

**ÚSTAV HEMATOLOGIE
A KREVNÍ TRANSFUZE**

**INSTITUTE OF HEMATOLOGY
AND BLOOD TRANSFUSION**

VÝROČNÍ ZPRÁVA

ANNUAL REPORT

2021



Ústav hematologie a krevní transfuze





Ústav hematologie a krevní transfuze

ÚSTAV HEMATOLOGIE A KREVNÍ TRANSFUZE
INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

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



Organization Accredited
by Joint Commission International



ÚVODNÍ SLOVO

FOREWORD

Vážené kolegyně, vážení kolegové, přátelé,

v rukou držíte výroční zprávu za rok 2021. I tato doba, stejně jako předcházející rok, přinesla spoustu komplikací spojených s pandemií nemoci covid-19. A stejně jako v minulém období byla navzdory obtížím, restrikcím a limitacím všem potřebným nemocným poskytnuta náležitá hematologická terapie.

Také tento rok byl nabitý aktivitami, z nichž vyjímám například následující:

- Po celé období úspěšně probíhala stavba pavilonu D a rekonstrukce části pavilonu A.
- Byla provedena rekonstrukce výtahu v budově B.
- Byla dokončena implementace nového klinického informačního systému.
- Podařilo se finalizovat administraci financování výstavby pavilonu D z REACT-EU i státního rozpočtu.
- Úspěšně proběhly reakreditace (např. reakreditace Komplementu laboratoří u Českého institutu pro akreditaci či Oddělení HLA u mezinárodní odborné organizace European Federation for Immunogenetics).
- Byla zahájena klinická studie s geneticky modifikovanými buňkami vlastní produkce (CD-19-CART lymfocyty).

Po celý rok probíhala terapie ambulantních i hospitalizovaných nemocných na klinickém úseku, v transfuzní části byly připravovány přípravky na míru našim nemocným, byly prováděny terapeutické aferetické výkony, vědci publikovali v kvalitních časopisech zajímavé výsledky svých aktivit a získali finanční podporu na nové grantové projekty.

Přestože opatření v souvislosti s pandemií covidu-19 stejně jako stavební aktivity přinášejí vyšší finanční nároky, skončila naše instituce v roce 2021 s pozitivním hospodářským výsledkem.

Za tyto úspěšné výsledky děkuji všem svým spolupracovnícům a spolupracovníkům.

Petr Cetkovský
ředitel ÚHKT

Dear colleagues and friends,

You hold in your hands the annual report for the year 2021. This time, like the year before, brought many complications related to the COVID-19 pandemic. And, as in the previous period, appropriate hematological therapy was provided to all needy patients despite difficulties, restrictions and limitations.

And the year 2021 was also full of activities, among which I would like to mention e.g.:

- the construction of Pavilion D and the reconstruction of part of Pavilion A were successfully carried out throughout the period;
- the lift in Building B was renovated;
- the implementation of the new clinical information system was completed;
- the administration of financing the construction of Pavilion D from the REACT-EU and the state budget was finalized;
- successful reaccreditations (e.g. reaccreditation of the Lab Complex at the Czech Accreditation Institute or the HLA Department at the international professional organization European Federation for Immunogenetics);
- a clinical study of genetically modified cells of our own production (CD-19-CART lymphocytes) was initiated).

Throughout the year, outpatients and inpatients were treated at the Clinical Division, tailor-made products for our patients were prepared at the Transfusion Department, as well as therapeutic apheresis procedures were performed, scientists published interesting results of their activities in high-quality journals and received financial support for new grant projects.

Although the measures related to the COVID-19 pandemic, as well as the construction activities, imply higher financial demands, our institution ended 2021 with a positive economic result.

I extend my thanks for these successful results to all my collaborators.

Petr Cetkovský
Director of IHBT



VEDENÍ

MANAGEMENT

prof. MUDr. Petr Cetkovský, Ph.D., MBA

ředitel

Director

+420 221 977 114, +420 221 977 282, +420 221 977 217

Petr.Cetkovsky@uhkt.cz

Mgr. et MgA. Andrea Daňková, MBA

tajemník ředitele

General Chief Operation Officer

+420 607 216 506, +420 221 977 112

Andrea.Dankova@uhkt.cz

Mgr. Lucie Vylitová, DiS.

náměstkyně úseku pro ošetrovatelskou péči

Head of the Nursing Care Division

+420 221 977 419

Lucie.Vylitova@uhkt.cz

prof. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.

náměstek pro vzdělávání a rozvoj

Head of the Education and Development Division

+420 221 977 320, +420 221 977 257, +420 221 977 206

Jaroslav.Cermak@uhkt.cz

Ing. Martin Mayer, Ph.D. MHA

náměstek pro akreditace a kvalitu

Head of the Accreditation and Quality Division

+420 221 977 265

Martin.Mayer@uhkt.cz

MUDr. Martin Písačka

přednosta transfuziologického úseku

Head of the Transfusiological Division

+420 221 977 205

Martin.Pisacka@uhkt.cz

MUDr. Hana Klamová, CSc.

přednostka klinického úseku

Head of the Clinical Division

+420 221 977 277, +420 221 977 470, +420 221 977 315

Hana.Klamova@uhkt.cz

doc. Ing. Mgr. Bc. Roman Kotlín, Ph.D. MHA

zástupce ředitele

Deputy Director

+420 221 977 612

Roman.Kotlin@uhkt.cz

Ing. Janka Sigačevová, MHA

náměstkyně pro ekonomiku

Head of the Financial Division

+420 221 977 450

Janka.Sigacevova@uhkt.cz

Mgr. Michal Tůma

náměstek pro provoz a investice

Head of the Operational and Investment Division

+420 221 977 242

Michal.Tuma@uhkt.cz

PharmDr. Martina Lisá, Ph.D., MBA

vedoucí lékárny

Pharmacy Manager

+420 221 977 466

Martina.Lisa@uhkt.cz

Mgr. Jan Frič, Ph.D.

předseda vědecké rady

Chairman of the Scientific Council

+420 221 977 648

Jan.Fric@uhkt.cz

MUDr. Dana Mikulenková

vedoucí komplementu laboratoří

Head of Complement Laboratory

+420 221 977 411

Dana.Mikulenkova@uhkt.cz

RNDr. Monika Belíčková, Ph.D.

náměstkyně pro vědu a výzkum

Head of Science and Research Division

+420 221 977 305

Monika.Belickova@uhkt.cz

Ing.arch. Jan Auerbach

náměstek pro výstavbu

Head of Construction Division

jan.auerbach@uhkt.cz

OBSAH

CONTENTS

Klinický úsek / Clinical division (MUDr. Hana Klamová, CSc.)	10 - 43
Transfuziologický úsek / Transfusiological Division (MUDr. Martin Písačka)	44 - 57
Ošetrovatelská péče / Nursing Care (Mgr. Lucie Vylitová, DiS.)	58 - 63
Věda a výzkum / Research Division (RNDr. Monika Belíčková, Ph.D.)	64 - 89
Vzdělávání / Education (prof. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.)	90 - 93
Akreditace a kvalita / Accreditation and Quality (Ing. Martin Mayer, Ph.D. MHA)	94 - 103
Ekonomika a provoz / Economics and Operations (Ing. Janka Sigačevová, MHA)	104 - 113
Úsek pro výstavbu / Construction Division (Ing. arch. Jan Auerbach)	114 - 121
Grantové projekty / Grant Projects	122 - 137
Klinické studie / Clinical Studies	138 - 144
Publikace / Publications	145 - 153
Fotografie a vizualizace / Photographies and Visualisations	157 - 159
Poděkování / Acknowledgements	160 - 161

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

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

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

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

NAŠE VIZE

OUR VISION

NAŠE MISE

OUR MISSION



**KLINICKÝ
ÚSEK**

**CLINICAL
DIVISION**

Lůžkové oddělení
Transplantační jednotka
Jednotka intenzivní hematologické péče
Ambulance
Centrum pro trombózu a hemostázu
Centrum pro vzácné poruchy krvinek
Centrum podpůrné a paliativní péče
Oddělení imunoterapie
Oddělení výzkumu genové imunoterapie
Oddělení výzkumu moderní imunoterapie

Oddělení klinické farmacie
Oddělení klinických studií
Oddělení akademických klinických studií
Laboratoř hemokultivací
Laboratoř pro poruchy hemostázy
Laboratoř průtokové cytometrie
Laboratoř anemií
Morfologicko-cytochemická laboratoř
Laboratoř PCR diagnostiky leukémií
Sekretariát a dokumentační středisko

Inpatient Department
Transplant Unit
Hematological Intensive Care Unit
Outpatient Department
Centre for Thrombosis and Hemostasis
Center for Rare Hematopoietic Diseases
Supportive Team
Department of Immunotherapy
Department of Gene Immunotherapy Research
Department of Modern Immunotherapy Research

Department of Clinical Pharmacy
Department of Clinical Studies
Department of Academic Clinical Studies
Laboratory of Blood Cultures
Laboratory for Disorders in Hemostasis
Laboratory of Flow Cytometry
Laboratory of Diagnostics of Anemias
Laboratory of Morphology and Cytochemistry
Laboratory of PCR Diagnostics of Leukemias
Secretariat and Documentation Centre

Přednosta: MUDr. Hana Klamová, CSc.
Hana.Klamova@uhkt.cz, +420 221 977 277
Zástupce přednosta: MUDr. Jiří Schwarz, CSc.
Jiri.Schwarz@uhkt.cz, +420 221 977 277

Rok 2020 v číslech

25 420 ambulantně vyšetřených pacientů, **8 340** ošetření v denním stacionáři (dosud nejvíce v historii ústavu, **474** hospitalizací, **74** alogenních transplantací krvinek, z toho 30 od příbuzných dárců (13 shodný příbuzný, 17 haploidentický dárci) a 44 od nepříbuzných dárců + **11** terapií geneticky modifikovanými autologními T-lymfocyty.

90 nově diagnostikovaných pacientů s akutní myeloidní leukémií, **12** s akutní lymfoblastovou leukémií, **43** s chronickou myeloidní leukémií a **48** s Ph negativními myeloproliferativními chorobami. Nově diagnostikováno také **31** nemocných s primárním MDS, z toho 20 s časnými formami choroby a 11 s pokročilou formou choroby, 71 nových nemocných s dg. heterozygotní formou beta thalasemie a 19 s heterozygotní formou alfa thalasemie, 7 nemocných s heterozygotní formou srpkovité anémie a 4 nemocní s paroxysmální noční hemoglobinurií.

Více než **30 670** vyšetřených vzorků krevního obrazu, **1 580** vyšetřených nátěrů kostní dřeně, provedeno 608 cytochemických metod. **137 113** výkonů v laboratoři průtokové cytometrie. **1 722** vyšetřených vzorků z periferní krve nebo kostní dřeně v laboratoři PCR diagnostiky leukémií. **94 533** vyšetření screeningových koagulací a **43 524** speciálních vyšetření v laboratoři pro poruchy hemostázy. Více než **500** nově přijatých pacientů s poruchou hemostázy do Centra trombózy a hemostázy.

Na Klinickém úseku provádíme diagnostiku a léčbu nemocných s nádorovými a nenádorovými onemocněními krvinek, nejčastěji s akutními a chronickými leukémiemi, myelodysplastickým syndromem, myeloproliferativními onemocněními a vrozenými nebo získanými poruchami krevní srážlivosti. Nově byla koncipována také ambulance klinické genetiky. Jednotka intenzivní hematologické péče poskytuje léčbu pacientům v mimořádně těžkém celkovém

Head of Division: MUDr. Hana Klamová, CSc.
Hana.Klamova@uhkt.cz, +420 221 977 277
Deputy Head: MUDr. Jiří Schwarz, CSc.
Jiri.Schwarz@uhkt.cz, +420 221 977 277

The year 2020 in numbers

25,420 outpatients examined in total, **8,340** patients examined at the Day Hospital (so far the largest number in the history of the Institute), **474** hospitalizations, **74** allogeneic hematopoietic stem cell transplantations, 30 of which from related donors (13 from identical blood-related donors, 17 from haploidentical donors) and 44 from unrelated donors + **11** therapies with gene engineered autologous T-lymphocytes.

90 newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia, **12** with acute lymphoblastic leukemia, **43** with chronic myeloid leukemia and **48** with Ph-negative myeloproliferative diseases Also **31** patients were newly diagnosed as having primary MDS, 20 of which as having early forms of the disease and 11 patients as suffering from advanced forms of the disease, 71 new patients with diagnosed heterozygous form of beta thalassemia and 19 patients with heterozygous form of alpha thalassemia, 7 patients with heterozygous form of sickle cell anemia, as well as 4 patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

Over **30,670** blood count samples examined, **1,580** bone marrow smears examined, 608 cytochemical methods performed. **137,113** flow cytometry laboratory procedures carried out. **1,722** peripheral blood or bone marrow samples examined in the leukemia PCR laboratory, **94,533** coagulation screening examinations made and **43,524** special examinations performed at the Laboratory for Disorder in Hemostasis. More than **500** new admissions of patients with hemostasis disorders to the Thrombosis and Hemostasis Centre.

At the Clinical Division we diagnose and treat patients with neoplastic and non-cancerous diseases of the hematopoietic system, most commonly acute and chronic leukemias, myelodysplastic syndrome, myeloproliferative diseases and

stavu, se závažnými život ohrožujícími komplikacemi. V rámci transplantačního programu indikujeme a provádíme alogenní transplantace krvetvorných buněk od příbuzných a nepříbuzných dárců. Pokračovalo se také v nově zavedené technologii léčby nádorových onemocnění – terapii geneticky modifikovanými autologními T lymfocyty (CAR-T buňky). Na vývoj nových protokolů pro buněčnou imunoterapii navazuje také výzkum základních vlastností buněk, které kontrolují buněčnou expanzi, diferenciaci a aktivaci protinádorových funkcí. Vyvíjeny jsou také nové metody genové terapie založené na nevirových technologiích.

I přes trvající pandemii koronavirové choroby covid-19, která v roce 2021 v Česku vrcholila, počty vyšetření provedených v našich laboratořích neklesl, naopak výrazný nárůst byl zaznamenán například v počtu vyšetření trombofilních stavů. Stoupající trend měl také počet hospitalizací i ambulantně ošetřených pacientů. V léčbě pacientů má zcela zásadní roli týmový přístup, který je zajištěn úzkou spoluprací zkušených lékařů, zdravotních sester, ošetřovatelů a dalších specialistů, kterými jsou fyzioterapeut, nutriční terapeutka a klinický farmaceut. Součástí komplexně pojaté péče o nemocné je také práce multidisciplinárního podpůrného týmu. Díky tomuto konceptu můžeme léčit pacienty s těžkými hematologickými diagnózami v nejširším možném spektru (s jejich komplexním zajištěním).

Všechny diagnostické i léčebné postupy prováděné v ÚHKT splňují nejpřísnější světové standardy. ÚHKT je držitelem prestižní mezinárodní akreditace Joint Commission International, transplantační program je akreditován dle Joint Accreditation Committee International Society for Cellular Therapy Standards (JACKIE). Cílem těchto akreditací je podpora řízení kvality lékařské i laboratorní praxe a dosažení a udržení dlouhodobé kvality poskytované zdravotní péče v souladu s nejnovějšími vědeckými poznatky a léčebnými postupy.

ÚHKT spolupracujeme také s řadou významných hematologických pracovišť a organizací v Česku i v Evropě, kterými jsou například Česká leukemická skupina pro život, fungující v rámci České hematologické společnosti J. E.

congenital or acquired bleeding disorders. A new outpatient department for clinical genetics was also conceived. The Hematology Intensive Care Unit provides treatment for patients in extremely severe general condition, with serious life-threatening complications. As part of the transplantation program, we indicate and perform allogeneic hematopoietic cell transplants from related and unrelated donors. We also continued with a newly introduced technology for the treatment of neoplastic diseases - therapy with genetically modified autologous T lymphocytes (CAR-T cells). The development of new protocols for cellular immunotherapy has also been followed by research into the fundamental properties of cells that control cell expansion, differentiation and activation of anti-tumor functions. New gene therapy methods based on non-viral technologies are also being developed.

Despite the ongoing pandemic of the covid-19 coronavirus disease, which peaked in the Czech Republic in 2021, the number of examinations performed in our laboratories did not decrease; on the contrary, a significant increase was recorded, for example, in the number of examinations of thrombophilic conditions. The number of hospital admissions and outpatients also followed an upward trend. In the treatment of patients, a team approach plays a crucial role, which is ensured by a close cooperation of experienced physicians, nurses, nursing staff and other specialists, such as physiotherapists, nutritional therapists and clinical pharmacists. The work of a multidisciplinary support team is also part of the comprehensive care of patients. Thanks to this concept, we can then treat patients with severe hematological diagnoses in the widest possible spectrum of comprehensive care.

All diagnostic and therapeutic procedures carried out at IHBT meet the highest international standards. IHBT holds the prestigious Joint Commission International accreditation, and the transplantation program is accredited by the Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy Standards (JACKIE). The aim of these accreditations is to promote quality management of medical and laboratory practice and to achieve and maintain long-

Purkyně. Je také Centrem excellence pro diagnostiku a léčbu MDS v rámci MDS Foundation a členem EuorBlooNet při EU. Mezinárodní spolupráce a členství v European LeukemiaNet (ELN) zajišťuje spoluúčast také v řadě celoevropských i celosvětových projektů jak léčebných, tak výzkumných.

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

Lůžkové oddělení

Vedoucí: MUDr. Petr Soukup, MHA

Petr.Soukup@uhkt.cz, +420 221 977 298

Zástupce vedoucího: MUDr. Jan Válka, Ph.D

Jan.Valka@uhkt.cz, +420 221 977 298

Na jednadvaceti lůžkách Lůžkového oddělení (LO) ÚHKT bylo během roku 2021 hospitalizováno 340 nemocných. Po celý rok byla situace komplikovaná kvůli přetrvávající pandemii covidu-19 a s tím spojeným režimovým opatřením, proto byl počet hospitalizací mírně nižší než v minulých letech.

Početně nejzastoupenější skupinu pacientů v péči LO ÚHKT tvořili opět nemocní s akutní myeloidní (AML) a lymfoblastovou (ALL) leukemií. Počet diagnostikovaných a intenzivně léčených pacientů s AML dosáhl v roce 2021 počtu **39**. Míra dosažení kompletní hematologické remise po podání jednoho, respektive dvou cyklů indukční chemoterapie dosahovala téměř **85 %**. Více než **60 %** všech AML diagnostikovaných v roce 2021 bylo indikováno k

term quality of the health care provided in accordance with the latest scientific knowledge and therapeutic procedures.

IHBT also cooperates with a number of important hematological centres and organizations in the Czech Republic and Europe, such as the Czech Leukemia Group for Life, which operates within the Czech Hematological Society of J.E. Purkyně. It is also a Centre of Excellence for the diagnosis and treatment of MDS within the MDS Foundation and a member of the EuroBloodNet network. International collaboration and membership of the European LeukemiaNet (ELN) also ensures participation in a number of European and global therapeutic and research projects.

The Clinical Division is also significantly engaged in the undergraduate teaching of students at the Institute of Clinical and Experimental Hematology of the 1st Medical Faculty of Charles University in Prague. As part of postgraduate education of physicians and other university students, we organize pre-certification courses and long-term internships for physicians and other university students.

Inpatient Department

Head: MUDr. Petr Soukup, MHA

Petr.Soukup@uhkt.cz, +420 221 977 298

Deputy Head: MUDr. Jan Válka, Ph.D

Jan.Valka@uhkt.cz, +420 221 977 298

In the course of 2021, 340 patients were hospitalized in 21 beds of the IHBT Inpatient Department. Throughout the year, the situation was continued to be complicated by the persistent COVID 19 pandemic and the associated regime measures, therefore the number of hospital admissions was slightly lower than in previous years.

The most numerous group of patients in the care of the IHBT Inpatient Department again consisted of patients with acute myeloid (AML) and lymphoblastic (ALL) leukemia. The number of AML patients diagnosed and intensively treated reached **39** in 2021. The rate of achieving complete hematological remission after one or two cycles of induction chemotherapy was almost **85%**. More than **60%** of all AML

provedení transplantace kostní dřeně.

Počet ALL, diagnostikovaných a intenzivně léčených na LO dosáhl v tomto roce počtu 9. Míra dosažení kompletní remise po indukčních cyklech opakovaně přesahuje 90 %, k transplantaci buněk krvinek byla v daném roce indikována přibližně třetina nemocných s ALL diagnostikovaných v témže roce.

Počet intenzivně léčených nemocných s akutní promyelocytární (APL) leukémií v roce 2021 oproti minulému roku mírně klesl, léčbu podstoupilo 6 nemocných.

Diagnostika a terapie akutních leukémií na ÚHKT probíhá v co možná největší míře podle posledních mezinárodních protokolů včetně zařazení moderních léků ke standardně používaným režimům. U AML se jedná hlavně o Gentuzumab ozogamicin (Mylotarg) v kombinaci s indukcí 3 + 7 u pacientů s nízkým rizikem dle ELN 2017 kritérií a o Midostaurin (Rydapt) s režimem 3 + 7 u nemocných s FLT3/ITD(TKD) translokací. Cílem je individualizovat terapeutický přístup dle potřeby konkrétního pacienta.

Trvá snaha zařazovat pacienty do klinických studií a hodnocení firemních, ale stále častěji i akademických, což je patrné hlavně u ALL, kde se daří v různých studiích léčit přibližně 60 % nemocných.

Na LO léčíme rovněž nemocné s jinými závažnými hematologickými diagnózami a také komplikacemi souvisejícími s podanou cytostatickou léčbou, provedenou transplantací buněk krvinek nebo po léčbě CAR-T lymfocyty. Převážně se jedná o myelodysplastické syndromy vyžadující intenzivní léčbu, chronické myeloidní leukémie v pokročilé fázi nemoci, ostatní myeloproliferativní onemocnění (polycytemia vera, esenciální trombocytémie, primární myelofibrózy), chronické lymfoblastické leukémie, vrozené a získané poruchy krevní srážlivosti, ITP, TTP, těžké formy hemolytických anémií a aplastické anémie. Nemalou část hospitalizovaných pacientů tvoří nemocní s potřebou terapie relapsu základního onemocnění, a to jak maligního, tak nemaligního.

V roce 2021 se na LO nadále velmi úspěšně rozvíjí podpůrná

pacientů diagnostovaných v roce 2021 byli indikováni pro transplantaci kostní dřeně.

The number of patients with ALL, diagnosed and intensively treated at the Inpatient Department totalled 9. After induction cycles, the complete remission rate repeatedly exceeds 90%; approximately one third of ALL patients diagnosed in a given year are indicated for hematopoietic cell transplantation.

The number of intensively treated acute promyelocytic leukemia (APL) patients in 2021 decreased slightly from the previous year, with 6 patients receiving treatment.

Diagnostics and therapy of acute leukemias at IHBT is carried out as much as possible according to the latest international protocols, including the inclusion of modern drugs to the standard regimens. In case of AML, this mainly includes gentuzumab ozogamicin (mylotarg) in combination with 3+7 induction in patients with low risk according to ELN 2017 criteria and midostaurin (rydapt) with 3+7 regimen in patients with FLT3/ITD(TKD) translocation. The aim is to individualize the therapeutic approach according to the needs of the specific patient.

There is an ongoing effort to include patients in clinical studies and trials, both corporate and increasingly academic, which is particularly evident in ALL, where approximately 60% of patients with this diagnosis have been successfully treated in various studies.

The Inpatient Department also treats patients with other serious hematological diagnoses and complications related to cytostatic therapy, hematopoietic cell transplantation or CAR-T lymphocyte therapy. Mostly these are myelodysplastic syndromes requiring intensive treatment, chronic myeloid leukemias in advanced stages of the disease, other myeloproliferative diseases (polycytemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis), chronic lymphoblastic leukemias, congenital and acquired bleeding disorders, ITP, TTP, severe forms of hemolytic anemias, aplastic anemias. A significant part of hospitalized patients are patients with the need for therapy of relapse of

a paliativní péče, která je vedena členy multidisciplinárního specializovaného týmu ÚHKT ve spolupráci s kmenovými pracovníky lůžkového oddělení.

Transplantační jednotka

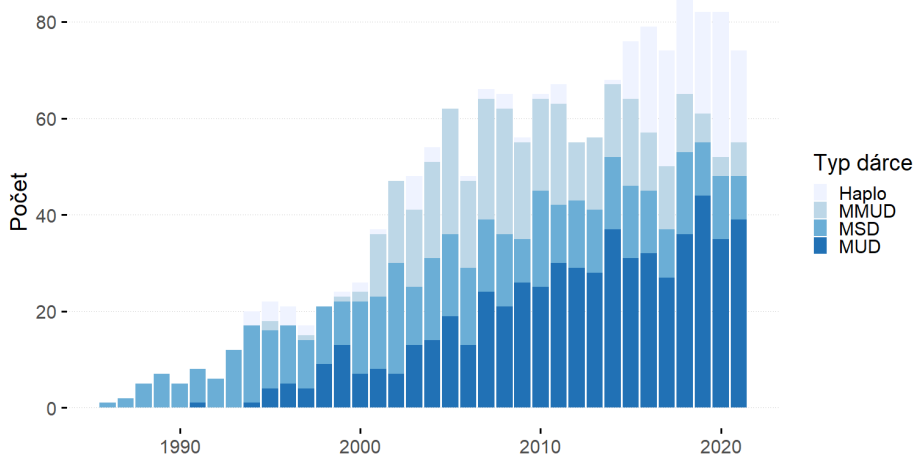
Vedoucí: MUDr. Jan Vydra, Ph.D.

Jan.Vydra@uhkt.cz, +420 774 687 724

Zástupkyně vedoucího: MUDr. Veronika Válková, CSc.

Veronika.Valkova@uhkt.cz, +420 221 977 319

Od roku 1986, kdy byl v ÚHKT zahájen transplantační program, provedeme na Transplantační jednotce (TJ) a Jednotce hematologické intenzivní péče (JIHEP) každoročně nejvíce alogenních transplantací krvinek v rámci Česka – celkem již 1 543. V roce 2021 jsme provedli celkem 74 těchto transplantací (oproti roku 2020 jde o pokles o 8 transplantací).



Obrázek 1 Počet alogenních transplantací krvinek a typ dárce – HLA shodný sourozenec (MSD), Haploidentický příbuzný (Haplo), Nepříbuzný zcela shodný (MUD), Nepříbuzný částečně shodný (MMUD)

Fig. 1 Number of allogeneic hematopoietic stem cell transplants and the donor type – HLA matched sibling donor (MSD), Haploidentical relative (Haplo), Matched unrelated donor (MUD), Mismatched unrelated donor (MMUD)

/labels in the chart, from left to right: Number, Type of donor/

the underlying disease, both malignant and non-malignant.

In 2021, supportive and palliative care continued to develop very successfully in the Inpatient Department and was led, by members of the IHBT multidisciplinary specialist team in collaboration with the Inpatient Department core staff members.

Transplant Unit

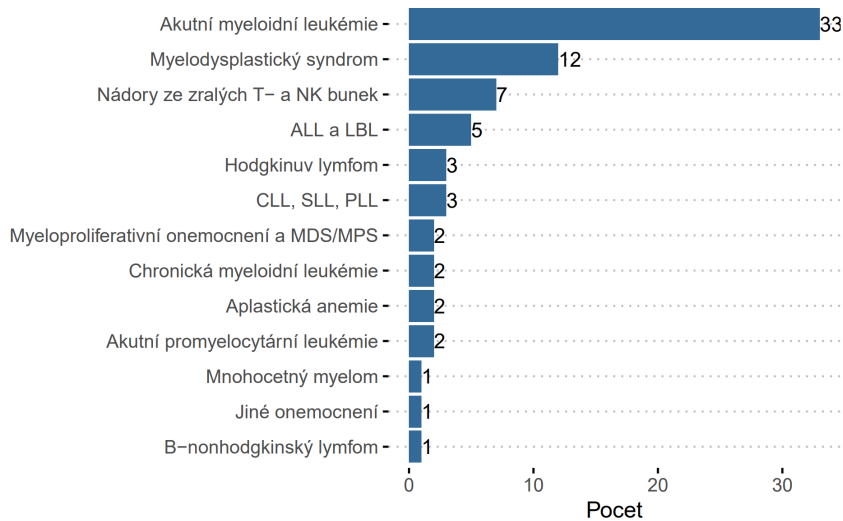
Head: MUDr. Jan Vydra, Ph.D.

Jan.Vydra@uhkt.cz; +420 774 687 724

Deputy Head: MUDr. Veronika Válková, CSc.

Veronika.Valkova@uhkt.cz, +420 221 977 319

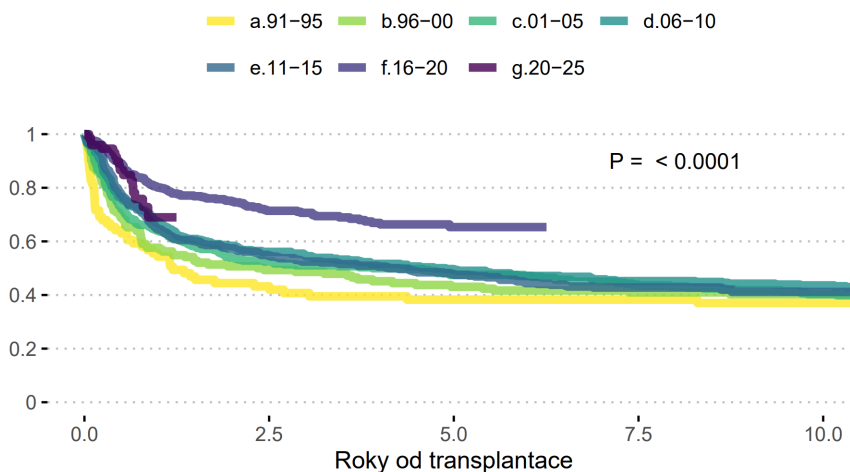
Since 1986, when the Transplant Program was initiated at IHBT, the Transplant Unit (Czech abbreviation TJ) and the Hematology Intensive Care Unit (JIHEP) have performed the largest number of allogeneic hematopoietic transplantations in the Czech Republic each year - a total of 1,543. In 2021, we performed a total of 74 such transplants (a decrease of 8 transplants compared to 2020).



Obrázek 2 Onemocnění, pro které byla provedena alogenní transplantace krvetvorby

Fig. 2 Diseases where allogeneic hematopoietic stem cell transplantation was performed

/Labels in the chart, top to bottom: Acute myeloid leukemia, Myelodysplastic syndrome, ALL and LBL, Myeloproliferative disease and MDS/MPS, Chronic myeloid leukemia, Neoplasms in mature T- and NK cells, Other diseases, Hodgkin lymphoma, B-non-Hodgkin lymphoma, Acute promyelocytic leukemia; bottom centre: Number/



Obrázek 3 Celkové přežití pacientů od transplantace podle období, ve kterém byla transplantace provedena

Fig. 3 Total survival rate of patients since transplantation as for the stage when transplantation was performed

/Text under the chart: Years since transplantation/

Nejčastější indikací alogenní transplantace krvetvorby byla akutní myeloidní leukemie, dále akutní lymfoblastová leukemie, myelodysplastické syndromy a další onemocnění.

Šance na dlouhodobé přežití a vyléčení pacientů po transplantaci se postupně zlepšuje díky pokrokům v podpůrné léčbě, léčbě potransplantačních relapsů a v léčbě reakce štěpu proti hostiteli. Rok 2021 byl poznamenán pandemií covidu-19. V tomto roce byl covid-19 druhou nejčastější příčinou úmrtí pacientů, kteří v minulosti podstoupili alogenní transplantaci krvetvorby po relapsu původního onemocnění.

Jednotka intenzivní hematologické péče

Vedoucí: MUDr. Jan Vydra, Ph.D.

Jan.Vydra@uhkt.cz, +420 774 687 724

Zástupkyně vedoucího: MUDr. Veronika Válková, CSc.

Veronika.Valkova@uhkt.cz, +420 221 977 319

Jednotka intenzivní péče ÚHKT se specializuje na poskytování komplexní intenzivní péče pacientům s hematologickými onemocněními. Spektrum pacientů hospitalizovaných na JIP zahrnuje pacienty po transplantaci krvetvorby, pacienty s komplikacemi chemoterapie hematoonkologických onemocnění, pacienty po léčbě CAR-T lymfocyty a pacienty s vážnými poruchami koagulace.

Na JIP disponujeme osmi plně monitorovanými lůžky, dvěma přístroji pro umělou plicní ventilaci a dvěma přístroji pro kontinuální hemodialýzu. V roce 2021 byla UPV prováděna u 18 pacientů, Hi-flow oxygenoterapie u 12 pacientů a kontinuální hemodiafiltrace u 12 pacientů.

Devatenáct pacientů bylo léčeno pomocí CAR-T lymfocytů – geneticky modifikovaných autologních lymfocytů exprimujících chimerický receptor proti antigenu CD19. Jde o nový, revoluční způsob imunoterapie některých typů akutní lymfoblastové leukemie a neHodgkinových lymfomů. Kromě komerčně vyráběných CAR-T přípravků probíhá na

The most frequent indication for allogeneic hematopoietic stem cell transplants was acute myeloid leukemia, followed by acute lymphoblastic leukemia, myelodysplastic syndromes and other diseases.

The chances of long-term survival and cure for patients after transplantation are gradually improving due to advances in supportive care, treatment of post-transplantation relapse and graft-versus-host reaction. The year 2021 was marked by the COVID-19 pandemic. In that year, COVID-19 was the second leading cause of death in patients who had previously undergone allogeneic hematopoietic transplantation after relapse of the original disease.

Transplant Unit

Head: MUDr. Jan Vydra, Ph.D.

Jan.Vydra@uhkt.cz; +420 774 687 724

Deputy Head: MUDr. Veronika Válková, CSc.

Veronika.Valkova@uhkt.cz, +420 221 977 319

The IHBT Intensive Care Unit specializes in providing complex intensive care for patients with hematological diseases. The spectrum of patients admitted to the ICU includes patients after hematopoietic transplantation, patients with chemotherapy complications of hemato-oncological diseases, patients after CAR-T lymphocyte therapy and patients with severe coagulation disorders.

We have eight fully monitored beds in the ICU, two artificial pulmonary ventilation machines and two continuous hemodialysis machines. In 2021, UPV was performed in 18 patients, Hi-flow oxygen therapy in 12 patients and continuous hemodiafiltration in 12 patients.

