleních ÚHKT probíhají i školení a kurzy pro střední zdravotnický personál:

- sestry
- sestry – operátorky separátorů na aferetické jednotce
- laboranty
- pracovníky provádějící ozařování transfuzních přípravků
- pracovníky krevních skladů

Řada pracovníků ÚHKT se podílí na kapitolách v učebnicích pro hematologii a transfuzní lékařství.

Postgraduální vědecká příprava

ÚHKT se intenzivně věnuje přípravě postgraduálních studentů. Kromě toho prostřednictvím Institutu dalšího vzdělávání lékařů a farmaceutů využívají zázemí jednotlivých oddělení ÚHKT další zájemci ke krátkodobým pobytům. ÚHKT rovněž nabízí několik typů zdokonalovacích praktických týdenních kurzů, o které je značný zájem.

Na jednotlivých odděleních ÚHKT jsou školeni doktorandi a diplomanti a je zajišťováno vedení jejich disertačních, magisterských diplomových a bakalářských prací odborníky.

Školitelé:
- prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.
- RNDr. Hana Bruchová, Ph.D.
- RNDr. Jana Březinová, Ph.D.
- doc. MUDr. Petr Cetkovský, Ph.D., MBA
- prof. Ing. Jan E. Dyr, DrSc.
- Ing. Ota Fuchs, CSc.
- doc. MUDr. Zdenka Gašová, CSc.
- RNDr. Cedrik Haškovec, CSc.
- Mgr. Kateřina Machová Poláková Ph.D.
- RNDr. Jana Moravcová, CSc.
- prof. Ing. Kyra Michalová, DrSc.
- RNDr. Šárka Němečková, DrSc.
- RNDr. Jiří Petrák, Ph.D.
- MUDr. Jiří Schwarz, CSc.
- Ing. Jiří Suttnar, CSc.
- doc. RNDr. Petr Stöckbauer, CSc.
- RNDr. Michal Šmahel, Ph.D.
- RNDr. Ruth Tachezy, Ph.D.
- prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.
- prof. MUDr. Vladimír Vonka, DrSc.
- doc. MUDr. Daniel Vyoral, CSc.
- Mgr. Hana Žižková, Ph.D.

Doktorandi:
- RNDr. Katarína Babiarová
- Mgr. Monika Beličková
- RNDr. Marie Dobrovolná
- MUDr. Eva Foltýnová
- Mgr. Klára Elknerová
- MUDr. Pavel Gabriel
- Mgr. Hana Hájková
- Mgr. Helena Handrková
- Ing. Alžběta Hlaváčková
- Mgr. Monika Holická
- RNDr. Ingrid Hrachovinová
- Mgr. Tarek Khaznadar
- MUDr. Eva Košnáblová
- Mgr. Monika Krmenčíková
- Mgr. Monika Lakatošová
- Mgr. Tereza Lopotová
- Ing. Pavel Májek
- Mgr. Jan Musil
- Ing. Eva Otáhalová
- Mgr. Gabriela Pešlová
- Mgr. Martina Petráčková
- Ing. Radka Petrboková
- Mgr. Kristýna Pimková
- MUDr. Martin Písačka
- Mgr. Markéta Pleschnerová
- Mgr. Václava Polívková
- Mgr. Dana Provazníková
- Mgr. Pavlína Ptáčková
- Ing. Zuzana Reicheltová
- Ing. Tomáš Riedel
- MUDr. Eliška Rotnáglová
- RNDr. Iveta Šárová
- Mgr. Tereza Šillerová
- Mgr. Hana Šourková
- Ing. Jana Štikarová
- Mgr. Soňa Včelíková
- Ing. Milena Vraná
- Mgr. Ilona Vyhlídalová
- Mgr. Kamila Žůrková

Diplomanti:
- Kristýna Damaškovičová
- Jan Dvořák
- Ivana Jedličková
- Bc. Barbora Jelínková
- Tereza Kabíčková
- Ivana Neumitková
- Bc. Klára Pečánková
- Lucie Peřinová
- Bc. Nora Staňková
- Petra Svobodová
- Ján Štefanovič
- Petra Vochozková
- Bc. Kateřina Zichová

Stážisté na klinickém úseku:
- MUDr. Foučková Hana, Nemocnice Semily
- MUDr. Janoušková Miloslava, TRF odd. Nemocnice Karlovy Vary
- MUDr. Královská Zdeňka, HTO Městská nemocnice Čáslav
- MUDr. Rahmatová Šárka , TRF ÚHKT Praha
- MUDr. Repko Michal, Fakultní nemocnice Košice (student LF Košice – ERASMUS)
- MUDr. Sedlák Karel, Nemocnice Liberec, ARO
- MUDr. Šafářová Martina, TRF ÚHKT Praha
- MUDr. Timr Pavel Nemocnice České Budějovice (Dětské oddělení)
- MUDr. Voška Michal, Interní klinika ÚVN Praha

Stážisté na transfuziologickém úseku:
- MUDr. Čápová Irena, ÚHKT Praha
- MUDr. Hričinová Mariana, Transplantační jednotka ÚHKT Praha
- MUDr. Rahmatová Šárka, ÚHKT Praha
- MUDr. Timr Pavel, Nemocnice České Budějovice, Dětské oddělení

Členství v radách a komisích

prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.
- Člen vědecké rady 1. LF UK Praha
- Člen výboru České hematologické společnosti ČLS JEP
- Předseda Kooperativní lymfomové skupiny (Czech Lymphoma Study Group)
- Člen redakční rady Hematology Oncology (Willey)
- Předseda komise pro státní rigorózní zkoušky z vnitřního lékařství
- Člen Hematological Malignancies Education Committee ESMO (European Society of Medical Oncology)
- Člen Lymphoma Working Party EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation), předseda Hodgkin Lymphoma subcommittee
- Člen hodnotících komisí pro výroční sjezdy EHA (European Hematology Association) a ASH (American Society of Hematology)
- Předseda dozorčí rady Heřmanského nadace hematologické onkologie

prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.
- Člen oborových rad PDSB:
- Molekulární a buněčná biologie, genetika a virologie
- Biochemie a patobiochemie
- Antropologie a lidská genetika
- Lékařská biologie a genetika
- Zástupce ČR v EMQN (European Molecular Genetic Quality Network)
- Člen redakční rady Časopisu lékařů českých
- Člen Odborné komise pro oblast akreditace zdravotnických laboratoří ČIA – člen a odborný auditor
- Člen výboru Společnost lékařské genetiky při ČLS JEP
- Člen rady pro klinické laboratoře ČLS JEP
- Člen pracovní skupiny MZČR pro vzácná onemocnění
- Člen Pracovní skupiny pro přípravu zákona o DNA při ÚOOÚ (Úřad na ochranu osobních údajů)
- Čestný člen Hematologické společnosti ČLS JEP

doc. MUDr. Petr Cetkovský, Ph.D., MBA
- Člen Vědecké rady University Karlovy v Praze
- Člen Vědecké rady Lékařské fakulty Masarykovy University v Brně
- Člen Oborové rady a zkušební komise pro státní doktorské zkoušky v oboru onkologie Masarykovy University v Brně
- Vedoucí redaktor českého vydání American Journal of Hematology
- Člen redakčních rad časopisů:
- Transfuze a hematologie Dnes
- The Lancet Oncology (české vydání)
- Člen revizní komise výboru České hematologické společnosti ČLS JEP
- Člen Transplantační sekce České hematologické společnosti a České onkologické společnosti
- Člen American Society for Blood and Marrow Transplantation
- Člen European Group for Blood and Marrow Transplantation
- Místopředseda České leukemické skupiny CELL

>

doc. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.

- Předseda výboru České hematologické společnosti ČLS JEP
- Čestné členství v České hematologické společnosti ČLS JEP
- Člen MDS Foundation
- Člen redakční rady Transfuze a hematologie dnes
- Člen redakční rady Hematologica
- Člen řídící komise pro vzdělávání v hematologii EHA
- Člen řídícího výboru European Leukemia Net pro problematiku MDS
- Člen řídícího výboru Evropského registru MDS
- Člen Mezinárodní pracovní skupiny pro revizi klasifikace MDS
- Předseda Občanského sdružení lékařů pro léčbu MDS – Czech MDS Group.

RNDr. Marie Dobrovolná

- Člen European Foundation for Immunogenetics
- Člen European Society for Blood and Marrow Transplantation
- Členka etické komise ÚHKT
- Členka SLG ČLS JEP

prof. Ing. Jan E. Dyr, DrSc.

- Člen Rady programu Nanotechnologie pro společnost
- Člen Vědecké rady 1. lékařské fakulty UK Praha
- Člen Oborové rady doktorského studijního programu „Chemie" pro obor „Biochemie" na Fakultě potravinářské a biochemické technologie VŠCHT v Praze
- Člen Oborové rady studijního oboru „Biochemie" na Přírodovědecké fakultě University Karlovy v Praze
- Člen stálé Komise pro obhajoby doktorských disertací v oboru „Biochemie, biofyzika a molekulární biologie" AV ČR
- Člen Komise pro obhajoby na Ústavu biochemie a mikrobiologie VŠCHT Praha
- Člen výboru Společnosti pro trombózu a hemostázu ČLS JEP
- Člen Koordinační rady Doktorských studijních programů v biomedicíně při UK v Praze a AV ČR

doc. MUDr. Zdenka Gašová, CSc.

- President Elect European Society for Haemapheresis and Haemotherapy
- Vědecký sekretář Společnosti pro transfuzní lékařství JEP
- Člen redakční rady časopisu Transfuze a hematologie dnes

RNDr. Cedrik Haškovec, CSc.

- Člen oborové rady Molekulární a buněčné biologie, genetiky a virologie v rámci sekce Biomedicína při PřF UK
- Člen zkušební komise oborové rady Biologie a patologie buňky, LF UK
- Člen zkušební komise oborové rady Biofyziky, MFF UK
- Člen komise Onkologie Interní grantové agentury (IGA) MZČR
- Člen komise Molekulární biologie a lékařství Grantové agentury akademie věd (GAAV)

RNDr. Ingrid Hrachovinová

- Členka výboru Společnosti pro trombozu a hemostázu ČLS JEP
- Členka Vědecké rady SEKK (Externí kontrola kvality)

RNDr. Zbyněk Hrkal, DrSc.

- Člen Swiss Proteomic Society
- Člen European Society for Photobiology
- Člen komise Ostatní lékařské obory I. Interní grantové agentury (IGA) MZ ČR

prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.

- Člen Učené společnosti ČR
- Člen České lékařské akademie
- Člen Sněmu AV ČR
- Člen Akademického senátu 1. LF UK
- Člen Vědecké rady IGA MZd ČR
- Člen Vědecké rady ČLK
- Člen Akreditační komise onkologie MZd ČR
- Odborný garant odboru vědy MZd ČR
- Člen Komise pro obhajoby doktorských prací v biomedicíně
- Člen Redakční rady Hematology Oncology
- Předseda Správní rady Heřmanského nadace
- Člen Správní rady Dilia, Scientia a Národního vzdělávacího fondu

MUDr. Petr Kobylka, CSc.

- Člen Oborové komise OK 05 IGA MZ ČR

Ing. Bc. Roman Kotlín, Ph.D.

- Hostující člen laboratorní sekce České hematologické společnosti JEP
- Člen European Hematology Association
- Člen Human Proteome Organisation
- Člen České společnosti chemické
- Člen České společnosti pro biochemii a molekulární biologii

MUDr. Jacqueline Maaloufová

- Členka výboru České leukemické skupiny CELL

Mgr. Kateřina Machová Poláková, Ph.D.

- Člen poradní rady Diagnóza CML

MUDr. Iuri Marinov, CSc.

- Člen International Society for Laboratory Hematology
- Člen Clinical Cytometry Society

MUDr. Markéta Marková, CSc.

- Členka European Society for Blood and Marrow Transplantation

prof. Ing. Kyra Michalová, DrSc.

- Oborová rada pro molekulární genetiku a biologii UK
- Oborová rada Genetika a plemenitba zvířat Veterinární a farmaceutická univerzita Brno
- Ministerstvo zdravotnictví Akreditační komise lékařská genetika
- Rada pro akreditaci klinických laboratoří při předsednictvu Lékařské společnosti J.E. Purkyně

RNDr. Šárka Němečková, DrSc.

- Členka vědecké rady 1. lékařské fakulty UK
- Členka oborové rady pro doktorské studium v oborech genetika a mol. biol. a mikrobiologie UK Praha
- Členka rady Centra experimentální hematologie
- Členka redakční rady Acta Virologica
- Členka Poradního orgánu pro moderní terapie SÚKL

RNDr. Jiří Petrák, Ph.D.

- Česká proteomická společnost

MUDr. Martin Písačka

- Člen výboru Společnosti pro transfuzní lékařství ČLS
- Člen Vědecké rady SEKK
- Zástupce STL v Radě pro akreditaci klinických laboratoří
- Člen užší redakce Transfuze a hematologie dnes

MUDr. Peter Salaj

- Člen výboru Společnosti pro trombozu a hemostázu ČLS JEP
- ABC board pro život ohrožující krvácení

MUDr. Jiří Schwarz, CSc.

- Člen výboru European Myeloproliferative Study Organization (CEMPO)
- European Cooperation in Science and Technology; COST projekt č. BM0902 – Network of experts in the diagnosis of myeloproliferative disorders (MPD). Člen výboru projektu a vedoucí jedné ze 4 pracovních

skupin projektu (WG 2: Molecular diagnosis of thrombocythemia and primary myelofibrosis with no mutation of *JAK2*)
- Člen European Hematology Association
- Předseda České pracovní skupiny pro Ph – myeloproliferativní onemocnění (CZEMP) v rámci České hematologické společnosti ČLS JEP
- Člen výboru České skupiny pro chronickou lymfocytární leukémii v rámci ČHS ČLS JEP

prof. MUDr. Karel Smetana, DrSc.
- Předseda Oborové rady pro biologii a patologii buňky při UK (do října 2008)
- Místopředseda Oborové rady pro biologii a patologii buňky při UK (od října 2008)
- Předseda komise pro obhajoby doktorských dizertací z oboru biologie a patologie buňky při UK
- Předseda komise pro atestace z oboru vyšetřovací metody v klinické hematologii (IPVZ)
- Místopředseda České histochemické společnosti
- Ko-editor časopisu J. Appl. Biomed.
- Člen redakční rady časopisu Hematology
- Externí učitel Jihočeské Univerzity (Zdravotně sociální fakulta)
- Člen rady Centra pro funkční organizaci buňky při Ústavu molekulární genetiky AV ČR
- Člen rady Mack Planck Inst. for Mol. Cell Biol. Genet, and Inst. Molec. Genet. Ac. Sci Czech Rep. Partner Group
- Člen mezinárodního výboru Int. Cell Nucleus Workshop

RNDr. Michal Šmahel, Ph.D.
- Člen komise pro státní doktorské zkoušky a obhajoby disertačních prací studijního programu molekulární a buněčná biologie, genetika a virologie, UK Praha
- Vědecký sekretář výboru Společnosti pro genovou a buněčnou terapii ČLS JEP

RNDr. Ruth Tachezy, Ph.D.
- Člen Komise pro prevenci karcinomu hrdla děložního, GSK
- Zástupce ÚHKT, NRL pro papillomaviry v European Cervical Cancer Association

MUDr. Veronika Válková, CSc.
- Členka European Society for Blood and Marrow Transplantation

MUDr. Antonín Vítek
- Člen Transplantační sekce České hematologické společnosti ČLS JEP
- Člen European Society for Blood and Marrow Transplantation

prof. MUDr. Vladimír Vonka, DrSc.
- Člen vědecké rady 3. lékařské fakulty UK
- Člen bioetické komise při Radě vlády pro vědu a výzkum
- Člen České lékařské akademie a Učené společnosti České republiky
- Člen American Academy of Microbiology
- Člen Academia Scientiarum et Artium Europea
- Člen redakční rady Central Europ. J. Publ. Health
- Člen redakční rady Revue České lékařské akademie
- Člen výboru České polečnosti pro genovou a buněčnou terapii ČLS JEP
- Člen rady Centra buněčné terapie a tkáňových náhrad
- Člen habilitační komise na 3. lékařské fakultě UF Praha
- Iniciátor zřízení Pracovní skupiny pro personalizovanou medicínu složené ze zástupců US ČR, ČLA a ČLS JEP a její člen

Ing. Milena Vraná
- Člen European Foundation for Immunogenetics
- Člen European Society for Blood and Marrow Transplantation

doc. MUDr. Daniel Vyoral, CSc.
- Biochemical Society
- Česká proteomická společnost
- European Iron Club
- International Bioiron Society

Zaměstnanci ÚHKT jsou členy některé nebo několika následujících odborných společností:
- Česká lékařská společnost J. E. Purkyně (ČLS JEP)
- Česká hematologická společnost ČLS JEP
- Společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP
- Společnost transfuzního lékařství ČLS JEP
- Česká onkologická společnost ČLS JEP
- Česká asociace sester (ČAS)
- Česká společnost chemická (ČSCH)
- Česká společnost pro biochemii a molekulární biologii (ČSBMB)
- Česká leukemická skupina CELL
- American Society of Hematology (ASH)
- European Hematology Association (EHA)
- European Society for Blood and Marrow Transplantation (ESBMT)
- Human Proteome Organisation (HUPO)

Vědecká rada ÚHKT

Předseda Vědecké rady:
- doc. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.

Zástupce předsedy Vědecké rady:
- RNDr. Kateřina Kuželová, Ph.D.

Ústavní členové
- prof. Ing. Jan E. Dyr, DrSc.
- doc. MUDr. Zdenka Gašová, CSc.
- Mgr. Kateřina Machová Poláková, Ph.D.
- MUDr. Markéta Marková, CSc.
- Ing. Michaela Merkerová, Ph.D.
- MUDr. Jiří Schwarz, CSc.
- MUDr. Mgr. Cyril Šálek, Ph.D.
- RNDr. Michal Šmahel, Ph.D.
- doc. MUDr. Daniel Vyoral, CSc.

Externí členové
- prof. RNDr. Milan Kodíček, CSc., *Ústav biochemie a mikrobiologie, VŠCHT*
- prof. MUDr. Emanuel Nečas, DrSc., *Ústav patologické fyziologie*
- prof. MUDr. Jan Starý, DrSc., *2. dětská klinika FN Motol*
- MUDr. Tomáš Stopka, Ph.D., *VFN 1. Interní klinika*

Zahraniční členové
- prof. Jiri Bartek, MD, Ph.D., dr. h. c., *Institute of Cancer Biology, Danish Cancer Society, Denmark*
- Jaroslav Jelínek, MD, Ph.D., *MD Anderson Cancer Center USA*
- Jan Storek, MD, Ph.D., *University of Calgary*
- prof. MUDr. Radek Škoda, Ph.D., *University Hospital Basel*

Etická komise

Předseda:
- MUDr. Markéta Šťastná-Marková, CSc.

Místopředseda:
- MUDr. Jana Sajdová

Členové:
- doc. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.
- RNDr. Marie Dobrovolná
- doc. MUDr. Zdeňka Gašová, CSc.
- Lenka Havlová (externí člen)
- JUDr. Josef Holoubek (externí člen)
- MUDr. Hana Klamová, CSc.
- Libuše Nedomová
- RNDr. Šárka Němečková, CSc.
- MUDr. Peter Salaj
- MUDr. Antonín Vítek

Organizace konferencí a školicích akcí

MUDr. Zdeňka Bhuiyan-Ludvíková

- Příprava seminářů Transfuziologického úseku

prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.

- Člen organizačního výboru Celostátní konference DNA diagnostiky

Mgr. Simona Brixíová

- *Certifikovaný kurz: Ošetřovatelská péče o pacienta v hematoonkologii.* Praha, říjen-prosinec 2011: Brixíová, S., pořadatel.
- *Odborná konference: Ošetřovatelská péče o pacienty na hematoonkologickém oddělení.* Praha, květen 2011: Brixíová, S., pořadatel.
- *Seminář: Hygienicko-epidemiologická opatření v období chřipkové epidemie.* Praha, leden 2011: Brixíová, S., pořadatel.
- *Seminář: Strategie odběru hemokultur na Klinickém úseku ÚHKT.* Praha, leden 2011: Brixíová, S., pořadatel
- *Seminář: VIDÁZA – optimální postup při s. c. aplikaci.* Praha, březen 2011: Brixíová, S., pořadatel.

RNDr. Marie Dobrovolná

- Člen organizačního výboru 25. EFI konference v Praze

doc. MUDr. Zdenka Gašová, CSc.

- Viceprezidentka konference *13. Pracovní dny v transfuzním lékařství*, Praha 6.–8. 10. 2011
- Mezinárodní postgraduální kurs terapeutické hemaferézy, Praha 6. 10. 2011
- Příprava seminářů Transfuziologického úseku

RNDr. Cedrik Haškovec, CSc.