Nineteen patients were treated with CAR-T lymphocytes - genetically modified autologous lymphocytes expressing the chimeric antigen receptor CD19 - a revolutionary new immunotherapy for certain types of acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphomas. In addition to commercially produced CAR-T products, the Institute is

ÚHKT vývoj vlastního CAR-T přípravku, který byl v roce 2021 aplikován první pacientce v rámci klinického hodnocení fáze I.

Ambulance a Denní stacionář

Vedoucí: MUDr. Jacqueline Soukupová Maaloufová
Jacqueline.Maaloufova@uhkt.cz, +420 221 977 316

Zástupkyně vedoucí: MUDr. Marie Lauermannová
Marie.Lauermannova@uhkt.cz, +420 221 977 471

Ambulance je pro většinu pacientů místem prvního kontaktu. Sledujeme a léčíme zde však i nemocné, kteří již prošli lůžkovými částmi ÚHKT. Mnoho pacientů léčíme také v ambulantním režimu. Pracujeme celkem v **11** ordinacích. Počet ošetření byl i v období pandemie covid-19 stále vysoký (**25 420**). Provádíme superkonziliární vyšetření pacientů z jiných pracovišť, máme rovněž specializované ambulance. V **Denním stacionáři** podáváme především krevní přípravky, krevní deriváty, chemoterapii i biologickou léčbu. V roce 2021 jsme poskytli **8 340** ošetření, což je opět více než v loňském roce, a podali **3 226** terapeutických jednotek erytrocytových koncentrátů, **1 342** terapeutických jednotek destičkových přípravků a **267** jednotek čerstvě zmražené plazmy. V době pandemie covid-19 máme jasnou strategii vstupu do našeho zařízení. Ošetřujeme pacienty s lehkým průběhem infekce vyžadující speciální hematologickou péči, a to dle domluvy v uzavřeném boxu při dodržování všech hygienických předpisů.

Ambulantně jsme v roce 2021 provedli **1 115** sternálních punkcí a **206** trepanobiopsií. Diagnosticky se věnujeme celému spektru hematologických diagnóz, zvláště se zaměřujeme na diagnostiku a léčbu akutních leukemií a dalších onemocnění myeloidní řady s výhledem provedení alogenní transplantace kostní dřeně. Máme specializované ambulance, například ambulanci pro péči o dospělé pacienty s vrozenými deficitem koagulačních faktorů, ambulanci, kde jsou dispenzarizováni a léčeni pacienti se vzácnými onemocněními červené krevní řady, ambulanci pečující o pacienty transplantované, ambulanci se zaměřením na akutní myeloidní leukemii a chronickou myeloidní leukemii (CML), která v současné době pečuje o 442 nemocných.

developing its own CAR-T product, which was administered to the first patient in a phase I clinical trial in 2021.

Outpatient Department and Day Hospital

Head: MUDr. Jacqueline Soukupová Maaloufová
Jacqueline.Maaloufova@uhkt.cz, +420 221 977 316

Deputy Head: MUDr. Marie Lauermannová
Marie.Lauermannova@uhkt.cz, ++420 221 977 471

The **Outpatient Department** is the first contact point for most patients. However, we also monitor and treat patients who have already passed through inpatient parts of IHBT. We treat many patients in the outpatient regimen too. We work in a total of **11** consulting rooms. Despite the period of the Covid-19 pandemic, the number of examinations continued to be high (**25,420**); we perform superconsultation examination of patients from other establishment, and we also have specialized outpatient centres. In the **Day Hospital** we primarily administer blood products, blood derivatives, chemotherapy and biological treatment. In 2021 our Daily Hospital performed **8,340** treatments, which is more than the year before, and we administered **3,226** therapeutic units of erythrocyte concentrates, **1,342** therapeutic units of platelet products and **267** units of freshly frozen plasma. At the time of the Covid-19 pandemic we have been pursuing a clear strategy of access to our establishment. We attend to selected patients with a mild course of the disease requiring special hematological care, namely by appointment in a closed box while observing all sanitary regulations.

In 2021 we performed **1,115** sternal punctions and **206** trepanobiopsies on a day-case basis. We are engaged in diagnostics of a whole spectrum of hematological diagnoses, focusing especially on diagnostics and treatment of acute leukemias and other diseases of myeloid lineage with a prospect of performing allogeneic bone marrow transplantation. In this area we have specialized outpatient centres, e.g. the centre for the care of adult patients with congenital coagulation factor deficiencies, a centre where patients with rare red blood cell diseases are dispensed and treated, a centre caring for transplant patients, a centre

V roce 2021 je již pevně etablovaná péče o pacienty nevléčitelně nemocné. Pacientům je nabízena pomoc paliativního týmu.

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

Centrum pro trombózu a hemostázu

Vedoucí: MUDr. Viera Pohlreichová

Viera.Pohlreichova@uhkt.cz, +420 221 977 427

Zástupce vedoucí: MUDr. Jan Loužil

Jan.Louzil@uhkt.cz, +420 420 221 977 426

Centrum pro trombózu a hemostázu (CTH) je jedním ze tří center komplexní péče pro dospělé pacienty s vrozenými deficitem koagulačních faktorů v Česku. Jedná se zejména o pacienty s hemofilii A a B, kterých ÚHKT dispensarizuje přes 200. V ÚHKT je aktuálně léčeno 7 pacientů s hemofilii a inhibitorem faktoru. Dispensarizováni jsou také přenašečky hemofilie s fyziologickou i sníženou hladinou FVIII/FIX, nemocní s von Willebrandovou chorobou a s dalšími vzácnými deficitem koagulačních faktorů. Celkový počet pacientů s uvedenými diagnózami v současné době přesahuje 700 pacientů.

Roky 2020 a 2021 byly specifické vzhledem k pandemii SARS-Cov-2, kdy jsme našim pacientům nabídli pravidelné telefonické konzultace stavu včetně možnosti dovozu substituční terapie v době přísných epidemiologických opatření.

U výše uvedených diagnóz zajišťujeme profylaxi a léčbu v převážně většině rekombinantními koncentráty faktorů. Celkově je na dlouhodobé profylaktické léčbě přes 90 % těžkých a část středně těžkých pacientů s hemofilii A/B,

focusing on acute myeloid leukemia and chronic myeloid leukaemia (CML), which currently cares for 442 patients.

By 2021, care for terminally ill patients is firmly established. Patients are offered the support of a palliative care team.

Patients with myelodysplastic syndrome (MDS) receive lenalidomide, azacytidine, erythropoietin, chemotherapy or are enrolled in a transplantation program. Data related to MDS treatment are entered into the Czech MDS Group registry and the European MDS registry. As part of study protocols, we can offer patients treatment with new drugs (biological therapy, new tyrosine kinase inhibitors).

Center for Thrombosis and Hemostasis

Head: MUDr. Viera Pohlreichová

Viera.Pohlreichova@uhkt.cz, +420 221 977 427

Deputy Head: MUDr. Jan Loužil

Jan.Louzil@uhkt.cz, +420 420 221 977 426

Centre for Thrombosis and Hemostasis (CTH) is one of three comprehensive care centres for adult patients with congenital coagulation factor deficiencies in the Czech Republic. They are chiefly patients with hemophilia A and hemophilia B. over 200 of whom are dispensed by IHBT. Currently, 7 patients with hemophilia and factor inhibitor are being treated at IHBT. Hemophilia carriers with physiological and reduced FVIII/FIX levels, patients with von Willebrand's disease and other rare coagulation factor deficiencies are also dispensed. The total number of patients with these diagnoses currently exceeds 700.

The years 2020 and 2021 were specific due to the SARS-Cov-2 pandemic, when we offered our patients regular telephone status consultations, including the possibility of importing replacement therapy at a time of strict epidemiological measures.

For the above mentioned diagnoses, we provide prophylaxis and treatment in the majority of cases with recombinant factor concentrates. Overall, over 90% of severe and some moderate hemophilia A/B patients are on long-term

ostatní na terapii on demand. Několik pacientů je léčeno i nefaktorovou léčbou u hemofilie A.

Centrum zajišťuje vstupní rehabilitační vyšetření, na které v případě pacientova zájmu navazuje dlouhodobá rehabilitace pohybového aparátu pacientů s těžkými formami hemofilie. Pacienti mají v rámci ÚHKT možnost konzultace klinického psychologa. Poskytujeme též hematologické zajištění všech typů ortopedických, stomatologických, gynekologických a chirurgických včetně kardioinvasivních výkonů pro pacienty z celého Česka (graf).

U přenašeček hemofilie A/B zajišťujeme ve spolupráci s koagulační laboratoří ÚHKT prenatální diagnostiku krvácivé poruchy u plodu. U všech těhotných provádíme komplexní sledování pacientek v graviditě a peripartální péči.

CTH je také významným centrem pro diagnostiku a léčbu závažných získaných poruch hemostázy, především získaných inhibitorů koagulačních faktorů (přes 50 pacientů) či trombotické trombocytopenické purpury (aktuálně v dispenzarizaci 48 pacientů).

Věnujeme se i diagnostice a péči o pacienty s vrozenými a získanými trombofilními stavy s preferencí závažných typů (deficit AT III, PS, PC, dysfibrinogenémie, antifosfolipidový syndrom a lupus antikoagulans, homozygotní formy mutací FV Leiden a protrombin G20210A).

prophylactic therapy, the rest on on-demand therapy. Several patients are also treated with non-factor therapy for hemophilia A.

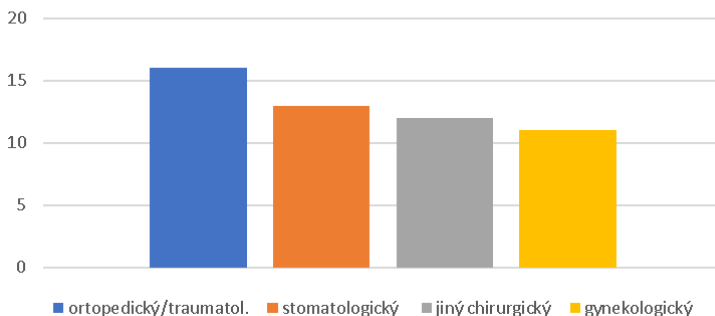
The centre provides initial rehabilitation examinations, which, if the patient is interested, are followed by long-term rehabilitation of the musculoskeletal system of patients with severe forms of hemophilia. Patients have the opportunity to consult a clinical psychologist within IHBT. We also provide hematological support for all types of orthopaedic, dental, gynaecological and surgical procedures, including cardio-invasive procedures for patients from all over the Czech Republic (See the chart).

In hemophilia A/B carriers, we provide prenatal diagnosis of bleeding disorders in the foetus in cooperation with the IHBT Coagulation Laboratory. In all pregnant women, we perform comprehensive monitoring of patients in pregnancy and peripartum care.

The CTH also is an important site for diagnostics and treatment of serious acquired disorders in hemostasis, chiefly acquired inhibitors of coagulation factors (over 50 patients) or thrombotic thrombocytopenic purpura (48 patients are currently followed up on a long-term basis).

We are also engaged in the diagnostics and care of patients with congenital and acquired thrombophilic conditions with a preference for severe types (AT III, PS, PC deficiency, dysfibrinogenemia, antiphospholipid syndrome and lupus anticoagulans, homozygous forms of FV Leiden and prothrombin G20210A mutations).

Operační výkony u pacientů s koagulopatií v roce 2021



Surgical procedures in patients with coagulopathy in 2021

Orthopaedic/traumatol. Stomatological
Other surgical Gynaecological

Centrum pro vzácné poruchy krve tvorby

Vedoucí: prof. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.

Jaroslav.Cermak@uhkt.cz, +420 221 977 257

Zástupce vedoucího: MUDr. Jan Válka

Jan.Valka@uhkt.cz, +420 221 977 365

Centrum pro vzácné choroby krve tvorby bylo vyhlášeno ve Věstníku MZD v roce 2014 a reakreditováno v roce 2019. Věnuje se komplexní péči zejména o nemocné s vzácnými vrozenými a získanými poruchami červené krevní řady, s myelodysplastickým syndromem (MDS) a paroxysmální noční hemoglobinurií (PNH). Současně je ÚHKT Centrem excelence pro diagnostiku a léčbu MDS v rámci MDS Foundation a členem EuroBloodNet při EU. Data týkající se vzácných chorob krve tvorby jsou zadávána do národních a mezinárodních registrů. V roce 2021 bylo v ÚHKT diagnostováno 31 nových nemocných s primárním MDS, z toho 20 s časnými formami choroby a 11 s pokročilou formou choroby s nadbytkem blastů, kromě toho byli dle původní FAB klasifikace dg. 4 nemocní s chronickou myelomonocytární leukémií (CMML) a 7 nemocných s dg. RAEB-T, dnes řazenou mezi akutní myeloidní leukémie (AML). Nemocní s časnými formami MDS byli většinou léčeni konzervativně, u 2 nemocných byl podán luspatercept (Reblozyl), nemocní s pokročilou formou MDS byli léčeni podáním hypometylačních látek (Vidaza v monoterapii či v kombinaci v rámci studií), 5 nemocných bylo transplantováno. V ÚHKT je aktuálně sledováno 47 nemocných s dg. paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH), v roce 2021 byli diagnostováni 4 noví nemocní s PNH, 13 nemocných se závažným průběhem choroby je léčeno dlouhodobým podáváním eculizumabu, 3 nemocní jsou léčeni ravulizumabem, 2 nemocní jsou léčeni ve studii podáváním alternativních inhibitorů komplementu, 1 nemocný s hypoplastickou formou PNH byl v roce 2021 transplantován.

V současné době participuje Centrum pro vzácné choroby krve tvorby na třech studiích léčby PNH perorálními či s. c. inhibitory komplementu na třech studiích léčby novými látkami u MDS a na jedné studii léčby autoimunní hemolytické anémie fosfamatinihem. Diagnostika vzácných vrozených onemocnění krve tvorby je uvedena v kapitole Laboratoř diagnostiky anemií.

Center for Rare Hematopoietic Diseases

Head: prof. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.

Jaroslav.Cermak@uhkt.cz, +420 221 977 257

Deputy Head: MUDr. Jan Válka

Jan.Valka@uhkt.cz, +420 221 977 365

The Centre for Rare Hematopoietic Diseases was announced in the Bulletin of the Ministry of Health in 2014 and reaccredited in 2019, and is engaged in comprehensive care of patients with rare congenital and acquired red blood cell disorders, myelodysplastic syndrome (MDS) and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). At the same time, IHBT is a Centre of Excellence for diagnostics and Treatment of MDS in the framework of the MDS Foundation and a member of the ERN EuroBloodNet Collaborative Platform. Data on rare hematopoietic diseases are entered into national and international registries. In 2021, 31 new patients with primary MDS were diagnosed at IHBT, of which 20 with early forms of the disease and 11 with advanced forms of the disease with excess blasts, in addition to 4 patients with chronic myelomonocytic leukemia (CMML) according to the original FAB classification and 7 patients with dg. RAEB-T, nowadays classified as acute myeloid leukemia (AML). Patients with early forms of MDS were mostly treated conservatively, 2 patients were treated with luspatercept (Reblozyl), patients with advanced MDS were treated with hypomethylating agents (Vidaza in monotherapy or in combination within studies), 5 patients were transplanted. Currently, 47 patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) are being monitored at IHBT, 4 new patients with PNH were diagnosed in 2021, 13 patients with severe disease are being treated with long-term administration of eculizumab, 3 patients are being treated with ravulizumab, 2 patients are being treated in a study of alternative complement inhibitors, and 1 patient with hypoplastic PNH was transplanted in 2021.

At present, the Centre for Rare Blood Disorders takes part in 3 trials of treatment of PNH with oral or s.c. complement inhibitors, 3 trials of treatment with novel agents in MDS, and 1 trial of treatment of autoimmune hemolytic anemia with fosfamatinihem. The diagnosis of rare congenital hematopoietic diseases is presented in the chapter Laboratory of Anemia Diagnostics.

Laboratoř diagnostiky anémií

Vedoucí: prof. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.

Jaroslav.Cermak@uhkt.cz, +420 221 977 257

Zástupce vedoucího: MUDr. Dana Mikulenková
Dana.Mikulenkova@uhkt.cz, +420 221 977 283

Laboratoř diagnostiky anémií se věnuje diagnostice vrozených anémií a některých získaných poruch červené krevní řady. V roce 2021 bylo diagnostikováno 71 nových nemocných s dg. heterozygotní formou beta thalasemie (z toho u 57 nemocných byla dg. ověřena molekulárně genetickým vyšetřením) a 19 nemocných s heterozygotní formou alfa thalasemie (u všech ověřeno molekulárně geneticky), 2 nemocní s deficitem glukoso-6-fosfát dehydrogenázy, 7 nemocných s heterozygotní formou srpkovité anémie. U 2 nemocných byla nalezena dědičná xerocytóza. Pomocí kapilární elektroforézy bylo vysloveno podezření na další formy vzácných hemoglobinopatií u 24 nemocných a choroba byla potvrzena molekulárně genetickou analýzou (3x HbC, 3x HbD, 11x HbE, 1x kombinace β thalasemie + HbE, 1x kombinace Hb Lepore + Hb Boston Washington, 4x Hb Saskatoon, 1x Hb Hoshida). Celkové množství vyšetření vzácných onemocnění krve tvorby v roce 2021 činilo 1965 vyšetření.

Při laboratoři je aktuálně budován registr vzácných anémií ve spolupráci s FN Motol a FN Olomouc, v současné době je v ÚHKT a FN Motol sledováno 198 nemocných s těmito chorobami.

Oddělení imunoterapie

Vedoucí: MUDr. Petr Lesný, Ph.D.

Petr.Lesny@uhkt.cz, +420 221 977 327

Zástupce vedoucího: Mgr. Ludovít Bielik
Ludovit.Bielik@uhkt.cz, +420 221 977 629

Oddělení imunoterapie je od roku 2017 schváleným výrobním místem pro léčivé přípravky moderní terapie. V průběhu roku 2021 byl úspěšně završen proces schvalování prvního klinického hodnocení léčivého přípravku genové terapie vytvořeného v ÚHKT: „Klinické hodnocení bezpečnosti a účinnosti autologních CART19

Laboratory of Anemia Diagnostics

Head: prof. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.

Jaroslav.Cermak@uhkt.cz, +420 221 977 257

Deputy Head: MUDr. Dana Mikulenková
Dana.Mikulenkova@uhkt.cz, +420 221 977 283

The Laboratory of Anemia Diagnostics provides diagnoses of congenital anemias and some acquired red blood cell disorders. In 2021, 71 new patients were diagnosed with heterozygous beta thalassemia (57 of whom were verified by molecular genetic testing) and 19 patients with heterozygous alpha thalassemia (all verified by molecular genetic testing), 2 patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, and 7 patients with heterozygous sickle cell anemia. Hereditary xerocytosis was found in 2 patients. By capillary electrophoresis, other forms of rare hemoglobinopathies were suspected in 24 patients and the disease was confirmed by molecular genetic analysis (3 x HbC, 3 x HbD, 11 x HbE, 1 x combination of β thalassemia + HbE, 1 x combination of Hb Lepore + Hb Boston Washington, 4 x Hb Saskatoon, 1 x Hb Hoshida). The total number of rare hematopoietic disease screenings in 2021 was 1,965.

At the same time, a registry of rare anemias has been built at the laboratory in cooperation with the FN Motol and FN Olomouc. Currently 198 patients with these diagnoses are monitored at IHBT and the FN Motol.

Department of Immunotherapy

Head: MUDr. Petr Lesný, Ph.D.

Petr.Lesny@uhkt.cz, +420 221 977 327

Deputy Head: Mgr. Ludovít Bielik
Ludovit.Bielik@uhkt.cz, +420 221 977 629

Since 2017, the Department of Immunotherapy is an approved manufacturing site for advanced therapy medicines. During 2021, the approval process for the first clinical trial of a gene therapy drug developed at IHBT was successfully completed: "Clinical trial of the safety and efficacy of autologous CART19 lymphocytes in patients with relapsed or refractory

lymfocytů u pacientů s relabovanou nebo refrakterní akutní B-lymfoblastovou leukémií (B-ALL) nebo s relabovaným či refrakterním B-buněčným non-Hodgkinským lymfomem (BNHL). Otevřená studie fáze I se zvyšující se dávkou.“ Po schválení této studie převzalo Oddělení imunoterapie povinnosti zadavatele klinického hodnocení, iniciovalo studii a úspěšně podalo vyrobený léčivý přípravek prvnímu subjektu klinického hodnocení. Postup podávání léčivých přípravků moderní terapie transplantovaným pacientům byl harmonizován s akreditovanými standardy JACIE. Probíhala validace výroby nového léčivého přípravku moderní terapie založeného na kryoprezervovaných in vitro expandovaných haploidentických NK (natural killer) buňkách a opakované konzultace s regulačním orgánem k léčivému přípravku genové terapie založeného na buňkách s chimerickými antigenními receptory pro CD123 pro léčbu AML.

V roce 2021 pokračoval výzkum a vývoj původních imunoterapeutických léčivých přípravků pod vedením Imunoterapeutické skupiny, která je složena z vědců pracujících v základním a aplikovaném výzkumu, odborníků na translační výzkum a klinických lékařů. Imunoterapeutická skupina, která byla založena v roce 2015, se i v roce 2021 pravidelně setkávala a koordinovala návrh nových léčivých přípravků moderní a genové terapie od fáze aplikovaného výzkumu až do podání klinických hodnocení.

Oddělení imunoterapie v roce 2021 úspěšně absolvovalo pravidelnou inspekci Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL).

Oddělení výzkumu genové imunoterapie

Vedoucí: MUDr. Pavel Otáhal, Ph.D.

Pavel.Otahal@uhkt.cz, +420 221 977 222

Zástupkyně vedoucího: RNDr. Martina Petráčková, Ph.D.

Martina.Petrackova@uhkt.cz, +420 221 977 222

Oddělení výzkumu genové imunoterapie

Hlavním zaměřením oddělení je vývoj nových léčebných přípravků založených na geneticky modifikovaných T-lymfocytech, jako jsou lymfocyty upravené pomocí chimerických antigenních receptorů (CAR-T) a transgenních

B-lymphoblastic acute leukemia (B-ALL) or relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma (BNHL). An open-label Phase I trial with increasing dose.” Following the approval of this trial, the Department of Immunotherapy assumed the responsibilities of the sponsor of the clinical trial, initiated the study and successfully administered the manufactured drug product to the first clinical trial subject. The procedure for administering advanced therapy drugs to transplant patients was harmonized with JACIE accredited standards. Validation of the production of a new advanced therapy medicinal product based on cryopreserved in vitro expanded haploidentical NK (natural killer) cells and repeated consultations with the regulatory authority on a gene therapy medicinal product based on cells with chimeric antigen receptors for CD123 for the treatment of AML.

Research and development of original immunotherapy drugs continued in 2021 under the leadership of the Immunotherapy Group, which is composed of scientists working in basic and applied research, translational research experts and clinicians. The Immunotherapy Group, which was established in 2015, continued to meet regularly in 2021 to coordinate the design of new advanced and gene therapy medicines from the applied research phase through to the submission of clinical trials.

The Department of Immunotherapy successfully passed the regular inspection carried out by the State Institute for Drug Control (SÚKL) in 2021.

Department of Gene Immunotherapy Research

Head: MUDr. Pavel Otáhal, Ph.D.

Pavel.Otahal@uhkt.cz, +420 221 977 222

Deputy Head: RNDr. Martina Petráčková, Ph.D.

Martina.Petrackova@uhkt.cz, +420 221 977 222

Department of Gene Immunotherapy Research

The main focus of the department is the development of novel therapeutic products based on genetically modified T-lymphocytes, such as chimeric antigen receptor-edited lymphocytes (CAR-T) and transgenic T-cell receptors (TCR-T).

T-buněčných receptorů (TCR-T). Dále se věnujeme vývoji nových metod genové terapie založené na nevirových technologiích využívajících transpozon piggyBac. Oddělení se také přímo podílí na výrobě autologních CD19 specifických CAR-T lymfocytů, které jsou v současnosti testovány v klinické studii u pacientů s B-buněčnými malignitami, a provádí imunomonitoring pomocí průtokové cytometrie u pacientů léčených komerčními CAR-T přípravky.

CAR-T a TCR-T lymfocyty

Léčba pomocí geneticky modifikovaných autologních T-lymfocytů patří mezi nejmodernější způsoby léčby závažných nádorových onemocnění. Vývoj těchto typů léčivých přípravků je obecně jedním z hlavních směrů hematologického výzkumu ve světě. Ačkoliv se jedná o velmi složité a nákladné léčebné postupy, nejnovější výsledky klinických studií ukazují, že těmito postupy lze vyléčit i refrakterní rakovinná onemocnění včetně leukémií a lymfomů. Pro léčbu akutní myeloidní leukemie vyvíjíme dva typy přípravků: první jsou CAR-T lymfocyty specifické na povrchový antigen CD123 (CD123 CAR-T), druhý přípravek jsou TCR-T lymfocyty specifické na nádorový antigen WT1 (WT1 TCR-T). Oba tyto přípravky mají své výhody a nevýhody: CD123 CAR-T lze použít univerzálně pro každého pacienta, ale současně mají riziko závažného poškození krvetvorby v důsledku cytotoxicity i vůči zdravým hematopoetickým buňkám. Oproti tomu WT1 TCR-T mají minimální riziko poškození zdravé krvetvorby, ale jsou pravděpodobně méně účinnější a lze je použít pouze u pacientů, kteří mají jeden specifický typ HLA – alelu A2. V současnosti probíhají komplexní činnosti včetně konzultací na SÚKL, jejichž cílem je dosáhnout schválení GMP výroby obou typů přípravků.

Nové nevirové postupy pro výrobu geneticky modifikovaných autologních T-lymfocytů

Postupy genového inženýrství jsou obecně v naprosté většině založeny na použití rekombinantních virů, jako jsou lentiviry a retroviry. Tyto virové technologie jsou extrémně náročné jak finančně, tak časově a přístrojově. Pro jejich použití pro výrobu léčivých přípravků je nezbytný vysoce zabezpečený BSL2 typ výrobní facility, současně nelze tyto virové vektory

We are also developing novel gene therapy methods based on non-viral technologies using the piggyBac transposon. The department is also directly involved in the production of autologous CD19-specific CAR-T lymphocytes, which are currently being tested in a clinical trial in patients with B-cell malignancies, and performs immunomonitoring by flow cytometry in patients treated with commercial CAR-T products.

CAR-T and TCR-T lymphocytes

Treatment with genetically modified autologous T lymphocytes is one of the most advanced treatments for serious neoplastic diseases. The development of these types of drugs is generally one of the main directions of hematology research in the world. Although these are very complex and expensive treatments, recent clinical studies have shown that they can cure refractory cancers including leukemias and lymphomas. For the treatment of acute myeloid leukemia, we are developing two types of products: the first is CAR-T lymphocytes specific to the CD123 surface antigen (CD123 CAR-T), the second is TCR-T lymphocytes specific to the WT1 tumor antigen (WT1 TCR-T). Both of these products have their advantages and disadvantages: CD123 CAR-T can be used universally for every patient, but at the same time they have the risk of severe hematopoietic damage due to cytotoxicity even against healthy hematopoietic cells. In contrast, WT1 TCR-Ts have a minimal risk of harming healthy hematopoiesis, but are probably less effective and can only be used in patients who have one specific HLA type - the A2 allele. Comprehensive activities, including consultations at SÚKL, are currently underway to achieve GMP approval for the manufacture of both types of products.

New non-viral procedures for the production of genetically modified autologous T-lymphocytes

In general, genetic engineering procedures are overwhelmingly based on the use of recombinant viruses such as lentiviruses and retroviruses. These viral technologies are extremely costly, time-consuming and instrument demanding. A highly secure BSL2 type manufacturing facility is required for their use in the production of pharmaceuticals, while at the same time these viral vectors cannot be easily

snadno získat. Komerční příprava certifikovaných virových vektorů trvá třeba i několik let, neboť veškeré volné výrobní kapacity ve světě jsou naplněny na několik let dopředu. Jako alternativu jsme vyvinuli neviróvé postupy, které používají in vitro synteticky (enzymaticky) připravené sekvence DNA a mRNA. Výroba pomocí synteticky připravených DNA sekvencí umožňuje realizovat projekty v řádů několika měsíců a s několikanásobně nižšími náklady než v případě použití virových vektorů. Tento postup se v současnosti používá pro výrobu CD123 CAR-T buněk.

GMP výroba léčivých přípravků

Pro výrobu léčivých přípravků je nezbytné provádění kontrolních testů kvality. V souvislosti s probíhajícím klinickým hodnocením CD19 CAR-T lymfocytů provádí oddělení funkční testy vyrobených buněk v certifikovaném režimu, kterými se měří jejich cytotoxická aktivita, a pomocí tohoto parametru se tak hodnotí jejich biologická aktivita.

Imunomonitoring pacientů po léčbě CAR-T přípravky

Provádíme analýzu pacientů léčených komerčními CAR-T přípravky pomocí průtokové cytometrie, kde se sleduje expanze aplikovaných buněk a jejich imunofenotyp. Pacienti, kteří dobře odpoví na léčbu, mají obvykle detekovatelnou expanzi CAR-T buněk v krvi a tato analýza může mít význam pro identifikaci jedinců, kterým hrozí další relaps onemocnění.

Grantové projekty

NU22-05-00374 – Geneticky upravené cytotoxické T-lymfocyty pro léčbu akutní myeloidní leukemie. 2022–2025.

NV19-08-00147 – Pre-klinická validace cGMP produkce CAR T-lymfocytů pro léčbu solidních tumorů (spoluřešitelský s FNUSA Brno). 2019–2022.

Schéma postupu neviróvé výroby CD123 CAR-T buněk

Kaštánková et al, Molecular Therapy: Methods & Clinical Development Vol. 23 December 2021.

obtained. Commercial preparation of certified viral vectors can take several years, as all available production capacity in the world is filled several years in advance. As an alternative, we have developed non-viral processes that use in vitro synthetically (enzymatically) prepared DNA and mRNA sequences. Production using synthetically prepared DNA sequences allows projects to be completed in the order of months and at several times lower cost than using viral vectors. This process is currently used for the production of CD123 CAR-T cells.

GMP manufacturing of medicinal products

Quality control tests are essential for the manufacture of medicinal products. In the context of the ongoing clinical trial of CD19 CAR-T lymphocytes, the department performs functional tests of the produced cells in a certified mode, which measure their cytotoxic activity and thus evaluate their biological activity using this parameter.

Immunomonitoring of patients after CAR-T treatment

We analyze patients treated with commercial CAR-T products using flow cytometry to monitor the expansion of injected cells and their immunophenotype. Patients who respond well to treatment typically have detectable CAR-T cell expansion in the blood, and this analysis may be important in identifying individuals at risk of further disease relapse.

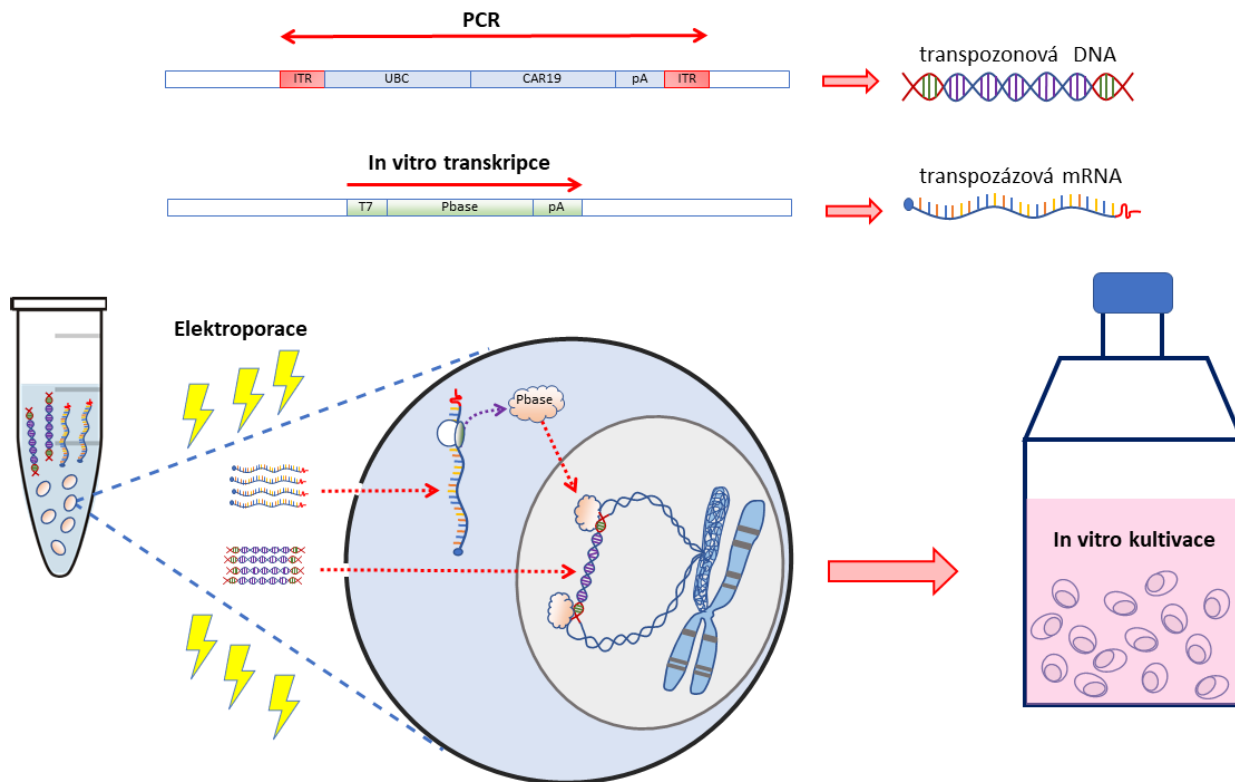
Grant projects

NU22-05-00374 Gene engineered killer T cells for the therapy of acute myeloid leukemia 2022 – 2025

NV19-08-00147 Pre-clinical validation of cGMP production of CAR T-cells for solid tumors therapy (jointly with FNUSA Brno) 2019 – 2022

Scheme of the process of non-viral production of CD123 CAR-T cells

Kaštánková et al, Molecular Therapy: Methods & Clinical Development Vol. 23 December 2021.



in vitro transkripce – in vitro transcription, elektroporace – electroporation, tranpozonová DNA – transposon DNA, tranpozázová mRNA – transposase mRNA, in vitro kultivace – in vitro cultivation

Oddělení výzkumu moderní imunoterapie

Vedoucí: Mgr. Jan Frič, Ph.D.

Jan.Fric@uhkt.cz, +420 221 977 648

Zástupkyně vedoucího: Ing. Tereza Fiedlerová, Ph.D.

Tereza.Fiedlerova@uhkt.cz, +420 221 977 648

Hlavním cílem výzkumu oddělení je vývoj nových léčivých přípravků aktivní buněčné imunoterapie za účelem zlepšení léčby hemato-onkologických onemocnění. Zaměřujeme se na využití buněk s přirozenou cytotoxickou aktivitou proti nádorovým buňkám, především NK buněk, gamma-delta T-lymfocytů, NK-T buněk nebo cytokiny indukovaných

Department of Modern Immunotherapy Research

Head: Mgr. Jan Frič, Ph.D.

Jan.Fric@uhkt.cz, +420 221 977 648

Deputy Head: Ing. Tereza Fiedlerová, Ph.D.

Tereza.Fiedlerova@uhkt.cz, +420 221 977 648

The main goal of the department's research is the development of new active cellular immunotherapy drugs to improve the treatment of hemato-oncological diseases. We focus on the use of cells with natural cytotoxic activity against cancer cells, especially NK cells, gamma-delta T cells, NK-T cells or cytokine-induced cytotoxic cells. The

cytotoxických buněk. Na vývoj nových protokolů pro buněčnou imunoterapii úzce navazuje výzkum základních vlastností buněk, které kontrolují buněčnou expanzi, diferenciaci a aktivaci protinádorových funkcí. Současně se v rámci našeho výzkumu snažíme získat nové informace o molekulární kontrole vývoje cytotoxických vlastností buněk, jejich heterogenitě a především možnostech manipulace fenotypu využitelných při buněčné imunoterapii. Pro identifikaci nejvhodnějších kohort pacientů pro zařazení do klinických hodnocení úzce spolupracujeme s pracovní skupinou pro akutní myeloidní leukemii a také s imunoterapeutickou skupinou.

Hlavní oblasti výzkumu

Heterogenita populací a funkčních vlastností cytotoxických buněk

In vitro expanze cytotoxických buněk pomocí cytokinů, jejich další stimulace a následný adoptivní transfer pacientům jsou jedním z nástrojů buněčné imunoterapie hemato-onkologických malignit. Vznik cytotoxických vlastností a účinná expanze buněk jsou zásadní nutností vývoje optimálního protokolu pro přípravu léčivého přípravku. Současně se snažíme identifikovat subpopulace nejlépe proliferujících buněk a zlepšit možnosti identifikace nejúčinnějších cytotoxických buněk a jejich heterogenity. Tyto výsledky budou použity pro vývoj nových protokolů a pomohou s identifikací vhodných dárců pro expanzi buněk.

Imunometabolismus cytotoxických buněk

Intenzivní kultivace a expanze buněk v podmínkách tkáňové kultury je nezbytná k dosažení cílového množství buněk v léčivém přípravku. Tyto buňky jsou kultivovány v optimálním prostředí v nadbytku živin a růstových faktorů. Cílem je popsat, jak budou buňky léčivého přípravku reagovat na „nové“ prostředí krevního oběhu po adoptivním transferu pacientovi. Při adoptivním transferu do krevního oběhu pacientů se pro buňky významně změní podmínky vnějšího prostředí a současně jsou transferované buňky vystaveny některým látkám (metabolitům, prozánětlivým cytokinům), které mohou snížit jejich cytotoxické vlastnosti. Hlavním

development of new protocols for cellular immunotherapy is closely linked to research on the fundamental properties of cells that control cell expansion, differentiation and activation of anti-tumor functions. At the same time, our research seeks to obtain new information on the molecular control of the development of cytotoxic cell properties, their heterogeneity and, above all, the possibilities of phenotype manipulation useful in cellular immunotherapy. To identify the most appropriate patient cohorts for inclusion in clinical trials, we are working closely with the Acute Myeloid Leukemia Working Group and also with the Immunotherapy Group.

Main research areas

Heterogeneity of populations and functional properties of cytotoxic cells

In vitro expansion of cytotoxic cells by cytokines, their further stimulation and subsequent adoptive transfer to patients are one of the tools of cellular immunotherapy of hemato-oncological malignancies. The emergence of cytotoxic properties and efficient cell expansion are a fundamental necessity for the development of an optimal drug development protocol. At the same time, we aim to identify subpopulations of the best proliferating cells and improve the ability to identify the most effective cytotoxic cells, and their heterogeneity. These results will be used to develop new protocols and help identify suitable donors for cell expansion.

Immunometabolism of cytotoxic cells

Intensive cultivation and expansion of cells in conditions of tissue culture is essential for reaching the target quantity of cells in a medicinal product. These cells are cultivated in an optimal milieu with an excess of nutrients and growth factors. The target is to describe the response of the cells of a medicinal product to the new milieu after the adoptive transfer. During the adoptive transfer into patients' bloodstream a major change occurs in the conditions of external environment and, at the same time, transferred cells are exposed to certain substances (metabolites, proinflammatory cytokines) that can reduce cytotoxic

cílem je pochopit molekulární procesy, které řídí cytotoxicitu buněk po adoptivním transferu léčivého přípravku pacientovi, a tyto znalosti využít ke zlepšení a prodloužení cytotoxické funkce buněk při buněčné imunoterapii hemato-onkologických onemocnění.

Vývoj nových modelů pro testování buněčné cytotoxicity

Výzkum imunoterapie zaměřené na eliminaci buněk akutní myeloidní leukemie se potýká s nedostatkem vhodných modelů. Preklinické myší modely ani in vitro aplikace s použitím buněčných linií nebo primárních AML buněk nejsou pro predikci terapeutického účinku cytokiny indukovaných cytotoxických buněk dostatečné. Proto jsme vyvinuli nové experimentální preklinické modely, které využívají moderních metod 3D kultur a umí například mimikovat mikroprostředí kostní dřeně. Cílem je testovat cytotoxicitu buněk v komplexnějších podmínkách v současnosti již používaných při testování chemoterapeutických léčiv.

Spolupráce

- Ústav imunologie a mikrobiologie, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
- Ústav patofyziologie, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova
- Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova
- Mezinárodní centrum klinického výzkumu, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně
- Department of Experimental Medicine, Pathology section, University of Perugia, Perugia, Italy
- Diamantina Institute, The University of Queensland

Další osobní informace

Viz <https://publons.com/researcher/2337561/jan-fric/>

properties of transferred cells. The main goal is to understand molecular processes controlling cytotoxicity of cells after the adoptive transfer of a medicinal product to a patient, and to use this knowledge for improving and prolonging the cytotoxic functions of cells in cell immunotherapy of hemato-oncological diseases.

Development of new models for cell cytotoxicity testing

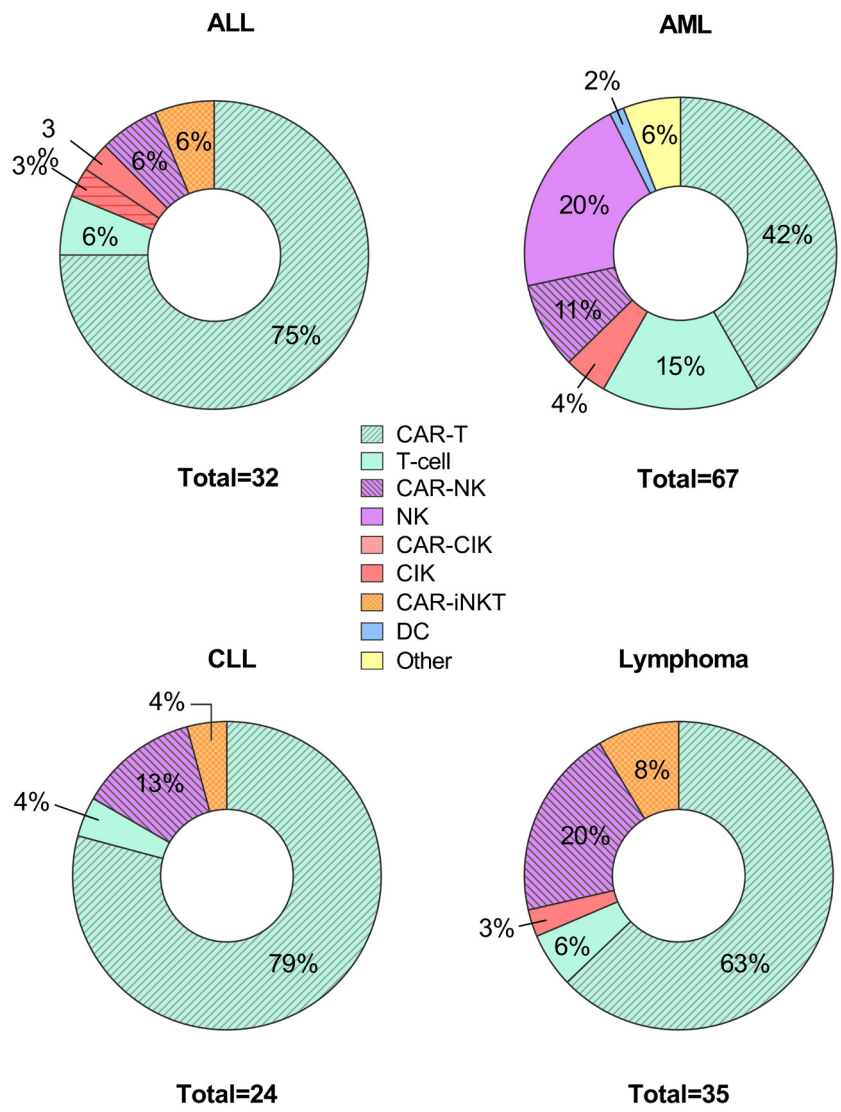
The research of immunotherapy aimed to eliminate acute myeloid leukemia is confronted with a lack of suitable models. Neither preclinical mouse models nor in vitro applications with the use of cell lines or primary AML cells are sufficient for predicting the therapeutic effect of cytokine-induced killer cells. The goal of this project is to develop new experimental models that will facilitate a better survival of primary AML cells with the use of modern methods of 3D cultures, and that can, for instance, mimic the micro-environment of bone marrow. The aim is to test the cytotoxicity of cells in more complex conditions as currently already used in testing of chemotherapeutic medicines.

Cooperation

- Institute of Immunology and Microbiology, 1st Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital (VFN) in Prague
- Institute of Pathophysiology, 1st Faculty of Medicine Charles University
- Faculty of Natural Sciences, Charles University
- International Center of Clinical Research, St. Anne's University Hospital in Brno
- Department of Experimental Medicine, Pathology Section, University of Perugia, Perugia, Italy
- Diamantina Institute, The University of Queensland

Further personal information

<https://publons.com/researcher/2337561/jan-fric/>



Obrázek 1: Běžící klinické studie (od roku 2020) využívající adoptivní transfer imunitních buněk pro léčbu hematologických malignit. Zdroj: <http://clinicaltrials.gov>

Figure 1: Ongoing clinical trials (since 2020) using adoptive transfer of immune cells for the treatment of hematological malignancies. Source: <http://clinicaltrials.gov>

Oddělení klinické farmacie

vedoucí: Mgr. Jana Vedrová

Jana.Vedrova@uhkt.cz, +420 221 977 324

V rámci zvyšování bezpečnosti terapie zajišťuje Oddělení klinické farmacie (OKF) již sedmým rokem poskytování systematické i konziliární klinickofarmaceutické péče jednotlivým oddělením ÚHKT. Vychází nejenom z potřeb nemocnice, ale také z bezpečnostních akreditačních standardů JCI, JACIE a SAK s jasným cílem zajistit účinnou a přitom bezpečnou a účelnou farmakoterapii.

Základní činností OKF je proaktivní přístup k posouzení medikací všech hospitalizovaných pacientů. Optimalizace farmakoterapie začíná vstupním zhodnocením lékové anamnézy při příjmu pacienta, kdy se medikace posuzuje z hlediska indikací, kontraindikací, duplicit a významnosti interakčního potenciálu s cílem předcházet lékovým problémům, případně je včas odhalit a řešit. Pacienti jsou následně sledováni po celou dobu hospitalizace.

Na základě vstupní a průběžné kontroly jsou řešeny farmakoterapeutické komplikace, lékové interakce mezi jednotlivými léčivými, spojitost výskytu vedlejších nežádoucích účinků s podanou léčbou či úprava dávkování léčiv s ohledem na pacientův zdravotní stav, věk a souběžně podávané léčivé přípravky. V případě potřeby je vydáno doporučení k přehodnocení medikace pro ambulantní specialisty s ohledem na medikaci spojenou s léčbou v ÚHKT.

Za rok 2021 bylo provedeno 420 vstupních zhodnocení, dále více než 300 opakovaných kontrol, přičemž u více než třetiny z nich došlo na základě intervence klinického farmaceuta k úpravě medikace během hospitalizace. Jednalo se zejména o změny v dávkování léčiv na základě klinicky významných lékových interakcí, řešení závažných nežádoucích účinků, kontraindikací, zbytnosti léčiv a dalších případů.

V rámci koronavirové pandemie spolupracovalo OKF na tvorbě vnitřních doporučení pro terapii onemocnění covid-19, a to zejména v oblasti použití experimentálních a neregistrovaných léčiv v rámci ÚHKT.

Department of Clinical Pharmacy

Head: Mgr. Jana Vedrová

Jana.Vedrova@uhkt.cz, +420 221 977 324

As part of improving the safety of therapy, the Department of Clinical Pharmacy (Czech abbreviation OKF) has been providing systematic and consultation clinical pharmacy care to the IHBT individual departments for seven years. It is based not only on the needs of the hospital, but also on the safety accreditation standards of JCI, JACIE and SAK with the clear objective of providing effective yet safe and efficient pharmacotherapy.

The core activity of our department is a proactive approach to medication assessment of all hospitalized patients. Optimization of pharmacotherapy begins with an initial assessment of the medication history on admission, where medication is assessed for indications, contraindications, duplications and the significance of interaction potential, with the aim of preventing, detecting and resolving medication problems early. Patients are subsequently monitored throughout their hospitalization.

On the basis of the initial and ongoing monitoring, pharmacotherapeutic complications, drug-drug interactions, the association of side effects with the administered treatment, or the adjustment of drug dosage with respect to the patient's health status, age and concomitantly administered drugs are addressed. If necessary, a recommendation is made to outpatient specialists to re-evaluate the medication in relation to the medication associated with treatment at IHBT.

In 2021, there were 420 initial assessments and more than 300 rechecks, with more than a third of these resulting in medication adjustments during hospitalization based on the intervention of a clinical pharmacist. These included changes in drug dosage based on clinically significant drug interactions, addressing serious adverse events, contraindications, drug excesses and other cases.

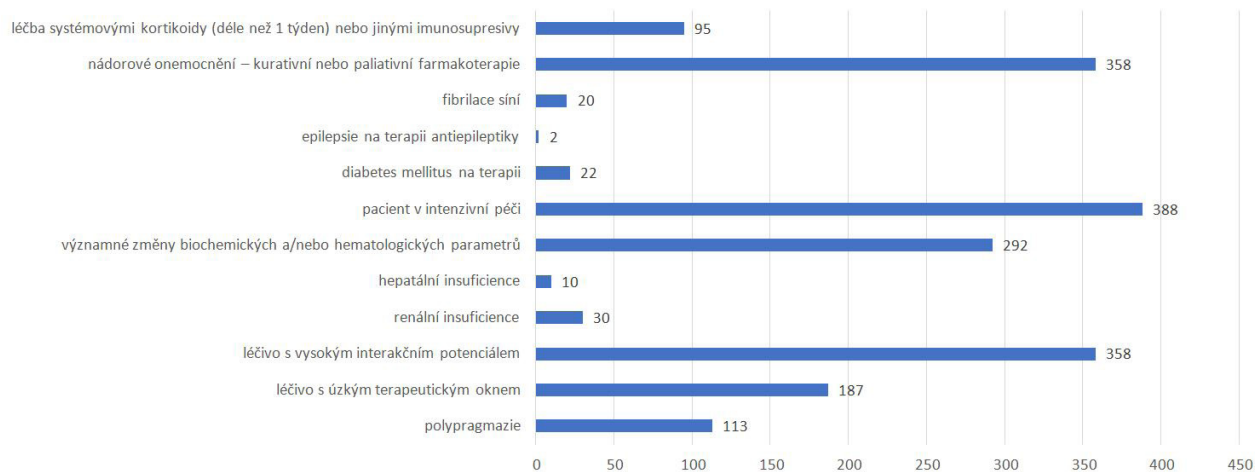
In the context of the coronavirus pandemic, our department collaborated in the development of internal

OKF se dále podílí na racionální lékové politice ÚHKT, klinických studiích a farmakovigilančních aktivitách, participuje na tvorbě a optimalizaci vnitřních doporučených postupů a edukuje zdravotnické pracovníky formou seminářů ÚHKT či v rámci odborných akcí a/nebo publikací v odborné literatuře.

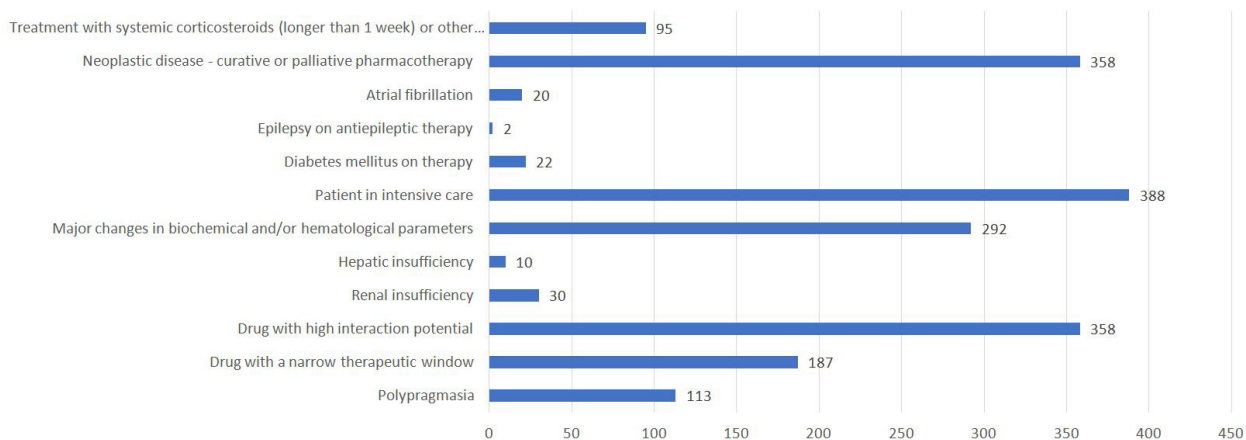
recommendations for the treatment of COVID-19, especially in the use of experimental and unlicensed drugs within IHBT.

Our department also participates in the rational drug policy of IHBT, clinical trials, pharmacovigilance activities, and is involved in the development and optimization of internal recommended practices, educates healthcare professionals through IHBT seminars, professional events and/or publication in professional literature.

Nejčastěji identifikované rizikové faktory při příjmu pacienta v roce 2021 (dle Metodiky ČOSKF)



Most frequently identified risk factors at patient admission in 2021 (according to the COSKF Methodology)



Oddělení klinických studií

Vedoucí: Mgr. Iva Černeková

Iva.Cernekova@uhkt.cz, +420 221 977 432

Zástupce vedoucí: Bc. Tomáš Melichar

Tomas.Melichar@uhkt.cz, +420 221 977 432

Oddělení klinických studií (OKS) poskytuje kompletní organizační, administrativní a odbornou podporu klinickým studiím v ÚHKT již od roku 2018. Po jejich zahájení koordinuje provádění dle protokolu, zajišťuje data management a komunikaci se zadavatelem. OKS se podílí na všech fázích klinického hodnocení, tedy na proveditelnosti studie, selekční návštěvě, iniciační návštěvě, monitorovací návštěvě, uzavírací návštěvě a následné archivaci studijní dokumentace. Nezbytnou součástí je i kontrola smluv, plateb a rozpočtů. OKS prošlo v roce 2021 celkovou personální změnou.

V roce 2021 probíhalo pod koordinací OKS šestnáct klinických studií a byl zahájen jeden celonárodní projekt akademického klinického výzkumu HALF, kde je ÚHKT jedním z významných studijních center. Na klinickém úseku ÚHKT probíhají klinické studie se zaměřením na diagnózy myelodysplastický syndrom, chronická myeloidní leukemie, akutní myeloidní leukemie, akutní lymfoblastová leukemie, potransplantační komplikace (reakce štěpu proti hostiteli), deficiencie pyruvátkinázy, autoimunitní hemolytické anémie či cytomegalovirové infekce a paroxysmální noční hemoglobinurie.

Naším pacientům jsme schopni nabídnout kromě tzv. léčby standardní i nejnovější léčebné postupy a nadějně léčivé přípravky, které jsou v dané chvíli realizovatelné pouze v rámci některé z klinických studií. Pracovníci našeho ústavu mají možnost zapojit se do evropských i celosvětových klinických studií, což je také důkaz toho, že naše léčebné postupy jsou srovnatelné se zahraničím a s vyspělými zdravotnickými systémy.

Department of Clinical Studies

Head: Mgr. Iva Černeková

Iva.Cernekova@uhkt.cz, +420 221 977 432

Deputy Head: Bc. Tomáš Melichar

Tomas.Melichar@uhkt.cz, +420 221 977 432

The Department of Clinical Studies (Czech abbreviation OKS) has been providing complete organizational, administrative and professional support for clinical studies at IHBT since 2018. After their initiation, it coordinates the implementation according to the protocol, provides data management and communication with the sponsor. The department is involved in all phases of clinical trials, i.e. feasibility study, selection visit, initiation visit, monitoring visits, closure visit and subsequent archiving of study documentation. Review of contracts, payments and budgets is also an essential part of the process. The department underwent a complete staff change in 2021.

In 2021, under the coordination of OKS, 16 clinical studies were conducted, and 1 national HALF academic clinical research project was launched, where IHBT is one of the major study centres. Clinical studies with the following diagnoses are being conducted at the IHBT Clinical Division: myelodysplastic syndrome, chronic myeloid leukemia, acute myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, post-transplant complications (graft-versus-host reaction), pyruvate kinase deficiency, autoimmune hemolytic anemia or cytomegalovirus infection, and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

We are able to offer our patients, in addition to the so-called standard treatment, the latest therapies and promising drugs that are currently only feasible in a clinical study. The staff members of our institute have the opportunity to participate in European and global clinical studies, which is also proof that our treatments are comparable to those abroad and to advanced healthcare systems.

Oddělení akademických klinických studií

Vedoucí: PharmDr. Jana Brzoňová

Jana.Brzonova@uhkt.cz, +420 221 977 115

Oddělení akademických klinických studií vstoupilo rokem 2021 do druhého roku svého samostatného působení, kdy se věnuje podpoře a koordinaci nekomerčních, tzv. akademických klinických hodnocení v ÚHKT. V roce 2021 pokračil projekt moderní imunoterapie výroby a kontroly T buněk s chimérickými antigenními receptory proti CD19 (CAR19) do fáze schválení finálního protokolu Státním ústavem pro kontrolu léčiv a etickou komisí a následně byli do tohoto klinického hodnocení zařazeni první pacienti. Zúročilo se tak úsilí našich vědců zpřístupnit léčbu moderní imunoterapie vyrobené na pracovišti ÚHKT i našim pacientům. Zahájena byla prospektivní evropská studie organizovaná Univerzitou v Hamburгу pod záštitou EBMT srovnávající alogenní transplantaci krvetvorby od shodného nepříbuzného dárce s haploidentickým příbuzným dárce při shodné GVHD profylaxi u pacientů s akutní leukémií.

Další studií, která byla schválena a dotažena do aktivní fáze možného náběru pacientů, byl projekt ÚHKT virus-specifických lymfocytů izolovaných na přístroji CliniMACS Prodigy pro pacienty po transplantaci krvetvorných buněk od dárce.

Souběžně pokračoval náběr pacientů do tří akademických studií s moderními přípravky cílené léčby u akutní lymfoblastové leukemie, ve kterých je ÚHKT v roli zadavatele či koordinátora. Jedna z těchto studií, Pona-CELL, byla během prvního čtvrtletí postupně iniciována na šesti hematologických univerzitních pracovištích, která se v Česku věnují léčbě akutní leukemie dospělých. Tato studie obsahuje kromě klinických cílů i výzkumný záměr zaměřený na citlivé sledování minimální reziduální nemoci pomocí moderních molekulárně genetických technik. Toto stanovení zajišťuje pro všechna participující centra oddělení molekulární genetiky ÚHKT.

Oddělení akademických klinických studií využívá příslušnosti k infrastruktuře spolupracujících klinických jednotek

Department of Academic Clinical Studies

Head: PharmDr. Jana Brzoňová

Jana.Brzonova@uhkt.cz; +420 221 977 115

The Department of Academic Clinical Studies entered its second year of independent operation in 2021, when it was dedicated to supporting and coordinating non-commercial academic clinical studies at IHBT. In 2021, the project of advanced immunotherapy of T cell production and control with chimeric antigen receptors against CD19 (CAR19) progressed to the stage of approval of the final protocol by the State Institute for Drug Control and the Ethics Committee and subsequently the first patients were enrolled in this clinical study. The efforts of our scientists to make the treatment of modern immunotherapy produced at IHBT available to our patients thus came to fruition. A prospective European study organized by the University of Hamburg under the auspices of the EBMT comparing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a matched unrelated donor to a haploidentical related donor with matched GVHD prophylaxis in patients with acute leukemia was initiated.

Another study that was approved and advanced to the active phase of potential patient recruitment was the IHBT project of virus-specific lymphocytes isolated on the CliniMACS Prodigy device for patients after hematopoietic cell transplantation from a donor.

At the same time, recruitment of patients to 3 academic studies with advanced targeted therapies for acute lymphoblastic leukemia continued, in which IHBT is the sponsor or coordinator. One of these studies, Pona-CELL, was successively initiated during the first quarter at six hematology university centres dedicated to the treatment of adult acute leukemia in the Czech Republic. In addition to clinical objectives, the Pona-CELL study includes a research design that focuses on sensitive monitoring of minimal residual disease using modern molecular genetic techniques. This assay is provided for all participating centres by the IHBT Department of Molecular Genetics.

Our Department of Academic Clinical Studies benefits

celonárodní vědecké sítě CZECRIN (Czech Clinical Research Infrastructure Network). Díky tomuto členství využívají akademické klinické projekty vznikající v ÚHKT profesionální podporu především v oblasti sběru a zpracování dat, monitoringu či dohledu nad farmakovigilancí.

Laboratoř pro poruchy hemostázy

Vedoucí: RNDr. Ingrid Hrachovinová, Ph.D.

Ingrid.Hrachovinova@uhkt.cz, +420 221 977 271

Zástupce vedoucí: Ing. Dr. František Mareček

Frantisek.Marecek@uhkt.cz, +420 221 977 461

Činnost **Laboratoře pro poruchy hemostázy (LPH)** je zaměřena na komplexní diagnostiku hemostázy: rutinní, specializovanou včetně translační medicíny zaměřené na poruchy hemostázy a molekulárně genetický screening vrozených poruch hemostázy. Specializuje se na komplexní fenotypový a genetický screening pacientů s vrozeným krvácivým onemocněním (hemofilie, von Willebrandova choroba, vrozené poruchy dalších koagulačních faktorů a vrozené trombopatie) a s vrozeným trombotickým onemocněním (deficit antitrombinu, proteinu S, proteinu C). Nedílnou součástí činnosti laboratoře je diferenciální diagnostika TMA (trombotické mikroangiopatie) zahrnující vyšetření aHUS (atypického hemolyticko-uremického syndromu) a TTP (trombotické trombocytopenické purpury). Laboratoř se soustřeďuje také na diagnostiku vzácných získaných poruch hemostázy (získané hemofilie, von Willebrandovy choroby, trombotické trombocytopenické purpury aj.), monitoraci jejich léčby a sledování prediktivních faktorů relapsu. Provádí rovněž molekulárně-genetická vyšetření, jako je stanovení přenašečství hemofilie a prenatální vyšetření hemofilie i jiných poruch hemostázy. Při zavádění inovativních metod vyšetření hemostázy laboratoř spolupracuje s kardiologickými, nefrologickými, pediatrickými, neurologickými, porodnickými, genetickými a jinými pracovišti. Provádí konziliární činnost v diagnostice poruch hemostázy a laboratorní diagnostice pro celou Českou republiku. Spolupracuje na mezinárodních studiích

from its affiliation to the infrastructure of collaborating clinical units of the nationwide scientific network CZECRIN (Czech Clinical Research Infrastructure Network). Thanks to this membership, the academic clinical projects arising in IHBT benefit from professional support especially in the field of data collection and processing, monitoring or pharmacovigilance.

Laboratory for Disorders in Hemostasis

Head: RNDr. Ingrid Hrachovinová, Ph.D.

Ingrid.Hrachovinova@uhkt.cz, +420 221 977 271

Deputy Head: Ing. Dr. František Mareček

Frantisek.Marecek@uhkt.cz, +420 221 977 461

The activity of the **Laboratory for Disorders in Hemostasis** (Czech abbreviation **LPH**) is aimed at comprehensive diagnostics of hemostasis: routine and specialized, including translational medicine geared towards disorders in hemostasis and molecular genetic screening of congenital disorders of hemostasis. It specializes in comprehensive phenotypic and genetic screening of patients with congenital bleeding disorders (hemophilia, von Willebrand's disease, congenital disorders of other coagulation factors and congenital thrombopathies), with congenital thrombotic disease (antithrombin, protein S and protein C deficiency). The differential diagnosis of TMA (thrombotic microangiopathy), including the examination of aHUS (atypical hemolytic uremic syndrome) and TTP (thrombotic thrombocytopenic purpura), is an integral part of the laboratory's activities. The laboratory also focuses on the diagnosis of rare acquired disorders of hemostasis (acquired hemophilia, von Willebrand's disease, thrombotic thrombocytopenic purpura, etc.), monitoring their treatment and monitoring predictive factors for relapse. It also performs molecular genetic tests such as the determination of hemophilia carriage and prenatal testing for hemophilia and other hemostasis disorders. The laboratory cooperates with cardiology, nephrology, pediatrics, neurology, obstetrics, genetics and other departments to introduce innovative methods of hemostasis testing. It performs consultation activities in the diagnosis of hemostasis disorders and laboratory diagnostics for the whole Czech Republic. It collaborates in international studies of laboratory monitoring

laboratorní monitorace nových antikoagulantů a nových druhů léčby hemofilie. Pracovníci laboratoře pravidelně publikují v recenzovaných časopisech nebo se na publikacích podílejí. Laboratoř je úzce spjata s činností **Centra pro trombózu a hemostázu ÚHK**. Laboratoř je akreditovaná podle ISO:15189. Kvalita její činnosti je monitorována účastí v externí kontrole kvality (EKK) mezinárodních organizací, jako je UK NEQAS a ECAT. Pracoviště se podílí na praktické i teoretické výuce středoškolských a vysokoškolských pracovníků, kteří se připravují na specializační zkoušky z hematologie i jiných laboratorních oborů. Laboratoř se podílí také na výchově postgraduálních studentů pro získání titulu Ph.D. LPH plní také úlohu **Národní referenční laboratoře (NRL) pro poruchy hemostázy**. V této funkci organizuje každoročně EKK trombofilních rizikových faktorů, má supervizi nad přípravou materiálu pro EKK organizace SEKK ve specializovaných koagulačních metodách. Pravidelně se zúčastňuje testování mezinárodních kalibračních materiálů pro rutinní i vysoce specializované metody, které je organizováno ISTH a NIBSC (National Institute for Biological Standards and Control). NRL spravuje od roku 1992 **Národní registr nemocných s vrozenými poruchami koagulace**.

Laboratoř průtokové cytometrie

Vedoucí: doc. MUDr. Iuri Marinov, CSc.

Iuri.Marinov@uhkt.cz, +420 221 977 458

Zástupce vedoucího: Mgr. Adam Pešek

Adam.Pesek@uhkt.cz, +420 221 977 224

Laboratoř klinické průtokové cytometrie je specializována pro diagnostiku a sledování maligních (akutní leukemie, lymfoproliferace, myeloproliferace, myelo-dysplastický syndrom, mnohočetný myelom) a nemaligních (paroxysmální noční hemoglobinurie, vrozené poruchy krevních destiček, korpuskulární anémie) onemocněním krvetvorby.

Laboratorní postupy jsou zavedeny v souladu s doporučeními European Leukemia Net (ELN), International Clinical Cytometry Society (ICCS) a European Society of Clinical Cell Analysis (ESCCA), validovány v souladu s direktivou EU 2017/746 pro CE IVDR a akreditovány dle normy ČSN EN ISO

of new anticoagulants and new treatments for hemophilia. Laboratory staff members regularly publish or contribute to publications in peer-reviewed journals on an annual basis. The laboratory is closely connected with the activity of the **Centre for Thrombosis and Hemostasis of IHBT**, and it is accredited according to ISO:15189. The quality of its activities is monitored by participation in external quality assessment (EQA) of international organizations such as UK NEQAS and ECAT. It is involved in practical and theoretical teaching of high school and university students preparing for specialization exams in hematology and other laboratory disciplines. It is also engaged in the training of postgraduate students for the Ph.D. degree. The laboratory also acts as the **National Reference Laboratory (NRL) for Disorders in Hemostasis**. In this capacity, it organizes the annual EQA of thrombophilic risk factors, supervises the preparation of material for the EQA of the SEKK organization in specialized coagulation methods. It regularly participates in the testing of international calibration materials for routine and highly specialized methods organized by ISTH and NIBSC (National Institute for Biological Standards and Control). Since 1992 the NRL has been operating the **National Register of Patients with Congenital Coagulation Disorders**.

Laboratory of Flow Cytometry

Head: doc. MUDr. Iuri Marinov, CSc.

Iuri.Marinov@uhkt.cz, +420 221 977 458

Deputy Head: Mgr. Adam Pešek

Adam.Pesek@uhkt.cz, +420 221 977 224

The Laboratory of Flow Cytometry is a specialized laboratory for the diagnostics and monitoring of malignant (acute leukemia, lymphoproliferation, myeloproliferation, myelodysplastic syndrome, multiple myeloma) and non-malignant (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, congenital platelet disorders, corpuscular anemia) hematopoietic diseases.