- Organizace seminářů Oddělení molekulární genetiky

Mgr. Kateřina Machová Poláková, Ph.D.; Mgr. Karla Zemanová, Ph.D.; RNDr. Jitka Koblihová, Ph.D.

- *Workshop: Detekce mutací v kinázové doméně BCR-ABL.* Praha, ÚHKT, 24. 10. 2011: Machová Poláková, K., Koblihová, J., Zemanová, K., pořadatel.

RNDr. Jiří Petrák, Ph.D.

- 5th Central and Eastern European Proteomic Conference, Prague, Czech Republic, 19th–22nd September 2011.

RNDr. Ruth Tachezy, Ph.D.; RNDr. Eva Hamšíková

- *Týden prevence karcinomu hrdla děložního*. Praha, ÚHKT, 24.–28. 1. 2011: Tachezy, R., Hamšíková, E., pořadatel.

prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.; doc. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.; prof. MUDr. Emanuel Nečas, DrSc.

- Organizace společných seminářů 1. interní kliniky 1. LF UK, ÚHKT a Ústavu patologické fyziologie 1. LF UK

V roce 2011 se podařilo připravit edukační semináře pro ostatní pracoviště v ČR formou akreditovaného certifikovaného kurzu (akreditovaný od 1. listopadu 2011): *Systém managementu kvality v klinických laboratořích s praktickou částí***.**

Odborný garant: **Hana Feixová**
Přednášející teoretické části: **RNDr. Marie Dobrovolná, Hana Feixová, Ing. Milena Vraná**

Kurz je určený především pro zaměstnance klinických laboratoří, zdravotní laboranty a odborné pracovníky v laboratorních metodách, kteří získali způsobilosti k výkonu povolání nelékařského zdravotnického pracovníka dle zákona č. 96/2004 Sb., ve znění pozdějších právních předpisů. Kurz je součástí celoživotního vzdělávání. V případě, že absolvent certifikovaného kurzu bude později účastníkem specializačního vzdělávání v laboratorních oborech, především klinické hematologie a lékařské genetiky, certifikovaný kurz mu bude započítán na základě jeho žádosti.

V roce 2011 se také podařilo připravit edukační semináře pro ostatní pracoviště v ČR formou výcvikového kurzu: *Zajištění systému kvality v klinických laboratořích s praktickou částí.*

Odborný garant: **Hana Feixová**
Přednášející: **RNDr. Marie Dobrovolná, Hana Feixová, Ing. Milena Vraná**

Kurz je koncipován především jako interaktivní s velkým důrazem na praktické ukázky a úkoly simulující současné prostředí různých typů klinických laboratoří. V roce 2011 byly realizovány dva kurzy. Praktická část je realizována formou odborné stáže na vybraných pracovištích podle zájmu a zaměření účastníků.

Péče o zaměstnance

Péče o zaměstnance je zajišťována Kolektivní smlouvou uzavřenou na základě dohody Základní organizace Odborového svazu zdravotnictví a sociální péče ČR s vedením ÚHKT.

Odborová organizace zajišťuje nebo se podílí na následujících aktivitách:

Rekreace

- příspěvek z FKSP na prázdninovou rekreaci dětí zaměstnanců (3000 Kč na jedno dítě)
- pořádání zimního lyžařského tábora pro děti zaměstnanců
- zajišťování finančně dotované zimní i letní rekreace v horské chalupě v Bedřichově v Jizerských horách

Kulturně společenské akce

- každoroční pořádání srazu bývalých zaměstnanců ÚHKT – důchodců
- poskytování darů u příležitosti pracovních a životních výročí

Ostatní:

- finančně dotované stravování prostřednictvím stravenek GASTROTUR
- příspěvek na penzijní připojištění se státním příspěvkem (200 Kč měsíčně)
- příspěvek na životní pojištění (100 Kč měsíčně)
- půjčování knih z beletristické knihovny odborové organizace, která je odborně vedena pracovníky SVLI (roční nákupy v ceně více než 12 000 Kč)
- půjčování sportovního inventáře
- zajišťování provozu a údržby horské chalupy v Bedřichově v Jizerských horách

Třináctá komora – fotoklub při ÚHKT

Je již tomu více než deset let co fotoklub Třináctá komora vznikl na půdě ÚHKT. Většina členů fotoklubu již dnes na ÚHKT nepracuje, ale ti co zůstávají, se starají o vzájemnou symbiózu. Ta spočívá v tom, že nám ÚHKT zajišťuje zázemí pro naše schůzky a na oplátku fotoklub dodává pro ÚHKT snímky pro jeho potřebu. Jedná se zejména o snímky z jednotlivých pracovišť pro výroční zprávu, návštěvy akreditační komise, fotografování budovy a dárcovství krve pro jeho propagaci aj.

V roce 2011 jsme v rámci fotoklubu uspořádali podzimní výstavu s názvem Hory, Doly v nedalekém Faustově domě. Fotografie z těchto výstav slouží v případě zájmu a uhrazení výrobních nákladů autorovi jako výzdoba ÚHKT.

V roce 2011 se fotoklub také zúčastnil 50. ročníku Mapového okruhu Nekázanka a na podzim 2011 pak členové fotoklubu a jejich přátelé měli víkendový seminář v Abertamech v Krušných Horách se zaměřením na tvorbu HDR fotografií.

Z důvodu stále větší zaneprázdněnosti členů se z pravidelný schůzek fotoklubu staly schůzky občasné a to zhruba v dvou měsíčním intervalu. Na programu je většinou promítání a hodnocení fotografií. Fotoklub pořádá i přednáškové cykly pro členy ÚHKT a veřejnost především zaměřené na cestovatelské fotogafie.

Tímto také zveme zájemce z okruhu zaměstnanců ÚHKT, kteří mají zájem o fotografování, ať přijdou na schůzku fotoklubu, neboť rádi uvítáme nové zájemce o rozšíření našich kruhů. Potřebné informace získáte u Cedrika Haškovce nebo na emailu fotoklub@uhkt.cz.

Publikační činnost 2011

Práce v časopisech s impact faktorem

1. Kornum, B.R.; Kawashima, M.; Faraco, J.; Lin, L.; Rico, T.J.; Hesselson, S.; Axtell, R.C.; Kuipers, H.; Weiner, K.; Hamacher, A.; Kassack, M.U.; Han, F.; Knudsen, S.; Li, J.; Dong, X.; Winkelmann, J.; Plazzi, G.; Nevšímalová, S.; Hong, S.-C.; Honda, Y.; Honda, M.; Högl, B.; Ton, T.G.N.; Montplaisir, J.; Bourgin, P.; Kemlink, D.; Huang, Y.-S.; Warby, S.; Einen, M.; Eshragh, J.L.; Miyagawa, T.; Desaultes, A.; Ruppert, E.; Hesla, P.E.; Poli, F.; Pizza, F.; Frauscher, B.; Jeong, J.-H.; Lee, S.-P.; Strohl, K.P.; Longstreth, W.T. jr.; Kvale, M.; **Dobrovolná, M.**; Ohayon, M.M.; Nepom, G.T.; Wichmann, H.-E.; Rouleau, G.A.; Gieger, C.; Levinson, D.F.; Gejman, P.V.; Meitinger, T.; Peppard, P.; Young, T.; Jennum, P.; Steinman, L.; Tokunaga, K.; Kwok, P.-Y.; Risch, N.; Hallmayer, J.; Mignot, E.
- **Common variants in P2RY11 are associated with narcolepsy.**
- *Nature Genetics*, 2011, vol. 43, no. 1, s. 66–71. ISSN 1061-4036.
- **Impact Factor: 36.377**, rok: 2010

2. Horos, R.; Ijspeert, H.; Pospíšilová, D.; Sendtner, R.; Andrieu-Soler, C.; Taskesen, E.; Nieradka, A.; **Čmejla, R.**; Sendtner, M.; Touw, I.P.
- **Ribosomal deficiencies in Diamond-Blackfan anemia impair translation of transcripts essential for differentiation of murine and human erythroblasts.**
- *Blood*, 2011, vol. 119, no. 1, s. 262–272. ISSN 0006-4971.
- **Impact Factor: 10.558**, rok: 2010

3. **Riedel, T.**; **Suttnar, J.**; Brynda, E.; Houska, M.; Medvěd, L.; **Dyr, J. E.**
- **Fibrinopeptides A and B release in the process of surface fibrin formation.**
- *Blood*, 2011, vol. 117, no. 5, s. 1700–1706. ISSN 0006-4971.
- **Impact Factor: 10.558**, rok: 2010

4. Béné, M.C.; Nebe, T.; Bettelheim, P.; Buldini, B.; Bumbea, H.; Kern, W.; Lacombe, F.; Lemež, P.; **Marinov, I.**; Matutes, E.; Maynadié, M.; Oelschlagel, U.; Orfao, A.; Schabath, R.; Solenthaler, M.; Tschurtschenthaler, G.; Vladareanu, A.M.; Zini, G.; Faure, G.C.; Porwit, A.
- **Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European LeukemiaNet Work Package 10.**
- *Leukemia*, 2011, vol. 25, no. 4, s. 567–574. ISSN 0887-6924.
- **Impact Factor: 8.966**, rok: 2010

5. Černý, V.; Pereira, L.; Musilová, E.; Kujanová, M.; **Vašíková, A.**; Blasi, P.; Garofalo, L.; Soares, P.; Diallo, I.; **Brdička, R.**; Novelletto, A.
- **Genetic structure of pastoral and farmer populations in the African Sahel.**
- *Molecular Biology and Evolution*, 2011, vol. 28, no. 9, s. 2491–2500. ISSN 0737-4038.
- **Impact Factor: 5.510**, rok: 2010

6. **Rotnáglová, E.**; **Tachezy, R.**; **Saláková, M.**; **Procházka, B.**; **Košlabová, E.**; Veselá, E.; **Ludvíková, V.**; **Hamšíková, E.**; Klozar, J.
- **HPV infection in tonsillar cancer: prognostic significance and clinically relevant markers.**
- *International Journal of Cancer*, 2011, vol. 129, no. 1, s. 101–110. ISSN 0020-7136.
- **Impact Factor: 4.926**, rok: 2010

7. Beneš, J.; Kazdová, L.; Drahota, Z.; Houštěk, Z.; Medříková, D.; Kopecký, J.; Kovářová, N.; Vrbacký, M.; Sedmera, D.; Strnad, H.; Kolář, M.; **Petrák, J.**; Benada, O.; Škaroupková, P.; Červenka, L.; Melenovský, V.
- **Effect of metformin therapy on cardiac function and survival in a volume-overload model of heart failure in rats.**
- *Clinical Science*, 2011, vol. 121, no. 1, s. 29–41. ISSN 0143-5221.
- **Impact Factor: 4.613**, rok: 2010

8. Štěpánek, O.; Brdička, T.; Angelisová, P.; Horváth, O.; Špička, I.; **Stöckbauer, P.**; Man, P.; Hořejší, V.
- **Interaction of late apoptotic and necrotic cells with Vitronectin.**
- *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 5, art. no. e19243. ISSN 1932-6203.
- **Impact Factor: 4.411**, rok: 2010

9. **Tachezy, R.**; **Šmahelová, J.**; **Saláková, M.**; Arbyn, M.; Rob, L.; Škapa, P.; Jirásek, T.; **Hamšíková, E.**
- **Human papillomavirus genotype distribution in Czech women and men with diseases etiologically linked to HPV.**
- *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 7, art. no. e21913. ISSN 1932-6203.
- **Impact Factor: 4.411**, rok: 2010

10. **Dostálová Merkerová, M.**; **Krejčík, Z.**; **Votavová, H.**; **Beličková, M.**; **Vašíková, A.**; **Čermák, J.**
- **Distinctive microRNA expression profiles in CD34+ bone marrow cells from patients with myelodysplastic syndrome.**
- *European Journal of Human Genetics*, 2011, vol. 19, no. 3, s. 313–319. ISSN 1018-4813.
- **Impact Factor: 4.380**, rok: 2010

11. Rodriguez Emmenegger, C.; Brynda, E.; **Riedel, T.**; Houska, M.; Šubr, V.; Alles, A.B.; Hasan, E.; Gautrot, J.E.; Huck, W.T.S.
- **Polymer brushes showing non-fouling in blood plasma challenge the currently accepted design of protein resistant surfaces.**
- *Macromolecular Rapid Communications*, 2011, vol. 32, no. 13, s. 952–957. ISSN 1022-1336.
- **Impact Factor: 4.365**, rok: 2010

12. **Šmahel, M.**
- **Antigens in chronic myeloid leukemia: implications for vaccine development.**
- *Cancer Immunology and Immunotherapy*, 2011, vol. 60, no. 12, s. 1655–1668. ISSN 0340-7004.
- **Impact Factor: 4.293**, rok: 2010

13. **Pimková, K.**; Bocková, M.; Hegnerová, K.; **Suttnar, J.**; **Čermák, J.**; Homola, J.; **Dyr, J. E.**
- **Surface plasmon resonance biosensor for the detection of VEGFR-1-a protein marker of myelodysplastic syndromes.**
- *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2011, vol. 402, no. 1, s. 381–387. ISSN 1618-2642.
- **Impact Factor: 3.841**, rok: 2010

14. **Machová Poláková, K.**; **Lopotová, T.**; **Klamová, H.**; Burda, P.; **Trněný, M.**; Stopka, T.; **Moravcová, J.**
- **Expression patterns of microRNAs associated with CML phases and their disease related targets.**
- *Molecular Cancer* [online]. 2011, vol. 10, art. no. 41. ISSN 1476-4598.
- **Impact Factor: 3.779**, rok: 2010

15. Ráčil, Z.; Burešová, L.; Brejcha, M.; Procházková, J.; Zounar, R.; Timilsina, S.; Rázga, F.; Tošková, M.; **Cetkovský, P.**; Mayer, J.
- **Clinical and laboratory features of leukemias at the time of diagnosis: an analysis of 1,004 consecutive patients.**
- *American Journal of Hematology*, 2011, vol. 86, no. 9, s. 800–803. ISSN 0361-8609.
- Impact Factor: 3.576, rok: 2010

16. Žáčková, D.; **Klamová, H.**; Dušek, L.; Mužík, J.; Poláková, K.; **Moravcová, J.**; Jurček, T.; Dvořáková, D.; Ráčil, Z.; Pospíšil, Z.; Oltová, A.; **Michalová, K.**; **Březinová, J.**; Rázga, F.; Doubek, M.; **Cetkovský, P.**; **Trněný, M.**; Mayer, J.
- **Imatinib as the first line treatment of patients with chronic myeloid leukemia diagnosed in the chronic phase: can we compare real life data to the results from clinical trials?**
- *American Journal of Hematology*, 2011, vol. 86, no. 3, s. 318–321. ISSN 0361-8609.
- **Impact Factor: 3.576**, rok: 2010

17. **Májek, P.**; **Reicheltová, Z.**; **Suttnar, J.**; Malý, M.; Oravec, M.; Pečánková, K.; **Dyr, J. E.**
- **Plasma proteome changes in cardiovascular disease patients: novel isoforms of apolipoprotein A1.**
- *Journal of Translational Medicine* [online]. 2011, vol. 9, no. 1, art. no. 84. ISSN 1479-5876.
- **Impact Factor: 3.508**, rok: 2010

18. Hrbáček, J.; Urban, M.; **Hamšíková, E.**; **Tachezy, R.**; Eis, V.; Brabec, M.; Heráček, J.
- **Serum antibodies against genitourinary infectious agents in prostate cancer and benign prostate hyperplasia patients: a case-control study.**
- *BMC Cancer* [online]. 2011, vol. 11, no. 3, art. no. 53. ISSN 1471-2407.
- **Impact Factor: 3.153**, rok: 2010

19. **Kuželová, K.**; **Grebeňová, D.**; **Brodská, B.**
- **Dose-dependent effects of the caspase inhibitor Q-VD-OPh on different apoptosis-related processes.**
- *Journal of Cellular Biochemistry*, 2011, vol. 112, no. 11, s. 3334–3342. ISSN 0730-2312.
- **Impact Factor: 3.122**, rok: 2010

20. **Votavová, H.**; **Dostálová Merkerová, M.**; Fejglová, K.; **Vašíková, A.**; **Krejčík, Z.**; Pastorková, A.; Tabashidze, N.; Topinka, J.; Velemínský, M. Jr.; Šram, R.J.; **Brdička, R.**
- **Transcriptome alterations in maternal and fetal cells induced by tobacco smoke.**
- *Placenta*, 2011, vol. 32, no. 10, s. 763–770. ISSN 0143-4004.
- **Impact Factor: 2.985**, rok: 2010

21. **Votavová, H.**; Grmanová, M.; **Dostálová Merkerová, M.**; **Beličková, M.**; **Vašíková, A.**; Neuwirtová, R.; **Čermák, J.**
- **Differential expression of microRNAs in CD34+ cells of 5q- syndrome.**
- *Journal of Hematology & Oncology*, 2011, vol. 4, no. 1, s. 1-6. ISSN 1756-8722.
- **Impact Factor: 2.934**, rok: 2010

22. Doubek, M.; Mayer, J.; Obrtlíková, P.; Smolej, L.; Cmunt, E.; **Schwarz, J.**; Brejcha, M.; Kozmon, P.; Pospíšilová, Š.; Brychtová, Y.; Pospíšil, Z.; **Trněný, M.**
- **Modern and conventional prognostic markers of chronic lymphocytic leukaemia in the everyday haematological practice.**
- *European Journal of Haematology*, 2011, vol. 87, no. 2, s. 130–137. ISSN 0902-4441.
- **Impact Factor: 2.785**, rok: 2010

23. **Marková, J.**; **Michková, P.**; Burčková, K.; **Březinová, J.**; **Michalová, K.**; Dohnalová, A.; **Soukupová Maaloufová, J.**; **Soukup, P.**; **Vítek, A.**; **Cetkovský, P.**; **Schwarz, J.**
- **Prognostic impact of DNMT3A mutations in patients with intermediate cytogenetic risk profile acute myeloid leukemia.**
- *European Journal of Haematology* [online]. 2011, vol. 88, no. 2, s. 128–135. ISSN 0902-4441.
- **Impact Factor: 2.785**, rok: 2010

24. **Handrková, H.**; **Petrák, J.**; Halada, P.; Pospíšilová, D.; **Čmejla, R.**
- **Tyrosine 87 is vital for the activity of human protein arginine methyltransferase 3 (PRMT3).**
- *Biochimica et Biophysica Acta, Proteins and Proteomics*, 2011, vol. 1814, no. 2, s. 277–282. ISSN 1570-9639.
- **Impact Factor: 2.773**, rok: 2010

25. **Čmejla, R.**; Ludíková, B.; Suková, M.; Blatný, J.; Pospíšilová, D.
- **Can mutations in the ribosomal protein S26 (RPS26) gene lead to Klippel-Feil syndrome in Diamond-Blackfan anemia patients? An update from the Czech Diamond-Blackfan Anemia registry.**
- *Blood Cells, Molecules and Diseases*, 2011, vol. 46, no. 4, s. 300–301. ISSN 1079-9796.
- **Impact Factor: 2.716**, rok: 2010

26. Veselá, R.; **Doležalová, L.**; Pytlík, R.; Rychtrmocová, H.; Marečková, H.; Trněný, M.
- **The evaluation of survival and proliferation of lymphocytes in autologous mixed leukocyte reaction with dendritic cells. The comparison of incorporation of 3H-thymidine and differential gating method.**
- *Cellular Immunology*, 2011, vol. 271, no. 1, s. 78–84. ISSN 0008-8749.
- **Impact Factor: 2.575**, rok: 2010

27. **Lopotová, T.**; **Žáčková, M.**; **Klamová, H.**; **Moravcová, J.**
- **MicroRNA-451 in chronic myeloid leukemia: miR-451–BCR-ABL regulatory loop?**
- *Leukemia Research*, 2011, vol. 35, no. 7, s. 974–977. ISSN 0145-2126.
- **Impact Factor: 2.555**, rok: 2010

28. **Moravcová, J.**; **Rulcová-Karavdić, J.**; **Broučková, A.**; **Klamová, H.**
- **Effect of the duration and quality of peripheral blood sample storage on the results of qualitative and quantitative BCR-ABL transcript analyses in patients with CML.**
- *Leukemia Research*, 2011, vol. 35, no. 7, s. e121-e122. ISSN 0145-2126.
- **Impact Factor: 2.555**, rok: 2010

29. **Šárová, I.**; **Březinová, J.**; Zemanová, Z.; Gančarčíková, M.; Vydra, J.; **Čermák, J.**; **Michalová, K.**
- **A novel gene LRP5 on 11q13.2 is rearranged in two patients with acute myeloid leukemia.**
- *Leukemia Research*, 2011, vol. 35, no. 11, s. e200-e202. ISSN 0145-2126.
- **Impact Factor: 2.555**, rok: 2010