Laboratory techniques are established in accordance with the recommendations of the European Leukemia Net (ELN), International Clinical Cytometry Society (ICCS), European Society of Clinical Cell Analysis (ESCCA), and validated in

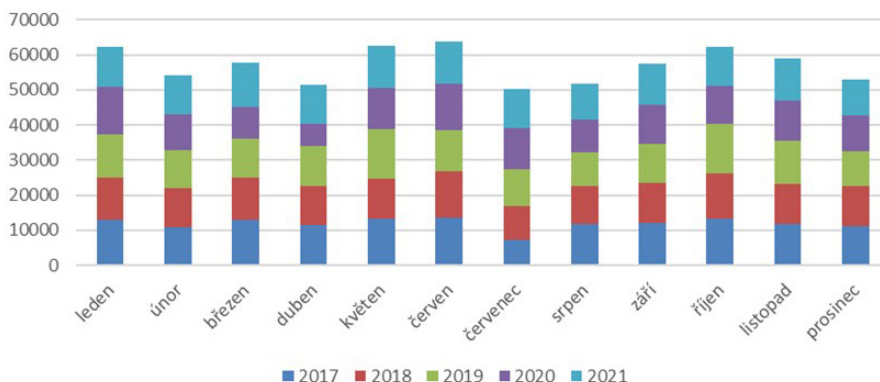
15189. Velký důraz je kladen na validaci vysoce senzitivních a specifických metod pro záchyt a sledování měřitelné zbytkové choroby po terapii/transplantaci akutních leukémií (AML MRD, B-ALL MRD, T-ALL MRD), lymfoproliferací (B-CLL MRD, MCL MRD, HCL MRD) a mnohočetného myelomu (MM MRD). Za uplynulý rok 2021 bylo v laboratoři vyšetřeno 7 884 pacientů a provedeno 137 113 konzilií včetně extramurálních. Nově byla nedávno zavedena a klinicky validovaná metoda na stanovení klonality CD3+TCR+TCRab+ T-lymfocytů s významným impaktem na diagnostiku a diferenciální diagnostiku chronických T-lymfoproliferací.

Aktuálně se laboratoř podílí na řešení šesti výzkumných projektů a zajišťuje postgraduální výuku středoškolských a vysokoškolských zdravotníků. Laboratoř se úspěšně zúčastňuje sedmi pravidelných mezinárodních cyklů externí kontroly kvality (AML-MRD, ALL-MRD, MM-MRD, CLL-MRD, PNH, fenotypizace, diagnostika) v rámci UK NEQAS a je organizátorem programu mezilaboratorního porovnání (MLP) pro Česko a Slovensko a mezinárodního programu externí kontroly kvality v rámci Evropské společnosti pro klinickou buněčnou analýzu EILCP.

conformity with EU Directive 2017/746 for CE IVDR and accredited according to CSN EN ISO 15189. Big emphasis is put on the validation of highly sensitive and specific methods for capturing and monitoring measurable residual disease after therapy/transplantation of acute leukemias (AML MRD, B-ALL MRD, T-ALL MRD), lymphoproliferation (B-CLL MRD, MCL MRD, HCL MRD) and multiple myeloma (MM MRD). In the past year 2021, 7,884 patients were examined in the laboratory and 137,113 consults, including extramural, were performed. A newly introduced and clinically validated method to determine the clonality of CD3+TCR+TCRab+ T-lymphocytes has recently been introduced with significant impact on the diagnostics and differential diagnostics of chronic T-lymphoproliferations.

Currently, the laboratory is involved in 6 research projects and provides postgraduate training for high school and university health professionals. The laboratory successfully participates in 7 regular international cycles of external quality control (AML-MRD, ALL-MRD, MM-MRD, CLL-MRD, PNH, phenotyping, diagnostics) within the UK NEQAS and is the organizer of the Interlaboratory Comparison Program (MLP) for the Czech and Slovak Republics and the International External Quality Control Program within the European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA).

Přehled výkonů za období 2017-2021



Overview of procedures for the period 2017-2021

January - February - March - April - May
 - June - July - August - September -
 October - November - December

Morfologicko-cytochemická laboratoř

Vedoucí: MUDr. Dana Mikulenková

Dana.Mikulenkova@uhkt.cz, +420 221 977 411

Zástupkyně vedoucí: MUDr. Radka Šimečková

Radka.Simeckova@uhkt.cz, +420 221 977 310

Morfologicko-cytochemická laboratoř je laboratoří klinického úseku, která pro pacienty lůžkových stanic a ambulance rutinně vyšetřuje krevní obraz včetně mikroskopického hodnocení a hodnotí panopticky obarvené nátěry aspirátu kostní dřeně (viz obr. Panopticky barvený nátěr aspirátu kostní dřeně od pacienta s mikrogranulární formou akutní promyelocytární leukemie). Zajišťuje kompletní cytologickou diagnostiku z krevního obrazu a kostní dřeně, přičemž ke stanovení diagnóz využívá dvanáct cytochemických metod. Poskytuje cytologická konzilia pro velkou část Česka. Je jednou z deseti referenčních laboratoří tvořících Skupinu expertních pracovišť (SEP) pro mikroskopickou analýzu nátěrů periferní krve v rámci externího hodnocení kvality organizovaného firmou SEKK, s. r. o. Rutinní diagnostické metody jsou akreditovány dle ČSN EN ISO:15189 společností ČIA, o. p. s., (vyšetření krevního obrazu s analyzátorovým diferencíálem, retikulocyty na analyzátoru a mikroskopické hodnocení nátěru periferní krve). Krevní obrazy se vyšetřují na moderních analyzátoch firmy Sysmex CZ řady XN, které nabízejí i další nadstavbové parametry (IPF, IG, PLT-F) využitelné v diagnostice hematologických chorob. Přístroj pro přípravu nátěru periferní krve a jeho barvení usnadňuje rutinní laboratorní práci. Digitální morfologické přístroje (DM96, DI60) pomáhají v hodnocení nátěru periferní krve a významně se podílejí na diagnostice hematologických onemocnění především u pacientů s těžkou leukopenií či s neoplaziemi z lymfoidní řady. V minulém roce se laboratoř přestěhovala do renovovaných prostor ve třetím nadzemním podlaží, kde se podařilo zařídit oddělenou moderní výukovou místnost, což vzhledem k tomu, že na pracovišti celoročně probíhá výuka středoškolských i vysokoškolských pracovníků včetně lékařů, významně zlepšilo možnosti výuky.

Laboratory for Morphology and Cytochemistry

Head: MUDr. Dana Mikulenková

Dana.Mikulenkova@uhkt.cz; +420 221 977 411

Deputy Head: MUDr. Radka Šimečková

Radka.Simeckova@uhkt.cz, +420 221 977 310

The Laboratory of Morphology and Cytochemistry is a laboratory of the Clinical Division that routinely examines blood counts, including microscopic assessment, and evaluates panoptically stained bone marrow aspirate smears for inpatients and outpatients (see Fig. Panoptic stained bone marrow aspirate smear from a patient with microgranular form of acute promyelocytic leukemia). It provides a complete cytological diagnosis from blood and bone marrow, using twelve cytochemical methods to make diagnoses. It provides cytology consults for a large part of the Czech Republic. It is one of the ten reference laboratories forming the Group of Expert Institutes (SEP) for the microscopic analysis of peripheral blood smears within the framework of the external quality assessment organised by SEKK, s.r.o. Routine diagnostic methods are accredited according to CSN EN ISO:15189 by CAI, o.p.s., (blood count examination with analyzer differential, reticulocytes on an analyzer and microscopic evaluation of peripheral blood smears). The blood counts are examined on modern analyzers of the Sysmex CZ XN series, which also offer other superstructural parameters (IPF, IG, PLT-F) useful in the diagnostics of hematological diseases. The instrument for peripheral blood smear preparation and staining facilitates routine laboratory work. Digital morphological instruments (DM96, DI60) help in the evaluation of peripheral blood smear and contribute significantly to the diagnostics of hematological diseases, especially in patients with severe leukopenia or neoplasia of the lymphoid series. In the previous year, the laboratory moved to renovated premises on the third floor, where a separate modern teaching room has been set up, which has significantly improved the teaching opportunities, given that the centre provides year-round teaching for secondary and university students, including physicians.

Laboratoř PCR diagnostiky leukemií

Vedoucí: MUDr. Jiří Schwarz, CSc.

Jiri.Schwarz@uhkt.cz, +420 221 977 278

Zástupkyně vedoucího: Ing. Jana Marková, Ph.D.

Jana.Markova@uhkt.cz, +420 221 977 278

Laboratoř provádí standardní molekulární vyšetření fúzních genů u akutní myeloidní leukemie (AML), včetně urgentního stanovení fuze PML/RAR α u akutní promyelocytární leukemie (APL), máme možnost vyšetřit i další fuze u molekulárně variantních forem APL. Každý pacient s podezřením na AML je běžně vyšetřen i na další fúzní geny, spojené s relativně dobrou prognózou, a to AML1-ETO (RUNX1-RUNX1T1) a CBF β -MYH11. Ve spolupráci s cytogenetickou laboratoří ÚHKT provádíme v závislosti na jejích nálezech detekci i jiných genových fúzí, například různých fúzí genu MLL. U pacientů s AML rutinně stanovujeme i přítomnost interní tandemové duplikace genu FLT3. Laboratoř provádí také záchyt klonality u lymfoproliferativních onemocnění B i T řady; u chronické lymfatické leukemie (CLL) je přitom vyšetřen mutační stav IgHV (důležitý prognostický faktor). Dále vyšetřuje klonální mutace u myeloproliferativních neoplázií (MPN): mutace tyrozinové kinázy JAK2, mutace genů CALR a MPL. Vyšetřuje i řadu dalších mutací s prognostickým významem jak u pacientů s AML, tak u pacientů s CLL a MPN (např. mutace genu TP53). Kromě uvedených vyšetření provádí při záchytu onemocnění také následné molekulární sledování minimálního reziduálního onemocnění kvantitativními PCR metodami u AML, APL, CLL a u vybraných případů MPN.

V roce 2021 bylo vyšetřeno celkem 1 722 vzorků krve nebo kostní dřene. Činnost laboratoře spočívá převážně v rutinní diagnostice uvedených stavů, většina výkonů je hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Výzkumná činnost je spojena s uvedenými tématy. Pro pacienty s MPN má laboratoř vlastní vyšetřovací panel k záchytu dalších přídatných či atypických mutací pomocí sekvenování nové generace (NGS). Testujeme jednak mladší pacienty s MPN, u kterých by mohl mít nálezný přídatné mutace prognostický význam (to se týká i pacientů s tzv. triple-negativní primární myelofibrózou – zde jde o relativně vzácné pacienty, kteří nemají žádnou z typických mutací genů JAK2, CALR a

Laboratory of PCR Diagnostics of Leukemias

Head: MUDr. Jiří Schwarz, CSc.

Jiri.Schwarz@uhkt.cz, +420 221 977 278

Deputy Head: Ing. Jana Marková, Ph.D.

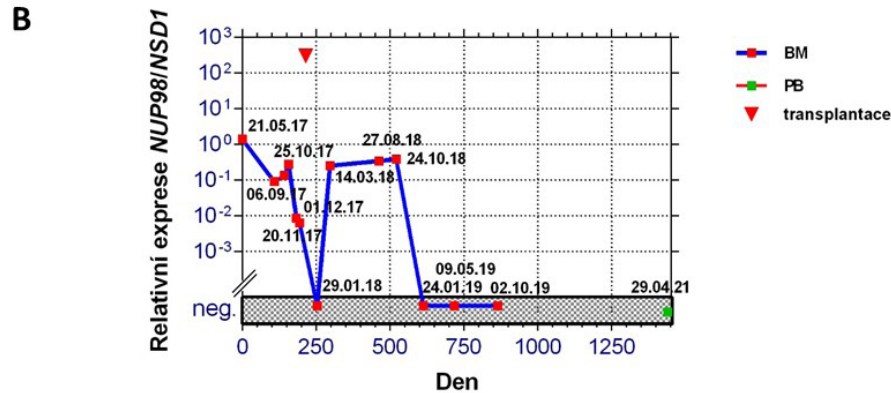
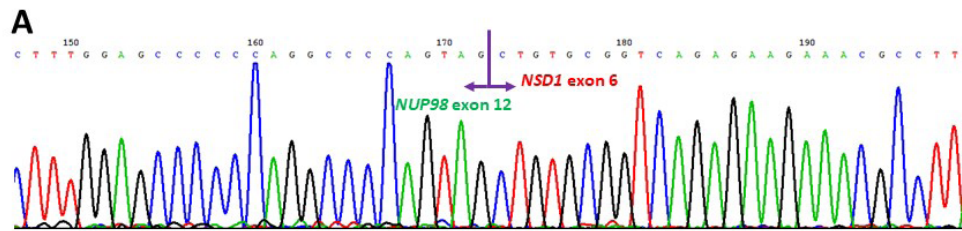
Jana.Markova@uhkt.cz, +420 221 977 278

The laboratory performs standard molecular testing of fusion genes in acute myeloid leukemia (AML), including urgent determination of PML/RAR α fusion in acute promyelocytic leukemia (APL); we also have the ability to test other fusions in molecularly variant forms of APL. Every patient with suspected AML is also routinely screened for other fusion genes associated with a relatively good prognosis, namely AML1-ETO (RUNX1-RUNX1T1) and CBF β -MYH11. In cooperation with the IHBT Laboratory of Cytogenetics we also detect other gene fusions, e.g. various MLL gene fusions, depending on their findings. We routinely determine the presence of internal tandem duplication of the FLT3 gene in AML patients. The laboratory also performs clonality detection in both B- and T-series lymphoproliferative diseases; in chronic lymphocytic leukemia (CLL), IgHV mutational status (an important prognostic factor) is examined. It also investigates clonal mutations in myeloproliferative neoplasias (MPNs): mutations in JAK2 tyrosine kinase, mutations in CALR and MPL genes. It also investigates a number of other mutations with prognostic significance in patients with AML, CLL and MPN (e.g. TP53 gene mutations). In addition to these tests, it also performs follow-up molecular monitoring of minimal residual disease by quantitative PCR methods in AML, APL, CLL and selected cases of MPN.

A total of 1,722 blood or bone marrow samples were tested in 2021. The laboratory's activities consist mainly of routine diagnosis of these conditions, most of the procedures are covered by public health insurance. Research activities are linked to the above topics. For patients with MPN, the laboratory has its own testing panel to detect additional additive or atypical mutations using next-generation sequencing (NGS). We test younger patients with MPN in whom the finding of an additional mutation could have prognostic significance (this also applies to patients with „triple-negative primary myelofibrosis“ - relatively rare

MPL), jednak pacienti s polyglobulií či trombocytémií, u kterých není známa genetická podstata jejich stavu. Tímto vyšetřením prošlo do konce roku 2021 již přes 130 vzorků DNA od těchto pacientů, eventuálně jejich rodinných příslušníků. Tato nová metodika vyšetření nám ukazuje, že u nemalého procenta pacientů již existují k onemocněním predisponující germinální mutace. V těchto případech můžeme hovořit o familiálních onemocněních. Laboratoř se podílí na pregraduální i postgraduální výuce.

patients who do not have any of the typical JAK2, CALR and MPL gene mutations), as well as patients with polyglobulia or thrombocythemia in whom the genetic basis of their condition is unknown. By the end of 2021, over 130 DNA samples from these patients or their family members had already been tested. This new testing methodology shows us that a significant percentage of patients already have germline mutations that predispose them to the disease. In these cases, we can then speak of familial diseases. The laboratory is involved in undergraduate and postgraduate teaching.



Obrázek A. Sekvence nově zachycené genové fúze NUP98/NSD1 (dle aviza z cytogenetické laboratoře o suspekci na t(5;11)(q35;q15)) u pacientky s AML.

Obrázek B. Sledování zachyceného fúzního genu NUP98/NSD1 pomocí kvantitativní metody (real-time RT-PCR). Pacientka po transplantaci hematopoetických buněk dosáhla molekulární remise. BM – kostní dřeň; PB – periferní krev.

Figure – A. Sequencing of a newly detected NUP98/NSD1 gene fusion (according to a cytogenetics laboratory report of a suspected t(5;11)(q35;q15)) in a patient with AML.

Figure – B. Monitoring of the captured NUP98/NSD1 fusion gene by quantitative method (real-time RT-PCR). The patient achieved molecular remission after hematopoietic cell transplantation. BM, bone marrow; PB, peripheral blood.

Centrum podpůrné a paliativní péče

Vedoucí: MUDr. Michal Kouba

Michal.Kouba@uhkt.cz, +420 603 543 770

Historie podpůrné a paliativní péče na ÚHKT

Podpůrný tým ÚHKT v posledních letech postupně vzniká spoluprací lékařů, sester, psychologek, sociální pracovnice a kaplana. Rozvoj týmu byl finančně podpořen ze strany NF AVAST (později NF ABAKUS). Díky dlouhodobé podpoře ze strany vedení ÚHKT se podařilo postavit komplexní multidisciplinární tým, který splňuje veškerá kritéria pro nemocniční paliativní tým dle požadavků definovaných MZd ČR. Od ledna 2022 byl Podpůrný tým v rámci struktury ÚHKT etablován jako samostatná organizační jednotka a nákladové středisko.

Aktuální fungování týmu

Přímá péče: Všem pacientům, kteří projdou lůžkovým oddělením, je péče Podpůrného týmu nabízena – minimálně jeden člen týmu představí naši nabídku každému hospitalizovanému pacientovi. Jednotliví členové týmu pracují také na vyžádání ošetřujících lékařů či vedoucích lékařů. V ambulanci kromě vyžádaných jednorázových konzultací funguje program časně integrace paliativní péče pro starší pacienty s akutní myeloidní leukémií.

Koordinace: Tým řídí vedoucí lékař, koordinace probíhá denně a při pravidelných setkáních každý týden.

Dokumentace: Činnost členů podpůrného týmu je dokumentována v nemocničním informačním systému adekvátními zápisy o vykonané péči, od začátku roku 2022 používáme také dokumentaci doporučenou ČSPM (Českou společností paliativní medicíny) a MZd.

Supervize: Pravidelně probíhá supervize týmu certifikovaným supervizorem.

Vzdělávání týmu: V předchozích letech bylo vzdělávání týmu významně podpořeno grantem NF AVAST/ABAKUS, od ledna 2022 vzdělávání týmu významně podporuje a finančně zajistil ÚHKT.

Center for Supportive and Palliative Care

Head: MUDr. Michal Kouba

Michal.Kouba@uhkt.cz, +420 603 543 770

History of supportive and palliative care at IHBT

In recent years, the IHBT Supportive Team has been gradually formed through the cooperation of physicians, nurses, psychologists, a social worker and a chaplain. The development of the team was financially supported by the AVAST NF (later the ABAKUS NF). Thanks to the long-term support of the IHBT management, a complex multidisciplinary team was built that meets all the criteria for a hospital palliative team according to the requirements defined by the Ministry of Health of the Czech Republic. Since January 2022, the Supportive Team has been established as a separate organizational unit and cost centre within the structure of IHBT.

Current team functioning

Direct care: All patients who come through the Inpatient Department are offered the care of the Supportive Team - at least one member of the team will present our offer to each inpatient. Individual team members also work at the request of the attending or head physicians. In addition to the one-off consultations requested, the Outpatient Department operates an early palliative care integration program for older patients with acute myeloid leukemia.

Coordination: The team is managed by the head physician; coordination takes place on a daily basis and at regular weekly meetings.

Documentation: The activities of the members of the Supportive Team are documented in the hospital information system with adequate records of the care provided; from the beginning of 2022 we also use the documentation recommended by the ČSPM (Czech Society of Palliative Medicine) and the MoH CR.

Supervision: The team is regularly supervised by a certified supervisor.

Team training: In previous years, the training of the team was significantly supported by a grant from the AVAST/

Podpora personálu: Členové týmu nabízeli v době covidové pandemie kolegiální podporu všem zaměstnancům ÚHK, která pokračuje. Kaplan pro zaměstnance organizuje pravidelná duchovní zastavení.

Pacientská organizace: Podpůrnému týmu se daří oživit činnost pacientské organizace Stopa, která byla v období pandemie přerušena.

Vzdělávací a akademická činnost: Svě zkušenosti a získaná data předávají členové týmu v rámci seminářů ÚHK a na odborných akcích a připravují k publikacím v odborných časopisech.

Spolupráce s Klinikou paliativní medicíny 1. LF UK a Všeobecné fakultní nemocnice:

Personálně (lékař, kaplan) je tým propojen s Klinikou paliativní medicíny 1. LF UK a VFN, předpokládáme další rozvoj spolupráce především ve sdílení zkušeností a vzdělávání. Probíhají společné odborné semináře týmů VFN a ÚHK (journal clubs), které koordinuje vedoucí lékař Podpůrného týmu ÚHK. Členové Podpůrného týmu ÚHK se také podílejí na výuce paliativní medicíny na 1. LF UK.

Spolupráce s poskytovateli paliativní péče v Česku: Úzké kontakty s mnoha pracovišti lůžkové i mobilní paliativní péče využíváme převážně pro pacienty ÚHK v terminálních fázích onemocnění. V průběhu posledních let se významně zvýšil počet pacientů ÚHK referovaných a předávaných těmto poskytovatelům zdravotní péče.

V roce 2021 jsme sledovali 145 ambulantních pacientů, kteří byli v kontaktu se sestrou a lékařem Podpůrného týmu. Od roku 2022 vedeme přesnou statistiku všech kontaktů členů podpůrného týmu i na lůžkových stanicích.

Shrnutí: Podpůrný tým pracuje na všech lůžkových stanicích a ambulanci ÚHK, má své místo ve struktuře ÚHK a podporu jeho vedení. Naplňuje personální kritéria pro konziliární nemocniční paliativní tým, pracuje na zlepšení vnitřní koordinace a spolupráce s primárním hematologickým týmem.

ABAKUS NF, since January 2022 the training of the team has been significantly supported and financially backed by IHBT.

Support to staff members: Team members offered collegial support to all IHBT staff members during the COVID pandemic; this support continues. The chaplain organizes regular spiritual retreats for staff members.

Patient organization: The Supportive Team succeeds in reviving the activities of the Stopa (Trace) patient organization, which was interrupted during the pandemic.

Educational, academic activities: Members of the team share their experience and collected data at IHBT seminars and professional events and prepare for publication in professional journals.

Cooperation with the Clinic of Palliative Medicine of the 1st Medical Faculty of Charles University and the General University Hospital:

The team is connected with the Department of Palliative Medicine of the 1st Medical Faculty of Charles University and the University Hospital of Veterinary Medicine, and we expect further development of cooperation, especially in the sharing of experience and education. Joint professional seminars of the VFN and IHBT teams (journal clubs) are held, coordinated by the head physician of the IHBT Supportive Team. Members of the IHBT Supportive Team are also involved in teaching palliative medicine at the 1st Medical Faculty of Charles University in Prague.

Cooperation with palliative care providers in the CR: We use our close contacts with many inpatient and mobile palliative care units mainly for the IHBT patients in the terminal stages of the disease. Over the past few years, there has been a significant increase in the number of IHBT patients referred and transferred to these healthcare providers.

In 2021, we followed 145 outpatients who were in contact with the nurse and the physician of the Supportive Team. From 2022 onwards, we will keep accurate statistics on all contacts made by members of the Supportive Team, including inpatient centres.



Podpůrný tým u posteru na Celostátní konferenci paliativní medicíny / Our Supportive Team at the poster at the National Conference of Palliative Medicine

Sekretariát a dokumentační středisko

Vedoucí: MUDr. Hana Klamová, CSc.

Hana.Klamova@uhkt.cz, +420 221 977 277

Zástupce vedoucího: dosud nebyl jmenován

Dokumentační středisko vyhledává, aktualizuje, shromažďuje a také zpracovává data od lůžkových i ambulantních pacientů s diagnózami ALL, AML, CML a MDS jak pro Českou leukemickou skupinu pro život (CELL), tak pro vlastní analýzu a publikace v souborech Excel, pracuje také s daty pacientů s některými jinými hematologickými diagnózami. Výsledky jsou zaznamenávány do národních i mezinárodních databází Datool, Infinity, Czech MDS Group, FIND, Fungi scope (Rare Invasive Fungal Diseases a ECMM Candida registry). Datamanažerky také vypracovávají další dílčí podklady pro prezentace na seminářích Klinického úseku ÚHKT. Na základě individuálních požadavků vytvářejí experty z jednotlivých databází podle zadaných kritérií.

Summary: The Supportive Team works in all inpatient centres and outpatient clinics of IHBT; it has its place in the IHBT structure and is supported by its management. It fulfils the staffing criteria for the convalescent hospital palliative team, working to improve internal coordination and collaboration with the primary hematology team.



Setkání pacientské organizace Stopa, hudební program našeho bývalého pacienta / Meeting of the Stopa (Trace) patient organization, musical program of our former patient

Secretariat and Documentation Centre

Head: MUDr. Hana Klamová, CSc.

Jiri.Schwarz@uhkt.cz, +420 221 977 278

Deputy Head: haven't been named

The Documentation Centre searches, updates, collects and also processes data from inpatients and outpatients with ALL, AML, CML and MDS diagnoses for the Czech Leukemia Group for Life (CELL), as well as for its own analysis and publications in Excel files, and also works with data from patients with some other hematological diagnoses. Results are recorded in national and international databases such as Datool, Infinity, Czech MDS Group, FIND, and FungiScope (Rare Invasive Fungal Diseases and ECMM Candida registry). The data managers also prepare other sub-documents for presentations at the seminars of the IHBT Clinical Division. Based on individual requests, they create exports from individual databases according to specified criteria.



**TRANSFUZIOLÓGICKÝ
ÚSEK**

**TRANSFUSIOLOGICAL
DIVISION**

Transfuzní oddělení
Aferetické oddělení
Oddělení imunohematologie
Oddělení buněčné terapie

Transfusion Department
Apheresis Department
Department of Immunohematology
Cell Therapy Department

Přednosta: MUDr. Martin Písačka
Martin.Pisacka@uhkt.cz, +420 221 977 205
Zástupkyně přednosta: doc. MUDr. Zdenka Gašová, CSc.
Zdenka.Gasova@uhkt.cz, +420 221 977 342

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

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

Transfuzní oddělení

Vedoucí: MUDr. Jana Žlabová
Jana.Zlabova@uhkt.cz, +420 774 500 092
Zástupkyně vedoucí: MUDr. Jana Hrušková
Jana.Hruskova@uhkt.cz, +420 221 977 647

Na Transfuzním oddělení ÚHKT standardně provádíme především odběry plné krve a její další zpracování a odběry plazmy z aferézy. Pro tyto odběry funguje pro naše dárce vedle tzv. krevního barometru (informace o potřebě krevních skupin) také objednávkový systém, který našim dárčům umožňuje plánovat si lépe vlastní čas a našim zaměstnancům lepší organizaci provozu odběrů.

Z každého odběru plné krve (5 146) standardně připravujeme tři vysoce kvalitní transfuzní přípravky. Jsou to ERD erythrocyty resuspendované deleukotizované (připraveno 4 910 TU), plazma ČZP – čerstvě zmražená plazma (připraveno 1 032 litrů) a tranfuzní přípravky obsahující trombocyty TB – trombocyty z buffy coatu (352 ks), TBSD trombocyty směsné deleukotizované (604 TU) a TBSRD – trombocyty směsné deleukotizované v náhradním roztoku (352 TU). Standardně v běžném režimu jsme připravili 126 litrů plazmy z aferézy PA. Na vyžádání vydáváme a připravujeme BFC např. pro ÚOCHB, 1. LF, nemocnici Motol, Laboratoř molekulární genetiky ÚHKT a další. Celkem bylo vydáno 508 ks.

Head of Division: MUDr. Martin Písačka
Martin.Pisacka@uhkt.cz, +420 221 977 205
Deputy Head: doc. MUDr. Zdenka Gašová, CSc.
Zdenka.Gasova@uhkt.cz, +420 221 977 342

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

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

Transfusion Department

Head: MUDr. Jana Žlabová
Jana.Zlabova@uhkt.cz, +420 221 977 348
Deputy Head: MUDr. Jana Hrušková
Jana.Hruskova@uhkt.cz, +420 221 977 647

At the IHBT Transfusion Department we mainly perform whole blood collection and its further processing and plasma collection from apheresis on a routine basis. For these donations, in addition to the so-called "blood barometer" (information on the need for blood groups), an ordering system enables our donors to plan their own time better and our staff to better organize the donation operation.

From each whole blood donation (5,146) we prepare three high quality transfusion products as a standard. These are: ERD erythrocytes resuspended deleucotized (4,910 TUs prepared), fresh frozen plasma (1,032 litres prepared) and transfusion products containing thrombocytes. TB - buffy coat thrombocytes (352 pcs), TBSD - mixed deleucotized thrombocytes (604 TUs) and TBSRD - mixed deleucotized thrombocytes in replacement solution (352 TUs). 126 litres of plasma from PA apheresis were prepared in standard mode. On request, we deliver and prepare BFC, e.g. for UOCHB, 1st Faculty of Medicine, Motol Hospital, IHBT Laboratory of

Vedle těchto transfuzních přípravků jsme ve druhém roce pandemie covid-19 dodali pro nemocné z mnoha jiných nemocnic 497 TU rekonvalescentní plazmy. Na vyžádání připravuje Transfuzní oddělení také GPK – granulocyty z plné krve, a to především pro dětské pacienty z FN Motol, ale také pro naše pacienty. V roce 2021 bylo tato připraveno 56 TU. V případě potřeby připravujeme do rezervy také trombocyty z aferézy TAD, TADR – 58 odběrů.

Transfuzní oddělení spolupracuje s Aferetickým oddělením při přípravě a provádění extrakorporální fotochemoterapie ECP (provádí fotomodifikaci mononukleárních buněk pomocí 8-metoxypsoralenu a UVA), celkem bylo takto připraveno 306 TU fotomodifikovaných MNC. Dále TO spolupracuje s AO při přípravě patogeninaktivovaných trombocytů z aferézy (190 TU) pro transplantované pacienty.

Součástí Transfuzního oddělení je také Laboratoř prevence virových nákaz LPVN. V roce 2021 provedla 7 613 vzorků dárců krve a krevních složek a potěšující je skutečnost, že s ojedinělou reaktivitou nebyla v NRL potvrzena žádná pozitivita krví přenosné povinně testované nemoci.

Transfuzní oddělení zajišťuje také provoz ozařovače transfuzních přípravků pro pacienty ÚHKT. Bylo ozářeno 8 238 TU transfuzních přípravků. Provádí ozařování i pro TO VFN.

V roce 2021 byla dárcovská část provozována v náhradních prostorách v budově F a v brzké době se plánuje přestěhování do nově zrekonstruovaných původních prostor v budově A.

Molecular Genetics, and others. In total 508 TUs of BFC were delivered.

In addition to these transfusion products, in the second year of the covid-19 pandemic we supplied 497 TUs of convalescent plasma to patients from many other hospitals. On request, the Transfusion Department also prepares WBG - whole-blood granulocytes, especially for pediatric patients from Motol Hospital, but also for our patients. In 2021, 56 TUs were prepared for our patients.

If necessary, we also prepare thrombocytes de-leucotized from apheresis for the reserve – 58 collections.

The Transfusion Department cooperates with the Apheresis Department in the preparation - implementation of extracorporeal photochemotherapy ECP (performs photomodification of mononuclear cells using 8-metoxypsoralen and UVA). In total, 306 TUs of photomodified MNCs were prepared. In addition, the two departments cooperate in the preparation of pathogen-inactivated thrombocytes from apheresis (190 TUs) for transplanted patients.

The Transfusion Department also includes the Laboratory for the Prevention of Viral Infections, and in 2021 it examined 7,613 samples from blood donors and blood components, and it is gratifying to note that with sporadic reactivity, no positive blood-borne, compulsorily tested diseases were confirmed by the NRL. The department also provides the operation of a transfusion product irradiator for IHBT patients: 8,238 TUs of transfusion products were irradiated. It also provides irradiation for the Transfusion Department of VFN.

In 2021, the donation section was operated in alternative premises of Building F and it is planned to move to the newly renovated original premises of Building A in the near future.

Aferetické oddělení

Vedoucí: doc. MUDr. Zdenka Gašová, CSc.

Zdenka.Gasova@uhkt.cz, +420 221 977 342

Zástupkyně vedoucí: MUDr. Martina Böhmová

Martina.Bohmova@uhkt.cz, +420 221 977 245

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

Aferetické oddělení připravuje:

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

Aferetické oddělení dále provádí terapeutické výkony v rozsahu: výměnná plazmaferéza, výměnná erythrocytaferéza, depleční cytaferézy, extrakorporální fotochemoterapie, imunoadsorpcie IgG a extrakorporální hemorheoferéza.

Apheresis Department

Head: doc. MUDr. Zdenka Gašová, CSc.

Zdenka.Gasova@uhkt.cz, +420 221 977 295

Deputy Head: MUDr. Martina Böhmová

Martina.Bohmova@uhkt.cz, +420 221 977 213

The Apheresis Department prepares transfusion and cell products using the hemapheresis technique and performs therapeutic procedures using the hemapheresis technique. The department prepares the following items:

- Deleucotized thrombocytes and concentrates of granulocytes. Products are separated for the highest-risk group of recipients – for patients with hemato oncological diseases, such as polytransfused, alloimmunized and transplanted patients with serious immunity and infectious complications. In indicated cases, we prepare thrombocytes according to compatibility in HLA and HPA markers between the donor and the recipient. If needed, we also prepare CMV negative thrombocytes and pathogen-inactivated thrombocytes. The Apheresis Department prepares thrombocytes and granulocytes not only for IHBT patients, but also for children's patients of FN Motol and for the General University Hospital (VFN) in Prague.
- Human tissues and cells – autologous and allogeneic hematopoietic stem cells and mononuclear cells of peripheral blood and mononuclear cells (for DLI) for patients of IHBT, VFN and for the Czech Stem Cells Registry. The preparation of human tissues and cells takes place in the regimen of a Tissue Establishment.
- It performs the separation of autologous mononuclear cells for modern therapies, Kymriah (Car-T lymphocytes, CTL019, Yescarta, Tecartus).
- Mononuclear cells for active anti-cancer immunotherapy in collaboration with Sotio, a. s.

The Apheresis Department also performs therapeutic procedures in the following range: exchange plasmapheresis,

Výkony provádíme jak pro pacienty ÚHKT, tak pro pacienty VFN, FN Motol a dalších zdravotnických zařízení v Česku.

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

Oddělení dlouhodobě spolupracuje s Českým registrem dárců krvetvorných buněk IKEM.

V mezinárodním měřítku spolupracujeme se Světovým registrem pro aferézy (WAA) při sledování nežádoucích reakcí v souvislosti s prováděním terapeutických hemaferéz.

Aferetické oddělení v roce 2021

- Aferetické oddělení připravilo **3 663** terapeutických dávek deleukotizovaných trombocytů z 1 994 odběrů trombocytů. Dále připravilo 3 terapeutické dávky granulocytů z aferézy. Celkem bylo provedeno **1 454** bezpříspěvkových odběrů trombocytů, což odpovídá cca 73 % všech odběrů. V posledních letech je patrný nárůst počtu bezpříspěvkových dárců a bezpříspěvkových odběrů.

- Aferetické a Transfuzní oddělení ÚHKT spolupracují při provádění extrakorporální fotochemoterapie, při ozařování transfuzních přípravků a při přípravě patogen-inaktivovaných trombocytů z aferézy. V roce 2021 bylo připraveno **188** terapeutických dávek patogen-inaktivovaných trombocytů. V Česku se patogen inaktivované trombocyty připravují pouze v ÚHKT.

- Oddělení provedlo 718 terapeutických výkonů, včetně autologních a alogenních separací kmenových krvetvorných buněk (PBPC) a mononukleárních buněk (MNC) u **229** pacientů a dárců.

- Oddělení provedlo celkem **110** autologních a **54** alogenních separací PBPC včetně mononukleárních buněk pro DLI. Separace se prováděly celkem u **68** pacientů a u **41** dárců.

exchange erythrocytapheresis, depletion cytapheresis, extracorporeal photochemotherapy, IgG immunoadsorption and extracorporeal hemorheopheresis. The procedures are performed for IHBT patients, as well as for patients of the VFN, FN Motol and other Czech healthcare establishments.

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

The department cooperates on a long-term basis with the the Czech Stem Cells Registry of IKEM.

On an international scale, we cooperate with the World Apheresis Registry (WAA) in the monitoring of adverse reactions in relation to the performance of therapeutic hemapheresis procedures.

The Apheresis Department in 2021

- Prepared **3,663** therapeutic doses of deleucotized thrombocytes from 1,994 thrombocyte collections. Furthermore, it prepared 3 therapeutic doses of granulocytes from apheresis. In total, **1,454** non-remunerated platelet collections were performed, corresponding to approximately 73% of all collections. In recent years, there has been an increase in the number of non-remunerated donors and non-remunerated donations.

- The IHBT Apheresis Department and Transfusion Department cooperate in the performance of extracorporeal photochemotherapy, in the irradiation of transfusion products and in the preparation of pathogen-inactivated thrombocytes from apheresis. In 2021, **188** utic doses of pathogen-inactivated thrombocytes were prepared. In the Czech Republic, pathogen-inactivated thrombocytes are prepared only at IHBT.

- Performed 718 therapeutic procedures, including

- Oddělení provedlo separace mononukleárních buněk pro přípravu CAR-T lymfocytů. Celkem bylo provedeno **48** separací u **43** pacientů.
- Oddělení pokračovalo v dlouhodobém sledování účinnosti a bezpečnosti mobilizace a separace krvetvorných buněk u dárců po podání biosimilárního G-CSF.

Oddělení imuno hematologie

Vedoucí: MUDr. Martin Písačka

Martin.Pisacka@uhkt.cz, +420 221 977 205

Zástupkyně vedoucího: Mgr. Hana Tereza Bolcková

Hana.Bolckova@uhkt.cz, +420 221 977 204

Oddělení imuno hematologie má dvě základní části. Rutinní laboratoř provádí vyšetření dárců krve a pacientů ÚHKT a zajišťuje komplexní předtransfuzní vyšetření. Specializovaná část provádí složitější vyšetření antigenů a protilátek proti erytrocytům, leukocytům a trombocytům. Do této části spadá Referenční laboratoř pro imuno hematologii s národní a mezinárodní působností, sloužící jako diagnostický servis pro komplikované případy pro všechny laboratoře transfuzní služby v Česku a na Slovensku. Podílí se na přípravě a hodnocení externí kontroly kvality (SEKK) všech imuno hematologických laboratoří v obou zemích, spolupracuje se zahraničními laboratořemi a pravidelně se účastní mezinárodních cyklů externí kontroly kvality (Instand, Interregionale Blutspende SRK).

Na Oddělení imuno hematologie jsou zavedeny molekulárně genetické techniky pro vyšetření HPA a nově i HLA antigenů a erytrocytových antigenů (systémy BloodChip, FluoGene)

autologous and allogeneic separations of peripheral blood progenitor cells (PBPCs) and mononuclear cells (MNCs) in **229** patients and donors.

- Performed a total of **110** autologous and **54** allogeneic separations of PBPCs, including mononuclear cells for DLI. Separations were carried out in a total of **68** patients and **41** donors.
- Performed separations of mononuclear cells for the preparation of CAR-T lymphocytes. A total of **48** separations were carried out in **43** patients.
- Continued the long-term monitoring of the efficiency and safety of the mobilization and separation of hematopoietic cells in patients after the administration of biosimilar G-CSF.

Department of Immunohematology

Head: MUDr. Martin Písačka

Martin.Pisacka@uhkt.cz, +420 221 977 205

Deputy Head: Mgr. Hana Tereza Bolcková

Hana.Bolckova@uhkt.cz, +420 221 977 204

The Department of Immunohematology has two basic parts. The routine laboratory carries out examinations of blood donors and patients of IHBT and provides comprehensive pre-transfusion testing. The specialized part performs more complex tests of antigens and antibodies against erythrocytes, leukocytes and thrombocytes. This part includes the Reference Laboratory for Immunohematology with national and international competence, serving as a diagnostic service for complicated cases for all laboratories of the transfusion service in the Czech Republic and Slovakia. It is involved in the preparation and evaluation of external quality assessment (SEKK) of all immunohematology laboratories in both countries, cooperates with foreign laboratories and regularly participates in international external quality assessment cycles (Instand, Interregionale Blutspende SRK).

Molecular genetic techniques are in place at the Department

a citlivé laboratorní techniky na bázi mikrokuliček (bead arrays) pro screening a identifikaci HLA, HPA a HNA protilátek. Provádí se i testování genotypu erytrocytových antigenů metodou PCR-SSP (ReadyGene) a ve spolupráci s oddělením HLA i sekvenování nové generace (NGS) u vzorků s atypickými ABO fenotypy. Pomocí genotypizačních technik jsou vyšetřovány komplikované sérologické nálezy u pacientů z Česka a Slovenska. Oddělení zároveň slouží k vyhledávání vzácných znaků u dárců krve, kteří jsou zařazováni do Registru vzácných dárců krve. Referenční laboratoř pro imunohematologii využívá nejnovější postupy k eliminaci komplikací předtransfuzních vyšetření u pacientů léčených monoklonálními protilátkami (např. Daratumumab, Isatuximab) i k detekci vzácných protilátek proti erytrocytům pomocí rekombinantních antigenů (rBGA).

V roce 2021 testovala referenční laboratoř pro imunohematologii ve spolupráci s laboratoří průtokové cytometrie (doc. Marinov) použití fluorescenčně značených monoklonálních protilátek k detekci raritních antigenů krevních skupin v ABO systému. Laboratoř dále provádí vyšetření protilátek asociovaných s HIT (anti-heparin/PF4), včetně vyšetření protilátek asociovaných s VITT (vakcinací SARS-COV-2 mediované imunitní trombocytopenii). Laboratoř se podílela i na tvorbě doporučení vydaného Českou společností pro trombózu a hemostázu pro diagnostiku a léčbu VITT. Laboratoř provádí také vyšetření dárců krve a covid rekonvalescentní plazmy na přítomnost HLA a HNA protilátek v rámci prevence riziko TRALI. Všechny tyto metody přispívají k podrobnějšímu a přesnějšímu vyšetření dárců a příjemců transfuzních přípravků, což představuje další krok k personalizované substituční terapii na míru.

Na oddělení proběhlo během roku deset krátkodobých stáží (laborantů a VŠ laboratorních pracovníků). Dále je laboratoř zapojena do pregraduální i postgraduální výuky imunohematologických aspektů transfuzního lékařství. V rámci výběru optimálního dárce pro haploidentickou transplantaci vyšetřujeme u pacientů lymfocytotoxický crossmatch včetně vyšetření senzitivními „bead array“ technikami a dále HLA protilátky s důrazem na identifikaci

of Immunohematology for the examination of HPA antigens and erythrocyte antigens (BloodChip, FluoGene systems) and sensitive laboratory techniques based on bead arrays for the identification of HLA, HPA and HNA antibodies. Genotype testing of erythrocyte antigens by PCR-SSP (ReadyGene) and next-generation sequencing (NGS) of samples with atypical ABO phenotypes are also performed in collaboration with the Department of HLA. Complicated serological findings in patients from the Czech Republic and Slovakia are investigated using genotyping techniques. They are also used to search for rare traits in blood donors who are included in the Rare Blood Donor Registry. The Reference Laboratory for Immunohematology uses the latest procedures to eliminate complications of pre-transfusion examinations in patients treated with monoclonal antibodies (e.g. Daratumumab, Isatuximab) and to detect rare antibodies to erythrocytes using recombinant antigens (rBGA).

In 2021, the Reference Laboratory for Immunohematology, in collaboration with the Flow Cytometry Laboratory (doc. Marinov), tested the use of fluorescently labeled monoclonal antibodies to detect rare blood group antigens in the ABO system. The laboratory also performs testing of antibodies associated with HIT (anti-heparin/PF4), including testing of antibodies associated with VITT (SARS-COV-2 vaccination-mediated immune thrombotic thrombocytopenia). The laboratory also participated in the development of the recommendations issued by the Czech Society for Thrombosis and Hemostasis for the diagnosis and treatment of VITT. The laboratory also performs testing of blood donors and covid convalescent plasma for the presence of HLA and HNA antibodies as part of TRALI risk prevention. All of these methods contribute to more detailed and accurate testing of donors and recipients of transfusion products, which is the next step towards personalized replacement therapy.

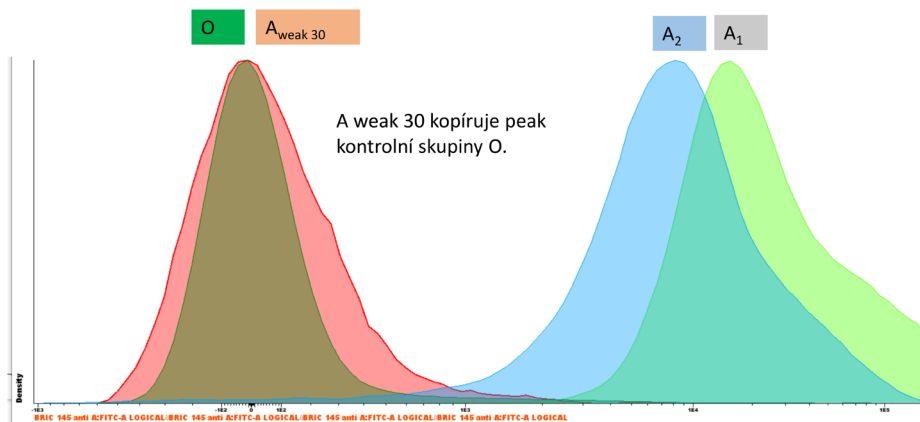
In the course of the year, 10 short-term internships (laboratory technicians and university laboratory staff) took place in the department. Furthermore, the laboratory is involved in undergraduate and postgraduate teaching of immunohematological aspects of transfusion medicine. As part of the selection of the optimal donor for haploidentical

protilátek proti neshodným HLA antigenům dárce. Laboratoř HLA serologie obhájila EFI akreditaci na lymfocytotoxický crossmatch, získala EFI akreditaci na screening a identifikaci protilátek HLA I. a II. třídy testy pevné fáze na Luminexu, v roce i 2021 ČIA akreditaci na lymfocytotoxický crossmatch, HLA protilátky LCT testem a serotypizaci antigenů HLA I. třídy a EFI akreditaci na lymfocytotoxický crossmatch a screening a identifikaci protilátek HLA I. a II. třídy „bead array“ technikami. Laboratoř HLA se účastní se stabilně velmi vysokou úspěšností externí kontroly kvality pořádaných Evropskou transplantační referenční laboratoří (ETRL). Pracovníci oddělení se aktivně účastnili konferencí s edukačními i odbornými přednáškami (16. pracovní dny v transfuzním lékařství, Plzeň; II. Český hematologický a transfuziologický sjezd, Olomouc, aj.).

transplantation, patients are screened for lymphocytotoxicity crossmatch, including testing with sensitive “bead array” techniques, and HLA antibodies, with emphasis on the identification of antibodies against mismatched HLA antigens of the donor. The HLA Serology Laboratory has defended EFI accreditation for lymphocytotoxic crossmatch, obtained EFI accreditation for screening and identification of HLA I and II antibodies class by the Luminex solid phase assays, and also in 2021 CIA accreditation for lymphocytotoxic crossmatch, HLA antibodies by LCT assay and serotyping of HLA class I antigens, and EFI accreditation for lymphocytotoxic crossmatch and screening and identification of HLA class I and II antibodies by “bead array” techniques. The Laboratory of HLA participates with a consistently high success rate in external quality assessment events organized by the European Transplant Reference Laboratory (ETRL). The staff of the department took an active part in conferences with educational and professional lectures (16th Working Days in Transfusion Medicine, Pilsen; 2nd Czech Hematology and Transfusiology Congress, Olomouc, etc.)

Raritní podskupiny v ABO Kazuistika č. 1 FCM: anti-A (BRIC 145, FITC)

Population	Median	Events	Partial %
ents		246350	
Other Events	109513.84	30231 12.27	
All	3214.21	216119 87.73	
Other All	NA	0 0	
Patient	24.16	3118 1.44	
O anti A	-1.80	99404 45.99	
A1 anti A	19756.41	76886 35.58	
A2 anti A	3315.64	36711 16.99	



Rare subgroups in ABO
Case history no. 1
FCM: anti-A (BRIC 145, FITC)
A weak 30 copies peak of control group O

imunoterapii. Na oddělení se vyrábějí i léčivé přípravky moderní terapie (VSL). Oddělení buněčné terapie zabezpečuje služby pro všechny pražské transplantační programy.

Léčivé přípravky moderní terapie (LPMT)

OBT rozvíjí svůj vlastní program buněčné terapie: virus specifické lymfocyty (VSL), lidské mezenchymové stromální buňky (hMSC), podílí se také na přípravě geneticky modifikovaných tzv. CAR-T lymfocytů.

Činnost Oddělení buněčné terapie v roce 2021

Celkem byly provedeny odběry od **235** dárců, z toho **112** byli zdraví dárči pro alogenně transplantované pacienty a **123** autologně odebírání pacientů.

Ze **112 zdravých dárců pro alogenní pacienty** bylo **82** dárců odebráno pro ÚHKT a **30** dárců pro KDHO FN Motol. Celkem bylo zpracováno **132 odběrů** a z nich bylo připraveno **661 buněčných přípravků**. Dárcovských lymfocytů (DLI) bylo vyrobeno **434**, periferních kmenových buněk (PBPC) **224** a kostních dřeni (KD) **3**.

Pro **autologní použití** bylo přijato ke zpracování **170** odběrů krvetvorných buněk od **123** pacientů. **69** nemocných bylo z VFN, **39** z FNKV, **15** z FN Motol. Z celkového počtu **371 buněčných přípravků** bylo **356** PBPC a **15** kostních dřeni.

Periferní mononukleární buňky (PBMC) jako surovina pro výrobu CAR-T lymfocytů byly odebrány **44** pacientům, bylo zpracováno **49** odběrů a vyrobeno **110** vaků PBMC, z toho bylo propuštěno pro výrobu do výrobního zařízení firmy Novartis bylo **73** vaků pro **32** pacientů.

V loňském roce bylo na OBT dodáno LPMT Kymriah pro **20** pacientů a tímto přípravkem bylo na ÚHKT léčeno **18** pacientů.

Aplikace kryokonzervované krvetvorné tkáně

Pracovníci OBT v roce 2021 asistovali u aplikací ve všech spolupracujících centrech, celkem bylo aplikováno **454**

donor lymphocytes for post-transplant immunotherapy. The department also produces advanced therapy medicinal products (ATMPs). The Cell Therapy Department provides services for all Prague transplant programs.

Advanced therapy medicinal products (ATMPs)

OBT develops its own cell therapy program of virus-specific lymphocytes (VSLs), human mesenchymal stromal cells (hMSC) and is involved in the preparation of genetically modified CAR-T lymphocytes.

Activity of the Cell Therapy Department in 2021

Blood collections were made from a total of **235** donors, **112** of whom were healthy donors for patients after allogeneic transplantation, and **123** autologous patients.

Out of **112 healthy donors for allogeneic patients**, **82** underwent collections for IHBT and **30** donors for KDHO FN Motol. A total of **132 collections** were processed and, from them, **661 cell products** were prepared. **434** donor lymphocytes (DLI), **224** peripheral blood stem cells (PBPC) and **3** bone marrows (BM) were produced.

For **autologous use**, the department received **170** collections of hematopoietic cells from **123** patients. **69** patients were from VFN, **39** from FNKV, and **15** from FN Motol. Of the total of **371 cell products**, **356** were PBPCs and **15** bone marrows.

Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) as a raw material for CAR-T lymphocyte production were collected from **44** patients, **49** samples were processed and **110** bags of PBMCs were produced, of which **73** bags for **32** patients were released for production at the Novartis manufacturing facility.

Last year, LPMT Kymriah was delivered to OBT for **20** patients and **18** patients were treated with this product at IHBT.

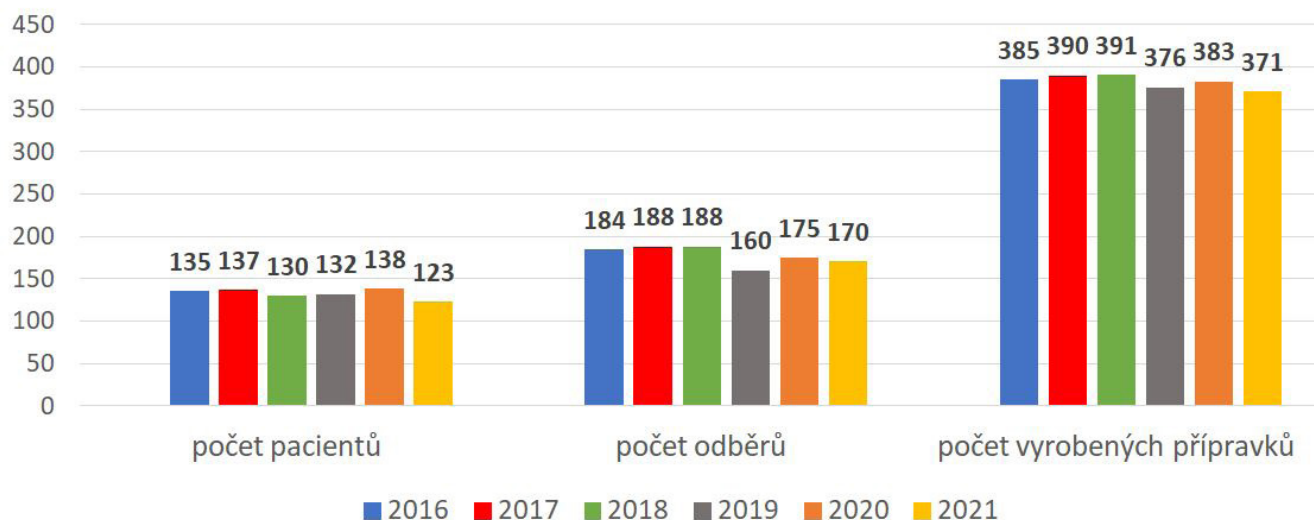
Application of cryopreserved hematopoietic tissue

In 2021, OBT staff members assisted with applications at all collaborating centres, with a total of **454** bags of cell

vaků buněčných přípravků, z toho 369 vaků PBPC, 11 vaků kostní dřeně a 74 vaků DLI. K nárůstu počtu aplikací kryokonzervovaných přípravků došlo v souvislosti s pandemií covid-19, protože jsou kryokonzervovány alogenní buněčné přípravky od příbuzných i nepříbuzných dárců.

products administered, including 369 bags of PBPC, 11 bags of bone marrow and 74 bags of DLI. The increase in the number of cryopreservation applications is due to the COVID 19 pandemic, because allogeneic cell products from related and unrelated donors are cryopreserved.

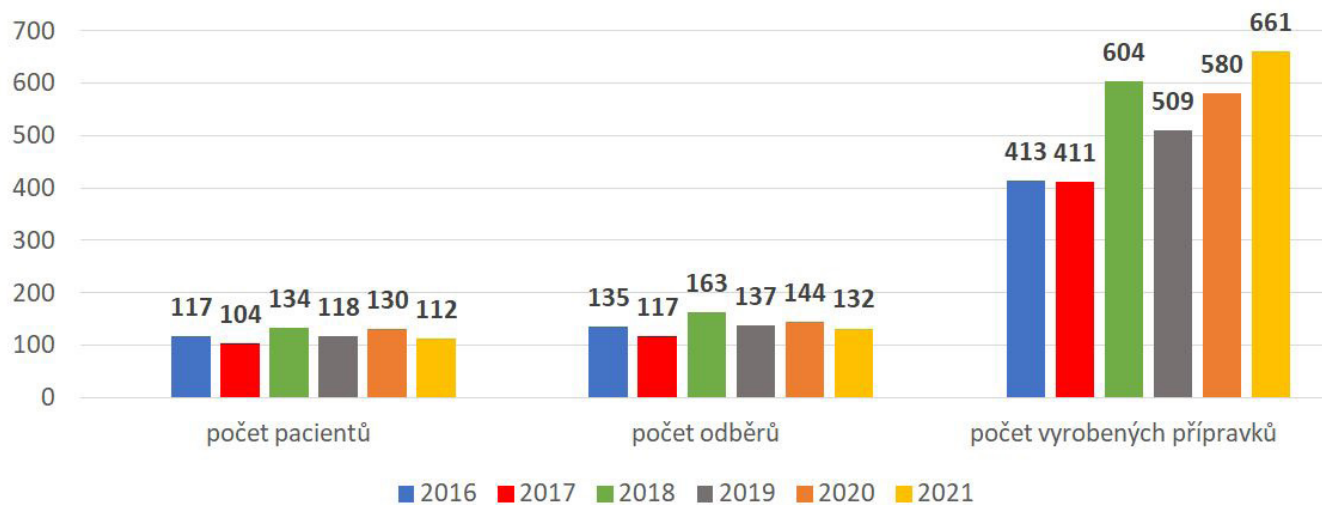
Autologní pacienti, odběry a přípravky - trendy 2016-2021



Autologous patients, samplings and products - trends 2016-2021

No. of patients / No. of samplings / No. of products

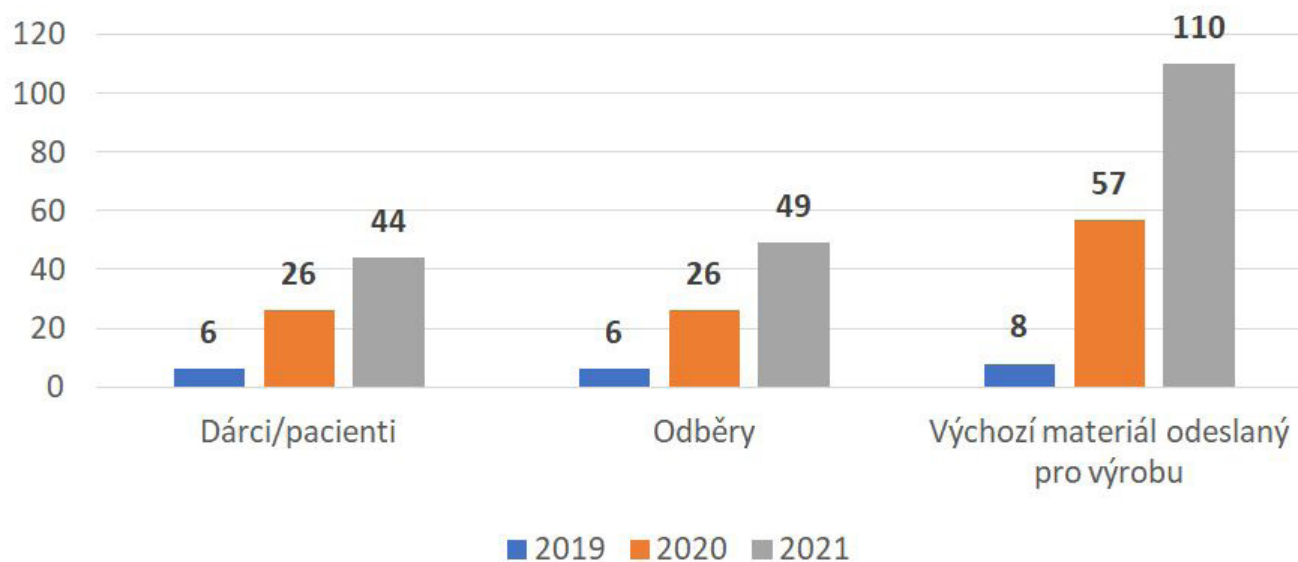
Alogenní dárce, odběry a přípravky - trendy 2016-2021



Allogeneic donors, samplings and products -
trends 2016-2021

No. of patients / No. of samplings / No. of products

PBMC pro výrobu Kymriah - trendy 2019 -2021



PBMCs for the production of Kymriah -
trends 2019 -2021
Donors,patients / Samplings / Source material sent for
production

A photograph of a hospital ward with a red overlay. In the foreground, a nurse wearing a mask and gloves is attending to a patient in a bed. In the background, another nurse is visible, and a clock is mounted on the wall.

**OŠETŘOVATELSKÁ
PÉČE**

**NURSING
CARE**

Ošetřovatelský personál Klinického
a Transfuziologického úseku
Oddělení fyzioterapie
Oddělení nutriční terapie
Zdravotně-sociální služby

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

Náměstkyně: Mgr. Lucie Vylitová, DiS.

Lucie.Vylitova@uhkt.cz, +420 221 977 419

Zástupkyně náměstkyně: Mgr. Zdeňka Zabloudilová, DiS.

Zdenka.Zabloudilova@uhkt.cz, +420 221 977 622

Ošetrovatelská péče tvoří nedílnou součást zdravotní péče. Při poskytování péče klademe důraz zejména na poskytování bezpečné individuální komplexní péče.

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

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

Management Úseku pro ošetrovatelskou péči se zároveň podílí na koncepci léčebných programů i strategických cílů v celém ÚHKT. Ošetrovatelský personál významně participuje na procesu systematického a kontinuálního zvyšování kvality poskytované péče v rámci jak akreditace SAK, tak mezinárodních JACIE a JCI.

Oddělení fyzioterapie

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

Rehabilitační program zahrnuje základní cíle rehabilitační péče: předcházení komplikacím, obnovení porušených tkání, zabránění progresi poškození a rozvoji komplikací progredujícího onemocnění.

Head of Division: Mgr. Lucie Vylitová, DiS.

Lucie.Vylitova@uhkt.cz, +420 221 977 419

Deputy Head: Mgr. Zdeňka Zabloudilová, DiS.

Zdenka.Zabloudilova@uhkt.cz, +420 221 977 622

Nursing care is part and parcel of medical care. While providing care, we place particular emphasis on the provision of safe, individual, comprehensive care.

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

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

At the same time, the management of the Nursing Care Division contributes to the conception of therapeutic programs and strategic goals of the entire IHBT. The nursing staff members take an important part in the process of systematic and continuous improvement of the quality of care provided both within the framework of SAK accreditation and JACIE and JCI international accreditation.

Physiotherapy Department

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

Our rehabilitation program comprises basic goals of rehabilitation care: prevention of complications, recovery of damaged tissues, prevention of damage progression and of the development of complications of a progressing disease.

Oddělení nutriční terapie

Oddělení zabezpečuje adekvátní nutriční péči o pacienty se zvláštním zaměřením na dietní opatření v průběhu jednotlivých fází léčby u hospitalizovaných i ambulantních pacientů. Během hospitalizace je sledován a hodnocen nutriční stav pacientů, je prováděna edukace pacientů a rodinných příslušníků o dietních omezeních a stravovacím režimu v období hospitalizace i například o následných dočasných stravovacích omezeních po propuštění do domácího prostředí. Pacienti mohou s nutričními terapeutkami konzultovat postupy i pomocí e-mailu nebo telefonicky. Pro ambulantní pacienty po transplantaci krvetvorných buněk je dvakrát týdně k dispozici nutriční poradna.

Zdravotně-sociální služby

Útvar participuje na řešení zdravotně-sociální problematiky pacientů ÚHKT v kontextu dlouhodobého onemocnění. Zdravotně-sociální péče je cíleně plánována na základě indikace lékaře a individuálních potřeb pacienta s ohledem na sociální zázemí i možnosti rodiny.

V průběhu hospitalizace kontaktuje zdravotně-sociální pracovník pacienta a jeho blízké a společně vytvářejí plán návazných zdravotně-sociálních a podpůrných služeb v terénu nebo v lůžkových zařízeních. Cílem služby je bezpečné propuštění pacienta do přirozeného, domácího prostředí, eventuálně do adekvátního lůžkového zařízení hospicové péče. Úzce spolupracujeme s poskytovateli domácí paliativní péče napříč celým Českem. Zdravotně-sociální pracovnice je zapojena do podpůrného a paliativního týmu ÚHKT.

Úspěšně, i když v omezených možnostech pokračovala v tomto roce také spolupráce v rámci podpůrného programu s dobrovolnickou organizací Amélie, z. s.

Vzdělávání nelékařského zdravotnického personálu

Profesní rozvoj ošetrovatelského personálu probíhá v návaznosti na potřeby pacientů léčených v ambulantní i lůžkové části ÚHKT. Sestry jsou do specializačního vzdělávání zařazovány průběžně s ohledem na provozní možnosti

Nutrition Therapy Department

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

Medical Social Services

The department takes part in dealing with medical social problems of IHBT patients in the context of long-term diseases. Medical social care is purposefully planned on the basis of physicians' indication and patients' individual needs, and with regard to the social background and possibilities of their families.

In the course of hospitalization a medical social worker contacts a patient and his/her close persons, and together they draw up a plan of follow up medical social and supportive services in the field or at inpatient establishments. The aim of the service is a patient's safe release to his/her natural home environment or to an adequate inpatients establishment of hospice care. We closely cooperate with providers of home palliative care across the entire Czech Republic. Our social workers are integrated in the Supportive and Palliative Team of IHBT.

Although in limited conditions, we continued our successful cooperation with Amelia voluntary service also in 2021.

Education of non-medical health professionals

Professional advancement of nursing staff members takes place in connection with the needs of patients treated in the outpatient and inpatient part of IHBT. Nurses are regularly incorporated into specialization education according to operational possibilities of the centres. We also support the staff members' participation in short term educational and professional activities; we facilitate their involvement

pracovišť. Podporujeme také účast na krátkodobých vzdělávacích a odborných akcích, účast je pracovníkům umožňována v závislosti na organizačních a finančních možnostech. Při zařazování jednotlivých pracovníků je vždy zohledněna účast na vzdělávacích aktivitách v předchozím kalendářním roce.

V průběhu roku pořádáme vlastní odborné semináře a další vzdělávací akce, například certifikovaný kurz Ošetrovatelská péče o pacienta v hematoonkologii – v roce 2021 kurz absolvovalo 8 všeobecných sester ÚHKT.

I v letošním roce do plánu vzdělávání významně zasáhla pandemie covidu-19, a tak byly některé vzdělávací akce zrušeny, přesunuty nebo nahrazeny virtuální formou. V rámci celoživotního vzdělávání se v roce 2021 zaměstnanci ošetrovatelských profesí zúčastnili celkem 34 odborných akcí pořádaných v Česku.

Všeobecných sester celkem: **103**

Ošetrovatelů celkem: **6**

Sanitářů celkem: **28**

Nutriční terapeuti: **2**

Fyzioterapeuti: **3**

Zdravotně sociální pracovnice: **1**

depending on organizational and financial possibilities. When integrating individual staff members, we always take into account their participation in educational activities in the previous calendar year. In the course of a year, we organize our own professional seminars and other educational events such as the Certified Course: Nursing Care of Patients in Hemato-oncology – 8 general nurses of IHBT attended the course in 2021.

The 2021 education schedule was also significantly affected by the Covid-19 pandemic, and therefore some educational events were cancelled, rescheduled or replaced by virtual events. As part of continuing education, in 2021, nursing staff attended a total of 34 professional events organized in the country.

General nurses total: **103**

Male nurses total: **6**

Orderlies total: **28**

Nutrition therapists: **2**

Physiotherapists: **3**

Medical social worker: **1**





**VĚDA A
VÝZKUM**

**SCIENCE
AND RESEARCH**

Oddělení molekulární genetiky
Oddělení HLA
Oddělení cytogenetiky
Oddělení biochemie
Oddělení imunologie
Oddělení proteomiky
Oddělení imunomonitoringu a průtokové
cytometrie
Oddělení genomiky
Referát administrativy výzkumu

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

Náměstkyně: RNDr. Monika Belíčková, Ph.D.
Monika.Belickova@uhkt.cz, +420 221 977 305
Zástupce náměstkyně: Mgr. Jan Frič, Ph.D.
Jan.Fric@uhkt.cz, +420 221 977 648

Úsek pro vědu, výzkum a vývoj se skládá z osmi laboratoří, na kterých se provádí jak specializovaná diagnostická rutinní vyšetření, tak translační a základní výzkum. Multidisciplinarita výzkumu využívá znalosti a technologie v oborech molekulární genetiky/genomiky, proteomiky/interaktomiky, metabolomiky, biochemie, imunogenetiky, imunologie a cytogenetiky.

Translační výzkum je směřován především ke zlepšení péče o pacienty s hematologickými chorobami. Důležitým úkolem je též výuka studentů, a to pregraduálních i postgraduálních.