30. Ráčil, Z.; Rázga, F.; **Machová Poláková, K.**; Burešová, L.; **Polívková, V.**; Dvořáková, D.; Žáčková, D.; **Klamová, H.**; **Cetkovský, P.**; Mayer, J.
- **Assessment of adenosine triphosphate-binding cassette subfamily B member 1 (ABCB1) mRNA expression in patients with de novo chronic myelogenous leukemia : the role of different cell types.**
- *Leukemia and Lymphoma*, 2011, vol. 52, no. 2, s. 331–334. ISSN 1042-8194.
- **Impact Factor: 2.492**, rok: 2010

31. **Májek, P.**; **Reicheltová, Z.**; **Suttnar, J.**; **Čermák, J.**; **Dyr, J. E.**
- **Plasma proteome changes associated with refractory cytopenia with multilineage dysplasia.**
- *Proteome Science* [online]. 2011, vol. 9, no. 1, art. no. 64. ISSN 1477-5956.
- **Impact Factor: 2.488**, rok: 2010

32. **Brodská, B.**; **Holoubek, A.**
- **Generation of reactive oxygen species during apoptosis induced by DNA-damaging agents and/or histone deacetylase inhibitors.**
- *Oxidative Medicine and Cellular Longevity [online]*, 2011, vol. 2011, art. no. ID 253529. ISSN 1942-0900.
- **Impact Factor: 2.468**, rok: 2010

33. **Kotlín, R.**; **Zichová, K.**; **Suttnar, J.**; **Reicheltová, Z.**; **Salaj, P.**; **Hrachovinová, I.**; **Dyr, J. E.**
- **Congenital dysfibrinogenemia Aalpha Gly13Glu associated with bleeding during pregnancy.**
- *Thrombosis Research*, 2011, vol. 127, no. 3, s. 277–278. ISSN 0049-3848.
- **Impact Factor: 2.372**, rok: 2010

34. **Šmahel, M.**; **Poláková, I.**; **Sobotková, E.**; **Vajdová, E.**
- **Systemic administration of CpG oligodeoxynucleotide and levamisole as adjuvants for anti-tumor DNA vaccination by gene gun.**
- *Clinical and Developmental Immunology [online]*, 2011, vol. 2011, art. no. 176759. ISSN 1740-2522.
- **Impact Factor: 2.263**, rok: 2010

>

35. **Válková, V.**; **Schwarz, J.**; **Vítek, A.**; **Marková, M.**; **Pohlreich, D.**; **Benešová, K.**; **Michalová, K.**; **Cetkovský, P.**; **Trněný, M.**
- **The effect of allogeneic stem cell transplantation on high risk chronic lymphocytic leukaemia: a single centre retrospective analysis.**
- *Hematological Oncology*, 2011, vol. 29, no. 1, s. 22–30. ISSN 0278-0232.
- **Impact Factor: 2.258**, rok: 2010

36. Zavoral, M.; Miníriková, P.; Závada, F.; **Šálek, C.**; Minárik, M.
- **Molecular biology of pancreatic cancer.**
- *World Journal of Gastroenterology*, 2011, vol. 17, no. 24, s. 2897–2908. ISSN 1007-9327.
- **Impact Factor: 2.240**, rok: 2010

37. **Brodská, B.**; **Otevřelová, P.**; **Holoubek, A.**
- **Decitabine-induced apoptosis is derived by Puma and Noxa induction in chronic myeloid leukemia cell line as well as in PBL and is potentiated by SAHA.**
- *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2011, vol. 350, no. 1–2, s. 71–80. ISSN 0300-8177.
- **Impact Factor: 2.168**, rok: 2010

38. Thom, K.; Cleland, A.; **Saláková, M.**; Candotti, D.; Petrik, J.
- **Prevalence and genetic heterogeneity of SEN virus genotypes D and H in blood donors from Central and Western Europe and West Africa.**
- *Transfusion Medicine*, 2011, vol. 21, no. 1, s. 42–50. ISSN 0958-7578.
- **Impact Factor: 2.155**, rok: 2010

39. Pavlík, T.; Janoušová, E.; Pospíšil, Z.; Mužík, J.; Žáčková, D.; Ráčil, Z.; **Klamová, H.**; **Cetkovský, P.**; **Trněný, M.**; Mayer, J.; Dušek, L.
- **Estimation of current cumulative incidence of leukaemia-free patients and current leukaemia-free survival in chronic myeloid leukaemia in the era of modern pharmacotherapy.**
- *BMC Medical Research Methodology*, 2011, vol. 11, art. no. 140. ISSN 1471-2288.
- **Impact Factor: 2.153**, rok: 2010

40. Roubalová, K.; Strunecký, O.; **Vítek, A.**; Žufanová, S.; Procházka, B.
- **Genetic variability of cytomegalovirus glycoprotein O in hematopoietic stem cell transplant recipients.**
- *Transplant Infectious Disease*, 2011, vol. 13, no. 3, s. 237–343. ISSN 1398-2273.
- **Impact Factor: 2.035**, rok: 2010

41. **Smetana, K.**; **Jirásková, I.**; **Mikulenková, D.**; **Klamová, H.**
- **Nucleolar and cytoplasmic RNA density-concentration in leukemia granulocytic progenitors in human bone marrow biopsies: a short cytochemical note.**
- *Acta Histochemica*, 2011, vol. 113, no. 1, s. 58–61. ISSN 0065-1281.
- **Impact Factor: 1.735**, rok: 2010

42. **Smetana, K.**
- **The nucleolus through the years.**
- *Journal of Applied Biomedicine : JAB*, 2011, roč. 9, č. 3, s. 119–127. ISSN 1214-021X.
- **Impact Factor: 1.689**, rok: 2010

43. Kubies, D.; Himmlová, L.; **Riedel, T.**; Třesohlavá, E.; Balík, K.; Douděrová, M.; Bártová, J.; Pešáková, V.
- **The interaction of osteoblasts with bone-implant materials: 1. the effect of physicochemical.**
- *Physiological Research*, 2011, vol. 60, no. 1, s. 95–111. ISSN 0862-8408.
- **Impact Factor: 1.646**, rok: 2010

44. Čapek, P.; Vondrášek, J.; Škvor, J.; **Brdička, R.**
- **Hypertrophic cardiomyopathy: from mutation to functional analysis of defective protein.**
- *Croatian Medial Journal*, 2011, vol. 52, no. 3, s. 384–391. ISSN 0353-9504.
- **Impact Factor: 1.455**, rok: 2010

45. **Elknerová, K.**; **Myslivcová, D.**; **Lacinová, Z.**; **Marinov, I.**; **Uherková, L.**; **Stöckbauer, P.**
- **Epigenetic modulation of gene expression of human leukemia cell lines - induction of cell death and senescence.**
- *Neoplasma*, 2011, vol. 58, no. 1, s. 35–44. ISSN 0028-2685.
- **Impact Factor: 1.449**, rok: 2010

46. **Smetana, K.**; Karban, J.; **Trněný, M.**
- **Heterochromatin condensation in central and peripheral nuclear regions of maturing lymphocytes in the peripheral blood of patients suffering from B chronic lymphotic leukemia: a cytochemical study.**
- *Neoplasma*, 2011, vol. 58, no. 6, s. 476–481. ISSN 0028-2685.
- **Impact Factor: 1.449**, rok: 2010

47. **Žůrková, K.**; Chlanda, P.; Samková, Z.; **Babiarová, K.**; **Kutinová, L.**; **Kryštofová, J.**; **Hainz, P.**; **Němečková, Š.**
- **Expression of soluble TGF-beta receptor II by recombinant Vaccinia virus enhances E7 specific immunotherapy of HPV16 tumors.**
- *Neoplasma*, 2011, vol. 58, no. 3, s. 181–188. ISSN 0028-2685.
- **Impact Factor: 1.449**, rok: 2010

48. **Čermák, J.**; Jonášová, A.; Vondráková, J.; Walterová, L.; Hochová, I.; Šišková, M.; Neuwirtová, R.
- **Efficacy and safety of administration of oral iron chelator deferiprone in patients with early myelodysplastic syndrome.**
- *Hemoglobin*, 2011, vol. 35, no. 3, s. 217–227. ISSN 0363-0269.
- **Impact Factor: 1.414**, rok: 2010

49. Kučerová, J.; Horváthová, M.; Mojzíková, R.; Bělohlávková, P.; **Čermák, J.**; Divoký, V.
- **New mutation in erythroid-specific delta-aminolevulinate synthase as the cause of X-linked sideroblastic anemia responsive to pyridoxine.**
- *Acta Haematologica*, 2011, vol. 125, no. 4, s. 193–197. ISSN 0001-5792.
- **Impact Factor: 1.316**, rok: 2010

50. Lemež, P.; **Klamová, H.**; Zemanová, Z.; **Marinov, I.**; **Fuchs, O.**; **Schwarz, J.**; **Březinová, J.**; **Provazníková, D.**; **Kostečka, A.**; **Marková, J.**; Michalová, K.; Jelínek, J.
- **Unusually long survival of a 67-year-old patient with near-tetraploid acute myeloid leukemia M0 without erythroblastic and megakaryocytic dysplasia.**
- *Acta Haematologica*, 2011, vol. 126, no. 3, s. 129–134. ISSN 0001-5792.
- **Impact Factor: 1.316**, rok: 2010

51. Lysák, D.; Kořístek, Z.; **Gašová, Z.**; Skoumalová, I.; Jindra, P.
- **Efficacy and safety of peripheral blood stem cell collection in elderly donors; does age interfere?**
- *Journal of Clinical Apheresis*, 2011, vol. 26, no. 1, s. 9–16. ISSN 0733-2459.
- **Impact Factor: 1.103**, rok: 2010

52. **Marinov, I.**; **Luxová, A.**; **Tkáčová, V.**; **Gašová, Z.**; Pohlreich, D.; **Cetkovský, P.**
- **Comparison of three single platform methods for CD34+ hematopoietic stem cell enumeration by flow cytometry.**
- *Clinical Laboratory*, 2011, vol. 57, no 11-12, s. 1031–1035. ISSN 1433-6510.
- **Impact Factor: 0.827**, rok: 2010

53. Schmuczerová, J.; Toroková, P.; Kujanová, M.; **Čechová, H.**; Topinka, J.; Dostál, M.; Šram, R.J.; **Brdička, R.**
- **HVRII of mtDNA in cord blood cells of newborn children and in their saliva 10 years later.**
- *Folia Biologica*, 2011, roč. 57, č. 1, s. 26–29. ISSN 0015-5500.
- **Impact Factor: 0.729**, rok: 2010

54. Smetana, K.; Mikulenková, D.; Klamová, H.
- **Heterochromatin density (condensation) during cell differentiation and maturation using the human granulocytic lineage of chronic myeloid leukaemia as a convenient model.**
- *Folia Biologica*, 2011, roč. 57, č. 5, s. 216–221. ISSN 0015-5500.
- **Impact Factor: 0.729**, rok: 2010

55. Fuchs, O.
- **Inhibition of TGF-beta signaling for the treatment of tumor metastasis and fibrotic diseases.**
- *Current Signal Transduction Therapy*, 2011, vol. 6, no. 1, s. 29–34. ISSN 1574-3624.
- **Impact Factor: 0.682**, rok: 2010

56. Fuchs, O.
- **Promising activity of mammalian target of rapamycin inhibitors in hematologic malignancies therapy.**
- *Current Signal Transduction Therapy*, 2011, vol. 6, no. 1, s. 44–54. ISSN 1574-3624.
- **Impact Factor: 0.682**, rok: 2010

Práce v recenzovaných časopisech

1. Brdička, R.
- **Diagnostika vzácných onemocnění a jejich záchyt v ČR.**
- *Medicína po promoci*, 2011, roč. 12, č. 3, s. 72–77. ISSN 1212-9445.

2. Brdička, R.
- **Molecular diagnostic Europe : Hannover, 4.–7. října 2010.**
- *Časopis lékařů českých*, 2011, roč. 150, č. 1, s. 79–80. ISSN 0008-7335.

3. Cetkovský, P.
- **Antibakteriální profylaxe u hematoonkologických nemocných: doporučení pro nemocné po alogenní transplantaci kmenových buněk krvetvorby.**
- *Postgraduální medicína*, 2011, roč. 14, č. Příl.5, s. 25–29. ISSN 1212-4184.

4. Drgoňa, Ľ.; Haber, J.; Ráčil, Z.; **Cetkovský, P.**; **Kouba, M.**; Sedláček, P.; Keslová, P.; Štěrba, J.; Faber, E.; Mistrík, M.; Tóthová, E.; Kolář, M.; Kocmanová, I.; Mallátová, N.; Adámková, V.; Mayer, J.
- **Empirická liečba febrilnej neutropénie u onkohematologických pacientov: odporúčanie odborníkov s podporou CELL, ČHS a ČOS ČLS JEP, S.CH.S. SLS.**
- *Postgraduální medicína*, 2011, roč. 14, č. Příl.5, s. 47–50. ISSN 1212-4184.

5. Dubová, J.; Vydrová, J.; Bendová, O.; **Tachezy, R.**; **Hamšíková, E.**; Traboulsi, J.
- **Výsledky vakcinace proti HPV u pacientů s rekurentní papillomatózou hrtanu.**
- *Postgraduální medicína*, 2011, roč. 13, č. 8, s. 921–923. ISSN 1212-4184.

6. Franková, V.; Těšínová, J.; **Brdička, R.**
- **Národní databáze genotypů: etické a právní aspekty.**
- *Časopis lékařů českých*, 2011, roč. 150, č. 7, s. 372–375. ISSN 0008-7335.

7. Haber, J.; **Cetkovský, P.**; Ráčil, Z.; Drgoňa, Ľ.; **Kouba, M.**; Žák, P.; Sedláček, P.; Štěrba, J.; Faber, E.; Adámková, V.; Tóthová, E.; Kolář, M.; Kocmanová, I.; Mallátová, N.; Nyč, O.; Mayer, J.
- **Antibiotická profylaxe u hematoonkologických nemocných: doporučení odborníků s podporou CELL, ČHS a ČOS ČLS JEP, S.CH.S. SLS.**
- *Postgraduální medicína*, 2011, roč. 14, č. Příl.5, s. 43–46. ISSN 1212-4184.

8. Hrbáček, J.; Urban, M.; Eis, V.; **Hamšíková, E.**; **Tachezy, R.**; Brabec, M.; Heráček, J.
- **Infekční onemocnění urogenitálního traktu v anamnéze nemají vliv na biologické chování a prognózu karcinomu prostaty.**
- *Česká urologie*, 2011, roč. 15, č. 3, s. 172–180. ISSN 1211-8729.

9. Jilich, D.; **Vraná, M.**; Snopková, S.; Sedláček, D.; Kapla, J.; Rozsypal, H.; Kolčáková, J.; Olbrechtová, L.; Zjevíková, A.; Jerhotová, Z.; Malý, M.; Staňková, M.; Machala, L.
- **Prevalence of human leukocyte antigen HLA-B*5701 in HIV-infected subjects in the Czech Republic.**
- *Central European Journal of Public Health*, 2011, roč. 19, č. 3, s. 128–130. ISSN 1210-7778.

10. **Klamová, H.**; Voglová, J.
- **Chronická myeloidní leukémie: doporučení pro diagnostiku, monitorování a léčbu CML u dospělých, aktualizovaná verze 2011.**
- *Transfuze a hematologie dnes*, 2011, roč. 17, č. 2, s. I-V. ISSN 1213-5763.

11. Klener, P.
- **Epoetin theta.**
- *Remedia*, 2011, roč. 21, č. 3, s. 212–214. ISSN 0862-8947.

12. Klener, P.
- **Primární prevence v onkologii.**
- *Praktický lékař*, 2011, roč. 91, č. 9, s. 512–516. ISSN 0032-6739.

13. Klener, P.
- **Přehled přípravků s erytropoetickou aktivitou.**
- *Remedia*, 2011, roč. 21, č. 3, s. 265–269. ISSN 0862-8947.

14. Klener, P.
- **Současné možnosti využití monoklonálních protilátek v protinádorové léčbě.**
- *Transfuze a hematologie dnes*, 2011, roč. 17, č. 1, s. 6–11. ISSN 1213-5763.

15. Kouba, M.; Adámková, V.
- **Klinické projevy a diagnostika bakteriálních infekcí u hematoonkologických pacientů.**
- *Postgraduální medicína*, 2011, roč. 14, č. Příl.5, s. 12–18. ISSN 1212-4184.

16. Marinov, I.; **Luxová, A.**; **Tkáčová, V.**
- **Standardizované postupy pro analýzu krevních destiček metodou průtokové cytometrie ve vztahu k riziku trombózy a krvácení.**
- *Klinická biochemie a metabolismus*, 2011, roč. 19, č. 1, s. 9–14. ISSN 1210-7921.

17. Mertová, J.; **Mikulenková, D.**; **Cetkovský, P.**; **Šimečková, R.**; **Campr, V.**
- **Kazuistika: sekundární trombocytopenie a diseminovaná intravaskulární koagulace u pacienta s generalizovaným adenokarcinomem colon descendens.**
- *Transfuze a hematologie dnes*, 2011, roč. 17, č. 2, s. 81–84. ISSN 1213-5763.

18. Mócíková, H.; Pytlík, R.; Raida, L.; Sýkorová, A.; Marková, J.; Král, Z.; Jindra, P.; Steinerová, K.; **Válková, V.**; Trnková, M.; Vacková, B.; **Trněný, M.**; Indrák, K.; Belada, D.; Mayer, J.; Koza, V.; Kozák, T.
- **Léčba pacientů s relabovaným/refraktérním Hodgkinovým lymfomem.**
- *Klinická onkologie*, 2011, roč. 24, č. 2, s. 121–125. ISSN 0862-495X.

19. Pindurová, E.; Sedláček, P.; Keslová, P.; Formánková, R.; Suková, M.; Šrámková, L.; Vávra, V.; Smíšek, P.; Komrska, V.; **Kobylka, P.**; Malinová, B.; Starý, J.
- **Úloha alogenní transplantace buněk krvetvorby v léčbě získané aplastické anémie u dětí - zkušenost v České republice v letech 1991-2007.**
- *Transfuze a hematologie dnes*, 2011, roč. 14, č. 3, s. 122–129. ISSN 1213-5763.

>

20. Rázga, F.; Ráčil, Z.; **Machová Poláková, K.**; Burešová, L.; **Klamová, H.**; Žáčková, D.; Dvořáková, D.; **Polívková, V.**; **Cetkovský, P.**; Mayer, J.
- **The predictive value of human organic cation transporter 1 and ABCB1 expression levels in different cell populations of patients with de novo chronic myelogenous leukemia.**
- *International Journal of Hematology*, 2011, vol. 94, no. 3, s. 303–306. ISSN 0925-5710.

21. Rubenstein, L.M.; Smith, E.M.; Pawlita, M.; Haugen, T.H.; **Hamšíková, E.**; Turek, L.P.
- **Human papillomavirus serologic follow-up response and relationship to survival in head and neck cancer: a case-comparison study.**
- *Infectious Agents and Cancer*, 2011, vol. 6, no. 1, art. no. 9. ISSN 1750-9378.

22. **Schwarz, J.**; Penka, M.; **Campr, V.**; Pospíšilová, D.; Křen, L.; **Nováková, L.**; Bodzásová, C.; Brychtová, Y.; Černá, O.; Dulíček, P.; Jonášová, A.; Kissová, J.; Kořístek, Z.; Schützová, M.; Vonke, I.; Walterová, L.
- **Diagnostika a léčba BCR/ABL-negativních myeloproliterativních onemocnění - principy a východiska doporučení CZEMP.**
- *Vnitřní lékařství*, 2011, roč. 57, č. 2, s. 189–213. ISSN 0042-773X.

23. **Vonka, V.**
- **O Nobelových cenách, ale nejen o nich: nad knihou Erlinga Norrbyho: „Nobel prizes-life sciences".**
- *Časopis lékařů českých*, 2011, roč. 150, č. 9, s. 506–512. ISSN 0008-7335.

24. Zdráhalová, K.; Sedláček, P.; Smíšek, P.; Keslová, P.; Štěrba, J.; Hrstková, H.; Blažek, B.; Mihál, V.; Hak, J.; Procházková, D.; Černá, Z.; Timr, P.; Zemanová, Z.; Jarošová, M.; Oltová, A.; **Schwarz, J.**; Pospíšilová, Š.; Mejstříková, E.; Hrušák, O.; Zuna, J.; Vodičková, E.; Zámková, A.; Blatný, J.; Zapletal, O.; Vávra, V.; Janotová, I.; Starý, J.
- **Léčebná studie Relapsed AML 2001/01, 02 pro děti s relapsem akutní myeloidní leukémie nebo primárně rezistentní nemocí zlepšila jejich naději na vyléčení.**
- *Transfuze a hematologie dnes*, 2011, roč. 14, č. 3, s. 113–121. ISSN 1213-5763.