Oddělení molekulární genetiky

Vedoucí: doc. Mgr. Kateřina Machová Poláková, Ph.D.
Katerina.Machova@uhkt.cz, +420 221 977 272/181
Zástupkyně vedoucí: Mgr. Hana Žižková, Ph.D.
Hana.Zizkova@uhkt.cz, +420 221 977 221

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

V uplynulém roce bylo provedeno xy vyšetření molekulárního monitorování transkriptu BCR::ABL1 (xy vyšetření hladiny transkriptu BCR::ABL1 a xy vyšetření pro analýzu mutací v

Head of Division: RNDr. Monika Belíčková, Ph.D.
Monika.Belickova@uhkt.cz, +420 221 977 305
Deputy Head: Mgr. Jan Frič, Ph.D.
Jan.Fric@uhkt.cz, +420 221 977 648

The Division for Science, Research and Development consists of eight laboratories, where specialized diagnostic routine tests, as well as translational and basic research are performed. The multidisciplinary nature of the research makes use of knowledge and technology in the fields of molecular genetics/genomics, proteomics/interactomics, metabolomics, biochemistry, immunogenetics, immunology and cytogenetics.

Translational research is primarily aimed at improving the care of patients with hematological diseases. Teaching both undergraduate and postgraduate students is also an important task.

Department of Molecular Genetics

Head: doc. Mgr. Kateřina Machová Poláková, Ph.D.
Katerina.Machova@uhkt.cz, +420 221 977 305
Deputy Head: Mgr. Hana Žižková, Ph.D.
Hana.Zizkova@uhkt.cz, +420 221 977 221

The Department of Molecular Genetics provides accredited molecular genetic testing of the BCR::ABL1 oncogene and associated regular molecular monitoring of measurable residual disease (MRD) in patients with chronic myeloid leukemia (CML) and Ph+ acute lymphoblastic leukemia (ALL), as well as detection of mutations in the BCR::ABL1 kinase domain that cause resistance to treatment with tyrosine kinase inhibitors, for the detection of which an accredited next-generation sequencing (NGS) method is used. Other tests provided include analysis of a panel of fusion genes that are present in ALL patients and pharmacogenotyping of a single point polymorphism associated with response to imatinib treatment.

The year 2021 saw xy tests of molecular monitoring of BCR::ABL1 transcript (xy tests of BCR::ABL1 transcript

BCR::ABL1), xy diagnostických vyšetření přítomnosti a typu transkriptu BCR::ABL1 a xy vyšetření panelu fúzních genů u pacientů s diagnózou ALL. Nová metoda vyšetření MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) pro detekci častých genetických abnormalit u ALL pacientů byla optimalizována a validována a je připravena pro zavedení do praxe.

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

Oddělení působí jako referenční laboratoř pro monitorování pacientů s CML zařazených do národní akademické klinické studie HALF. V rámci této klinické studie vyšetřuje zařazené pacienty ze čtyř hematologických center a vede substudie zaměřené na validaci prediktivního modelu zachování TFR po vysazení TKI (Machova, Zizkova et al. *Leukemia* 2020) a validaci farmakogenotypů související s TFR u pacientů léčených imatinibem (Jaruskova et al. *J Exp Clin Cancer Res.* 2017).

Oddělení publikovalo práci zaměřenou na využití ddPCR pro rychlou a citlivou detekci mutací v BCR::ABL1 formou Letter to Editor: Polivkova, V. et al. *Sensitivity and reliability of DNA-based mutation analysis by allele-specific digital PCR to follow resistant BCR-ABL1-positive cells. Leukemia* 35, 2419–2423 (2021). Zásadním výstupem ukončeného řešení projektu GAČR 18-18407S byla stěžejní publikace Curik, Polivkova et al. *Somatic Mutations in Oncogenes Are in Chronic Myeloid Leukemia Acquired De Novo via Deregulated Base-Excision Repair and Alternative Non-Homologous End Joining. Front. Oncol.*, 20 September 2021.

Výstupy výzkumné práce byly ústně prezentovány (vyzvané přednášky nebo na základě hodnocení abstrakt)

levels and xy tests for analyzing mutations in BCR::ABL1), xy diagnostic tests for the presence and type of BCR::ABL1 transcript and xy tests of a panel of fusion genes in patients diagnosed with ALL. A new MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) assay method for the detection of common genetic abnormalities in ALL patients was optimized and validated and is ready for implementation.

The department's research activities are targeted at improving the molecular diagnosis of CML and ALL for clinical practice using new technologies (e.g. next-generation sequencing, digital PCR). The aim is to identify and detect early and clinically relevant developing resistance to treatment (in vitro and in vivo research). Its projects also explore other molecular mechanisms of disease (e.g. development of mutations in tumor-specific genes, epigenetic regulation in healthy and leukemic hematopoiesis; role of drug transporters in drug resistance).

The department acts as a reference laboratory for monitoring CML patients enrolled in the national academic clinical trial called HALF. As part of this clinical trial, it is investigating enrolled patients from 4 hematology centres and conducting substudies aimed at validating a predictive model of TFR maintenance after TKI discontinuation (Machova, Zizkova et al. *Leukemia* 2020) and validating TFR-related pharmacogenotypes in patients treated with imatinib (Jaruskova et al. *J Exp Clin Cancer Res.* 2017).

The department published a paper on the use of ddPCR for rapid and sensitive detection of mutations in BCR::ABL1 in the form of a Letter to the Editor: Polivkova, V., et al. *Sensitivity and reliability of DNA-based mutation analysis by allele-specific digital PCR to follow resistant BCR-ABL1-positive cells. Leukemia* 35, 2419–2423 (2021). A major output of the completed GACR project 18-18407S was the key publication Curik, Polivkova, et al. *Somatic Mutations in Oncogenes Are in Chronic Myeloid Leukemia Acquired De Novo via Deregulated Base-Excision Repair and Alternative Non-Homologous End Joining. Front. Oncol.*, 20 September 2021.

na konferencích domácích a zahraničních; 21. pražské hematologické dny – Hematologie 2021 – Post-ASH: *Machová: Major molecular response is the threshold for NGS analysis and resistant BCR::ABL1 mutation detection in CML*; II. český hematologický a transfuziologický sjezd: *Machová: Patient-specific genomické fúze BCR::ABL1 v predikci předpovědi remise bez léčby u CML*; *Žižková: Analýzy hladiny BCR::ABL1 na úrovni mRNA a DNA u pacientů s raritními přestavbami BCR::ABL1 ukazují na možnosti vysazení léčby TKI*; *Čuřík: Mechanismus mutagenese onkogenů u cml rezistentní k léčbě inhibitory tyrozinových kináz*; 23rd John Goldman conference on CML: *Burda: Metabolism in muscle cells is influenced by carnitine intracellular concentration decrease caused by imatinib treatment*. Na konferencích evropské a americké hematologické společnosti byly prezentovány výsledky práce formou posterů. Oddělení je hlavním řešitelem projektu, který v roce 2021 získal grantovou podporu od Agentury pro zdravotnický výzkum ČR č. NU21-07-00225 – *Spektrum somatických mutací detekovaných NGS a jejich souvislost s prognózou a léčebnými výsledky dospívajících a mladých dospělých pacientů s Ph pozitivními leukémiemi*.

Oddělení HLA

Vedoucí oddělení: Ing. Milena Vraná
Milena.Vrana@uhkt.cz, +420 221 977 430
Zástupkyně vedoucí: Mgr. Hana Čechová
Hana.Cechova@uhkt.cz, +420 221 977 308

Oddělení HLA je ve struktuře Ústavu hematologie a krevní transfuze (ÚHKT) samostatným oddělením v rámci Úseku pro vědu, výzkum a vývoj a je součástí Komplementu

The results of the research work were presented orally (invited lectures or based on the evaluation of abstracts) at conferences at home and abroad; 21st Prague Hematology Days - Hematology 2021- Post-ASH: *Machová: Major molecular response is the threshold for NGS analysis and resistant BCR::ABL1 mutation detection in CML*; II Czech Hematology and Transfusiology Congress: *Machová- Patient-specific genomické fúze BCR::ABL1 v predikci předpovědi remise bez léčby u CML (Patient-specific genomic BCR::ABL1 fusions in predicting treatment-free remission in CML)*; *Žižková- Analýzy hladiny BCR::ABL1 na úrovni mRNA a DNA u pacientů s raritními přestavbami BCR::ABL1 ukazují na možnosti vysazení léčby TKI (Analyses of BCR::ABL1 levels at mRNA and DNA levels in patients with rare BCR::ABL1 rearrangements suggests the possibility of discontinuing TKI treatment)*; *Čuřík- Mechanismus mutagenese onkogenů u cml rezistentní k léčbě inhibitory tyrozinových kináz (Mechanism of oncogene mutagenesis in cml resistant to treatment with tyrosine kinase inhibitors)*. 23rd John Goldman conference on CML: *Burda- Metabolism in muscle cells is influenced by carnitine intracellular concentration decrease caused by imatinib treatment*. The results of the work were presented at the conferences of the European and American Society of Hematology in the form of posters. The department is the main investigator of the project, which in 2021 received grant support from the Czech Health Research Council (AZV CR) no. NU21-07-00225 “*Spectrum of NGS detected somatic mutations and their association with prognosis and outcome of adolescent and young adult patients with Ph-positive leukemias*”.

Department of HLA

Head: Ing. Milena Vraná
Milena.Vrana@uhkt.cz, +420 221 977 430
Deputy Head: Mgr. Hana Čechová
Hana.Cechova@uhkt.cz, +420 221 977 308

The Department of HLA is an autonomous department within the structure of the Institute of Haematology and Blood Transfusion (IHKT) within the Department of Science,

laboratoří ÚHKT a Národní referenční laboratoře pro DNA diagnostiku (NRL). Součástí Oddělení HLA je Skupina HLA genotypizace a Skupina buněčného chimerizmu. Na oddělení HLA jsou prováděna vyšetření pro klinické účely, oddělení participuje rovněž na výzkumné a výukové činnosti. Hlavním zaměřením oddělení HLA jsou vyšetření pacientů spojená s vyhledáváním vhodných dárců pro transplantace hematopoetických kmenových buněk a následné monitorování potransplantačního průběhu. Oddělení HLA v roce 2021 úspěšně obhájilo akreditaci nejen dle platných českých norem (ČSN EN ISO 15189, ČSN EN ISO 17025), ale také splnilo také požadavky dle Standards for Histocompatibility Testing of European Federation for Immunogenetics. Celkově bylo na HLA vyšetřeno na HLA 12901 290 vzorků (z toho 348 vzorků pacientů před transplantací krevetvorných buněk, 335 vzorků příbuzných dárců, 280 vzorků nepříbuzných dárců ze zahraničních registrů a českých registrů, 275 vzorků pacientů pro další indikace a 52 vzorků externí kontroly kvality). Pro sledování buněčného chimerizmu bylo vyšetřeno 43724 372 primárních vzorků (z toho 203 vzorků příjemců a dárců pro vyšetření informativity, 41414 141 vzorků pro potransplantační monitorování a 28 vzorků externí kontroly kvality).

V roce 2021 v rámci NRL obě pracovní skupiny opět organizovaly externí kontroly kvality: „Vazba HLA s chorobami“ a „Kvantitativní vyšetření buněčného chimerizmu“. Obě tyto kontroly kvality proběhly na mezinárodní úrovni a jsou zařazeny v seznamu poskytovatelů External Proficiency Testing (EPT) u European Federation for Immunogenetics a u Českého institutu pro akreditaci. „Vazby HLA s chorobami“ se ve dvou kolech zúčastnilo celkem 34 laboratoří, především z Česka, ale i z Rakouska, Slovenska, Itálie a Bosny a Hercegoviny. „Kvantitativního vyšetření buněčného chimerizmu“ se zúčastnilo v řádném kole celkem 16 laboratoří (3 z Česka, 2 ze Slovenska, 4 z Polska, 1 z Maďarska, 2 z Ruska, 2 z Turecka, 1 z Řecka, 1 z Rakouska), doplňkové kolo nebylo organizováno.

Testování HLA systému u pacientů a vybraných dárců je nadále prováděno vysoce přesnými metodami masivně

Research and Development and is part of the Complement of Laboratories of the IHKT and the National Reference Laboratory for DNA Diagnostics (NRL). The Department of HLA includes the HLA Genotyping Group and the Cell Chimerism Group. The department also participates in research and teaching activities. The main focus of the Department of HLA is the examination of patients associated with the search for suitable donors for hematopoietic stem cell transplantation and subsequent monitoring of the post-transplantation process. In 2021, the department successfully defended its accreditation not only according to the valid Czech standards (CSN EN ISO 15189, CSN EN ISO 17025), but also fulfilled the requirements according to the Standards for Histocompatibility Testing of the European Federation for Immunogenetics. A total of 1,290 samples were tested for HLA (of which 348 samples of patients before hematopoietic cell transplantation, 335 samples of related donors, 280 samples of unrelated donors from foreign registries and Czech registries, 275 samples of patients for other indications and 52 samples of external quality control). For the monitoring of cellular chimerism, 4,372 primary samples were examined (including 203 recipient and donor samples for informativity testing, 4,141 samples for post-transplant monitoring and 28 external quality control samples).

In 2021, the two working groups within the NRL again organized external quality controls: the “HLA-disease linkage” and the “Quantitative testing of cellular chimerism”. Both of these quality checks were conducted at international level and are included in the list of External Proficiency Testing (EPT) providers of the European Federation for Immunogenetics and the Czech Accreditation Institute. A total of 34 laboratories, mainly from the Czech Republic, but also from Austria, Slovakia, Italy and Bosnia and Herzegovina, participated in two rounds of the „HLA-Disease Linkages“. A total of 16 laboratories (3 from the Czech Republic, 2 from Slovakia, 4 from Poland, 1 from Hungary, 2 from Russia, 2 from Turkey, 1 from Greece, 1 from Austria) took part in the “Quantitative testing of cellular chimerism” in the regular round; the supplementary round was not organized.

paralelního sekvenování. Díky těmto testům jsou pro naše pacienty vybírání ti nejvhodnější příbuzní i nepříbuzní dárči krvevorných buněk. V průběhu roku 2021 byl postup pro výběr dárců nadále zpřesňován, zvláště u příbuzných haploidentických dárců. Do rutinního výběru byly doplněny testy vysokého rozlišení pro upřesnění selekce dle donor specifických protilátek pacienta.

V potransplantačním monitorování jsme do rutinního vyšetření v roce 2021 nově zavedli vyšetření HLA markerů u pacientů po haploidentických HSCT založené na metodice kvantitativní real-time PCR komerčním kitem HLA-KMR assays (GenDx). To nám umožní v případě nárůstu autologní krvevornosti rozlišit klasický relaps od HLA loss relapsu a tím zajistit pro naše pacienty vhodnou strategii jejich léčby. Odlišit HLA loss relaps od klasického relapsu je pro určení následné strategie léčby zcela zásadní. V případě HLA loss relapsu je standardně používaná léčba podáním dárcovských leukocytů neefektivní, naopak tento postup může pacientův stav naopak dále zhoršit tím, že v důsledku ztráty heterozygosity je leukemickým buňkám poskytována selektivní výhoda, díky které uniknou imunologickému tlaku aloreaktivních dárcovských T-buněk. Ty pak napadají zdravé tkáně pacienta a mohou vést k reakci štěpu proti hostiteli.

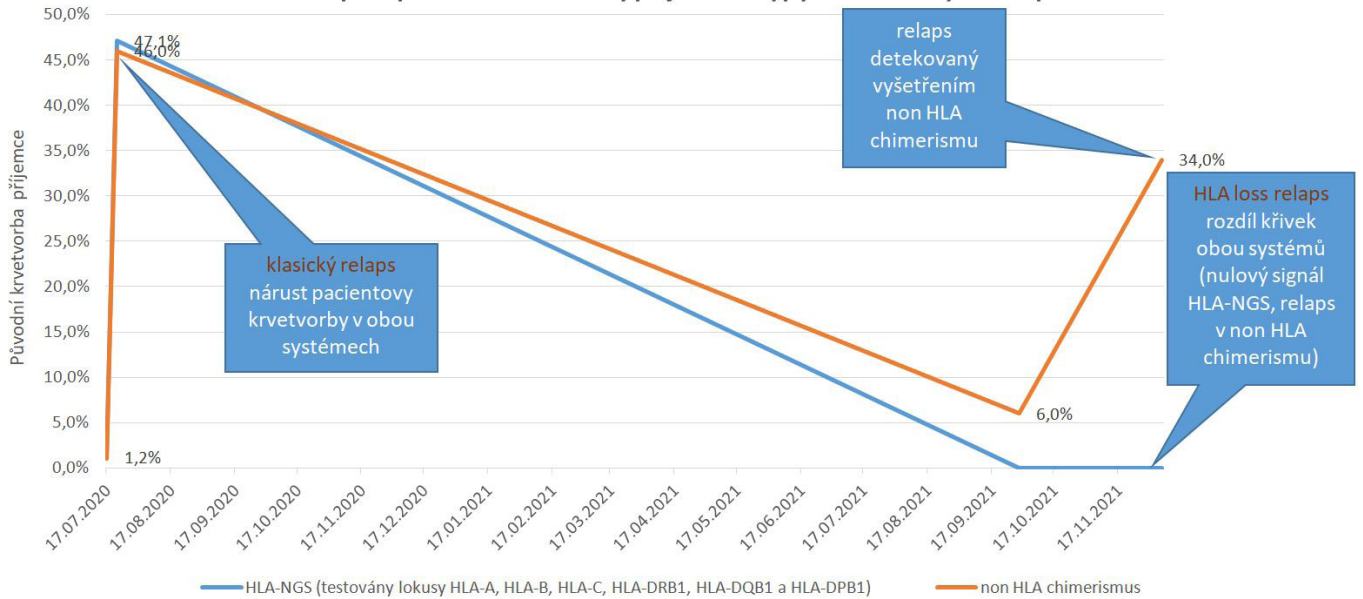
Využívané KMR markery nejsou použitelné pro všechny naše sledované pacienty. Proto je v rámci výzkumného projektu zaváděn a testován nový postup s využitím metod vysoce přesného masivně paralelního sekvenování. Ten využívá unikátní bioinformatický přístup pro hodnocení sekvenčních dat z oblasti HLA, který je vyvíjen v naší laboratoři a umožňuje odlišení HLA loss relapsu u všech námi sledovaných pacientů s vysokou přesností.

Testing of the HLA system in patients and selected donors continues to be performed using highly accurate massively parallel sequencing methods. Thanks to these tests, the most suitable related and unrelated hematopoietic cell donors are selected for our patients. During 2021, the donor selection process continued to be refined, particularly for related haploidentical donors. High-resolution tests were added to the selection routine to refine the selection according to the patient's donor-specific antibodies.

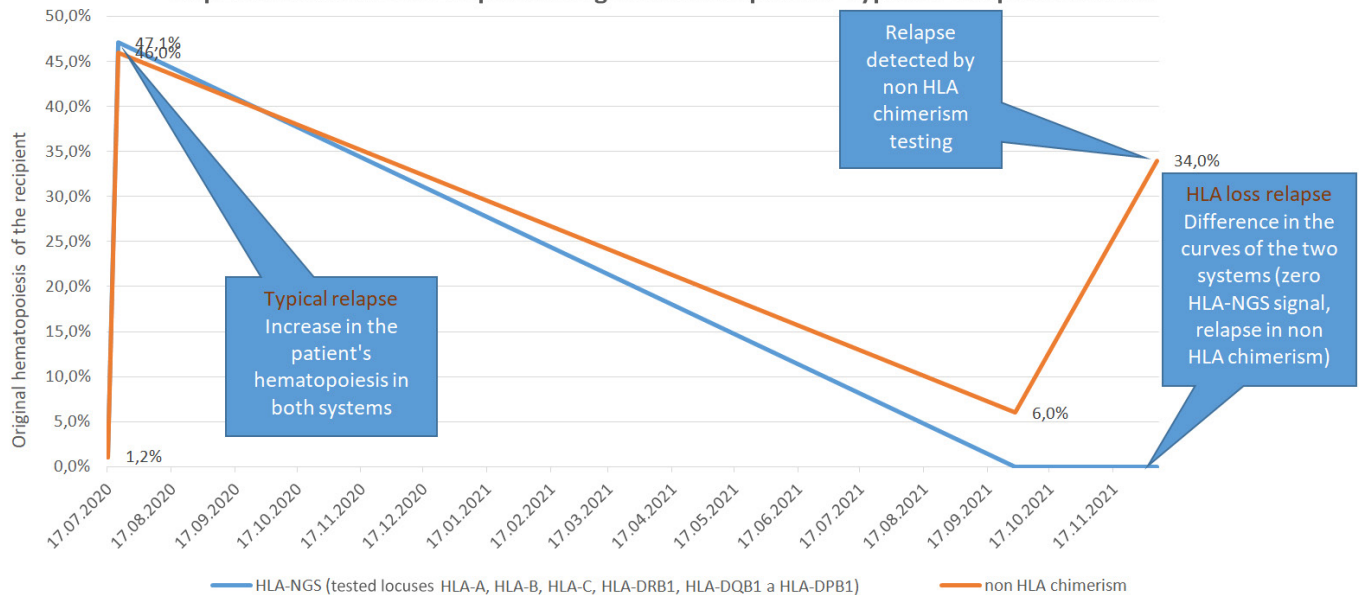
In post-transplant monitoring, we have newly introduced HLA marker testing in patients after haploidentical HSCT based on quantitative real-time PCR with a commercial HLA-KMR assays (GenDx) kit in 2021. This will allow us to differentiate classic relapse from HLA loss relapse in the event of autologous hematopoiesis and thus ensure an appropriate treatment strategy for our patients. Differentiating HLA loss relapse from classic relapse is crucial to determine the subsequent treatment strategy. In the case of HLA loss relapse, the standard treatment of donor leukocytes is ineffective; on the contrary, this approach may further worsen the patient's condition by providing a selective advantage to the leukemic cells due to the loss of heterozygosity, which allows them to escape the immunological pressure of alloreactive donor T cells. These then attack the patient's healthy tissues and can lead to a graft-versus-host reaction.

The KMR markers used are not applicable to all our monitored patients. Therefore, a new procedure using high-precision massively parallel sequencing methods is being introduced and tested within the research project. This uses a unique bioinformatics approach for the evaluation of HLA sequence data, which is being developed in our laboratory and allows the differentiation of HLA loss of relapse in all patients followed by us with high accuracy.

Příklad nové možnosti detekce HLA loss relapsu
Zastoupení původní krvetvorby příjemce - typy detekovaných relapsů



Example of a new possibility of HLA loss relapse detection
Representation of the recipient's original hematopoiesis - types of relapses detected



Oddělení cytogenetiky

Vedoucí: Mgr. Šárka Ransdorfová, Ph.D.

Sarka.Ransdorfova@uhkt.cz, +420 221 977 352, +420 224 963 307

Zástupkyně vedoucí: Mgr. Marie Valeriánová, Ph.D.

Marie.Valerianova@uhkt.cz, +420 221 977 352, +420 224 963 307

V roce 2021 jsme vyšetřili celkem **508** vzorků kostní dřeně a **72** vzorků periferní krve. Provedli jsme **1 277** vyšetření metodou fluorescenční in situ hybridizace (FISH) a **115** vyšetření metodou mnohobarevné fluorescenční in situ hybridizace (mFISH).

Dosažené výsledky

V letošním roce jsme pokračovali v hledání **vzácných fúzních genů, které by mohly hrát významnou roli v patogenezi akutní myeloidní leukémie (AML)**. Ve spolupráci s oddělením molekulární genetiky (Ing. Marková) jsme identifikovali jednotlivé geny a jejich fúzní partnery. V roce 2021 jsme vyšetřili 49 nově diagnostikovaných dospělých pacientů pomocí kombinace cytogenomických metod. Od roku 2017 jsme FISH panelem šesti sond pro AML (5q, 7q, 8/9, KMT2A, NUP98 a MECOM) vyšetřili 317 nemocných. U 46/317 pacientů (15 %) jsme prokázali rekurentní translokace t(15;17)(q22;q21), t(8;21)(q22;q22.1), t(16;16)(p13;q22) nebo inv(16)(p13.1q22). U 142/317 pacientů (45 %) jsme našli další chromosomové přestavby nebo komplexní karyotyp. Přestavbu genu KMT2A v oblasti 11q23.3 jsme prokázali u 15/317 nemocných (5 %), u 13 z nich jsme odhalili translokačního partnera a pomocí RT-PCR a přímého sekvenování potvrdili fúzní geny. Nejčastěji (u 7 nemocných) se jednalo o translokaci t(9;11)(p21;q23.3) s fúzním genem KMT2A/MLLT3 (MLL/AF9). Přestavbu genu NUP98 v oblasti 11p15 jsme pomocí FISH prokázali u 5/317 nemocných (1,6 %, 3M/2Ž; FAB M4/M5b, medián věku 64 let). U všech jsme detekovali **translokaci t(5;11)(q35;p15)** a následnou molekulární analýzou potvrdili **fúzní gen NUP98::NSD1**. Sekvenční analýza prokázala u všech pěti nemocných transkript NUP98/NSD1, vznikající fúzí exonu 12 genu NUP98 s exonem 6 genu NSD1. Na základě

Department of Cytogenetics

Head: Mgr. Šárka Ransdorfová, Ph.D.

Sarka.Ransdorfova@uhkt.cz, +420 221 977 352, +420 224 963 307

Deputy Head: Mgr. Marie Valeriánová, Ph.D.

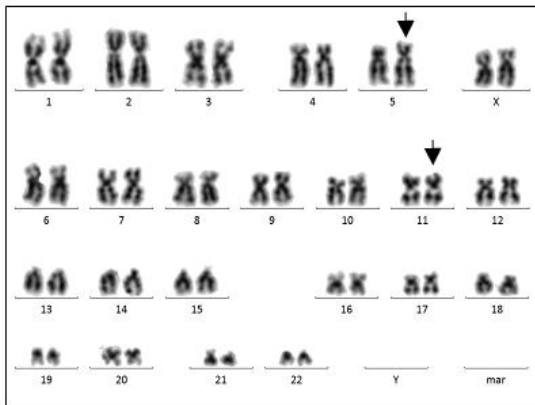
Marie.Valerianova@uhkt.cz, +420 221 977 352, +420 224 963 307

In 2021, we examined a total of **508** bone marrow samples and **72** peripheral blood samples. We performed **1,277** fluorescence in situ hybridization (FISH) and **115** multicolour fluorescence in situ hybridization (mFISH) examinations..

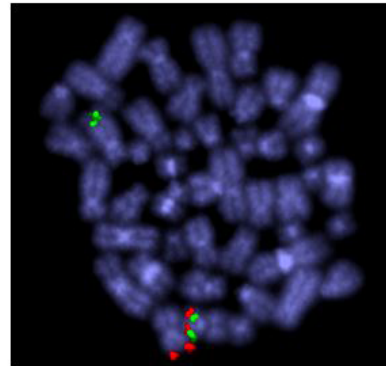
Our achievements

During the year, we continued to search for **rare fusion genes that could play an important role in the pathogenesis of acute myeloid leukemia (AML)**. In collaboration with the Department of Molecular Genetics (Ing. Marková) we identified individual genes and their fusion partners. In 2021, we examined 49 newly diagnosed adult patients using a combination of cytogenomic methods. Since 2017, we have screened 317 patients with a FISH panel of six AML probes (5q, 7q, 8/9, KMT2A, NUP98 and MECOM). In 46/317 patients (15%) we found recurrent translocations t(15;17)(q22;q21), t(8;21)(q22;q22.1), t(16;16)(p13;q22) or inv(16)(p13.1q22). In 142/317 patients (45%) we found additional chromosomal rearrangements or complex karyotype. We found a KMT2A gene rearrangement in the 11q23.3 region in 15/317 patients (5%), detected a translocation partner in 13 of them, and confirmed fusion genes by RT-PCR and direct sequencing. The most frequent (in 7 patients) translocation was t(9;11)(p21;q23.3) with KMT2A/MLLT3 (MLL/AF9) fusion gene. The NUP98 gene rearrangement in the 11p15 region was detected by FISH in 5/317 patients (1.6%, 3M/2W; FAB M4/M5b, median age 64 years). We detected the **t(5;11)(q35;p15) translocation** in all of them and confirmed the **NUP98::NSD1 fusion gene** by molecular analysis. Sequence analysis showed NUP98/NSD1 transcript in all five patients, resulting from the fusion of exon 12 of the NUP98 gene with exon 6 of the NSD1 gene. Based on these results, specific primers and a probe were designed to monitor minimal

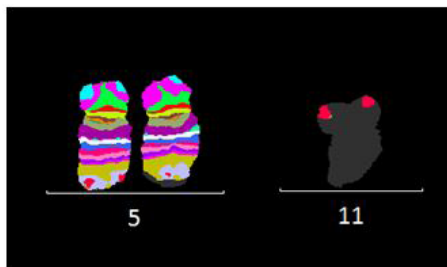
No.2 female, FAB AML M4, age 54 years



Classical cytogenetic analysis
t(5;11)(q35;p15.5)



FISH sondou pro
XL NUP98 BA



X-Cyte mBAND Kit Chr 5

těchto výsledků byly navrženy specifické primery a sonda pro monitorování minimálního zbytkového onemocnění (MRD) během terapeutické léčby pacientů. Tato kryptická translokace se vyskytuje nejčastěji u dětí (16 %) a mladých (2 %) pacientů s AML, velmi zřídka u dospělých. Současně byla u všech nemocných detekována interní tandemová duplikace genu FLT3. Koexistence obou změn je spojena s velmi špatnou prognózou a rychlejší progresí onemocnění. Průběžné výsledky jsme prezentovali na virtuální Evropské cytogenomické konferenci (13th European Cytogenomics Conference, ECA 2021) a na II. českém hematologickém a transfuziologickém sjezdu v Olomouci.

Zabýváme se také podrobným mapování zlomových míst na chromosomu 7 v buňkách kostní dřeně nemocných s MDS. Provedli jsme retrospektivní studii zaměřenou na **nebalancovanou translokaci der(1;7)(q10;p10) u nemocných s MDS**. Jedná se o vzácnou, ale rekurentní aberaci vyskytující se zhruba u 1,5–6 % nemocných. Diagnostické vzorky buněk kostní dřeně od 1 420 nemocných s MDS jsme analyzovali pomocí konvenčních a cytogenomických metod. Nebalancovanou translokaci der(1;7)(q10;p10) jsme prokázali u devíti nemocných (9/1420; 0,6 %). Tato chromosomová aberace je v průběhu onemocnění zpravidla stabilní a je v současnosti řazena mezi změny se střední prognózou (IPSS-R).

Výsledky retrospektivní studie jsme prezentovali na 54. výroční cytogenetické konferenci v Hradci Králové.

Jsme spoluautory článku *Curik, N. et al. Somatic Mutations in Oncogenes Are in Chronic Myeloid Leukemia Acquired De Novo via Deregulated Base-Excision Repair and Alternative Non-Homologous End Joining. Front. Oncol., 20 September 2021*, publikace *Zemanová, Z. et al. Klinický význam rozsahu del(5q) u nemocných s MDS, Myelodysplastic Syndrome News 2/2021 Czech edition* a práce *Kuželová, K. et al. Associations between recurrent mutations and blast immunophenotype in acute myeloid leukemia* (manuskript v recenzním řízení).

residual disease (MRD) during therapeutic treatment of the patients. This cryptic translocation occurs most frequently in children (16%) and young (2%) AML patients, and very rarely in adults. At the same time, an internal tandem duplication of the FLT3 gene was detected in all patients. The coexistence of both alterations is associated with a very poor prognosis and faster disease progression.

We presented our interim results at the virtual European Cytogenomics Conference (13th European Cytogenomics Conference, ECA 2021) and at the II. Czech Hematology and Transfusiology Congress in Olomouc.

We are also involved in detailed mapping of chromosome 7 breakpoints in bone marrow cells of MDS patients. We performed a retrospective study focusing on the **unbalanced translocation der(1;7)(q10;p10) in MDS patients**. This is a rare but recurrent aberration, occurring in approximately 1.5–6% of patients. Diagnostic bone marrow cell samples from 1420 MDS patients were analyzed using conventional and cytogenomic methods. We found an unbalanced der(1;7)(q10;p10) translocation in nine patients (9/1420; 0.6%). This chromosomal aberration is usually stable during the course of the disease and is currently classified as a change with intermediate prognosis (IPSS-R).

We presented the results of the retrospective study at the 54th Annual Cytogenetics Conference in Hradec Králové.

We are co-authors of the article by *Curik N et al. Somatic mutations in oncogenes are acquired de novo in chronic myeloid leukemia through deregulated base repair and alternative splicing of non-homologous ends. Front. Oncol. 20 September 2021*, of the publication *Zemanova Z et al. Clinical significance of del(5q) range in MDS patients, Myelodysplastic Syndrome News 2/2021 Czech Edition* and the paper by *Kuželová K et al. Associations between recurrent mutations and blast immunophenotype in acute myeloid leukemia* (manuscript under review).

Oddělení biochemie

Vedoucí oddělení: Ing. Jiří Suttnar, CSc.

Jiri.Suttnar@uhkt.cz, +420 221 977 344

Zástupkyně vedoucího: Ing. Alžběta Hlaváčková, Ph.D.

Alzbeta.Hlavackova@uhkt.cz, +420 221 977 344

Oddělení biochemie se zabývá změnami ve složení a funkci nízkomolekulárních i vysokomolekulárních látek obsažených v krvi, ke kterým dochází u onkohematologických onemocnění, u poruch hemostázy a trombózy včetně kardiovaskulárních onemocnění. Sledujeme vznik fibrinové sítě, její strukturu i následnou fibrinolýzu. Zjišťujeme získané i dědičné mutace fibrinogenu a hledáme vztah mezi změněnou strukturou a jeho vlastnostmi. Ke studiu onemocnění využíváme moderní metody: metabolomiku, proteomiku, 3D zobrazení, sledování interakcí v reálném čase a teoretické metody strukturní biologie, jako je molekulární modelování a molekulární dynamika.

Nejvýznamnější dosažené výsledky

V projektu GAČR „Plasmonické biosensory pro studium biomolekulárních interakcí“ jsme studovali protein-protein interakce v plazmě u podskupin MDS a AML pacientů pomocí proteinového čipu, na kterém byly imobilizovány lektiny. Dva testované lektiny dokázaly rozpoznat statisticky signifikantní rozdíly mezi testovanými podskupinami MDS (RA/RARS, RCMD, RAEB), AML a zdravých kontrol.

V rámci projektu „Vrozené poruchy fibrinogenu“ byly v roce 2021 připraveny dvě publikace (Ceznerová et al., *Int J Mol Sci* 2022 a Ceznerová et al., *Blood Coagul Fibrinolysis* 2022). Dále jsme identifikovali dvě heterozygotní mutace A α Gly13Glu a A α Arg19Gly. V rámci spolupráce s MUDr. Šimurdou (Jesseniova lékařská fakulta UK v Martině, Slovensko) jsme zpracovali a statisticky vyhodnotili fibrinové sítě u jedenácti pacientů s vrozenou poruchou fibrinogenu a porovnali morfologické rozdíly mezi sítěmi tvořené z plazmy a purifikovaného fibrinogenu. Výsledky byly statisticky rozdílné.

Department of Biochemistry

Head: Ing. Jiří Suttnar, CSc.

Jiri.Suttnar@uhkt.cz, +420 221 977 344

Deputy Head: Ing. Alžběta Hlaváčková, Ph.D.

Alzbeta.Hlavackova@uhkt.cz, +420 221 977 344

The Department of Biochemistry deals with changes in the composition and function of low- and high-molecular-weight substances in the blood, which occur in oncohematological diseases, hemostasis disorders and thrombosis, including cardiovascular diseases. We study the formation of the fibrin network, its structure and subsequent fibrinolysis. We identify acquired and inherited mutations in fibrinogen and look for a relationship between the altered structure and its properties. We use modern methods to study the disease: metabolomics, proteomics, 3D imaging, real-time interaction monitoring and theoretical structural biology methods such as molecular modelling and molecular dynamics.

The most important achievements

In the GACR project “Plasmonic biosensors for studying biomolecular interactions” we studied protein-protein interactions in plasma of subgroups of MDS and AML patients using a protein chip on which lectins were immobilized. The two lectins tested were able to detect statistically significant differences between the MDS subgroups tested (RA/RARS, RCMD, RAEB), AML and healthy controls.

Within the congenital fibrinogen disorders project, 2 publications were prepared in 2021 (Ceznerová et al., *Int J Mol Sci* 2022 and Ceznerová et al., *Blood Coagul Fibrinolysis* 2022). Furthermore, we identified 2 heterozygous mutations of A α Gly13Glu and A α Arg19Gly. In collaboration with MUDr. Šimurda (Jessenius Faculty of Medicine of Comenius University in Martin, Slovakia), we processed and statistically evaluated fibrin networks in 11 patients with congenital fibrinogen disorder and compared morphological differences between networks formed from plasma and purified fibrinogen. The results were statistically different.

Vliv oxidačního stresu na *in vitro* vytvářené fibrinové sítě jsme sledovali u pacientů s akutním koronárním syndromem, se signifikantní stenózou koronárních arterií a s akutní ischemickou mrtvicí ve srovnání s kontrolami. Oxidační stres způsoboval změny ve tvorbě fibrinového klotu, jeho strukturu a lyze, které mohou ovlivňovat účinnost trombolytické terapie (Kaufmanova et al., *Antioxidants (Basel)* 2021). Dále jsme studovali strukturu trombů v čase u pacientů s infarktem myokardu od raných homogenních trombů tvořených téměř výhradně krevními destičkami po pozdní heterogenní, s podstatným podílem erytrocytů s těsně uspořádanou polyhedrální morfologií a silnými fibrinovými vlákny (obr. Biochemie). Z práce vyplývá, že různá stadia vytvářené trombu vyžadují odlišnou terapii (Maly et al., *Thromb Haemost* 2022).

Pro vybrané posttranslační modifikace fibrinogenu jsme použili molekulárně dynamické simulace pro charakterizaci jejich efektu na chování coiled-coil domény fibrinogenu (Sovova et al., *Metabolites* 2021). Dále jsme přispěli k rozšíření a upřesnění databáze lidského fibrinogenu v rámci α C-konektoru segmentu s detailními klinickými informacemi (Sovova et al., *Int J Mol Sci* 2021).

Hledali jsme změny v proteomu exosomů u nízko- a vysoce rizikových pacientů s MDS. Proteomickými metodami bylo identifikováno 72 různých proteinů, ve kterých byly hledány posttranslační modifikace, které byly zejména oxidativní (Pečánková et al., *PLoS One* 2022). V rámci grantu GAČR „Individuální variabilita a patofyziologie krevní plazmy a jejich vliv na interakci s umělými povrchy potlačujícími nespecifické interakce“ byly analyzovány proteomické změny s ohledem na dobu kontaktu s umělým povrchem (Riedel et al., *Macromol Biosci* 2022).

U pacientů s AML jsme sledovali plazmatické koncentrace metabolitů v remisi a po předtransplantační přípravě. U všech metabolitů glykolýzy a u většiny metabolitů citrátového cyklu došlo po předtransplantační přípravě k signifikantnímu poklesu koncentrací. U třinácti aminokyselin a malondialdehydu (markeru oxidačního stresu) došlo k nárůstu koncentrací a k signifikantnímu zvýšení koncentrace

The effect of oxidative stress on *in vitro* fibrin networks was studied in patients with acute coronary syndrome, significant coronary artery stenosis and acute ischemic stroke compared to controls. Oxidative stress caused changes in fibrin clot formation, structure and lysis that may influence the efficacy of thrombolytic therapy (Kaufman et al., *Antioxidants (Basel)* 2021). We further studied thrombus structure over time in patients with myocardial infarction, from early homogeneous thrombi composed almost exclusively of platelets to late heterogeneous thrombi with a substantial proportion of erythrocytes with a tightly ordered polyhedral morphology and strong fibrin fibres (Fig. Biochemistry). This work shows that different stages of thrombus formation require different therapies. (Maly et al., *Thromb Haemost* 2022).

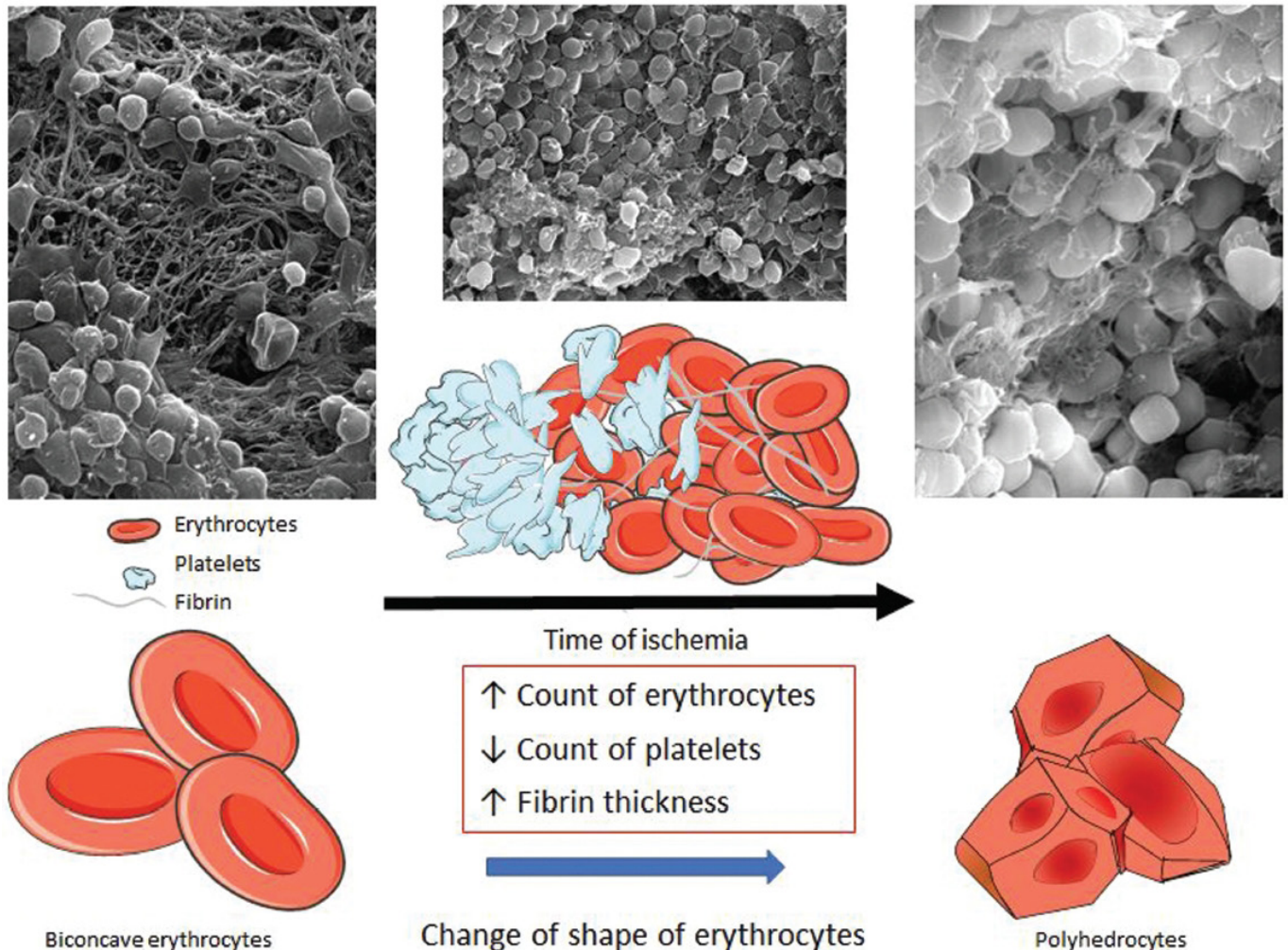
For selected post-translational modifications of fibrinogen, we used molecular dynamics simulations to characterize their effect on the behaviour of the coiled-coil domain of fibrinogen (Sovova et al., *Metabolites* 2021). Furthermore, we have contributed to expand and refine the human fibrinogen database within the α C-connector segment with detailed clinical information (Sovova et al., *Int J Mol Sci* 2021).

We searched for changes in the exosome proteome in low- and high-risk MDS patients. Proteomic methods identified 72 different proteins in which post-translational modifications were sought, which were mainly oxidative (Pechankova et al., *PLoS One* 2022). Within the framework of the GAČR grant “Individual variability and pathophysiology of blood plasma and their influence on interaction with artificial surfaces suppressing non-specific interactions”, proteomic changes with respect to the contact time with the artificial surface were analysed. (Riedel et al., *Macromol Biosci* 2022).

In AML patients, we monitored plasma metabolite concentrations in remission and after pre-transplant preparation. All glycolysis metabolites and most citrate cycle metabolites showed a significant decrease in concentrations after pre-transplant preparation. For 13 amino acids and malondialdehyde (a marker of oxidative stress), there was an increase in concentrations and a significant increase in

močoviny, která s těmito aminokyselinami silně pozitivně koreluje. Oxidační stres nesouvisí pouze s použitím vysokodávkové chemoterapie, ale objevuje se i po samotné transplantaci kostní dřeně.

urea concentration, which was strongly positively correlated with these amino acids. Oxidative stress is not only related to the use of high-dose chemotherapy, but also occurs after bone marrow transplantation itself.



Oddělení imunologie

Vedoucí: RNDr. Šárka Němečková, DrSc.

Sarka.Nemeckova@uhkt.cz, +420 221 977 269

Zástupkyně vedoucí: RNDr. Jana Macková, Ph.D.

Jana.Mackova@uhkt.cz, +420 221 977 364

Popis výzkumné činnosti

Činnost Oddělení imunologie je zaměřena na studium imunologických aspektů hematologických malignit, stavu imunitního systému po transplantaci hematopoietických kmenových buněk a účinnosti jeho odpovědi vůči leukemickým buňkám a virovým infekcím.

Nejvýznamnější dosažené výsledky

Při studiu protivirové imunity proti infekcím ohrožujícím hematologické pacienty s poškozeným imunitním systémem jsme získali tyto tři významné výsledky:

- Nalezli a uveřejnili jsme algoritmus (Šťastná-Marková, M. et al., 2021), jehož pomocí je možné již před transplantací hematopoietických kmenových buněk vyhledávat pacienty se zvýšeným rizikem výskytu potransplantační hemoragické cystitidy asociované s infekcí lidskými polyomaviry BK. Metoda využívá kombinaci detekce klinických rizikových markerů a stanovení specifické protilátkové a buněčné imunity. Postup byl validován pomocí stanovení genotypu virů vyvolávajících onemocnění u testovaného souboru pacientů. Metoda byla vyvinuta pro účely vyhledávání možných příjemců adoptivního transferu virus specifických T buněk.
- Provedli jsme pilotní studii u příjemců alogenních hematopoietických kmenových buněk, jejímž cílem bylo zavést měření odpovědi jejich T buněk na očkování proti covidu-19 provedené po transplantaci. Srovnání odpovědi pacientů a zdravých osob na očkování ukázalo sníženou účinnost vakcinace u pacientů, a to zejména v souvislosti s léčbou reakce štěpu proti hostiteli vyššího stupně (GvHD). Na základě výsledků pilotní studie jsme získali grant AZV. V současnosti připravujeme výsledky studie k publikaci.

Department of Immunology

Head: RNDr. Šárka Němečková, DrSc.

Sarka.Nemeckova@uhkt.cz, +420 221 977 269

Deputy Head: RNDr. Jana Macková, Ph.D.

Jana.Mackova@uhkt.cz, +420 221 977 364

Description of research activity

The activities of the Department of Immunology are focused on the study of immunological aspects of hematological malignancies, on the study of the state of the immune system after hematopoietic stem cell transplantation and the effectiveness of its response against leukemic cells and viral infections.

The most important achievements

When studying antiviral immunity against infections threatening immunocompromised hematologic patients, we obtained the following three significant results:

- We found and published an algorithm (Šťastná-Marková M et al., 2021) that can be used to search for patients with an increased risk of post-transplantation hemorrhagic cystitis associated with human BK polyomavirus infection before hematopoietic stem cell transplantation. The method uses a combination of detection of clinical risk markers and determination of specific antibody and cellular immunity. The procedure was validated by genotyping the disease-causing viruses in the patient cohort tested. The method was developed to search for potential recipients of adoptive transfer of virus-specific T cells.
- We conducted a pilot study in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients to establish a measurement of their T cell response to post-transplant COVID-19 vaccination. A comparison of patient and healthy subjects' responses to vaccination showed reduced vaccination efficacy in patients, particularly in the context of treatment for graft-versus-host disease (GvHD) reactions. Based on the results of the pilot study, we were awarded a grant from the Czech Research Council (AZV ČR). We are currently preparing the results of the study for publication.

- Připravili jsme rekombinantní bi-specifické T buňky namířené proti antigenům lidského cytomegaloviru (CMV). Do T lymfocytů jsme vnesli chimerický protilátkový receptor (CAR α B-CMV) specifický pro virový glykoprotein gB a současně transgenický T receptor specifický pro epitop tegumentového virového proteinu pp65 (tgTCR α pp65-CMV). V současnosti zjišťujeme, zda současná funkce dvou receptorů regulujících efektorové mechanismy T buněk pomůže překonat únikové mechanismy viru CMV. Používaný konstrukt CAR α B-CMV dosud nebyl publikován. Tento projekt je součástí doktorské práce naší postgraduální studentky.

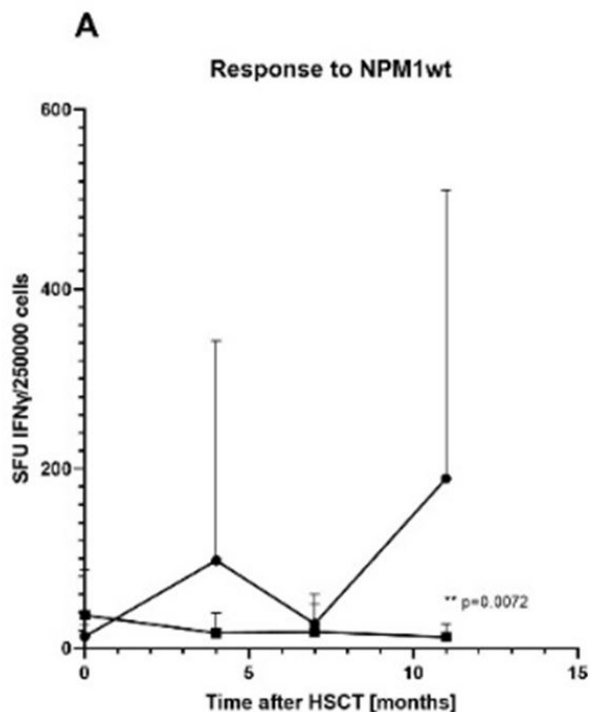
V oblasti studia imunity proti leukemickým buňkám jsme uveřejnili první výsledky získané během dlouhodobého monitorování stavu imunitního systému u pacientů během prvního roku po transplantaci hematopoietických kmenových buněk. Do konce roku 2021 bylo do studie zařazeno již 52 pacientů po alo-HSCT. Převažovali pacienti se základní diagnózou AML, z nichž většina byla transplantována po myeloablativním přípravném režimu. Sledovali jsme průběh odpovědi T buněk proti šesti antigenům asociovaným s leukemií. Výsledky (Němečková, Š. et al., 2022) ukazují na souvislost mezi odpovědí T buněk proti molekule nukleofosminu 1 a výskytem mutace typu A u pacientů s akutní myeloidní leukemií.

V rámci monitorovací studie jsme u pacientů po transplantaci hematopoietických kmenových buněk dále studovali využitelnost solubilních markerů včetně miRNA, pro predikci GVHD a relapsu základního onemocnění. Vedle toho jsme u těchto pacientů zavedli sledování rekonstituce celkové buněčné imunity pomocí funkčního testu IGRA.

- We prepared recombinant bi-specific T cells directed against human cytomegalovirus (CMV) antigens. We introduced into T cells a chimeric antibody receptor (CAR α B-CMV) specific for the viral glycoprotein gB and simultaneously a transgenic T receptor specific for the epitope of the tegument viral protein pp65 (tgTCR α pp65-CMV). We are currently investigating whether the simultaneous function of two receptors regulating T cell effector mechanisms will help overcome CMV escape mechanisms. The CAR α B-CMV construct used has not yet been published. This project is part of the PhD thesis of our postgraduate student.

In the field of immunity against leukemia cells, we published the first results obtained during long-term monitoring of the immune system in patients during the first year after hematopoietic stem cell transplantation. By the end of 2021, 52 patients after allo-HSCT have already been included in the study. Patients with a baseline diagnosis of AML predominated, most of whom were transplanted after a myeloablative preparative regimen. We monitored the course of T cell responses against six leukemia-associated antigens. The results (Nemeckova Š et al., 2022) indicate an association between T cell response against nucleophosmin 1 molecule and the incidence of type A mutation in patients with acute myeloid leukemia.

In a follow-up study, we further studied the usefulness of soluble markers, including miRNAs, for predicting GVHD and relapse of the underlying disease in patients after hematopoietic stem cell transplantation. In addition, we introduced monitoring of reconstitution of total cellular immunity in these patients using the IGRA functional assay.



Obr. 1: **Nukleofosmin specifická odpověď T buněk u AML pacientů po HSCT.** Frekvence spot-forming units (SFU) specifických pro nemutovaný NPM1wt (A) a NPM1c+ 11AA terminální peptid (B) detekované ELISPOT-IFN γ u pacientů s AML nesoucí NPM1c+ mutaci -●- (n=14) nebo bez mutace -- (n=21). Statistická analýza byla provedena Mann-Whitney testem, ** p < 0.01 (nepublikované výsledky).

Opět jsme postoupili při vývoji metod expanze T buněk specifických pro leukemické antigeny (LAA) využitelných pro imunoterapii hematoonkologických pacientů. Metodika projektu vychází z výsledků získaných při výrobě linií protivirových T buněk, avšak metoda expanze LAA specifických T buněk (proti PRAME, WT1, CCNA1) je vzhledem k nízké frekvenci a aviditě těchto buněk mnohem složitější. Pro zvýšení aktivity a výtěžků T buněk jsme zkoumali efekty dendritických buněk, alogenních PBMC, různých antigenních stimulů.

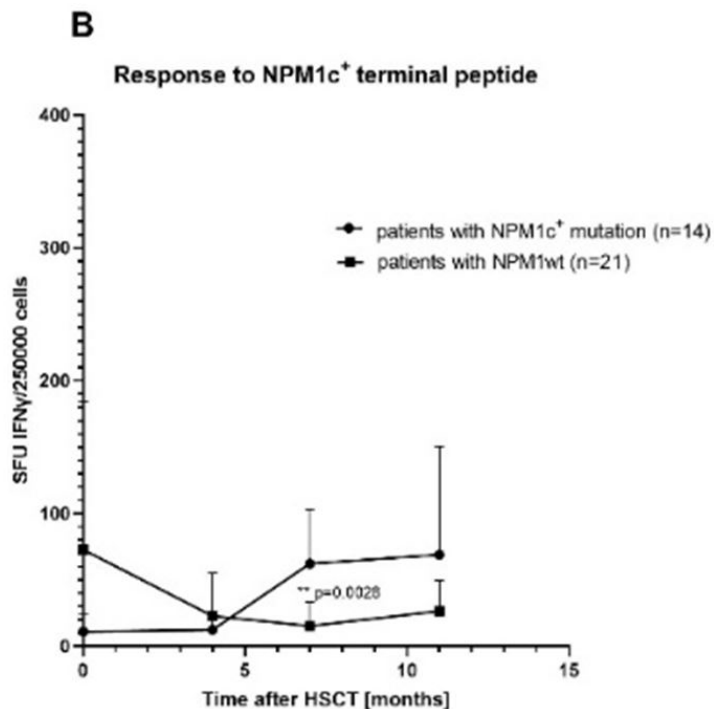


Fig. 1 **Nucleophosmin-specific T cell response in AML patients after HSCT.** Frequency of spot-forming units (SFU) specific for non-mutated NPM1wt (A) and NPM1c+ 11AA terminal peptide (B) detected by ELISPOT-IFN γ in AML patients carrying NPM1c+ mutation --- (n=14) or without mutation -- (n=21). Statistical analysis was performed by Mann-Whitney test, **p<0.01 (unpublished results).

We made a further progress in the development of leukemia antigen (LAA)-specific T cell expansion methods useful for immunotherapy of hemato-oncology patients. The methodology of the project is based on the results obtained in the production of antiviral T cell lines, but the method of expansion of LAA-specific T cells (against PRAME, WT1, CCNA1) is much more complex due to the low frequency and avidity of these cells. To increase T cell activity and yields, we investigated the effects of dendritic cells, allogeneic PBMCs, and various antigenic stimuli.

Oddělení proteomiky

Vedoucí: RNDr. Kateřina Kuželová, Ph.D.

Kuzelova@uhkt.cz, +420 221 977 285

Zástupkyně vedoucí: Mgr. Barbora Brodská, Ph.D.

Brodská@uhkt.cz, +420 221 977 354

Mutace v genu pro nukleofosmin (NPM) je nejčastější molekulární aberací u akutní myeloidní leukémie (AML). Jednou z funkcí NPM je regulace tumor supresoru p53 pomocí přímé interakce mezi NPM a p53. Ve spolupráci s kolegy z Matematicko-fyzikální fakulty UK jsme pomocí konfokálního mikroskopu a metod časově rozlišené fluorescence monitorovali protein-proteinové interakce a dynamiku účinku Selinexoru, inhibitoru exportu z jádra. Prokázali jsme, že vazba mezi p53 a NPM není mutací NPM narušena a že v důsledku nekorektní lokalizace mutovaného NPM v cytoplasmě je p53 dislokován mimo buněčné jádro. To má důležité dopady pro procesy řízené p53, zejména apoptózu, která je následkem deregulace p53 dráhy zeslabena a tím je umožněna proliferace leukemického klonu. Následné měření kinetiky obou proteinů odhalilo, že komplex p53 s mutovaným NPM má dynamický charakter a že návrat proteinů do jádra po ošetření buněk Selinexorem probíhá nezávisle. Experimenty s konstrukty NPM se zkrácenou oligomerizační doménou ukázaly vyšší afinitu p53 k NPM s porušenou oligomerizací, což naznačuje, že p53 pro interakci upřednostňuje monomerní formu NPM před oligomerní. Článek shrnující tyto výsledky vyšel v časopise Cancers.

V rámci projektu podporovaného z OPVVV jsme se zabývali analýzou známek úniku před imunitní odpovědí na AML blastech. Ukázali jsme, že některé rekurentní mutace jsou spojeny se specifickým imunofenotypem AML blastů. Domníváme se, že různé mechanismy úniku před imunitním zásahem mohou přispívat k funkčnímu vysvětlení prognostického významu některých rekurentních mutací u AML (manuskript v recenzním řízení). Dále jsme sledovali vliv inhibice kinázy mTOR, která je v AML buňkách často nadměrně aktivována, na expresi markerů úniku před imunitní odpovědí a na buněčný metabolismus. Výsledky jsou součástí diplomové práce studentky PŘF UK. Jako model

Department of Proteomics

Head: RNDr. Kateřina Kuželová, Ph.D.

Kuzelova@uhkt.cz, +420 221 977 285

Deputy Head: Mgr. Barbora Brodská, Ph.D.

Brodská@uhkt.cz, +420 221 977 354

Mutations in the nucleophosmin (NPM) gene are the most common molecular aberration in acute myeloid leukemia (AML). One of the functions of NPM is to regulate the tumor suppressor p53 through direct interaction between NPM and p53. In collaboration with colleagues from the Faculty of Mathematics and Physics of Charles University, we monitored protein-protein interactions and the dynamics of the effect of Selinexor, a nuclear export inhibitor, using confocal microscopy and time-resolved fluorescence methods. We demonstrated that the binding between p53 and NPM is not disrupted by the NPM mutation and that p53 is dislocated outside the cell nucleus due to the incorrect localization of mutant NPM in the cytoplasm. This has important implications for p53-driven processes, in particular apoptosis, which is attenuated as a consequence of p53 pathway deregulation, thereby allowing proliferation of the leukemic clone. Subsequent measurements of the kinetics of both proteins revealed that the complex of p53 with mutant NPM is dynamic and that the return of the proteins to the nucleus after treatment of cells with Selinexor occurs independently. Experiments with NPM constructs with a truncated oligomerization domain showed a higher affinity of p53 for NPM with impaired oligomerization, suggesting that p53 prefers the monomeric form of NPM to the oligomeric form for interaction. An article summarizing these results was published in Cancers journal.

As part of a project supported by the OP Research, Development, Education, we analyzed signs of escape from the immune response in AML blasts. We showed that some recurrent mutations are associated with a specific immunophenotype of AML blasts. We suggest that different mechanisms of immune evasion may contribute to a functional explanation of the prognostic significance of some recurrent mutations in AML (manuscript under review). We also investigated the effect of inhibition of mTOR kinase, which is often overactivated in AML cells, on the expression

pro analýzu funkce mTOR komplexu 2 jsme pomocí techniky CRISPR/Cas9 vytvořili buněčnou linii s vyřazeným genem pro rictor.

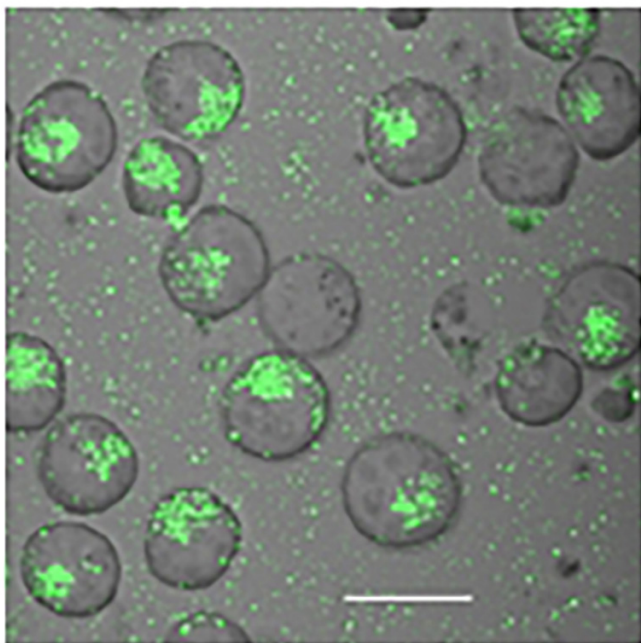
Kinázy PAK (p21-activated kinases) jsou klíčovými regulátory procesů vyžadujících dynamickou reorganizaci cytoskeletu. Výsledky analýzy exprese a funkce jednotlivých členů této rodiny v leukemických buňkách jsme letos publikovali v časopise *Cell Adhesion&Migration*. Zjistili jsme rovněž, že inhibice kináz PAK group I velmi výrazně a rychle zpomaluje buněčný metabolismus. Roli jednotlivých PAK v regulaci buněčného metabolismu jsme podrobně zkoumali pomocí nízkomolekulárních inhibitorů, tlumení exprese prostřednictvím siRNA a v modelech s vyřazenými geny pro PAK1 nebo PAK2, které jsme pro tento účel připravili. Ukázali jsme, že působení PAK1 a PAK2 je do určité míry protichůdné: PAK1 podporuje oxidativní fosforylaci, zatímco aktivita PAK2 mění metabolickou preferenci buněk a podporuje spíše aerobní glykolýzu. Článek shrnující naše výsledky v této oblasti byl editorem vybrán do virtuálního čísla Top20 článků publikovaných v časopise *Journal of Cellular Biochemistry* za rok 2021.

V předchozích letech jsme studovali vlastnosti exosomů uvolňovaných z buněk chromické myeloidní leukemie (CML) a popsali zvýšení rezistence CML buněk k inhibitoru tyrozinových kináz (imatinib mesylát) vlivem exosomů vylučovaných CML buňkami rezistentními k tomuto léčivu. Na naši recentní publikaci popisující proteomickou analýzu CML exosomů (Hrdinová et al., 2021) jsme navázali LFQ proteomickou analýzou CML buněk. Na základě výsledků proteomické analýzy buněk senzitivních a rezistentních na léčbu imatinibem (K562 a K562IR) byla vytipována potenciální zásahová místa (IGF-1 a STAT signalizace, endocytóza a transport cholesterolu do mitochondrií), pro která jsou dostupné inhibitory. Účinnost inhibitorů (PPP, stattic, NT157, U18666A, bafilomycin A1) na životaschopnost K562 a K562IR buněk byla otestována pomocí MTT esejí. Výsledky z proteomické analýzy byly potvrzeny pomocí Western blotu a RT-PCR. Získaná data ukazují, že rezistentní buňky jsou závislé na onkogenní STAT3 signalizaci, endocytóze a transportu cholesterolu do mitochondrií.

of immune evasion markers and on cellular metabolism. The results are part of the master thesis of a student of the Faculty of Natural Sciences of Charles University in Prague. As a model for the analysis of mTOR complex 2 function, we created a cell line with a knockout gene for rictor using CRISPR/Cas9 technique.

PAKs (p21-activated kinases) are key regulators of processes requiring dynamic reorganization of the cytoskeleton. The results of the analysis of the expression and function of individual members of this family in leukemia cells were published this year in *Cell Adhesion & Migration* journal. We also found that inhibition of PAK group I kinases markedly and rapidly slows down cellular metabolism. We investigated the role of individual PAKs in the regulation of cellular metabolism in detail using low molecular weight inhibitors, silencing of expression via siRNA and in knockout models for PAK1 or PAK2 genes. We showed that the actions of PAK1 and PAK2 are to some extent opposing: PAK1 promotes oxidative phosphorylation, whereas PAK2 activity alters the metabolic preference of cells and promotes rather aerobic glycolysis. A paper summarizing our results in this area was selected by the editor for the virtual issue of the TOP20 articles published in the *Journal of Cellular Biochemistry* for 2021.

In the previous years, we studied the properties of exosomes released from chronic myeloid leukemia (CML) cells and described an increase in resistance of CML cells to a tyrosine kinase inhibitor (imatinib mesylate) due to exosomes secreted by CML cells resistant to this drug. We followed our recent publication describing proteomic analysis of CML exosomes (Hrdinova et al., 2021) with LFQ proteomic analysis of CML cells. Based on the results of the proteomic analysis of imatinib treatment-sensitive and -resistant cells (K562 and K562IR), we identified potential hit sites (IGF-1 and STAT signalling, endocytosis and cholesterol transport into mitochondria) for which inhibitors are available. The efficacy of the inhibitors (PPP, Stattic, NT157, U18666A, bafilomycin A1) on K562 and K562IR cell viability was tested using MTT essays. The results from proteomic analysis were confirmed by Western blot and RT-PCR. The data obtained show that resistant cells are dependent on oncogenic STAT3 signalling, endocytosis and cholesterol transport into mitochondria.



Akumulace zeleně označených exosomů v buňkách linie K562. Snímek byl pořízen 4h po přidání exosomů k buněčné suspenzi. Měřítka odpovídá 20 μm .

Accumulation of green-labeled exosomes in K562 cells. The image was taken 4 h after the addition of exosomes to the cell suspension. Scale bar corresponds to 20 μm .

Oddělení imunomonitoringu a průtokové cytometrie

Vedoucí: RNDr. Jan Musil, Ph.D.

Jan.Musil@uhkt.cz, +420 221 977 390

Zástupkyně vedoucího: Mgr. Šárka Vaníková

Sarka.Vanikova@uhkt.cz, +420 221 977 668

Oddělení imunomonitoringu a průtokové cytometrie je vědecko-servisní pracoviště. Jeho hlavní vědeckou činností je výzkum funkce imunitního systému u hematologických malignit a identifikace znaků imunitní dysfunkce spojené s progresí či relapsem onemocnění. Pro realizovaný výzkum je jako stěžejní metoda používána vysoce multiparametrická průtoková cytometrie, která umožňuje kvalitativní i kvantitativní charakterizaci buněk imunitního systému s jednobuněčným rozlišením.

Department of Immunomonitoring and Flow Cytometry

Head: RNDr. Jan Musil, Ph.D.

Jan.Musil@uhkt.cz, +420 221 977 390

Deputy Head: Mgr. Šárka Vaníková

Sarka.Vanikova@uhkt.cz, +420 221 977 668

The Department of Immunomonitoring and Flow Cytometry is a scientific and service centre. The main scientific activity of the department is the research of immune system function in hematological malignancies and identification of signs of immune dysfunction associated with disease progression or relapse. The main method used for the research is highly multiparametric flow cytometry, which enables qualitative and quantitative characterization of immune cells with single-cell resolution.

Díky podpoře z Evropského fondu pro regionální rozvoj (ERDF) a MŠMT získané v rámci projektu OPVVV se v minulém roce podařilo realizovat výzkumné aktivity na poli charakterizace imunitního systému u pacientů s akutní myeloidní leukémií (AML). Pomocí metody masivní paralelní cytometrie se podařilo vytvořit databázi buněčných fenotypů leukemických kmenových buněk a blastů, ale také efektorových buněk imunitního systému, jako jsou NK-buňky a T-lymfocyty. Tato databáze tak může sloužit pro vyhledání znaků, které by mohly sloužit jako vhodné cíle pro imunologický a imunoterapeutický výzkum.