Monografie

1. **Klener, P.**; et al.
- **Vnitřní lékařství.**
- Praha: Galén, 2011. 1174 s. ISBN 978-807262-705-9.

2. **Klener, P.**
- **Základy klinické onkologie.**
- Praha: Galén, 2011. 96 s. ISBN 978-80-7262-716-5.

Kapitoly z monografií

1. **Fuchs, O.**
- **Molecular markers for risk stratification in adult acute myeloid leukemia with normal cytogenetics.**
- In: Antica, M. (ed.). *Acute leukemia: the scientist's perspective and challenge*. Rijeka: InTech, 2011, s. 95–136. ISBN 978-953-307-553-2.

2. **Klener, P.**
- **Binocrit®: nový biosimilar epoetinu.**
- In: Vyzula, R.; Svoboda, M., ed. *Nové léky v onkologické praxi*. Praha: Ambit Media, 2011, s. 59–63. ISBN 978-80-904596-3-2.

3. **Michalová, K.**
- **Genetika a vnitřní lékařství.**
- In: Klener, P.; et al. *Vnitřní lékařství*. Praha: Galén, 2011, s. 139–152. ISBN 978-807262-705-9.

4. **Vonka, V.**
- **Gene therapy: hopes and problems.**
- In: *Genes and cardiovascular functions*. New York: Springer, 2011, s. 7–20. ISBN 978-1-4419-7206-4.

Abstrakty z časopisů, sborníků, posterů

1. **Babiarová, K.**; **Kutinová, L.**; Brabcová, E.; **Kryštofová, J.**; **Hainz, P.**; **Němečková, Š.**
- **Development of experimental vaccines against WT1 tumor antigen.**
- In: *9th annual meeting: CIMT: Cancer immunotherapy: abstract book 2011*. CIMT, 2011, s. 61.

2. **Babiarová, K.**; **Kutinová, L.**; **Kryštofová, J.**; **Hainz, P.**; **Gabriel, P.**; **Musil, J.**; **Němečková, Š.**
- **Nová experimentální vakcína proti WT1 pro imunoterapii nádorů.**
- *Poster: Pražský hematologický den. Praha, 13. 10. 2010.*

3. **Babiarová, K.**; **Kutinová, L.**; **Kryštofová, J.**; **Hainz, P.**; **Gabriel, P.**; **Musil, J.**; **Němečková, Š.**
- **Nová experimentální vakcína proti WT1 pro imunoterapii nádorů.**
- *Poster: V. Bratislavské hematologické a transfuziologické dni s medzinárodnou účasťou. Bratislava, 20.–22. 10. 2012.*

4. **Beličková, M.**; **Čermák, J.**; **Veselá, J.**; **Čechová, E.**; Zemanová, Z.; **Michalová, K.**; **Dostálová Merkerová, M.**; Jonášová, A.
- **Changes in gene expression profiles in patients with 5q- syndrome caused by lenalidomide treatment.**
- *Poster: 53rd ASH® Annual Meeting and Exposition. San Diego, USA, 10.–13. 12. 2011.*

5. **Beličková, M.**; **Čermák, J.**; **Veselá, J.**; **Čechová, E.**; **Dostálová-Merkerová, M.**; **Krejčík, Z.**; **Michalová, K.**; Zemanová, Z.; Červínek, L.; Bělohlávková, P.; Sýkora, M.; Libiger, J.; Neuwirtová, R.; Jonášová, A.
- **Lenalidomide treatment of patients with 5q- syndrome affects genes located in the TNF pathway.**
- *Leukemia Research*, 2011, vol. 35, no. S1, s. S89–S90.

6. **Beličková, M.**; Jonášová, A.; **Mikulenková, D.**; **Krejčík, Z.**; Neuwirtová, R.; **Čermák, J.**
- **The significant association between primary myelodysplastic syndrome and single nucleotide polymorphisms.**
- *Haematologica/The Hematology Journal*, 2011, vol. 96, no. S2, s. 516.

7. **Bolcková, H. T.**; **Matějková, E.**; **Žučková, M.**; **Šimáčková, J.**; **Gašová, Z.**
- **Comparison of HLA allosensibilization in pregnancy immunized blood donors and polytransfused hematological patients.**
- *Vox Sanguinis*, 2011, vol. 101, no. S1, s. 343.

8. **Bolcková, H. T.**; **Matějková, E.**; **Šimáčková, J.**; **Žučková, M.**
- **Do different immunization pathways induce different HLA antibodies?**
- *Tissue Antigens*, 2011, vol. 77, no. 5, s. 489.

9. **Brodská, B.**; **Otevřelová, P.**; **Holoubek, A.**
- **Actinomycin D-induced nucleolar proteins/p53 interaction changes in leukemic cell line.**
- *FEBS Journal*, 2011, vol. 278, no. S1, s. 344–345.

10. **Brodská, B.**; **Holoubek, A.**; **Otevřelová, P.**; **Kuželová, K.**
- **Relations between tumor suppressor p53 and nucleolar proteins in actinomycin D-treated cells.**
- In: *HUPO 2011: abstracts*. Geneva: HUPO, 2011, s. 286–287.

11. **Brodská, B.**; **Otevřelová, P.**; **Holoubek, A.**
• **The role of nucleophosmin in actinomycin D-induced apoptosis in leukemic cell line CML-T1.**
• In: *5th Central and Eastern European Proteomic Conference: Book of Abstracts*. Praha: The Czech Proteomics Society, 2011, s. 63.

12. **Březinová, J.**; Zemanová, Z.; Bystřická, D.; **Izáková, S.**; **Šárová, I.**; Lizcová, L.; Malinová, E.; **Sajdová, J.**; Jonášová, A.; **Michalová, K.**
• **Atypical deleted segments in three patients with myeloid malignancies and deletion 5q.**
• *Haematologica/The Hematology Journal*, 2011, vol. 96, no. S2, s. 599.

13. **Březinová, J.**; Zemanová, Z.; Bystřická, D.; **Izáková, S.**; **Šárová, I.**; Lizcová, L.; **Dostálová-Merkerová, M.**; **Šponerová, D.**; Jonášová, A.; **Čermák, J.**; Michalová, K.
• **Combination of molecular cytogenetic techniques in mapping of the atypical 5q deletion in myeloid malignancies.**
• *Chromosome Research*, 2011, vol. 19, no. S1, s. S137.

14. Bystřická, D.; Zemanová, Z.; Kramář, F.; Lizcová, L.; **Ransdorfová, Š.**; **Dostálová-Merkerová, M.**; **Krejčík, Z.**; Hrabal, P.; Michalová, K.
• **Genomic changes in 37 patients with low-grade diffuse gliomas.**
• *Chromosome Research*, 2011, vol. 19, S1, s. S146-S147.

15. Bystřická, D.; Zemanová, Z.; **Březinová, J.**; **Šárová, I.**; Lizcová, L.; **Izáková, S.**; **Merkerová-Dostálová, M.**; Matuchová, L.; Folberová, L.; **Michalová, K.**
• **Mapování zlomových míst u pacientů s MDS a komplexním karyotypem pomocí technik microarray.**
• In: *Celostátní sjezd Společnosti lékařské genetiky ČLS JEP a 44. výroční cytogenetická konference: sborník*. Třeboň: ČLS JEP, 2011, nestr. ISBN 978-80-260-0415-8.

16. Cremers, E.; Van Biezen, A.; de Wreede, L.; Scholten, M.; **Vítek, A.**; Finke, J.; Platzbecker, U.; Beelen, D.; Schwerdtfeger, R.; Volin, L.; Harhalakis, N.; Schattenberg, A.; Nagler, A.; De Witte, T.M.; Kröger, N.
• **Prognostic pre-transplant factors in myelodysplastic syndromes primarily treated by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective study on behalf of the MDS Subcommittee of the Chronic Leuakemia Working Party of the EBMT.**
• *Blood*, 2011, vol. 118, no. 21, s. 1298–1299.

17. **Čechová, H.**; **Laššuthová, P.**; **Nováková, L.**; **Štemberková, R.**; **Jenčík, J.**; **Staňková, M.**; **Hrabáková, P.**; **Pegová, K.**; **Žižková, H.**; **Čermák, J.**
• **Sledování metylačních změn v oblasti 9p21 u pacientů s myelodysplastickým syndromem a akutní myeloidní leukémií.**
• *Poster: Celostátní sjezd Společnosti lékařské genetiky ČLS JEP a 44. výroční cytogenetická konference. Třeboň, 7.–9. 9. 2011.*

18. **Čermák, J.**; **Marková, M.**; **Vítek, A.**; **Cetkovský, P.**;
• **A beneficial effect of a rapid clearence of bone marrow blasts prior stem cell transplantation (SCT) on prolonged survival of advanced MDS patiens in comparison to up-front SCT even with intensified conditioning.**
• *Bone Marrow Transplantation*, 2011, vol. 46, no. S1, s. S369–S370.

19. **Čermák, J.**; Jonášová, A.; Vondráková, J.; Červínek, L.; Bělohlávková, P.; **Šponerová, D.**; **Nováková, L.**; Walterová, L.; Neuwirtová, R.
• **Deferasirox represents an effective oral iron chelator in low or intermediate-1 risk patients with MDS - a comparative study to the treatment with deferiprone.**
• *Haematologica/The Hematology Journal*, 2011, vol. 96, no. S2, s. 347.

20. **Čermák, J.**; Jonášová, A.; Vondráková, J.; Červínek, L.; Bělohlávková, P.; **Šponerová, D.**; **Nováková, L.**; Walterová, L.; Neuwirtová, R.
• **Deferasirox vs. deferiprone treatment in iron overloaded patients with myelodysplastic syndrome – a study on 113 patients with low-risk MDS.**
• *Leukemia Research*, 2011, vol. 35, no. S1, s. S82–S83.

21. **Čermák, J.**; **Vítek, A.**; **Marková Šťastná, M.**; **Lukášová, M.**; **Cetkovský, P.**
• **Efekt rychlé redukce počtu blastů před transplantací na délku přežití u nemocných s pokročilým MDS.**
• *Transfuze a hematologie dnes*, 2011, roč. 17, č. S2, s. 25.

22. **Čermák, J.**
• **Laboratorní metody v diferenciální diagnostice.**
• *Klinická biochemie a metabolismus*, 2011, roč. 19, č. 3, s. 187.

23. Čeřovská, N.; Plchová, H.; Moravec, T.; Hoffmeisterová, H.; **Šmahel, M.**; **Ludvíková, V.**
• **Expression of Human papillomavirus 16 E7GGG oncoprotein on N- and C-terminus of Potato virus X coat protein in plant cells.**
• *Poster: Fourth International Conference Plant-Based Vaccines & Antibodies. Porto, 8.–10. 6. 2011.*

24. de Swart, L.; Smith, A.; Fenaux, P.; Symeonidis, A.; Hellström-Lindberg, E.; Sanz, G.; **Čermák, J.**; Georgescu, O.; Germing, U.; MacKenzie, M.; Beyne Rauzy, O.; Malcovati, L.; Stauder, R.; Droste, J.; Bowen, D.T.; De Witte, T.M.
• **Management of 1000 patients with low- and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes in the European LeukemiaNet MDS Registry.**
• *Leukemia Research*, 2011, vol. 35, no. S1, s. S3.

25. de Swart, L.; Smith, A.; Fenaux, P.; Bowen, D.T.; Sanz, G.; Hellström-Lindberg, E.; Symeonidis, A.; **Čermák, J.**; Germing, U.; Stauder, R.; Georgescu, O.; MacKenzie, M.; Malcovati, L.; Holm, M.S.; Park, S.; Beyne Rauzy, O.; Droste, J.; De Witte, T.M.
• **Transfusion-dependency is the most important prognostic factor for survival in 1000 newly diagnosed MDS patients with low- and intermediate-1 risk MDS in the European LeukemiaNet MDS Registry.**
• *Blood*, 2011, vol. 118, no. 21, s. 1195–1196.

26. Divoká, M.; Partschová, M.; Mojzíková, R.; Piterková, L.; Horváthová, M.; **Čermák, J.**; Pospíšilová, D.; Indrák, K.; Divoký, V.
• **Molecular characterization of beta-thalassemia and hemoglobin variants in the Czech and Slovak populations: an update.**
• *Haematologica/The Hematology Journal*, 2011, vol. 69, no. S2, s. 626.

27. Divoká, M.; Mojzíková, R.; Piterková, L.; Pospíšilová, P.; Partschová, M.; Horváthová, M.; Pospíšilová, D.; Laluhová Striežencová, Z.; **Čermák, J.**; Indrák, K.; Divoký, V.
• **Molecular characterization of hemoglobinopathies and red cell enzymopathies in the Czech and Slovak populations: an update.**
• *Poster: 53rd ASH® Annual Meeting and Exposition. San Diego, USA, 10.–13. 12. 2011.*

28. Divoká, M.; Partschová, M.; Mojzíková, R.; Piterková, L.; Horváthová, M.; Koláčková, M.; Kalandrová, E.; **Čermák, J.**; Pospíšilová, D.; Fábryová, V.; Indrák, K.; Divoký, V.
• **Molekulární charakterizace beta-talasemií a hemoglobinových variant v české a slovenské populaci.**
• *Transfuze a hematologie dnes*, 2011, roč. 17, č. S2, s. 24.

29. **Dobrovolná, M.**; **Marková Šťastná, M.**; **Válková, V.**; **Vraná, M.**; **Vítek, A.**
• **Hematopoietic stem cells transplantation program for adult patients.**
• *Tissue Antigens*, 2011, vol. 77, no. 5, s. 404.

>

30. **Dobrovolná, M.**; **Vraná, M.**; **Válková, V.**; **Marková, M.**
- **Úspěšnost HSCT z pohledu HLA shody.**
- *Transfuze a hematologie dnes*, 2011, roč. 17, č. S2, s. 14–15.

31. **Dobrovolná, M.**; **Vraná, M.**
- **Zajištění kvality molekulární diagnostiky v onkohematologii: zkušenosti laboratoře.**
- In: *Celostátní sjezd Společnosti lékařské genetiky ČLS JEP a 44. výroční cytogenetická konference: sborník*. Třeboň: ČLS JEP, 2011, nestr. ISBN 978-80-260-0415-8.

32. Dubová, J.; Vydrová, J.; Bendová, O.; **Tachezy, R.**; **Hamšíková, E.**; Traboulsi, J.
- **Treatment options for patients with recurrent laryngeal papilomatosis.**
- *Poster: Pevoc 9 / ELS 8 program: Pan European Voice Conference. Marseille, 31.8.–3. 9. 2011.*

33. Ernst, T.; Lin, F.; White, H.E.; La Rosée, P.; Lion, T.; Mitterbauer-Hohendanner, G.; Vandenberghe, P.; Zadro, R.; **Machová Poláková, K.**; Guldborg Nyvold, C.; Lundán, T.; Cayuela, J.-M.; Lange, T.; Müller, M.; Zoi, K.; Andrikovics, H.; Tohami, T.; Pane, F.; Soverini, S.; Arruga, F.; Eggen, L.; Sacha, T.; Talmaci, R.; Hermanson, M.; Oppliger Leibundgut, E.; Valk, P.J.M.; Ozbek, U.; Gerrard, G.; Schuld, P.; Saglio, G.; Hochhaus, A.
- **Harmonized testing for BRC-ABL1 kinase domain mutations in CML: final results of a survey and first control round within 24 national reference laboratories in Europe.**
- *Haematologica/The Hematology Journal*, 2011, vol. 96, no. S2, s. 53–54.

34. Faber, E.; Juráňová, J.; Lapčíková, H.; Szotkowski, T.; Procházka, V.; Vondráková, J.; Papajík, T.; Indrák, K.; Kajaba, V.; Flodr, P.; Uberall, I.; Zuchnická, J.; Gumulec, J.; Bulíková, A.; Hastka, J.; Kačírková, P.; Matýšková, M.; **Mikulenková, D.**; Mustjoki, S.; Voglová, J.; Zini, G.
- **Quality assessment of internet morphology education project based on virtual microscopy.**
- *Haematologica/The Hematology Journal*, 2011, vol. 96, no. S2, s. 351.

35. Faber, E.; Juráňová, J.; Lapčíková, H.; Szotkowski, T.; Procházka, V.; Vondráková, J.; Papajík, T.; Indrák, K.; Kajaba, V.; Bulíková, A.; Hastka, J.; Kačírková, P.; Matýšková, M.; **Mikulenková, D.**; Mustjoki, S.; Voglová, J.; Zini, G.
- **Quality assessment of internet morphology education project based on virtual microscopy.**
- *Transfuze a hematologie dnes*, 2011, roč. 17, č. S2, s. 85–86.

36. **Gašová, Z.**
- **Terapeutické hemaferézy.**
- *Transfuze a hematologie dnes*, 2011, roč. 17, č. S2, s. 40.

37. **Grebeňová, D.**; **Suttnar, J.**; Halada, P.; **Kuželová, K.**
- **Effect of histone deacetylase inhibitors on the adhesivity of human leukemic cells: proteomic analysis using SDS-PAGE and PF2D.**
- In: *5th Central and Eastern European Proteomic Conference: Book of Abstracts*. Praha: The Czech Proteomics Society, 2011, s. 64.

38. Greenberg, P.; Tuechler, H.; Schanz, J.; Sole, F.; Bennett, J.M.; Garcia-Manero, G.; Levis, A.; Malcovati, L.; Cazzola, M.; Sanz, G.; **Čermák, J.**; Fonatsch, C.; LeBeau, M.; Slovak, M.L.; Krieger, O.; Luebbert, M.; Magalhaes, S.; Miyazaki, Y.; Pfeilstöcker, M.; Sekeres, M.A.; Maciejewski, J.P.; Stauder, R.; Tauro, .; van de Loosdrecht, A.; Germing, U.; Fenaux, P.; Haase, D.
- **Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R), developed by the International Prognostic Working Group for Prognosis in MDS (IWG-PM).**
- *Leukemia Research*, 2011, vol. 35, no. S1, s. S6.

39. **Hájková, H.**; **Marková, J.**; **Haškovec, C.**; **Čermák, J.**; **Petrboková, R.**; Michalová, K.; **Schwarz, J.**
- **DNMT3A mutations are connected with Loir DNA methylation levels and numbers of concurrently hypermethylated genes in AML patiens.**
- *Poster: 53rd ASH® Annual Meeting and Exposition. San Diego, USA, 10.–13. 12. 2011.*

40. **Hájková, H.**; **Petrboková, R.**; Jonášová, A.; **Nováková, L.**; **Čermák, J.**; **Šálek, C.**; **Schwarz, J.**; **Haškovec, C.**
- **HOX genes methylation profiling in AML and MDS patients.**
- *Poster: ESH-EHA Scientific Workshop AML „Molecular". Mandelieu, France, 14.–16. 10. 2011.*

41. **Hájková, H.**
- **LAG3 (lymphocyte-activation gene 3) is affected by DNA hypermethylation in AML and MDS patients.**
- *Haematologica/The Hematology Journal*, 2011, vol. 96, no. S2, s. 246–247.

42. **Hájková, H.**; **Petrboková, R.**; Jonášová, A.; **Nováková, L.**; **Čermák, J.**; **Šálek, C.**; **Schwarz, J.**; **Haškovec, C.**
- **Studium metylačního profilu genů zapojených do regulace T-buněčné odpovědi pomocí DNA metylačních arrayí u pacientů s AML a MDS.**
- *Transfuze a hematologie dnes*, 2011, roč. 17, č. S2, s. 66.

43. Hermouet, S.; Lippert, E.; Pallisgaard, N.; **Schwarz, J.**; McMullin, M.F.; Palmqvist, L.; Pahl, H.; Bellosillo Paricio, B.; Bento, C.; Carillo, S.; Giraudier, S.; Girodon, F.; Percy, M.; Plank, L.; Schnittger, S.; Skoda, R.C.; Vannucchi, A.
- **First achievements of MPN&MPNr-EuroNet (COST Action BM0902), a new European network dedicated to the diagnosis of myeloproliferative neoplasms and hereditary erythrocytosis and thrombocytosis.**
- *Blood*, 2011, vol. 118, no. 21, s. 1211.

44. Hermouet, S.; Lippert, E.; Pallisgaard, N.; **Schwarz, J.**; McMullin, M.F.; Pahl, H.; Bellosillo Paricio, B.; Bento, C.; Carillo, S.; Giraudier, S.; Girodon, F.; Palmqvist, L.; Percy, M.; Schnittger, S.; Skoda, C.; Vannucchi, A.
- **First year achivements of MPN&MPNR-EuroNet (COST Action BM0902), a new Europen network dedicated to the diagnosis of myeloproliferative neoplasms and hereditary erythrocytosis and thrombocytosis.**
- *Haematologica/The Hematology Journal*, 2011, vol. 96, no. S2, s. 137–138.

45. **Holoubek, A.**; **Otevřelová, P.**; **Brodská, B.**
- **Do nucleolar and apoptotic proteins interact in actinomycin D-treated cells?**
- *European Biophysics Journal with Biophysics Letters*, 2011, vol. 40, no. S1, s. S48-S49.

46. **Hrachovinová, I.**; **Zemanová, M.**; **Novotná, H.**; **Mareček, F.**
- **Evaluation of the DG-APC reagent kit on Q hemostasis analyzer.**
- *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2011, vol. 9, no. S2, s. 378.

47. **Hrachovinová, I.**; **Provazníková, D.**; **Mareček, F.**; **Janoušková, A.**; **Radovská, A.**; Smejkal, P.; **Salaj, P.**
- **The novel exonic splice site as a cause of mild type hemophilia A.**
- *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2011, vol. 9, no. S2, s. 926.

48. **Hrachovinová, I.**; **Mareček, F.**; **Říhová, J.**; **Zemanová, M.**; **Novotná, H.**; Jinoch, P.
- **Von Willebrandova choroba, typ Normandy jako vysvětlení předpokládaného přenašečství hemofilie A.**
- *Transfuze a hematologie dnes*, 2011, roč. 17, č. S, s. 16.

49. Hrbáček, J.; Urban, M.; Heráček, J.; Eis, V.; **Hamšíková, E.**; **Tachezy, R.**; Brabec, M.
- **Hladiny sérových protilátek proti urogenitálním infekčním agens u pacientů s karcinomem a s benigní hyperplázii prostaty.**
- In: *SVK 2011: Studentská vědecká konference: sborník abstrakt*. Praha: 3. LF UK, 2011, nestr.

50. Hrbáček, J.; Urban, M.; **Hamšíková, E.**; **Tachezy, R.**; Eis, V.; Brabec, M.; Heráček, J.
• **Serum antibodies against genitourinary infectious agents in prostate cancer and benign prostate hyperplasia patients.**
• *European Urology Supplements*, 2011, vol. 10, no. 2, s. 146.

51. Hrubá, A.; **Kobylka, P.**; **Fales, I.**; **Rahmatová, Š.**; **Langkramer-Konrádová, Š.**
• **Zpracování a skladování hemopoetických buněk pro transplantace.**
• *Poster: 13. pracovní dny v transfuzním lékařství. Praha, 6.–8. 10. 2011.*

52. Hubáček, P.; Boutolleau, D.; Deback, C.; Keslová, P.; Hrdličková, A.; Conan, F.; Lelabousse, B.; Zajac, M.; **Marková, M.**; Škapa, P.; Pohlreich, D.; Agut, H.; Sedláček, P.; **Cetkovský, P.**
• **Cytomegalovirus disease and resistance to virostatics in children and adult haematopoietic stem cell transplant recipients.**
• *Transfuze a hematologie dnes*, 2011, roč. 17, č. S2, s. 7–8.

53. Hubáček, P.; Hrdličková, A.; Mužíková, K.; Zajac, M.; Špaček, M.; **Kouba, M.**; Sedláček, P.; Kozák, T.; **Cetkovský, P.**; Starý, J.
• **Chromozomálně integrovaný HHV-6 u zdravých dárců a pacientů s hematologickou malignitou.**
• *Transfuze a hematologie dnes*, 2011, roč. 17, č. S2, s. 9.

54. Hubáček, P.; Mejstříková, E.; **Marková, M.**; **Kouba, M.**; Kabíčková, E.; Hrdličková, A.; Zajac, M.; Čapková, L.; Hornofová, L.; Keslová, P.; **Cetkovský, P.**; Sedláček, P.
• **Normalizovaná EBV nálož u pacientů po alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk - benigní reaktivace, lokalizovaná a generalizovaná EBV asociovaná lymfoproliferativní nemoc.**
• *Transfuze a hematologie dnes*, 2011, roč. 17, č. S2, s. 7.

55. Jinoch, P.; **Mareček, F.**; **Hrachovinová, I.**
• **Vývoj ELISA pro stanovení vazebné kapacity von Willebrandova faktoru pro koagulační faktor VIII.**
• *Transfuze a hematologie dnes*, 2011, roč. 17, č. S1, s. 29–30.

56. Jonášová, A.; **Čermák, J.**; Červínek, L.; **Nováková, L.**; Vondráková, J.; Bělohlávková, P.; Sýkora, M.; Seifertová, N.; Walterová, L.; Libiger, J.; **Michalová, K.**; Zemanová, Z.; **Březinová, J.**; Kačmarová, K.; Klapka, R.
• **Czech MDS Group experience with azacitidine in treatment of high risk MDS and AML patients.**
• *Leukemia Research*, 2011, vol. 35, no. S1, s. S68–S69.

57. Jonášová, A.; **Fuchs, O.**; **Vostrý, M.**; **Holická, M.**; **Kostečka, A.**; **Čermák, J.**; **Čaniga, M.**; **Kobylka, P.**; Šišková, M.; Červínek, L.; Bělohlávková, P.; Sýkora, M.; Zemanová, Z.; **Michalová, K.**; **Březinová, J.**; Neuwirtová, R.
• **The response of FLi1, EKLF, TP53 (p53), PU.1, MDM2 gene expression in 5q- syndrome to lenalidomide treatment.**
• *Leukemia Research*, 2011, vol. 35, no. S1, s. S108.

58. Jonášová, A.; **Fuchs, O.**; Neuwirtová, R.; **Vostrý, M.**; **Holická, M.**; **Kostečka, A.**; **Čaniga, M.**; **Čermák, J.**; **Kobylka, P.**; Šišková, M.; Červínek, L.; **Březinová, J.**; Michalová, K.
• **The response of Fli1, EKLF, TP53 (p53), PU.1, MDM2, SPARC gene expression in 5q- syndrome to lenalidomide treatment.**
• *Poster: 11th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes (MDS). Edinburgh, UK, 18.–21. 5. 2011.*

59. Jonášová, A.; **Čermák, J.**; Vondráková, J.; Šišková, M.; Hochová, I.; Kadlčková, E.; Černá, O.; Vozobulová, V.; Seifertová, N.; **Michalová, K.**; Zemanová, Z.; **Březinová, J.**; Bělohlávková, P.; Neuwirtová, R.
• **Thrombocytopenia at diagnosis as an important negative prognostic marker in isolated 5q- MDS (IPSS low and Intermediate-1).**
• *Leukemia Research*, 2011, vol. 35, no. S1, s. S119.

60. Kalašová, J.; **Letenská, M.**; **Bergerová, L.**; **Černíková, H.**; **Kocingerová, R.**; **Papáčková, A.**
• **Akutní leukémie.**
• *Transfuze a hematologie dnes*, 2011, roč. 17, č. S2, s. 100.

61. Klamová, H.; **Šťastná Marková, M.**; **Zemanová, K.**; **Březinová, J.**; **Michalová, K.**; **Cetkovský, P.**; **Trněný, M.**; **Machová Poláková, K.**
• **Dasatinib even at lower doses is an effective for chronic myeloid leukaemia treatment in patients resistant or intolerant to imatinib.**
• *Haematologica/The Hematology Journal*, 2011, vol. 96, no. S2, s. 504.

62. Klamová, H.; **Šťastná Marková, M.**; **Zemanová, K.**; **Moravcová, J.**; **Březinová, J.**; **Michalová, K.**; **Ryšavá, J.**; **Cetkovský, P.**; **Trněný, M.**; **Machová Poláková, K.**
• **Dasatinib: účinná léčba také v nižší než obvyklé dávce u pacientů s chronickou myeloidní leukémií (CML) rezistentních nebo netolerujících imatinib.**
• *Transfuze a hematologie dnes*, 2011, roč. 17, č. S2, s. 61.

63. Klamová, H.; Faber, E.; Žáčková, D.; Steinerová, K.; Karas, M.; Demečková, E.; Voglová, J.; Demitrovičová, L.; Tóthová, E.; Chudej, L.; Markuljak, I.; Černá, O.; Cmunt, E.; Jarošová, M.; **Machová Poláková, K.**; **Šťastná Marková, M.**; **Michalová, K.**; Dušek, L.; Mužík, J.; Mistrík, M.; **Cetkovský, P.**; Mayer, J.; **Trněný, M.**; Indrák, K.
• **Léčba CML imatinibem v první linii a prognostický význam ELN doporučení v reálné klinické praxi: populační analýza dat 458 nemocných z České republiky a Slovenska.**
• *Transfuze a hematologie dnes*, 2011, roč. 17, č. S2, s. 59–60.

64. Klimentová, H.; **Vondráčková, H.**; **Melková, M.**; **Šiffnerová, V.**; **Vraná, M.**; **Dobrovolná, M.**
• **DNA extraction for purpose of HLA genotypization - our experiences with selecting an eglible extraction and purification instrument.**
• *Tissue Antigens*, 2011, vol. 77, no. 5, s. 491–492.

65. Košlabová, E.; **Hamšíková, E.**; **Ludvíková, V.**; **Saláková, M.**; **Rotnáglová, E.**; Klozar, J.; **Tachezy, R.**
• **Markers of HPV Infection and Their Clinical Significance.**
• *Poster: International Congress on Head and Neck Tumors. Zagreb, 19.–21. 10. 2011.*

66. Kotlín, R.; **Zichová, K.**; **Suttnar, J.**; **Dyr, J. E.**
• **Hereditary hypofibrinogenemia caused by a novel mutation Bbeta His67Leu.**
• In: *36th FEBS Congress: Late Abstract Book*. Torino: FEBS, 2011, s. 20.

67. Kotlín, R.; **Zichová, K.**; **Suttnar, J.**; **Salaj, P.**; **Dyr, J. E.**
• **Hypofibrinogenemia associated with a mutation in the betac-domain of fibrinogen.**
• *Haematologica/The Hematology Journal*, 2011, vol. 96, no. S2, s. 30.

68. Kotlín, R.; **Suttnar, J.**; **Dyr, J. E.**
• **Structural studies of hereditary dysfibrinogens associated with thrombosis.**
• In: *HUPO 2011: abstracts*. Geneva: HUPO, 2011, s. 304.

>

69. **Kotlín, R.**; **Zichová, K.**; **Pimková, K.**; **Suttnar, J.**; **Salaj, P.**; **Hrachovinová, I.**; Hirmerová, J.; **Dyr, J. E.**
- **Studium struktury abnormálních fibrinogenů a jejich asociace k trombózám.**
- In: *XII. Slovensko-České dni laboratórnej hematológie a transfuziológie: zborník abstraktov*. Bratislava: Slovenská lekárská spoločnosť, 2011, s. 13.

70. **Kotlín, R.**; **Zichová, K.**; **Suttnar, J.**; **Pimková, K.**; **Salaj, P.**; **Dyr, J. E.**
- **Two cases of dysfibrinogenemia associated with thrombosis.**
- In: *Combined conference abstracts, program & registrants' list: ComBio 2011*. Queensland, AU: Cairns Convention Centre, 2011, s. 122.

71. **Kotlín, R.**; **Suttnar, J.**; **Zichová, K.**; Blažek, B.; **Hrachovinová, I.**; **Dyr, J. E.**
- **Two cases of dysfibrinogenemia in childhood.**
- *Acta Paediatrica*, 2011, vol. 100, no. S463, s. 56.

72. **Kotlín, R.**; **Zichová, K.**; **Suttnar, J.**; **Čápová, I.**; **Dyr, J. E.**
- **Vrozená hypofibrinogenemie způsobená mutací Bbeta His67Leu.**
- *Interná medicína*, 2011, vol. 11, no. S1, s. 39.

73. **Kouba, M.**; **Soukup, P.**; **Hričinová, M.**; **Mertová, J.**; **Šálek, C.**; **Válková, V.**; **Marková, M.**; Kolář, M.; **Čermák, J.**; **Vítek, A.**; **Cetkovský, P.**
- **Two years with pandemic H1N1 2009 influenza A in a tertiary hematology department.**
- *Haematologica/The Hematology Journal*, 2011, vol. 96, no. S2, s. 638–639.

74. Kramarzová, K.; Boublíková, L.; Willasch, A.; **Lopotová, T.**; Starý, J.; **Machová-Poláková, K.**; Trka, J.
- **Expression pattern of WT1 isoforms in patients with childhood AML.**
- *Haematologica/The Hematology Journal*, 2011, vol. 96, no. S2, s. 25–26.

75. Kramarzová, K.; Willasch, A.; Gruhn, B.; **Schwarz, J.**; **Marková, J.**; Starý, J.; Trka, J.; Boublíková, L.
- **Expression pattern of WT1 isoforms in patients with acute myeloid leukemia (AML), myelodysplastic syndrome (MDS), and severe aplastic anemia (SAA).**
- *Blood*, 2011, vol. 118, no. 21, s. 1070–1071.

76. **Krejčík, Z.**; **Dostálová Merkerová, M.**; **Beličková, M.**; **Čermák, J.**; **Michalová, K.**; Zemanová, Z.; Červínek, L.; Bělohlávková, P.; Sýkora, M.; Libiger, J.; Neuwirtová, R.; Jonášová, A.
- **miRNA expression profiling in 5q- syndrome patients treated with lenalidomide.**
- *Leukemia Research*, 2011, vol. 35, no. S1, s. S97.

77. **Krejčík, Z.**; **Dostálová Merkerová, M.**; **Votavová, H.**; **Beličková, M.**; **Vašíková, A.**; **Čermák, J.**
- **Upregulace miRNA lokalizovaných ve 14q32 doméně v CD34+ buňkách kostní dřeně u pacientů s MDS.**
- *Transfuze a hematologie dnes*, 2011, roč. 17, č. S2, s. 68.

78. **Krejčík, Z.**; **Dostálová Merkerová, M.**; **Votavová, H.**; **Beličková, M.**; **Vašíková, A.**; **Čermák, J.**
- **Up-regulation of subset of miRNAs located in 14Q32 domain in CD34+ bone marrow cells from patients with myelodysplastic syndrome.**
- *Haematologica/The Hematology Journal*, 2011, vol. 96, no. S2, s. 102.

79. **Krmenčíková, M.**; **Petráčková, M.**; **Uherková, L.**; **Lučanský, V.**; **Vonka, V.**
- **Pilot study of protein expression in two mouse BCR-ABL positive cell lines.**
- *Poster: Czech-Slovak Forum of Young Scientists. Mikulov, 9. 11. 2011.*

80. **Krmenčíková, M.**; **Petráčková, M.**; **Vonka, V.**
- **Protein profiling of two mouse BCR-ABL-transformed cell lines.**
- *Poster: 53rd ASH® Annual Meeting and Exposition. San Diego, USA, 10.–13. 12. 2011.*

81. **Kuželová, K.**; **Grebeňová, D.**; Halada, P.; **Suttnar, J.**
- **Suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) affects focal adhesion signaling in human leukemic cells.**
- In: *HUPO 2011: abstracts*. Geneva: HUPO, 2011, s. 286.

82. Labudíková, M.; Koukalová, A.; Kajaba, V.; Kabátová Maxová, K.; Bystřická, E.; **Vylitová, L.**; Pavlicová, V.; Zítková, M.; Hrabánková Navrátilová, D.; Kučerová, M.
- **Srovnání úrovně vzdělání a praxe sester na transplantačních jednotkách v rámci ČR a možnosti vzdělávacího systému oboru ošetřovatelské péče.**
- *Transfuze a hematologie dnes*, 2011, roč. 17, č. S2, s. 34–35.

83. **Lopotová, T.**; **Žáčková, M.**; **Klamová, H.**; **Moravcová, J.**
- **Monitoring of total WT1 expression in patients with chronic myeloid leukemia (CML): WT1 as a helpful marker besides BCR-ABL.**
- *Haematologica/The Hematology Journal*, 2011, vol. 96, no. S2, s. 84.

84. **Lopotová, T.**; **Žáčková, M.**; **Nádvorníková, S.**; **Klamová, H.**; **Moravcová, J.**
- **Supportive methods for testing CML progression in addition to BCR-ABL transcript monitoring: what to do if BCR-ABL monitoring doesn't work?**
- *Poster: 53rd ASH® Annual Meeting and Exposition. San Diego, USA, 10.–13. 12. 2011.*

85. **Luxová, A.**; **Tkáčová, V.**; **Feixová, H.**; **Marinov, I.**
- **Standardizované a akreditované postupy v klinické průtokové cytometrii v souladu s normou ČSN EN ISO 15189.**
- *Transfuze a hematologie dnes*, 2011, roč. 17, č. S2, s. 84.

86. **Machová Poláková, K.**; **Broučková, A.**; **Nádvorníková, S.**; **Polívková, V.**; **Zemanová, K.**; **Trněný, M.**; **Klamová, H.**
- **Molekulární odezva na intenzifikaci léčby 6 pacientů s chronickou myeloidní leukémií (CML) nesoucích stejný typ BCR-ABL mutace M244V.**
- *Transfuze a hematologie dnes*, 2011, roč. 17, č. S2, s. 59.

87. **Machová Poláková, K.**; **Koblihová, J.**; **Ondráčková, Z.**; Rázga, F.; **Polívková, V.**; **Klamová, H.**; Žáčková, D.; **Cetkovský, P.**; **Trněný, M.**; Mayer, J.; Ráčil, Z.
- **The gene expressions of hOCT1 and ABCB1 change during the course of CML in relation to imatinib therapy.**
- *Blood*, 2011, vol. 118, no. 21, s. 1068.

88. **Machová Poláková, K.**; **Broučková, A.**; **Nádvorníková, S.**; **Polívková, V.**; **Zemanová, K.**; **Trněný, M.**; **Klamová, H.**
- **The impact of therapy intensification and outcome of 6 CML patients with the same type of BCR-ABL mutation M244V.**
- *Haematologica/The Hematology Journal*, 2011, vol. 96, no. S2, s. 506.

89. **Májek, P.**; **Reicheltová, Z.**; **Suttnar, J.**; **Čermák, J.**; **Dyr, J. E.**
- **Plasma proteome changes in patients with refractory cytopenia with multilineage dysplasia.**
- In: *HUPO 2011: abstracts*. Geneva: HUPO, 2011, s. HUPO11–1217.

90. **Májek, P.**; **Reicheltová, Z.**; **Suttnar, J.**; **Čermák, J.**; **Dyr, J. E.**
- **Plasma proteome changes in the RAEB-1 subgroup of myelodysplastic syndrome.**
- In: *5th Central and Eastern European Proteomic Conference: Book of Abstracts*. Praha: The Czech Proteomics Society, 2011, s. 74.

91. **Májek, P.**; **Reicheltová, Z.**; **Suttnar, J.**; **Čermák, J.**; **Pečánková, K.**; **Dyr, J. E.**
- **Změny proteomu plasmy u pacientů s refrakterní cytopenií s multilineární dysplazií.**
- *Transfuze a hematologie dnes*, 2011, roč. 17, č. S2, s. 68.

92. Malinová, E.; Zemanová, Z.; Lizcová, L.; Smíšek, P.; Starý, J.; **Michalová, K.**
- **Jumping translocations in bone marrow cells of three children with hematologic malignancies.**
- *Chromosome Research*, 2011, vol. 19, no. S1, s. S137–S138.

93. **Mareček, F.**; **Hrachovinová, I.**; **Novotná, H.**
- **Zaměnitelnost reagencií a její vliv na nejistotu stanovení koagulačního faktoru XI.**
- *Klinická biochemie a metabolismus*, 2011, roč. 19, č. 3, s. 195–196.

94. **Marinov, I.**; **Tkáčová, V.**; **Luxová, A.**
- **Běžné, standardizované a doporučené postupy pro detekci a monitorování PNH klonů průtokovou cytometrií.**
- In: *6. konference Analytická cytometrie 2011: program a abstrakta*. Praha: Česká společnost pro analytickou cytologii, 2011, s. 41. ISBN 978-80-260-0676-3.

95. **Marinov, I.**; **Tkáčová, V.**; **Luxová, A.**
- **Intralaboratorní variabilita stanovení absolutních počtu CD34+ hematopoetických progenitorových buněk dle single platform strategie.**
- In: *6. konference Analytická cytometrie 2011: program a abstrakta*. Praha: Česká společnost pro analytickou cytologii, 2011, s. 135. ISBN 978-80-260-0676-3.

96. **Marková, J.**; **Michková, P.**; **Michalová, K.**; **Cetkovský, P.**; **Schwarz, J.**
- **DNMT3A mutations in intermediate-risk acute myeloid leukemia.**
- *Haematologica/The Hematology Journal*, 2011, vol. 96, no. S2, s. 14.

97. **Matějková, E.**; **Bolcková, H. T.**; **Žučková, M.**; **Gašová, Z.**; **Žlabová, J.**; Vlachová, A.
- **HLA antibodies - differences between CDC and ELISA assays in post pregnant women blood donors.**
- *Tissue Antigens*, 2011, vol. 77, no. 5, s. 490.

98. **Matějková, E.**; **Bolcková, H. T.**; **Žučková, M.**; **Gašová, Z.**; **Žlabová, J.**; Vlachová, A.
- **HLA protilátky - rozdíly mezi lymfocytotoxickým a ELISA testem u dárkyň krve s graviditou v anamnéze.**
- *Poster: 13. pracovní dny v transfuzním lékařství. Praha, 6.–8. 10. 2011.*

99. **Mikulenková, D.**; **Marinov, I.**; **Vítek, A.**; **Čermák, J.**
- **Chronic lymphocytic leukemia and myelodysplastic syndrome in a patient with intestinal carcinoma - a case report.**
- *Leukemia Research*, 2011, vol. 35, no. S1, s. S145.

100. **Mikulenková, D.**
- **Myelodysplastický syndrom z pohledu nové WHO klasifikace 2008.**
- *Transfuze a hematologie dnes*, 2011, roč. 17, č. S2, s. 45–46.

101. Neuwirtová, R.; **Fuchs, O.**; Jonášová, A.; **Holická, M.**; **Vostrý, M.**; **Kostečka, A.**; **Hájková, H.**; **Čermák, J.**; Vondráková, J.; Hochová, I.; Šišková, M.; Libiger, J.; **Šponerová, D.**; Kadlčková, E.; **Nováková, L.**; Černá, O.; **Čmejla, R.**; Pospíšilová, D.; **Březinová, J.**; Zemanová, Z.; Michalová, K.; Seifertová, N.
- **Are Fli1, EKLF, PU.1, HDM2 and TP53 factors implicated in refractory anemia and megakaryopoiesis in 5q- syndrome?**
- *Leukemia Research*, 2011, vol. 35, no. S1, s. S98.

102. Neuwirtová, R.; Vozobulová, V.; Jonášová, A.; Voglová, J.; Vondráková, J.; **Čermák, J.**; **Šponerová, D.**; **Nováková, L.**; Stejskal, L.; Zmolíková, J.; Mašková, Z.; Klímová, O.; Kessler, P.; Červínek, L.; Seifertová, N.; Zemanová, Z.
- **Are we warranted to include patients with del 5q and trisomy 8 into the 5q minus syndrome?**
- *Leukemia Research*, 2011, vol. 35, no. S1, s. S48.

103. Neuwirtová, R.; Cukrová, V.; Karban, J.; **Beličková, M.**; **Merkerová, M.**; Siebertová, K.; Jonášová, A.; Dohnalová, A.
- **The decrease of B lymphocytes in MDS patients; expression of genes and microRNAs in B cell precursors.**
- *Leukemia Research*, 2011, vol. 35, no. S1, s. S80–S81.

104. Neuwirtová, R.; **Fuchs, O.**; Pospíšilová, D.; **Čmejla, R.**; **Holická, M.**; **Vostrý, M.**; **Kostečka, A.**; **Hájková, H.**; Jonášová, A.; **Čermák, J.**; Michalová, K.; **Březinová, J.**
- **The significance of megakaryocytic transcription factor Fli1 and erythroid transcription factor EKLF in the ribosomopathies: 5q minus syndrome and Diamond-Blackfan anemia; the role of Fli1 in p53 regulation and in 5q minus syndrome megakaryopoiesis.**
- *Blood*, 2011, vol. 118, no. 21, s. 1634.

105. Neuwirtová, R.; **Fuchs, O.**; Jonášová, A.; **Holická, M.**; **Vostrý, M.**; **Kostečka, A.**; **Hájková, H.**; **Čermák, J.**; Vondráková, J.; Hochová, I.; Šišková, M.; Libiger, J.; **Šponerová, D.**; Kadlčková, E.; **Nováková, L.**; Černá, O.; **Čmejla, R.**; Pospíšilová, D.; Seifertová, N.; **Březinová, J.**; Michalová, K.
- **Úloha transkripčních faktorů Fli1, EKLF, PU.1, p53 a enzymu HDM2 u refrakterní anémie a megakaryopoezy u 5q- syndromu.**
- *Transfuze a hematologie dnes*, 2011, roč. 17, č. S2, s. 24–25.

106. **Novotová, E.**; **Kalašová, J.**; **Letenská, M.**; **Mikulenková, D.**
- **Přínos popisu erytrocytů v nátěru periferní krve pro diagnostiku.**
- *Transfuze a hematologie dnes*, 2011, roč. 17, č. S2, s. 46.

107. **Petráčková, M.**; **Staněk, L.**; Dundr, P.; Lísová, S.; **Vonka, V.**
- **Effect of overproduction of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in mice expressed by gene-modified mouse bcr-abl transformed cells.**
- *Poster: 9th Annual Meeting: CIMT: Cancer Immunotherapy 2011. Mainz, DE, 25.–27. 5. 2011.*

108. **Petráčková, M.**; **Lučanský, V.**; **Krmenčíková, M.**; **Sobotková, E.**; **Dušková, M.**; **Staněk, L.**; **Vonka, V.**
- **Immunological studies with mouse Bcr-abl-transformed 12B1 cells.**
- In: *Cancer immunotherapy 2011: immune effector mechanisms in tumor immunity: meeting program*. New York: Cancer Research Institute, 2011, s. P113.

109. **Petrboková, R.**; **Hájková, H.**; **Polák, J.**; **Fuchs, O.**; **Šálek, C.**; Dvořáková, D.; **Haškovec, C.**
- **Monitoring of MRD by NPM1 mutations from mRNA and genomic DNA and its comparison with expression of WT1 gene in AML patients.**
- *Haematologica/The Hematology Journal*, 2011, vol. 69, no. S2, s. 468.

>

110. **Petrboková, R.**; **Polák, J.**; **Hájková, H.**; **Fuchs, O.**; **Šálek, C.**; **Haškovec, C.**
- **Monitoring of residual disease in AML patients by mutations in NPM1 gene (comparison of mRNA and genomic DNA) and by expression of WT-1 gene.**
- *Poster: ESH-EHA Scientific Workshop AML „Molecular". Mandelieu, France, 14.–16. 10. 2011.*

111. **Petrboková, R.**; **Hájková, H.**; **Fuchs, O.**; **Polák, J.**; **Šálek, C.**; Dvořáková, D.; **Haškovec, C.**
- **Monitorování minimální reziduální nemoci pomocí mutovaného genu NPM1 stanoveného z mRNA a genomové DNA a jeho srovnání s expresí genu WT1 u pacientů s AML.**
- *Transfuze a hematologie dnes*, 2011, roč. 17, č. S2, s. 67.

112. **Petrboková, R.**; **Hájková, H.**; **Polák, J.**; **Fuchs, O.**; **Šálek, C.**; **Haškovec, C.**
- **Monitorování reziduální nemoci u pacientů s akutní myeloidní leukémií.**
- *Poster: Genetická konference GSGM 2011. Lednice, 14.–16. 9. 2011.*

113. **Pimková, K.**; **Suttnar, J.**; **Májek, P.**; **Dyr, J. E.**
- **Modifikace destičkových bílkovin za podmínek oxidačního stresu.**
- *Transfuze a hematologie dnes*, 2011, roč. 17, č. S2, s. 72.

114. **Pimková, K.**; **Suttnar, J.**; Bocková, M.; **Kotlín, R.**; **Májek, P.**; Homola, J.; **Dyr, J. E.**
- **Plasma sample pre-treatment for SPR protein chip for MDS diagnosis.**
- In: *Cancer Proteomics 2011: Abstract book*. Dublin, Ireland: EMBO, 2011, s. 61.

115. **Pimková, K.**; Bocková, M.; **Kotlín, R.**; **Suttnar, J.**; Homola, J.; **Dyr, J. E.**
- **SPR chip for MDS diagnosis based on protein-protein interaction.**
- *Leukemia Research*, 2011, vol. 35, no. S1, s. S50.

116. **Písačka, M.**; **Sklenářová, M.**; **Králová, M.**
- **Bloodchip genotyping results of 200 samples from the Czech population.**
- *Vox sanguinis*, 2011, vol. 101, no. S1, s. 268.

117. **Písačka, M.**; **Králová, M.**; **Sklenářová, M.**
- **Solid-phase-membrane-only antibodies – reactive only in Capture-R Ready but nonreactive by Capture-R Select and in other techniques.**
- *Transfusion*, 2011, vol. 51, no. S3, s. 175A-176A.

118. **Polák, J.**; **Válková, V.**; **Hájková, H.**; **Vítek, A.**; **Marková, M.**; **Šálek, C.**; **Cetkovský, P.**
- **Kvantitativní monitorování exprese genu WT1 v periferní krvi před a po alogenní transplantaci kostní dřeně u pacientů s akutní myeloidní leukémií: vhodný prostředek pro časnou detekci nadcházejícího relapsu onemocnění.**
- *Transfuze a hematologie dnes*, 2011, roč. 17, č. S2, s. 82.

119. **Polák, J.**; **Válková, V.**; **Vítek, A.**; **Hájková, H.**; **Marková, M.**; **Šálek, C.**; **Cetkovský, P.**
- **Quantitative monitoring of WT1 expression in peripheral blood before and after allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia - a useful tool for early detection of minimal residual disease.**
- *Tissue Antigens*, 2011, vol. 77, no. 5, s. 415.

120. Porret, N.A.; Oppliger Leibundgut, E.; Carillo, S.; Cassinat, B.; Girodon, F.; Lippert, E.; Ugo, V.; Hermouet, S.; Guglielmelli, P.; **Schwarz, J.**; Bellosillo Paricio, B.; Schnittger, S.; Westman, M.K.; Giraudier, S.
- **Interlaboratory quality control round of MPL mutation detection in fourteen European laboratories: a MPN&MPNr-EuroNet study.**
- *Poster: 53rd ASH® Annual Meeting and Exposition. San Diego, USA, 10.–13. 12. 2011.*

121. Pospíšilová, J.; Vít, O.; Lorková, L.; Klener, P.; **Petrák, J.**
- **Investigation of TRAIL-resistant mantle cell lymphoma cells reveals impaired purine metabolism.**
- In: *5th Central and Eastern European Proteomic Conference: Book of Abstracts*. Praha: The Czech Proteomics Society, 2011, s. 66.

122. Pospíšilová, J.; Vít, O.; Lorková, L.; Klener, P.; **Petrák, J.**
- **Investigation of TRAIL-resistant mantle cell lymphoma cells reveals impaired purine metabolism.**
- In: *HUPO 2011: abstracts*. Geneva: HUPO, 2011, s. HUPO11-3453.

123. Poučková, P.; **Souček, J.**; Matoušek, J.
- **Combination of natura substances - bovine ribonucleases, plant nuclease and selected antiangiogenins in antitumor activities.**
- In: *Modification and in planta production of bifunctional nucleases and analysis of their anticancerogenic and biological activities: collection of abstracts*. České Budějovice: Biology Centre ASCR, 2011, s. 5b.

124. Ráčil, Z.; Drgoňa, Ľ.; Kocmanová, I.; Haber, J.; Mallátová, N.; **Kouba, M.**; Vydra, J.; Múdrý, P.; Guman, T.; Sejnová, D.; Bojtárová, E.; Žiaková, B.; Forsterová, K.; Masárová, L.; Smrčková, A.; Foralová, R.; Tóthová, E.; Ševčíková, E.; Mayer, J.; **Cetkovský, P.**
- **FIND: „Fungal infection database": retrospective analysis of invasive aspergillosis in hematooncological departments in Czech and Slovak Republic between 2001-2009.**
- *Haematologica/The Hematology Journal*, 2011, vol. 96, no. S2, s. 640.

125. **Ransdorfová, Š.**; Lizcová, L.; Berková, A.; Zemanová, Z.; **Březinová, J.**; **Šárová, I.**; Matuchová, L.; **Konvalinková, D.**; **Michalová, K.**
- **Ztráta Y chromosomu u mužů s hematologickými malignitami.**
- In: *Celostátní sjezd Společnosti lékařské genetiky ČLS JEP a 44. výroční cytogenetická konference: sborník*. Třeboň: ČLS JEP, 2011, nestr. ISBN 978-80-260-0415-8.

126. Rázga, F.; Ráčil, Z.; Burešová, L.; **Machová Poláková, K.**; **Klamová, H.**; **Žáčková, M.**; Dvořáková, D.; **Cetkovský, P.**; Mayer, J.
- **Prediction of imatinib therapy response: a role of intracellular transporters HOCT-1 and ABCB1.**
- *Haematologica/The Hematology Journal*, 2011, vol. 96, no. S2, s. 87–88.

127. **Reicheltová, Z.**; **Májek, P.**; **Riedel, T.**; **Suttnar, J.**; **Štikarová, J.**; **Kotlín, R.**; **Dyr, J. E.**
- **Nová mutace fibrinogenu v coiled-coil regionu ovlivňující polymeraci fibrinu, fibrinolýzu a agregaci krevních destiček.**
- *Transfuze a hematologie dnes*, 2011, roč. 17, č. S2, s. 103.

128. **Reicheltová, Z.**; **Májek, P.**; **Suttnar, J.**; Malý, M.; Oravec, M.; **Pečánková, K.; Dyr, J. E.**
- **Proteome changes in plasma of cardiovascular disease patients.**
- In: *HUPO 2011: abstracts*. Geneva: HUPO, 2011, s. P1433.

129. **Reicheltová, Z.**; **Májek, P.**; **Riedel, T.**; **Suttnar, J.**; **Dyr, J. E.**
- **Simplified platelet sample preparation for proteomic studies.**
- In: *5th Central and Eastern European Proteomic Conference: Book of Abstracts*. Praha: The Czech Proteomics Society, 2011, s. 89.

130. **Riedel, T.**; Brynda, E.; Chlupáč, J.; Filová, E.; Bačáková, L.; **Dyr, J. E.**
- **Thin fibrin networks for blood vessel engineering.**
- *Transfuze a hematologie dnes*, 2011, roč. 17, č. S2, s. 71.

131. **Saláková, M.**; **Šroller, V.**; **Ludvíková, V.**; **Vochozková, P.**; **Němečková, Š.**
• **The presence of Merkel Cell Polyomavirus DNA in human tissues.**
• *Poster: ICGEB DNA Tumour Virus Meeting. Trieste, 19.–24. 7. 2011.*

132. **Schönfeldová, E.**; **Chrastinová, L.**; **Štikarová, J.**; **Hlaváčková, A.**; **Veselá, B.**; **Suttnar, J.**; **Dyr, J. E.**
• **Pracovní rozsah a další parametry metody stanovení volného hemoglobinu v plazmě.**
• *Transfuze a hematologie dnes*, 2011, roč. 17, č. S2, s. 99–100.

133. **Schwarz, J.**; Penka, M.; Ovesná, P.; Černá, O.; Brychtová, Y.; Dulíček, P.
• **Thrombosis in MPN with thrombocythemia is associated with higher platelet count at the time of the event: data from the Czech registry of patients treated with anagrelide.**
• *Poster: 53rd ASH® Annual Meeting and Exposition. San Diego, USA, 10.–13. 12. 2011.*

134. **Smetana, K.**
• **To the phenomena of the nuclear maturation in human leukemic cells.**
• In: *Program and abstracts: 22nd Wilhelm Bernhard Workshop*. Riga: b.n., 2011, s. 49.

135. **Staněk, L.**; **Petráčková, M.**; Lísová, S.; Dundr, P.; Ludvíková, M.; **Vonka, V.**
• **Toxicity and organ damage associated with overproduction of GM-CSF by gene-modified mouse cells transformed by fusion gene (bcr-abl): kinetics damage.**
• In: *XX. biologické dny: kmenové buňky: od regenerativní medicíny k nádorové biologii: program a sborník abstrakt*. Plzeň: Československá biologická společnost, 2011, s. 65. ISBN 978-80-260-0849-1.

136. Stauder, R.; Smith, A.; De Witte, T.M.; Droste, J.; Fenaux, P.; Symeonidis, A.; Hellström-Lindberg, E.; Sanz, G.; **Čermák, J.**; Georgescu, O.; Germing, U.; MacKenzie, M.; Beyne Rauzy, O.; Malcovati, L.; Bowen, D.T.
• **Health-related quality of life in low-risk MDS patients from the European LeukemiaNet Registry: correlation with age, gender and decreased survival.**
• *Leukemia Research*, 2011, vol. 35, no. S1, s. S12.

137. Stopka, T.; Čuřík, N.; Burda, P.; Vargová, K.; Pospíšil, V.; Vlčková, P.; Savvulidi, F.; Nečas, E.; **Hájková, H.**; **Haškovec, C.**; **Beličková, M.**; **Čermák, J.**; Trněný, M.; Jonášová, A.
• **Activation of chromatin structure upstream PU.1 gene and in vitro differentiation in high risk myelodysplastic syndrome following 5-azacytidine.**
• *Blood*, 2011, vol. 118, no. 21, s. 1619–1620.

138. Stopka, T.; Čuřík, N.; Burda, P.; Vargová, K.; Pospíšil, V.; **Hájková, H.**; Savvulidi, F.; Nečas, E.; **Beličková, M.**; **Haškovec, C.**; **Čermák, J.**; Trněný, M.; Jonášová, A.
• **Chromatin structure at PU.l gene and cell differentiation capacity in myelodysplastic syndrome treated by 5-azacytidine.**
• *Leukemia Research*, 2011, vol. 35, no. S1, s. S19.

139. **Suttnar, J.**; **Pimková, K.**; **Štikarová, J.**; **Dyr, J. E.**
• **Fibrinogen modification by shear stress activated platelets.**
• *Poster: 16th congress of the European Hematology Association. London, UK, 9.–12. 6. 2011.*

140. **Suttnar, J.**; **Pimková, K.**; **Pečánková, K.**; **Májek, P.**; **Dyr, J. E.**
• **The estimation and proteomics of S-nitroso proteins.**
• In: *5th Central and Eastern European Proteomic Conference: Book of Abstracts*. Praha: The Czech Proteomics Society, 2011, s. 29.

141. **Šárová, I.**; **Březinová, J.**; Bystřická, D.; Zemanová, Z.; Izáková, S.; Malinová, E.; Lizcová, L.; **Čermák, J.**; Jonášová, A.; Michalová, K.
• **Molecular cytogenetic analysis of chromosome 11 breakpoints in acute myeloid leukemia.**
• *Chromosome Research*, 2011, vol. 19, no. S1, s. S133.

142. **Šárová, I.**; **Březinová, J.**; Bystřická, D.; Zemanová, Z.; **Izáková, S.**; Malinová, E.; Lizcová, L.; **Michalová, K.**
• **Molecular cytogenetic analysis of 11q13.2 breakpoints in three patients with acute myeloid leukemia.**
• In: *The Student Scientific Conference on Cancer Research: Conference Book*. Brno: Masaryk University, 2011, s. 122.

143. **Šárová, I.**; **Březinová, J.**; Bystřická, D.; Zemanová, Z.; Gančarčíková, M.; **Konvalinková, D.**; Matuchová, L.; Folberová, L.; **Michalová, K.**
• **Molekulárně cytogenetická analýza zlomových míst v oblasti 11q13.2 u tří nemocných s akutní myeloidní leukémií.**
• In: *Celostátní sjezd Společnosti lékařské genetiky ČLS JEP a 44. výroční cytogenetická konference: sborník*. Třeboň: ČLS JEP, 2011, nestr., ISBN 978-80-260-0415-8.

144. **Šiffnerová, V.**; **Vraná, M.**; **Klimentová, H.**; **Melková, M.**; **Váňová, P.**; **Vondráčková, H.**; **Dobrovolná, M.**
• **The internal validation of the ABI 3500 Genetic analyzer for HLA typing using sequencing kits by Inno-Train.**
• *Tissue Antigens*, 2011, vol. 77, no. 5, s. 475–476.

145. **Šillerová, T.**; **Vyoral, D.**; Živný, J.; Šefc, L.; **Petrák, J.**
• **Administration of hepcidin in 48-hour intervals does not prevent hepatic iron overload in mice.**
• In: Fuiji, N.; Kiso, Y., eds. *Peptide Science 2010*. Osaka: The Japanese Peptide Society, 2011, s. 89. ISBN 978-4-931541-11-5.

146. **Šillerová, T.**; **Vyoral, D.**; Živný, J.; **Petrák, J.**
• **Intraperitoneal administration of hepcidin in 48-hours intervals does not prevent hepatic iron overload in mice.**
• *Poster: 4. Congress of the International BioIron Society (IBIS): Biennial World Meeting (BioIron 2011). Vancouver, Canada, 22.–26. 5. 2011.*

147. **Šmahel, M.**; **Poláková, I.**; **Dušková, M.**
• **Enhancement of anti-tumor DNA vaccine potency by addition of helper T-cell epitopes.**
• *Poster: Progress In Vaccination Against Cancer; PIVAC 11. Copenhagen, Denmark, 10.–13. 10. 2011.*

148. **Šmahel, M.**; **Poláková, I.**; **Dušková, M.**
• **Immunization against markers of cancer stem cells.**
• In: *XX. biologické dny: kmenové buňky: od regenerativní medicíny k nádorové biologii: program a sborník abstrakt*. Plzeň: Československá biologická společnost, 2011, s. 66–67. ISBN 978-80-260-0849-1.

149. **Štikarová, J.**; **Reicheltová, Z.**; **Májek, P.**; **Jedličková, I.**; **Suttnar, J.**; **Dyr, J. E.**
• **Oxidační modifikace fibrinogenu.**
• *Transfuze a hematologie dnes*, 2011, roč. 17, č. S2, s. 71–72.

150. **Tachezy, R.**; **Šmahelová, J.**; **Saláková, M.**; Kašpírková, J.
• **HPV type-specific prevalence in the screening population of Czech women.**
• In: *Epidemiology/public health: abstract book*. Berlin: University Medicine Charité, 2011, s. 43.

151. **Tkáčová, V.**; **Válková, V.**; **Marinov, I.**; **Luxová, A.**; **Cetkovský, P.**
• **Analysis of CMV specific immunity reconstitution in patients following allogenic stem cell transplantation by tetramer technology.**
• *Haematologica/The Hematology Journal*, 2011, vol. 96, no. S2, s. 578.

>

152. **Tkáčová, V.**; **Válková, V.**; **Luxová, A.**; **Marinov, I.**
- **Monitorování rekonstituce CMV buněčné imunity u pacientů po alogenní transplantaci kmenových buněk pomocí CMV tetrametr testu metodou průtokové cytometrie.**
- In: *6. konference Analytická cytometrie 2011: program a abstrakta*. Praha: Česká společnost pro analytickou cytologii, 2011, s. 123. ISBN 978-80-260-0676-3.

153. **Tkáčová, V.**; **Válková, V.**
- **Monitorování rekonstituce CMV buněčné imunity u pacientů po alogenní transplantaci kmenových buněk pomocí CMV - tetramer testu.**
- *Transfuze a hematologie dnes*, 2011, roč. 17, č. S2, s. 80.

154. Trněný, M.; Obrtlíková, P.; **Schwarz, J.**; Pavlík, T.; Mužík, J.; Dušek, L.
- **Improving survival in patients with chronic lymphotic leukemia: population based study.**
- *Blood*, 2011, vol. 118, no. 21, s. 1230.

155. **Válková, V.**; **Polák, J.**; **Marková, M.**; **Hájková, H.**; **Vítek, A.**; **Hričinová, M.**; **Mikulenková, D.**; **Čermák, J.**; **Cetkovský, P.**
- **Significance of minimal residual disease monitored by quantitative assessment of WT1gene in patients in first remission of acute myeloid leukemia before allogeneic stem cell transplantation.**
- *Poster: 53rd ASH® Annual Meeting and Exposition. San Diego, USA, 10.–13. 12. 2011.*

156. Vít, O.; Man, P.; Pospíšilová, J.; Lorková, L.; **Petrák, J.**
- **Beauty hiden in lipids: proteomics of membrane proteins based on their transmembrane domains.**
- In: *5th Central and Eastern European Proteomic Conference: Book of Abstracts*. Praha: The Czech Proteomics Society, 2011, s. 57.

157. **Vlčanová, K.**; **Otáhalová, E.**; **Broučková, A.**; Vilímová, Z.; **Zemanová, K.**; **Machová Poláková, K.**
- **Porovnání metod izolace RNA za účelem zkrácení času standardizované metodiky pro monitorování hladiny BCR-ABL transkriptu s ohledem na její kvalitu a množství.**
- *Transfuze a hematologie dnes*, 2011, roč. 17, č. S2, s. 98.

158. Weinbergerová, B.; Ráčil, Z.; Drgoňa, Ľ.; Kocmanová, I.; Haber, J.; Mallátová, N.; **Kouba, M.**; Vydra, J.; Múdrý, P.; Guman, T.; Sejnová, D.; Bojtárová, E.; Žiaková, B.; Forsterová, K.; Masárová, L.; Smrčková, A.; Foralová, R.; Tóthová, E.; Ševčíková, E.; Mayer, J.; **Cetkovský, P.**
- **FIND: „Fungal infection database": retrospective analysis of invasive aspergillosis in hematooncological departments in Czech and Slovak Republic between 2001–2009.**
- *Transfuze a hematologie dnes*, 2011, roč. 17, č. S2, s. 9–10.

159. Zemanová, Z.; Bystřická, D.; **Březinová, J.**; Lizcová, L.; Izáková, S.; **Šárová, I.**; **Dostálová-Merkerová, M.**; Šišková, M.; Jonášová, A.; Neuwirtová, R.; Černá, O.; Zmolíková, J.; **Čermák, J.**; **Michalová, K.**
- **Genomic imbalances in 73 patients with MDS and complex karyotypes.**
- *Leukemia Research*, 2011, vol. 35, no. S1, s. S104.

160. Zemanová, Z.; Michalová, K.; Bystřická, D.; **Březinová, J.**; Lizcová, L.; Izáková, S.; **Šárová, I.**; **Dostálová-Merkerová, M.**; Šišková, M.; Jonášová, A.; Neuwirtová, R.; Černá, O.; Zmolíková, J.; **Čermák, J.**
- **True monosomy of chromosome 5 is presumably not an isolated cytogenetic entity in MDS.**
- *Haematologica/The Hematology Journal*, 2011, vol. 96, no. S2, s. 600.

161. Zemanová, Z.; Michalová, K.; Bystřická, D.; **Březinová, J.**; Lizcová, L.; Izáková, S.; **Šárová, I.**; **Dostálová-Merkerová, M.**; Šišková, M.; Zmolíková, J.; **Čermák, J.**
- **True monosomy of chromosome 5 is presumably not an isolated cytogenetic entity in myelodysplastic syndromes (MDS).**
- *Chromosome Research*, 2011, vol. 19, no. S1, s. S162.

162. Žáčková, D.; **Klamová, H.**; Mužík, J.; Cmunt, E.; Dobešová, B.; **Ryšavá, J.**; Ráčil, Z.; **Machová Poláková, K.**; Dvořáková, D.; Jurček, T.; Rázga, F.; **Moravcová, J.**; Doubek, M.; **Březinová, J.**; Oltová, A.; **Cetkovský, P.**; **Trněný, M.**; Dušek, L.; Mayer, J.
- **Účinnost a tolerance dasatinibu v léčbě pacientů s chronickou myeloidní leukémií (CML) rezistentních/netolerujících imatinib léčených v podmínkách každodenní klinické praxe.**
- *Transfuze a hematologie dnes*, 2011, roč. 17, č. S2, s. 60–61.

163. **Žáčková, M.**; **Moučková, D.**; **Lopotová, T.**; **Ondráčková, Z.**; **Klamová, H.**; **Moravcová, J.**
- **CML: HSP90 - potenciální kandidát na marker sledování progrese a chronické myeloidní leukémie.**
- *Transfuze a hematologie dnes*, 2011, roč. 17, č. S2, s. 57.

164. **Žáčková, M.**; **Lopotová, T.**; **Moučková, D.**; **Ondráčková, Z.**; **Klamová, H.**; **Moravcová, J.**
- **HSP 90 as a possible indicator of disease deterioration in chronic myeloid leukemia.**
- *Haematologica/The Hematology Journal*, 2011, vol. 96, no. S2, s. 83.

165. **Žáčková, M.**; **Lopotová, T.**; **Nádvorníková, S.**; **Klamová, H.**; **Moravcová, J.**
- **HSP90 chaperone - an important player in CML: study at RNA and protein level.**
- *Poster: 53rd ASH® Annual Meeting and Exposition. San Diego, USA, 10.–13. 12. 2011.*

166. **Žůrková, K.**; **Babiarová, K.**; **Kutinová, L.**; **Kryštofová, J.**; **Hainz, P.**; **Němečková, Š.**
- **Expression of soluble TGF-b receptor II by recombinant vaccinia virus enhances E7 specific immunotherapy of HPV16 tumors.**
- *Poster: 9th Annual Meeting: CIMT: Cancer Immunotherapy 2011. Mainz, DE, 25.–27. 5. 2011.*

167. **Žůrková, K.**; **Babiarová, K.**; **Kutinová, L.**; **Kryštofová, J.**; **Hainz, P.**; **Němečková, Š.**
- **Expression of soluble TGF-b receptor II by recombinant vaccinia virus enhances E7 specific immunotherapy of HPV16 tumors.**
- In: *Cancer immunotherapy 2011: immune effector mechanisms in tumor immunity: meeting program*. New York: Cancer Research Institute, 2011, s. P159.

Další publikace

1. **Cetkovský, P.**
- **Profylaxe invazivních mykotických onemocnění u hematologických nemocných.**
- *Farmakoterapie*, 2011, roč. 7, č. 3, s. 365–366.

2. **Hájková, H.**; **Nováková, L.**; **Čermák, J.**; **Haškovec, C.**; Jonášová, A.
- **5-azacitidin: mechanismus účinku na molekulární úrovni.**
- *Farmakoterapie*, 2011, roč. 7, č. Spec.příl., s. 10–11.

3. **Klamová, H.**
- **Komentář ke studii [Dasatinib ve srovnání s imatinibem v léčbě pacientů s nově diagnostikovanou chronickou myeloidní leukémií v chronické fázi].**
- *Farmakoterapie*, 2011, roč. 7, č. 2, s. 154–155.

4. **Klamová, H.**
- **Komentář ke studii [Dasatinib ve 2. linii léčby pacientů s chronickou myeloidní leukémií - výsledky po čtyřletém sledování].**
- *Farmakoterapie*, 2011, roč. 7, č. 3, s. 373.

5. **Klamová, H.**
- **Současné možnosti léčby chronické myeloidní leukémie (CML).**
- *Lékařské listy*, 2011, roč. 2011, č. 8-Speciál, s. 12–13. ISSN 0044-1996.
- **Impact Factor: 0.000**

6. **Klener, P.**
- **Volasertib (BI 6727) a jeho možné uplatnění v protinádorové léčbě.**
- *Farmakoterapie*, 2011, roč. 7, č. 5, s. 511–513.

7. Rampír, P.; **Klener, P.**
- **Alfou i omegou lékaře by měl být pacient: s profesorem Klenerem o medicíně, zdravotnictví a životě vůbec.**
- *Praktický lékař*, 2011, roč. 91, č. 7, s. 426–429. ISSN 0032-6739.

Původní práce ve sbornících

1. **Šárová, I.**; **Březinová, J.**; Zemanová, Z.; **Michalová, K.**
- **Mapování zlomových míst na chromosomu 11 u akutní myeloidní leukémie.**
- In: *12. studentská vědecká konference*. Praha: 1. LF UK, 2011, s. 100–102.

Přednášky

1. **Bergerová, L.**; **Mikulenková, D.**; **Černíková, H.**; **Letenská, M.**; **Kalašová, J.**; **Kocingerová, R.**; **Papáčková, A.**
- **Vyšetření leukocytů v hematologické laboratoři.**
- *Předneseno: XXIII. celostátní pracovní konferenci laborantů a sester „HARRACHOHORKY 2011". Harrachov, 1. 5.–3. 5. 2011.*

2. Berková, A.; Pavlištová, L.; **Březinová, J.**; **Schwarz, J.**; Karban, J.; **Trněný, M.**; Zemanová, Z.; **Michalová, K.**
- **Molekulárně cytogenetický vývoj CLL klonu.**
- *Předneseno: Společné jarní zasedání KLS a ČS CLL. Praha, 14.–15. 4. 2011.*

3. Berková, A.; Pavlištová, L.; **Březinová, J.**; **Schwarz, J.**; Karban, J.; **Trněný, M.**; Zemanová, Z.; **Michalová, K.**
- **Molekulárně cytogenetický vývoj CLL klonu.**
- *Předneseno: XIV. onkogenetický den SLG ČLS JEP. Praha, 15. 6. 2011.*

4. Berková, A.; **Michalová, K.**
- **Zhodnocení přínosu molekulárně cytogenetických vyšetření dvou tisíc nemocných s diagnózou CLL.**
- *Předneseno: VI. brněnské hematologické dny. Brno. 1.–2. 11. 2011.*

5. **Bhuiyan-Ludvíková, Z.**; **Böhmová, M.**; **Gašová, Z.**
- **Depleční leukocytaferéza: urgentní výkon mezi aferézami.**
- *Předneseno. 13. pracovní dny v transfuzním lékařství. Praha, 6.–8. 10. 2011.*

6. **Bolcková, H. T.**; **Matějková, E.**; **Písačka, M.**; **Vítek, A.**
- **Alosenzibilizace erytrocytárními a HLA antigeny u polytransfundovaných hematologických pacientů.**
- *Předneseno. 13. pracovní dny v transfuzním lékařství. Praha, 6.–8. 10. 2011.*

7. **Brixíová, S.**
- **Edukace v hematoonkologii.**
- *Předneseno: Certifikovaný kurz Ošetřovatelská péče o pacienta. Praha, listopad 2011.*

8. **Brixíová, S.**
- **Hematologické malignity: ošetřovatelská péče.**
- *Předneseno: Odborný seminář Vyšší odborná škola zdravotnická Suverénního řádu maltézských rytířů. Praha, únor 2011.*

9. **Brixíová, S.**
- **Kvalita ošetřovatelské péče v hematoonkologii.**
- *Předneseno: Certifikovaný kurz Ošetřovatelská péče o pacienta. Praha, listopad 2011.*

10. **Brixíová, S.**
- **Základní východiska ošetřovatelské péče v hematoonkologii.**
- *Předneseno: Certifikovaný kurz Ošetřovatelská péče o pacienta v hematoonkologii. Praha, říjen 2011.*

11. **Březinová, J.**; Zemanová, Z.; Bystřická, D.; **Šárová, I.**; Lizcová, L.; Malinová, E.; **Izáková, S.**; **Michalová, K.**
- **Atypická delece dlouhých ramen chromosomu 5 u myeloidních malignit.**
- *Předneseno: XIV. onkogenetický den SLG ČLS JEP. Praha, 15. 6. 2011.*

12. **Březinová, J.**
- **Význam molekulární cytogenetiky u nemocných s AML.**
- *Předneseno: Společný seminář I. interní kliniky a ÚHKT. Praha, 19. 10. 2011.*

13. Bystřická, D.; Zemanová, Z.; **Šárová, I.**; Gančarčíková, M.; **Březinová, J.**; Grosová, L.; Malinová, E.; Berková, A.; Lizcová, L.; **Izáková, S.**; **Michalová, K.**
- **Uncommon deletion of chromosome 5q detected by CytoChip Focus Haematology array.**
- *Předneseno: European CytoChip user group meeting. Munich, 10. 5. 2011.*

14. Bystřická, D.; Zemanová, Z.; Gančarčíková, M.; **Březinová, J.**; **Michalová, K.**
- **Využití celogenomové amplifikace pro čipové technologie.**
- *Předneseno: Konference DNA Analýza VIII. Praha, 1.–2. 6. 2011.*

15. **Cetkovský, P.**
- **Proč je důležité vyšetřovat kvalitu života po transplantaci kmenových buněk?**
- *Předneseno: V. Bratislavské hematologické a transfuziologické dni s medzinárodnou účasťou. Bratislava, 20.–22. 10. 2012.*

16. **Cyprisová, J.**
- **Rehabilitační ošetřování v hematoonkologii.**
- *Předneseno: Certifikovaný kurz Ošetřovatelská péče o pacienta. Praha, listopad 2011.*

>

17. **Čermák, J.**; **Vítek, A.**; **Marková Šťastná, M.; Lukášová, M.**; **Cetkovský, P.**
- **Efekt rychlé redukce počtu blastů před transplantací na délku přežití u nemocných s pokročilým MDS.**
- *Předneseno: XXV. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: XV. konference ošetřovatelství a zdravotních laborantů: 4th symposium on advances in molecular hematology. Olomouc, 22.–25. 6. 2011.*

18. Čuřík, N.; Burda, P.; Vargová, K.; Pospíšil, V.; **Hájková, H.**; Bašová, P.; Savvulidi, F.; Nečas, E.; **Beličková, M.**; **Haškovec, C.**; **Čermák, J.**; **Trněný, M.**; Jonášová, A.; Stopka, T.
- **5-azacytidine mediates in vitro differentiation in myelodysplastic syndrome.**
- *Předneseno: XXV. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: XV. konference ošetřovatelství a zdravotních laborantů: 4th symposium on advances in molecular hematology. Olomouc, 22.–25. 6. 2011.*

19. **Hajduchová, Z.**
- **Péče o pacienta po transplantaci kmenových krvetvorných buněk na UPV a CVVH.**
- *Předneseno: Odborná konference ÚHKT Ošetřovatelská péče o pacienty na hematoonkologickém oddělení. Praha, květen 2011.*

20. **Hamšíková, E.**; **Šmahelová, J.**; **Ludvíková, V.**; **Stašíková, J.**; Dubová, J.; Vydrová, J.; **Tachezy, R.**
- **Recurrent respiratory papillomatosis and HPV vaccination.**
- *Předneseno. 27th international papillomavirus conference and clinical workshop. Berlin, 17.–22. 9. 2011.*

21. Hardekopf, D.W.; Janščuková, T.; Jarošová, M.; Plachý, R.; Žejšková, L.; **Čmejla, R.**; Vydra, J.; Kozák, T.; Karas, M.; Koza, V.; Zavřelová, A.; Žák, P.; Peková, S.
- **Identification of novel molecular markers for the follow-up of minimal residual disease in hematooncological disorders.**
- *Předneseno: XXV. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: XV. konference ošetřovatelství a zdravotních laborantů: 4th symposium on advances in molecular hematology. Olomouc, 22.–25. 6. 2011.*

22. **Havlíčková, J.**
- **Péče o cévní vstupy.**
- *Předneseno: Certifikovaný kurz Ošetřovatelská péče o pacienta v hematoonkologii. Praha, říjen 2011.*

23. **Hrachovinová, I.**
- **Národní registr vrozených poruch koagulace.**
- *Předneseno. 4. hemofilický den s mezinárodní účastí. Praha, 30. 11.–1. 12. 2011..*

24. **Hrachovinová, I.**
- **Význam externí kontroly kvality v koagulaci.**
- *Předneseno: XVII. Pařízkovy dny. Ostrava Poruba, 17.–18. 3. 2011.*

25. **Hrubá, J.**
- **Diagnostika v hematoonkologii z pohledu sestry.**
- *Předneseno: Certifikovaný kurz Ošetřovatelská péče o pacienta. Praha, listopad 2011.*

26. Hubáček, P.; Boutolleau, D.; Deback, C.; Keslová, P.; Hrdličková, A.; Conan, F.; Lelabousse, B.; Zajac, M.; **Marková, M.**; Škapa, P.; **Pohlreich, D.**; Agut, H.; Sedláček, P.; **Cetkovský, P.**
- **Cytomegalovirová nemoc a rezistence k virostatikům u dětí a dospělých po alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk.**
- *Předneseno: XXV. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: XV. konference ošetřovatelství a zdravotních laborantů: 4th symposium on advances in molecular hematology. Olomouc, 22.–25. 6. 2011.*

27. **Hypšová, R.**; **Homolková, I.**; **Vojčíková, J.**
- **Dlouhodobá péče o pacienta po transplantaci kostní dřeně.**
- *Předneseno: Odborná konference ÚHKT Ošetřovatelská péče o pacienty na hematoonkologickém oddělení. Praha, květen 2011.*

28. **Jirmanová, Z.**
- **Péče o ránu v hematoonkologii.**
- *Předneseno: Odborná konference ÚHKT Ošetřovatelská péče o pacienty na hematoonkologickém oddělení. Praha, květen 2011.*

29. **Klamová, H.**
- **Dasatinib v léčbě nemocných s CML v reálné klinické praxi.**
- *Předneseno: XXV. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: XV. konference ošetřovatelství a zdravotních laborantů: 4th symposium on advances in molecular hematology. Olomouc, 22.–25. 6. 2011.*

30. **Klamová, H.**
- **Léčba CML v těhotenství: cílená terapie a individualizovaná léčba u hematologických malignit.**
- *Předneseno: Edukační seminář BMS ve spolupráci s ÚHKT a ČLK. Praha, 7. 10. 2011.*

31. **Klamová, H.**
- **Novinky v léčbě CML.**
- *Předneseno: Regionální setkání zdravotníků, pacientů a jejich rodinných příslušníků. Praha, 22. 10. 2011.*

32. **Klamová, H.**
- **Novinky v léčbě chronické myeloidní leukémie z ASH 2011.**
- *Předneseno: Seminář organizovaný Českou hematologickou společností JEP. Praha, březen 2011.*

33. **Krmenčíková, M.**; **Petráčková, M.**; **Uherková, L.**; **Lučanský, V.**; **Vonka, V.**
- **Pilot study of protein expression in two mouse BCR-ABL positive cell lines.**
- *Předneseno: Czech-Slovak Forum of Young Scientists. Mikulov, 9. 11. 2011.*

34. **Letenská, M.**; **Papáčková, A.**; **Černíková, H.**; **Kocingerová, R.**; **Kalašová, J.**; **Bergerová, L.**; **Mikulenková, D.**
- **Akutní leukémie z pohledu laboranta.**
- *Předneseno: XXIII. celostátní pracovní konferenci laborantů a sester „HARRACHOHORKY 2011“. Harrachov, 1. 5.–3. 5. 2011.*

35. **Lopotová, T.**; **Nádvorníková, S.**; **Klamová, H.**; **Moravcová, J.**
- **Význam monitorování exprese WT1 a jeho transkripčních variant u pacientů s CML.**
- *Předneseno: XXV. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: XV. konference ošetřovatelství a zdravotních laborantů: 4th symposium on advances in molecular hematology. Olomouc, 22.–25. 6. 2011.*

36. **Machová Poláková, K.**; **Broučková, A.**; **Nádvorníková, S.**; **Polívková, V.**; **Zemanová, K.**; **Vlčanová, K.**; **Trněný, M.**; **Klamová, H.**
- **Molekulární odezva na intenzifikaci léčby 6 pacientů s chronickou myeloidní leukémií (CML) nesoucích stejný typ BCR-ABL mutace M244V.**
- *Předneseno: XXV. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: XV. konference ošetřovatelství a zdravotních laborantů: 4th symposium on advances in molecular hematology. Olomouc, 22.–25. 6. 2011.*

37. **Marinov, I.**; **Tkáčová, V.**; **Luxová, A.**
- **Běžné, standardizované a doporučené postupy pro detekci a monitorování PNH klonů průtokovou cytometrií.**
- *Předneseno: Analytická cytometrie VI. Praha, 8.–11. 10. 2011.*

38. **Matějková, E.**
- **HLA systém.**
- *Předneseno: Kombinovaná specializační odborná stáž a kurz v hematologii a transfuzním lékařství. Praha, 20. 4. 2011; 18. 10. 2011.*

39. Matoušek, J.; Podzimek, T.; Poučková, P.; **Souček, J.**; Orctová, L.; Škvor, J.; Lipovová, P.; Dohnálek, J.; Koval, T.; Novotná, B.; Jirkovská, A.; Kalous, J.; Matoušek, J.
- **Plant recombinant bifunctional nucleases and their antitumor and biological activities.**
- *Předneseno: Modification and in planta production of bifunctional nucleases and analysis of their anticancerogenic and biological activities: recent results, new prospects of experimental work and new perspectives of collaboration. Biologické centrum AV ČR, České Budějovice, 21. 9. 2011.*

40. Michalová, K.
- **Onkocytogenetika.**
- *Předneseno: Společný seminář I. interní kliniky a ÚHKT. Praha, 19. 10. 2011.*

41. Michalová, K.; **Březinová, J.**; Zemanová, Z.; **Šárová, I.**
- **Unusual breakpoints of 5q deletion as a sole aberration in three patiens with myeloid malignancies.**
- *Předneseno. 5th Work Group meeting and 7th Management Committee meeting. Warszaw, 26.–27. 9. 2011.*

42. Michalová, K.
- **Unusual breakpoints of 5q deletion as a sole aberration in bone marro cell sof patiens with myeloid malignancies.**
- *Předneseno: Functional Organization of the Cell Nucleus Symposium. Praha, 10. 10. 2011.*

43. Mikulenková, D.
- **Akutní promyelocytární leukémie: morfologická diagnostika, kazuistika.**
- *Předneseno: XXIII. celostátní pracovní konferenci laborantů a sester „HARRACHOHORKY 2011". Harrachov, 1. 5.–3. 5. 2011.*

44. Neuwirtová, R.; **Fuchs, O.**; Jonášová, A.; **Holická, M.**; **Vostrý, M.**; **Kostečka, A.**; **Hájková, H.**; **Čermák, J.**; Vondráková, J.; Hochová, I.; Šišková, M.; Libiger, J.; **Šponerová, D.**; Kadlčková, E.; **Nováková, L.**; Černá, O.; **Čmejla, R.**; Pospíšilová, D.; Seifertová, N.; **Březinová, J.**; **Michalová, K.**
- **Úloha transkripčních faktorů Fli1, EKLF, PU.1, p53 a enzymu HDM2 u refrakterní anémie a megakaryopoezy u 5q- syndromu.**
- *Předneseno: XXV. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: XV. konference ošetřovatelství a zdravotních laborantů: 4th symposium on advances in molecular hematology. Olomouc, 22.–25. 6. 2011.*

45. Němečková, Š.; **Ludvíková, V.**; **Hamšíková, E.**; **Saláková, M.**; **Vochozková, P.**; **Šroller, V.**
- **Studium prevalence infekce polyomavirem karcinomu Merkelových buněk (MCV) v České Republice.**
- Předneseno*: Kongres klinické mikrobiologie a infekčních nemocí. Plzeň, 21.–23. 9. 2011.*

46. Petráčková, M.; **Staněk, L.**; Dundr, P.; Lísová, S.; **Vonka, V.**
- **Effect of overproduction of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in mice expressed by gene-modified mouse bcr-abl transformed cells.**
- *Předneseno. 9th Annual Meeting: CIMT: Cancer Immunotherapy 2011. Mainz, De, 25.–27. 5. 2011.*

47. Pilařová, P.; **Jarošová, I.**
- **Patogen-inaktivace (PI) transfuzních přípravků.**
- *Předneseno. 13. pracovní dny v transfuzním lékařství. Praha, 6.–8. 10. 2011.*

48. Pokorná, R.
- **Hygiena provozu zdravotnického zařízení, manipulace se stravou, hygiena rukou, předsterilizační příprava, sterilizace a kontrola sterilizace, rizikové práce ve zdravotnickém zařízení, legislativa v oblasti hygieny a epidemiologie, jak napsat provozní řád.**
- *Předneseno: Praktické školení Epidemiologická sestra 1. Společnost prevence nozokomiálních nákaz, Jihlava, březen 2011.*

49. Pokorná, R.
- **Hygiena rukou v prevenci nozokomiálních nákaz: nejčastější chyby.**
- *Předneseno: Celostátní konference Nozokomiální nákazy, dezinfekce, sterilizace. Ústí nad Labem, 10. 11. 2011.*

50. Pokorná, R.
- **Hygiena rukou ve zdravotnickém zařízení.**
- *Předneseno: Hygiena rukou v prevenci nozokomiálních nákaz: odborný seminář ESF v ČR. Podřipská nemocnice s poliklinikou Roudnice nad Labem, leden, úno. 2011.*

51. Pokorná, R.
- **Hygienické požadavky na stravovací provoz, hygienický režim prádelny, čisté prostory, třídy čistoty, laminární proudění, režim na stomatologických pracovištích, operační sály, porodní sály, hygienický režim na oddělení centrální sterilizace, hygienický režim na dialyzačním centru, hygienický režim na novorozeneckém oddělení a v mléčných kuchyňkách, hygienický režim na rehabilitačním oddělení, hygienický režim na oddělení patologicko- anatomickém, poranění zdravotníků a profesionální nákazy.**
- *Předneseno: Praktické školení Epidemiologická sestra 2; Společnost prevence nozokomiálních nákaz. Jihlava, září 2011.*

52. Pokorná, R.; **Brixíová, S.**
- **Indikátory kvality 2011–2013.**
- *Předneseno: Odborná konference ÚHKT Ošetřovatelská péče o pacienty a hematoonkologickém oddělení. Praha, květen 2011.*

53. Pokorná, R.
- **Nejčastější nedostatky v oblasti dezinfekce a sterilizace na operačních sálech.**
- *Předneseno: Celostátní konference Perioperační péče. Praha, 7. 10. 2011.*

54. Pokorná, R.
- **Nejčastější nedostatky v oblasti dezinfekce a sterilizace v akreditačním procesu zdravotnických zařízení.**
- *Předneseno: Odborná konference Aktuální otázky dezinfekce a sterilizace. Mikulov, prosinec 2011.*

55. Pokorná, R.
- **Nejčastější nedostatky v oblasti dezinfekce a sterilizace v akreditačním procesu zdravotnických zařízení.**
- *Předneseno: Odborná konference Sterilizace, dezinfekce, dezinsekce, deratizace. Praha, prosinec 2011.*

56. Pokorná, R.
- **Poranění zdravotníků a profesionální nákazy, rizikové práce ve zdravotnickém zařízení, prevence nozokomiálních nákaz v ošetřovatelské péči, hygiena rukou.**
- *Předneseno: Seminář Kvalita péče a bezpečí pacientů v ošetřovatelství: problematika nemocničních nákaz. Jihlava, prosinec 2011.*

57. Pokorná, R.
- **Ruce: precizní nástroj každého zdravotníka, co lze nalézt na rukou zdravotníka, řádně prováděná hygiena rukou.**
- *Předneseno: Celostátní kongres Hygiena rukou: mezinárodní bezpečnostní cíl. Praha, Ostrava, září 2011.*

58. Pokorná, R.
- **Snížení rizika nozokomiálních nákaz a zvyšování kvality ošetřovatelské péče v onkologii.**
- *Předneseno: Vybrané kapitoly v onkologické péči II, Odborná konference a seminář Aesculap Akademie B. Braun Medical s.r.o. Olomouc, září 2011.*

59. Pokorná, R.
- **Snížení rizika nozokomiálních nákaz a zvyšování kvality ošetřovatelské péče.**
- *Předneseno: Vybrané kapitoly v péči o pacienty s cerebrovaskulárním onemocněním II, Odborný seminář Aesculap Akademie B. Braun Medical s.r.o. Havířov, září 2011.*

60. Pokorná, R.
- **Snížení rizika nozokomiálních nákaz a zvyšování kvality ošetřovatelské péče.**
- *Předneseno: Vybrané kapitoly v péči o pacienty s cerebrovaskulárním onemocněním II, Odborný seminář Aesculap Akademie B. Braun Medical s.r.o. Liberec, Brno, prosinec 2011.*

61. Saláková, M.; **Šmahelová, J.**; Kašpírková, J.; **Tachezy, R.**
- **Typově-specifická prevalence HPV ve screeningové populaci žen.**
- *Předneseno: Hradecké virologické dny 2011. Hradec Králové, 10.–11.10.2011.*

62. Smetana, K.
- **Epitelově-mezenchymální interakce v nádorech a nádorové kmenové buňky.**
- *Předneseno: XX. biologické dny. Plzeň, 25.–27. 10. 2011.*

63. Smetana, K.
- **K asynchronii při diferenciaci a zrání buněk krevních malignit.**
- *Předneseno: XXV. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: XV. konference ošetřovatelství a zdravotních laborantů: 4th symposium on advances in molecular hematology. Olomouc, 22.–25. 6. 2011.*

64. Steinbergerová, P.; **Hadravová, V.**; **Nováková, L.**
- **Aplikace azacitidinu: VIDAZA v ambulantní hematoonkologické péči.**
- *Předneseno: XVII. královéhradecké ošetřovatelské dny. Hradec Králové, 8.9.–9. 9. 2011.*

65. Šárová, I.
- **Mapování zlomových míst na chromosomu 11 u akutní myeloidní leukémie.**
- *Předneseno: Konference doktorandů ÚHKT 2011. Praha, 1. 4. 2011.*

66. Šiffnerová, V.; **Klimentová, H.**; **Melková, M.**; **Váňová, P.**; **Vondráčková, H.**; **Vraná, M.**; **Dobrovolná, M.**
- **Detailní genotypizace HLA pro potřeby transplantace hematopoetických kmenových buněk.**
- *Předneseno: Kaprasův den: klinická genetika: pracovní den Společnosti lékařské genetiky ČLS JEP. Praha, 30. 3. 2011.*

67. Šiffnerová, V.; **Macnerová, R.**; **Vraná, M.**; **Dobrovolná, M.**
- **Verifikace CE certifikovaných DNA diagnostických kitů dle norem ČSN EN ISO/IEC 17025 a 15189.**
- *Předneseno: XV. celostátní konference DNA diagnostiky. Praha, 24.–25. 11. 2011.*

68. Špičková, J.; **Franzová, K.**
- **Výměnná erytrocytaferéza.**
- *Předneseno: XXIII. celostátní pracovní konferenci laborantů a sester „HARRACHOHORKY 2011". Harrachov, 1. 5.–3. 5. 2011.*

69. Šroller, V.; **Saláková, M.**; **Ludvíková, V.**; **Hamšíková, E.**; **Vochozková, P.**; **Němečková, Š.**
- **Seroprevalence polyomaviru Merkelových buněk.**
- *Předneseno: Hradecké virologické dny 2011. Hradec Králové, 10.–11. 10. 2011.*

70. Tachezy, R.
- **Diagnostika a prevence HPV infekcí.**
- *Předneseno: Seminář Společnosti pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP. Praha, 1. 11. 2011.*

71. Tachezy, R.
- **HPV in the etiology of oral and oropharyngeal cancer.**
- *Předneseno: International Congress on Head and Neck Tumors. Zagreb, 19.–21. 10. 2011.*

72. Tachezy, R.; Hrbáček, J.; Heráček, J.; **Saláková, M.**; Adlerová, I.; **Šmahelová, J.**; **Ludvíková, V.**; Švec, A.; Urban, M.; **Hamšíková, E.**
- **HPV infekce u mužů.**
- *Předneseno: Hradecké virologické dny 2011. Hradec Králové, 10.–11. 10. 2011.*

73. Tachezy, R.
- **Lidské papillomaviry (Workshop Papilomatosa hrtanu).**
- *Předneseno. 3. česko-slovenské symposium Umělecký hlas 2011. Praha, 20.–21. 5. 2011.*

74. Tachezy, R.
- **SOS v lékařské virologii.**
- *Předneseno: SOS v lékařské virologii. Praha, IPVZ, 17. 2. 2011; 10. 11. 2011.*

75. Trávníčková, J.; **Scholzová, L.**
- **Péče o pacienta po transplantaci kmenových krvetvorných buněk.**
- *Předneseno: Odborná konference ÚHKT Ošetřovatelská péče o pacienty na hemato-onkologickém oddělení. Praha, květen 2011.*

76. Vonka, V.
- **Pokroky v genové terapii.**
- *Předneseno: Pokroky lékařské genetiky. Praha, 14. 11. 2011.*

77. Vonka, V.
- **Problémy genové terapie.**
- *Předneseno: Novinky v oblasti genetických modifikací. Praha, 22. 4. 2011.*

78. Vraná, M.; **Dobrovolná, M.**
- **Polymorfismus HLA systému: nové alely detekované v české populaci.**
- *Předneseno: Celostátní sjezd Společnosti lékařské genetiky ČLS JEP a 44. výroční cytogenetická konference. Třeboň, 7.–9. 9. 2011.*

79. Žáčková, M.; **Moučková, D.**; **Lopotová, T.**; **Ondráčková, Z.**; **Klamová, H.**; **Moravcová, J.**
- **CML: HSP90 – potenciální kandidát na marker sledování progrese u chronické myeloidní leukémie.**
- *Předneseno: XXV. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: XV. konference ošetřovatelství a zdravotních laborantů: 4th symposium on advances in molecular hematology. Olomouc, 22.–25. 6. 2011.*

80. Žůrková, K.; **Babiarová, K.**; **Kutinová, L.**; **Kryštofová, J.**; **Hainz, P.**; **Němečková, Š.**
- **Expression of soluble TGF-b receptor II by recombinant vaccinia virus enhances E7 specific immunotherapy of HPV16 tumors.**
- *Předneseno. 9th Annual Meeting: CIMT: Cancer Immunotherapy 2011. Mainz, DE, 25.–27. 5. 2011.*

Zkratky

AA	aplastická anémie
aHUS	atypický hemolyticko-uremický syndrom
ALL	akutní lymfoblastická leukémie
AML	akutní myeloidní leukémie
APL	akutní promyelocytární leukémie
APTT	aktivovaný parciální tromboplastinový test
AT	antitrombin
BMDW	Bone Marrow Donors Worldwide
BPH	benigní hyperplasie prostaty
BPK	banka pupečníkové krve
CCC	Comprehensive Care Centres
CLL	chronická lymfatická leukémie
CML	chronická myeloidní leukémie
CMMoL	chronická melomonocytární lekémie
CMPD	chronické myeloproliferativní onemocnění
CP	chronická fáze
CR	celková remise
CVVHD	kontinuální venovenózní hemodialýza
CTCL	lymfomy z T-lymfocytů v kožní lokalizaci
ČIA	Český Institut pro Akreditaci ops.
DBA	Diamondova-Blackfanova anémie
DD	D-dimer
DHPLC	denaturační vysoce účinná kapalinová chromatografie
DLI	infuze dárcovských lymfocytů
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DNPH	dinitrofenylhydrazin
EBD	virus Epstein-Barrové
EBR	erytrocytový koncentrát resuspendovaný
ECP	extrakorporální fotochemoterapie
EFI	European Federation for Immugenetics
EHK	externí hodnocení kvality
ELN	European LeukemiaNet
ERD	erytrocytový koncentrát deleukocytovaný
ES	endostatin
ESCCA	European Society of Clinical Cell Analysis
FA	Fanconiho anémie
Fbg	fibrinogen
FISH	Fluorescence *in situ* hybridization
Fp	fibrinopeptid
GvHD	reakce štěpu proti hostiteli
HAK	hormonální antikoncepce
Hb	hemoglobin
HES	hypereosinofilní syndrom
HIT	heparinem indukovaná trombocytopenie
HPV	lidský papillomavirus
HRMA	high resolution melting analysis
HUS	hemolyticko-uremický syndrom
CHT	chemoterapie
ICCS	International Clinical Cytometry Society
Ig	imunoglobulin
IKEM	Institut klinické a experimentální medicíny
IM	Imatinib
IPVZ	Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví
ITP	idiopatická trombocytopenická purpura
JCI	Joint Commision International
JIHeP	jednotka intenzivní hematologické péče
KD	kostní dřeň
LCT	lymfocytotoxický test
LMWH, LMW	heparin nízkomolekulární heparin
LNA	Locked Nucleic Acid
LPD	lymfoproliferativní onemocnění
LPVZ	laboratoř prevence virových nákaz
MALDI-TOF	matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight
MDA	malondialdehyd
MDS	myelodysplastický syndrom
MM	mnohočetný myelom
MMM	myelofibróza s myeloidní metaplasií
MNC	mononukleární buňky
MPO	myeloproliferativní onemocnění
MRN	minimální reziduální nemoc
MRO	minimální reziduální onemocnění
MS	hmotnostní spektrometrie
MS-MLPA	methylation specific – multiplex ligation-dependent probe amplification
NRL	národní refenční laboratoř
OS	celkové přežití
PBPC	kmenové buňky periferní krve
PC	karcinom prostaty
PCR	polymerázová řetězová reakce
PF2D	dvourozměrná frakcionace proteinů
PK	pupečníková krev
PR	parciální remise
PT	protrombinový test
PV	polycytemia vera
RLP	rekurentní laryngeální papillomatóza
RNA	ribonukleová kyselina
RP	ribozomový protein
SAA	těžká aplastická anémie
SAHA	suberoylanilid hydroxamové kyseliny
SCT	transplantace kmenových buněk krvetvorby
SEP	skupina expertních pracovišť
SIN-1	3-morpholinosydnonimin
SPR	rezonance povrchového plasmonu
TAD	krevní destičky z aferézy deleukocytované
TAO	krevní destičky z aferézy ochuzené o leukocyty
TB	krevní destičky z buffycoatu
TGA	generace trombinu
TEN	trombo-embolická nemoc
TEP	totální endoprotéza
TKI	tyrosinkinasový inhibitor
TRALI	Transfusion Related Acute Lung Injury
TU	transfutní jednotka
TTP	trombotická trombocytopenická purpura
ÚKEH	Ústav klinické a experimentální hematologie
UPD	uniparentální dizomie
UV	ultrafialová
vWF	von Willebrandův faktor
WAA	World Apheresis Association
WHO	World Health Organisation (Světová zdravotnická organizace)