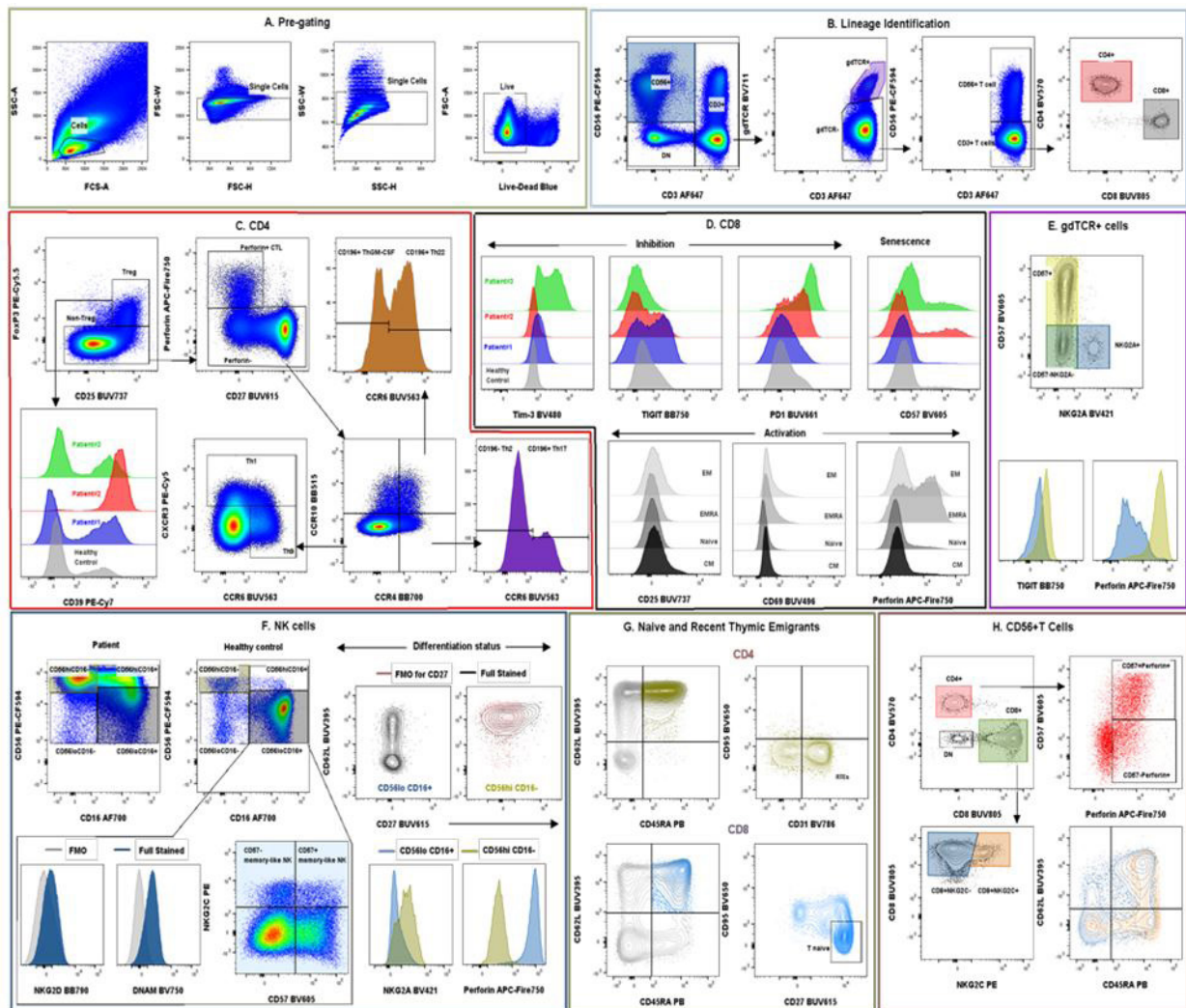
Soustředili jsme se také na analýzu stavu imunitního systému pacientů po transplantaci krvetvorných kmenových buněk (HSCT). Byl vytvořen nový, optimalizovaný 29barevný cytometrický panel (Vaníková, Š. et al., 2022), který umožňuje hloubkovou analýzu imunitního systému. Pomocí panelu jsou analyzovány vzorky periferní krve pacientů v různých časových intervalech s cílem identifikovat imunitní signatury korelující s post-transplantačními komplikacemi, jako jsou relaps onemocnění, reakce štěpu proti hostiteli a infekce. Interim analýza vzorků na části pacientů identifikovala několik významných populací, které korelují s post-transplantačním relapsem AML.

V rámci své servisní funkce pak oddělení zpřístupňuje vyvinuté cytometrické technologie ostatním vědecko-výzkumným pracovištím a nabízí podporu při návrhu cytometrických panelů, měření vzorků a analýze získaných dat. Ve spolupráci s Oddělením genové imunoterapie byla provedena analýza dat sledování pacientů ALL léčených CAR-T lymfocyty. Dále byla uzavřena spolupráce s FNUSA, kdy byl vytvořen cytometrický panel pro použití na spektrálních cytometrech, který byl použit pro analýzu předčasné imunosenescence u pacientů léčených chemoterapií. Dále byl v programovacím jazyce R a v softwarovém prostředí FlowJo vytvořen systém pro zpracování a analýzu těchto dat.

Thanks to the support from the European Regional Development Fund (ERDF) and the Ministry of Education and Science obtained, within the OP Research, Development and Education, research activities in the field of characterization of the immune system in patients with acute myeloid leukemia (AML) were successfully implemented last year. Using massively parallel cytometry, a database of cellular phenotypes of leukemic stem cells and blasts, as well as of effector cells of the immune system such as NK cells and T-lymphocytes, was generated. This database can thus be used to search for markers that could serve as suitable targets for immunological and immunotherapeutic research.

We also focused on the analysis of the immune system status of patients after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). A new optimized 29 colour cytometric panel (Vanikova et al., 2022) was developed to allow in-depth analysis of the immune system. Using the panel, peripheral blood samples from patients are analyzed at different time intervals to identify immune signatures that correlate with post-transplant complications such as disease relapse, graft-versus-host reactions and infections. Interim analysis of samples on a subset of patients identified several significant populations that correlate with post-transplant AML relapse.

As part of its service function, the department then makes the developed cytometric technologies available to other scientific research centres and offers support in the design of cytometric panels, measurement of samples and analysis of the data obtained. In collaboration with the Gene Immunotherapy Department, analysis of follow-up data of ALL patients treated with CAR-T lymphocytes was performed. In addition, collaboration with FNUSA was established whereby a cytometric panel was designed for use on spectral cytometers, which was used to analyze premature immunosenescence in patients treated with chemotherapy. Furthermore, a system for processing and analyzing these data was developed in the R programming language and in the FlowJo software environment.



Hlubková analýza imunitního systému pomocí optimalizovaného 29barevného cytometrického panelu, která umožňuje identifikovat kvantitativní a kvalitativní vlastnosti základních T-lymfocytárních a NK-buněčných populací. Umožňuje rovněž sledovat funkci thymu, který představuje orgán, jehož funkce ovlivňuje schopnost těla plně obnovit T-lymfocyty po HSCT.

In-depth analysis of the immune system using an optimized 29 colour cytometric panel to identify quantitative and qualitative characteristics of the underlying T-lymphocyte and NK-cell populations. It also allows monitoring of the function of the thymus, an organ whose function influences the body's ability to fully recover T-lymphocytes after HSCT.

Oddělení genomiky

Vedoucí: RNDr. Monika Belíčková, Ph.D.

Monika.Belickova@uhkt.cz, +420 221 977 305

Zástupkyně vedoucí: Ing. Michaela Dostálová Merkerová, Ph.D.

Michaela.Merkerova@uhkt.cz, +420 221 977 363

Na Oddělení genomiky spojujeme molekulární diagnostiku a monitorování hematologických pacientů s výzkumnými aktivitami. Zaměřujeme se převážně na myelodysplastický syndrom (MDS), akutní myeloidní leukemii (AML) a hemoglobinopatie.

V rámci rutinního vyšetřování MDS a AML zjišťujeme ve vzorcích pacientů metodou sekvenování nové generace (NGS) přítomnost somatických genových mutací, které jsou spojovány s myeloidními malignitami (273 vzorků). Nově jsme pomocí NGS začali vyšetřovat přítomnost germinálních mutací spojených s dědičnou predispozicí k rozvoji hematologické malignity u pacientů vybraných klinickým genetikem. U pacientů s AML dále vyšetřujeme mutace v genech NPM1 (81 pacientů) a CEBPA (76 pacientů). Také monitorujeme minimální reziduální nemoc (MRN) kvantifikací exprese genu WT1 (1 366 vzorků) a mutovaného genu NPM1 (629 vzorků). U pacientů bez specifických MRN markerů a s nízkou hladinou genu WT1 měříme expresi 13 genů asociovaných s leukemií, které využíváme jako alternativní MRN markery (37 vzorků). Dále vyšetřujeme přítomnost mutací v genech HBA1, HBA2 a HBB u pacientů suspektních na hemoglobinopatie (161 pacientů).

Na Oddělení genomiky paralelně probíhá řada projektů obecného a aplikovaného výzkumu. Většina z nich se snaží pomoci zlepšit naše porozumění vzniku a rozvoje MDS a AML a získané znalosti posléze aplikovat do současných rutinních diagnostických a prognostických přístupů. Celkem jsme v roce 2021 řešili pět výzkumných projektů podporovaných grantovými agenturami a publikovali pět článků v zahraničních impaktovaných časopisech.

Jedním z klíčových projektů je studium mechanismů progresse onemocnění u pacientů s nižším rizikem (LR-MDS). Po statistickém vyhodnocení sekvenčních dat (214 pacientů,

Department of Genomics

Head: RNDr. Monika Belíčková, Ph.D.

Monika.Belickova@uhkt.cz, +420 221 977 306

Deputy head: Ing. Michaela Dostálová Merkerová, Ph.D.

Michaela.Merkerova@uhkt.cz, +420 221 944 363

At the Department of Genomics, we combine molecular diagnostics and monitoring of hemato-oncological patients with research activities. We particularly focus on myelodysplastic syndromes (MDS), acute myeloid leukemia (AML), and hemoglobinopathy.

Regarding routine examinations of MDS and AML, we perform next generation sequencing (NGS) to detect somatic gene mutations frequently occurring in myeloid malignancies (273 patients). In 2021, we started to investigate by NGS the presence of germline mutations associated with hereditary predisposition to the development of hematological malignancy in patients indicated by our clinical geneticist. In AML patients, we analyze the presence of mutations in the NPM1 (81 patients) and in the CEBPA (76 patients) genes. We also monitor the minimal residual disease (MRD) by quantifying the expression of the WT1 gene (1366 samples) or the mutated NPM1 gene (629 samples). In patients without specific MRD markers and low levels of WT1 gene, we measure the expression of 13 leukemia-associated genes, which are used as alternative MRD markers (37 samples). We also analyze presence of mutations in HBA1, HBA2, and HBB genes in patients suspected for hemoglobinopathies (161 patients).

At the Department of Genomics, a number of projects of basic and applied research are ongoing. Most of these projects aim to improve our understanding of the origin and development of MDS and AML, and then apply the new knowledge to current routine diagnostic and prognostic practice. In 2021, we altogether worked on 5 research projects supported by grant agencies and published 7 articles in foreign impacted journals.

One of the key projects of MDS research is the study of mechanisms of disease progression in lower risk patients

obrázek) jsme pomocí strojového učení (spolupráce s ČVUT) určili mutované geny, které ovlivňují délku přežití a dobu do progresu onemocnění. Jako nejvýznamnější marker progresu byl identifikován mutovaný gen RUNX1, který přispívá k supresi senescence a odpovědi na DNA poškození.

V rámci projektu věnovanému nekódujícím RNA u MDS jsme se zaměřili na cirkulární RNA (circRNA), PIWI interagující RNA a transpozibilní elementy. Protože circRNA vznikají z lineárních transkriptů cirkularizací během jejich sestřihu, studovali jsme zejména jejich vztah k mutacím v sestřihovém faktoru SF3B1. Identifikovali jsme několik circRNA odvozených od transkripčního faktoru ZEB1, jejichž hladiny jsou významně asociovány s touto mutací.

Dále se zabýváme studiem MDS pacientů s del(5q). Zjistili jsme, že exprese genu CRBN je u nich zvýšená v porovnání s jinými LR-MDS (84 pacientů). Pokles hladiny exprese CRBN je znakem rezistence na léčbu lenalidomidem a toto snížení navíc ukazuje na možnou progresi onemocnění dříve než pokles hladiny hemoglobinu.

V roce 2021 jsme zahájili řešení nového projektu AZV ČR zaměřeného na studium hypoplastické formy MDS a idiopatické aplastické anemie, přičemž nejprve byla provedena retrospektivní analýza genových mutací pomocí celoxomového sekvenování.

V rámci nové spolupráce s Revmatologickým ústavem byla zavedena metodika identifikace somatických mutací UBA1 genu vedoucích k VEXAS syndromu (onemocnění asociované s MDS) u pacientů se souběhem hematologické malignity a systémové autoimunitní poruchy.

Ve výzkumu AML studujeme mechanismy vzniku rezistence k indukční terapii. Zjistili jsme, že zvýšená exprese genů ABCA2 a ABCC1 nejvýznamněji koreluje s nedosažením kompletní hematologické remise. V rámci funkčních analýz byl v leukemických blastech jako transportér s největší efluxní aktivitou určen ABCC1. V ABC genech jsme identifikovali 6 prognosticky příznivých a 3 nepříznivé DNA varianty z hlediska dosažení kompletní remise. Také jsme dokončili validační studii prognostického významu DNA metylačních změn u

(LR-MDS). We statistically evaluated sequencing data (214 patients, Figure) and using machine learning (cooperation with the Czech Technical University), we detected mutated genes that contribute to shorter overall survival and progression-free survival. Mutated RUNX1 gene has been defined as the most significant progression marker associated with suppression of cell senescence and DNA damage response.

In the framework of a project on noncoding RNAs in MDS, we focused on circular RNAs (circRNAs), PIWI-interacting RNAs, and transposable elements. Because circRNA molecules are formed by circularization of linear transcripts during their splicing, we studied the relation of circRNAs with mutated SF3B1 splicing factor. We identified several circRNAs derived from the transcription factor ZEB1 whose levels are significantly associated with this mutation.

We also focus on MDS patients with del(5q). We demonstrated an increased expression of CRBN gene in these patients compared to other LR-MDS (84 patients). Decreased expression of CRBN is associated with the resistance to lenalidomide treatment and this change can predict disease progression earlier than a decrease of hemoglobin level.

In 2021, we started a new project supported by the Czech Research Council (AZV ČR) aimed at studying hypoplastic MDS and idiopathic aplastic anemia. Initially, a retrospective analysis of gene mutations using whole-exome sequencing was performed.

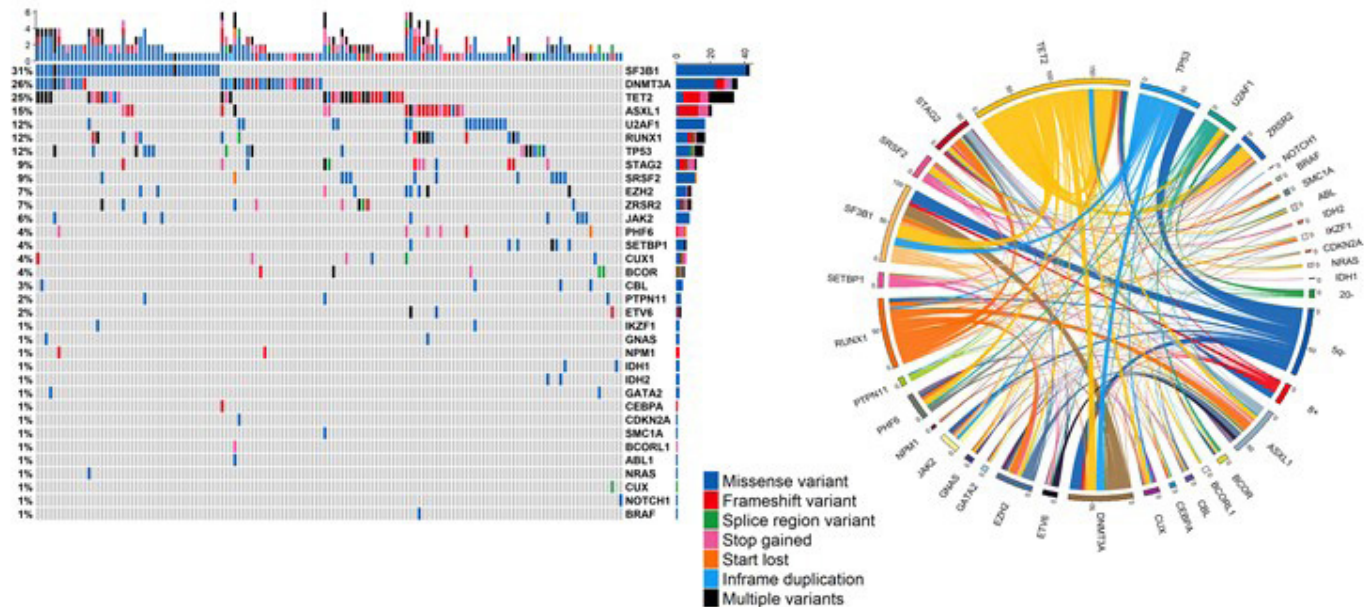
Within a new collaboration with the Institute of Rheumatology, we established a method for the identification of somatic mutations in UBA1 gene leading to VEXAS syndrome (a disease associated with MDS) in patients with parallel hematologic malignancy and systemic autoimmune disorder.

Regarding AML research, we study mechanisms of resistance to induction therapy. We found that increased expression of ABCA2 and ABCC1 genes the most significantly correlates with a failure to achieve complete hematological remission. In functional analyses of AML blasts, ABCC1 was identified as

AML (178 pacientů). Z 27 zkoumaných genů asociovaných s prognózou jsme potvrdili vliv DNA metylace na přežití u 6 genů (CEBPA, PBX3, LZTS2, NR6A1, GPX3 a DLX4).

a transporter with the greatest efflux activity. In ABC genes, we identified 6 prognostically favourable and 3 unfavourable DNA variants in terms of complete remission achievement. Further, we finalized a validation study of DNA methylation changes and their impact on prognosis in AML (178 patients). Of the 27 genes previously described in connection with AML outcome, we confirmed prognostic role of DNA methylation for 6 genes (CEBPA, PBX3, LZTS2, NR6A1, GPX3 and DLX4).

Mutační spektrum MDS pacientů s nižším rizikem



Obrázek. Mutační spektrum MDS pacientů s nižším rizikem. (A) Frekvence a typ mutací identifikovaných v jednotlivých genech. (B) Kruhový graf popisující současnou přítomnost detekovaných mutací.

Figure. Spectrum of mutations found in lower risk MDS patients. (A) Frequency and type of mutations identified in individual genes. (B) Pie chart describing co-occurrence of detected mutations.





VZDĚLÁVÁNÍ

EDUCATION

Referát vzdělávání



Education department

Náměstek: prof. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.

Jaroslav.Cermak@uhkt.cz, +420 221 977 206

Zástupce náměstka: doc. Ing. Mgr. Bc. Roman Kotlín, Ph.D. MHA

Roman.Kotlin@uhkt.cz, +420 221 977 612

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

V rámci postgraduálního vzdělávání lékařů v oboru Hematologie a transfúzní lékařství proběhl v ÚHKT ve spolupráci s 2. LF UK, 3. LF UK, LF v Plzni a LF v Hradci Králové na přelomu března a dubna 2021 předatestační kurz (distanční formou) a ÚHKT se stejně jako v minulosti podílel na organizaci specializační atestace v tomto oboru, jež proběhla v ÚHKT v červnu 2021. V rámci vzdělávání vysokoškolských a jiných odborných pracovníků v oboru klinická hematologie a transfúzní služba byly v roce 2021 uskutečněny dva vzdělávací moduly, dva moduly proběhly z epidemiologických důvodů distanční formou. V červnu a v listopadu proběhly v ÚHKT v tomto specializačním oboru atestace. Dále v ÚHKT proběhla v rámci postgraduálního vzdělávání řada individuálních stáží.

Na odborné stáži bylo v ÚHKT devět lékařů a devatenáct odborných pracovníků v laboratorních metodách ve zdravotnictví a sedm zdravotních laborantů. V roce 2021 pracovalo v ÚHKT 29 doktorandů v rámci postgraduálního studia a 15 vysokoškolských studentů na diplomové a bakalářské práci.

V únoru 2021 proběhla soutěž mladých badatelů a konference doktorandů. V soutěži o nejlepší práci mladých badatelů realizované v roce 2020 vyhrála Mgr. Tereza Hrdinová (roz. Kabíčková) s publikací „Exosomes released by imatinib resistant K562 cells contain specific membrane markers, IFITM3, CD146 and CD36 and increase the survival of imatinib sensitive cells in the presence of imatinib“. Vítězkou konference doktorandů o nejlepší prezentaci se stala Mgr.

Head of Division: prof. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.

Jaroslav.Cermak@uhkt.cz, +420 221 977 206

Deputy Head: doc. Ing. Mgr. Bc. Roman Kotlín, Ph.D. MHA

Roman.Kotlin@uhkt.cz, +420 221 977 612

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

Within postgraduate education of physicians in the field of hematology and transfusion medicine, a pre specialization course took place (in a distance form) at IHBT, in cooperation with the 2nd and 3rd Faculty of Medicine of Charles University, the Faculty of Medicine in Pilsen and the Faculty of Medicine in Hradec Králové was held in March/April 2021 and, just like in the past, IHBT was involved in the organization of specialization courses in this field, which took place at IHBT in June 2021. Within education of university graduates and other specialists in the field of clinical hematology and transfusion service, 2 training modules were held in 2021 in a distance form, for epidemiological reasons. Specialization courses were organized in this field at IHBT in June and November. Furthermore, a number of individual internships took place in IHBT in the framework of postgraduate studies.

Professional internships at the IHBT were completed by 9 physicians and 19 experts in laboratory methods in health service, and 7 laboratory technicians. In 2021, IHBT hosted 29 graduate students in postgraduate study and 15 undergraduates writing their diploma and bachelor theses.

In February 2021, the young researchers' competition and the PhD students' conference took place. In the competition for the best work of young researchers implemented in 2020, the winner was Mgr. Tereza Hrdinova (formerly Kabíčková) for the publication entitled "Exosomes released by imatinib resistant K562 cells contain specific membrane markers, IFITM3, CD146 and CD36 and increase the survival of imatinib

Monika Kaisrlíková (roz. Hrubá) s prezentací „Včasná detekce progresu onemocnění u pacientů s myelodysplastickým syndromem“.

V rámci celoživotního kontinuálního vzdělávání se v roce 2021 zúčastnilo 285 zaměstnanců ÚHKT akcí pořádaných v Česku a v zahraničí: 259 zaměstnanců ÚHKT se účastnilo vzdělávacích akcí v Česku a 26 lékařů a dalších vědeckých pracovníků se zúčastnilo kongresů a konferencí v zahraničí. Část akcí proběhla kvůli epidemiologické situaci virtuálně.

sensitive cells in the presence of imatinib”. The winner of the PhD students’ conference for the best presentation was Mgr. Monika Kaisrlíková (formerly Hrubá) for her presentation called “Early detection of disease progression in patients with myelodysplastic syndrome”.

As part of lifelong continuous education, 285 IHBT employees participated in events held in the Czech Republic and abroad in 2021. 259 IHBT employees participated in educational events in the Czech Republic, 26 physicians and other scientists participated in congresses and conferences abroad. Some of the events were held virtually due to the epidemiological situation.



**AKREDITACE
A KVALITA**

**ACCREDITATION
AND QUALITY**

Oddělení biomedicínského inženýrství
Oddělení kvality
Oddělení nemocniční hygieny
Oddělení pro správnou výrobní praxi léčivých
přípravků
Referát dotací

Biomedical Engineering Department
Quality Department
Hospital Hygiene Department
Department for Good Manufacturing Practice
of Medicinal Products
Department of Subsidies

Úsek pro akreditaci a kvalitu

Vedoucí: Ing. Martin Mayer, Ph.D. MHA

Martin.Mayer@uhkt.cz, +420 221 977 265

Zástupkyně vedoucího: Mgr. Simona Brixiová

Simona.Brixiova@uhkt.cz, +420 221 977 195

Úsek pro akreditaci a kvalitu (ÚAK) se skládá z Oddělení kvality, Oddělení nemocniční hygieny, Oddělení pro správnou výrobní praxi léčivých přípravků, Oddělení biomedicínského inženýrství a Referátu dotací. Všechny uvedené části se podílejí na zlepšování kvality poskytované zdravotní péče, vědecké činnosti a zajištění provozu a spolupracují na rozvoji a dotačním financování ÚHKT, aby nemocnice byla konkurenceschopná a její kvalitní činnost, potvrzená mezinárodními a národními audity, byla dlouhodobě udržitelná.

Akreditační procesy pomáhají vytvářet kulturu kvality a bezpečí. V rámci toho pak dochází k trvalému zlepšování všech procesů zajišťujících péči o pacienty a ke zlepšení výsledků poskytované péče. Získané certifikáty vedou k posílení důvěry veřejnosti v kvalitní a bezpečné prostředí ve zdravotnickém zařízení a vytvářejí bezpečné a efektivní pracovní prostředí, což přispívá i ke spokojenosti zaměstnanců. Koordinuje soulad mezi požadavky normy ČSN EN ISO 15189 a požadavky dalších systémů kvality (JCI, SAK, EFI, JACIE, SÚKL, SÚJB) či požadavky odborných společností.

Mezinárodní akreditaci Joint Commission International (JCI) získal ÚHKT po páté v roce 2019 jako jediné zdravotnické zařízení v Česku. Národní akreditaci dle SAK získal ÚHKT v roce 2020. ÚHKT je jedinou nemocnicí v Česku, která má kvalitu zdravotní péče externě ověřenu jak na mezinárodní, tak na národní úrovni. Akreditace dle společné akreditační komise ISCT– EBMT (JACIE) je jediným oficiálním akreditačním orgánem v Evropě pro oblast transplantací hematopoetických kmenových buněk a buněčné terapie. Cílem této profesionální dobrovolné akreditace je podpora řízení kvality lékařské i laboratorní praxe v transplantačním programu a tím dosažení dlouhodobé kvality poskytované zdravotní péče v souladu s nejnovějšími vědeckými poznatky a léčebnými postupy. ÚHKT získalo akreditaci EFI, udělovanou

Accreditation and Quality Division

Head of Division: Ing. Martin Mayer, Ph.D. MHA

Martin.Mayer@uhkt.cz, +420 221 977 265

Deputy Head: Mgr. Simona Brixiová

Simona.Brixiova@uhkt.cz, +420 221 977 195

The Accreditation and Quality Division (Czech abbreviation ÚAK) consists of the Quality Department, the Hospital Hygiene Department, the Department for Good Manufacturing Practice of Medicinal Products, the Biomedical Engineering Department and the Subsidies Department. All of these parts of the Division are involved in improving the quality of health care, scientific activities and operational assurance and collaborate in the development and subsidy funding of IHBT to ensure that the hospital is competitive and that its quality activities, confirmed by international and national audits, are sustainable in the long term.

Accreditation processes help create a culture of quality and safety. As part of this, continuous improvement of all patient care processes and the outcomes of the care provided are continuously improved. The certifications obtained lead to increased public confidence in the quality and safety of the healthcare establishment and create a safe and efficient working environment, which also contributes to staff satisfaction. Compliance between the requirements of the CSN EN ISO 15189 standard and the requirements of other quality systems (JCI, SAK, EFI, JACIE, SÚKL, SÚJB,) or the requirements of professional societies is coordinated by the IHBT Quality Department.

The Joint Commission International (JCI) international accreditation was awarded to IHBT for the fourth time in 2019 as the only healthcare establishment in the Czech Republic. IHBT is the only hospital in the Czech Republic that has had the quality of health care externally verified at both international and national level. Accreditation according to the Joint Accreditation Commission ISCT- EBMT (JACIE) is the only official accreditation body in Europe for the field of hematopoietic stem cell transplantation and cell therapy. The aim of this professional voluntary accreditation is to promote the quality management of medical and laboratory

Evropskou asociací pro imunogenetiku imunologickým laboratořím vyšetřujícím tkáňovou shodu dárce a příjemce před transplantací, je jednou ze tří takto certifikovaných laboratoř v Česku.

Laboratoře ÚHKT již mnoho let dodržují standardy požadavků na systém kvality v laboratořích (ČSN EN ISO 15189 a ČSN EN ISO/IEC 17025). Dokladem je akreditace Českého institutu pro akreditaci pro tři subjekty ÚHKT: Komplement laboratoř ÚHKT, Národní referenční laboratoř pro DNA diagnostiku a Kalibrační centrum ÚHKT. Komplement laboratoř ÚHKT provádí vysoce specializovaná laboratorní vyšetření. Kvalita výsledků laboratorních vyšetření je zajištěna personálním obsazením laboratoře a uplatněním nejnovějších poznatků při realizaci laboratorních vyšetření. V souladu s vývojem vědy a techniky a s potřebami klientů neustále aktualizujeme rozsah vyšetření. Některé laboratoře slouží jako národní referenční laboratoře a spolupracují na přípravě vzorků pro externí hodnocení kvality v rámci Česka.

practice in the transplantation program and thus to achieve long-term quality of the health care provided in accordance with the latest scientific knowledge and therapeutic practices. EFI accreditation is awarded by the European Association for Immunogenetics to immunology laboratories investigating tissue matching of donor and recipient prior to transplantation. IHBT is one of three such certified laboratories in the Czech Republic.

For many years the IHBT laboratories have been complying with the standards for quality system requirements in laboratories (CSN EN ISO 15189 and CSN EN ISO/IEC 17025). This is proved by the accreditation of the Czech Institute for Accreditation for three IHBT entities: the IHBT Lab Complex, the National Reference Laboratory for DNA Diagnostics and the IHBT Calibration Centre. The IHBT Lab Complex performs highly specialized laboratory tests. The quality of the results of laboratory tests is ensured by the staffing of the laboratory and the application of the latest knowledge in the implementation of laboratory tests. In accordance with the development of science and technology and the needs of our clients, we constantly update the scope of examinations. Some laboratories serve as national reference laboratories and cooperate in the preparation of samples for external quality assessment within the Czech Republic.

Akreditace a certifikace

Ústav hematologie a krevní transfuze

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



ČSN EN ISO 15189
ČSN EN ISO/IEC17025

Národní referenční laboratoře
Systémy Správné výrobní praxe



Organization Accredited
by Joint Commission International



EUROPEAN
FEDERATION FOR
IMMUNOGENETICS



ČESKÝ INSTITUT PRO AKREDITACI
obecně prospěšná společnost



Oddělení biomedicínského inženýrství

Vedoucí: Ing. Martin Mayer, Ph.D. MHA

Martin.Mayer@uhkt.cz, +420 221 977 265

Zástupkyně vedoucího: Ing. Denisa Albrechtová

Denisa.Albrechtova@uhkt.cz, +420 221 977 631

Oddělení biomedicínského inženýrství (OBMI) poskytuje specializovanou podporu klinickým, transfuziologickým i výzkumným pracovištím. Všichni zaměstnanci jsou zdravotničtí pracovníci dle zákona 96/2004Sb. s vysokoškolským vzděláním. Oddělení zajišťuje především pravidelné bezpečnostně-technické kontroly a opravy zdravotnických prostředků a laboratorní techniky v rozsahu požadovaném zákonem o zdravotnických prostředcích, standardy JCI, JACKIE, SAK, SÚKL a SÚJB a normami ČSN EN ISO/IEC 17025:2005 a ČSN EN ISO 15189:2007. Je zodpovědné za zajištění metrologického pořádku v ÚHKT (ústavní metrolog) i v Komplementu laboratoří a v Kalibrační laboratoři (metrolog Komplementu laboratoří). Provádí edukaci zdravotnického personálu a provádí audity klinických i neklinických pracovišť.

OBMI se podílí na výuce s biomedicínskou problematikou na několika univerzitách a má svého zástupce ve výboru České společnosti biomedicínského inženýrství a lékařské informatiky ČLS JEP. Velice úzce spolupracuje s MZ ČR, kde se podílí na novelizacích či vzniku nové legislativy a dalším poradenství.

Oddělení kvality

Vedoucí: Ing. Martin Mayer, Ph.D. MHA

Martin.Mayer@uhkt.cz, +420 221 977 265

Koordinátorka oddělení: RNDr. Marie Dobrovolná

Marie.Dobrovolna@uhkt.cz, +420 221 977 408

Oddělení kvality (Odk) je součástí Úseku pro akreditace a kvalitu, členy jmenuje a odvolává ředitel ÚHKT z řad zaměstnanců ÚHKT tak, aby zastupovali jednotlivé akreditační či certifikační systémy, ke kterým se ÚHKT přihlásil. V současné době se v ÚHKT uplatňují systémy JCI, SAK pro nemocnice, ISO normy 15189, 17025, 20387

Biomedical Engineering Department

Head: Ing. Martin Mayer, Ph.D. MHA

Martin.Mayer@uhkt.cz, +420 221 977 265

Deputy Head: Ing. Denisa Albrechtová

Denisa.Albrechtova@uhkt.cz, +420 221 977 631

The Biomedical Engineering Department (Czech abbreviation OBMI) provides specialized support to clinical, transfusiology and research departments. All staff members are health professionals according to Act 96/2004 Coll. with a university degree. It mainly provides regular safety and technical inspections and repairs of medical devices and laboratory equipment within the scope required by the Medical Devices Act, JCI, JACKIE, SAK, SÚKL and SÚJB standards and CSN EN ISO/IEC 17025:2005 and CSN EN ISO 15189:2007. It is responsible for ensuring the metrological order in the Institute of Metrology (Institutional Metrologist) and in the Lab Complex and the Calibration Laboratory (Metrologist of the Lab Complex). It carries out education of medical staff members and audits clinical and non-clinical sites.

OBMI participates in teaching biomedical issues at several universities and has a representative on the committee of the Czech Society of Biomedical Engineering and Medical Informatics CMA JEP. It cooperates very closely with the Ministry of Health, where it participates in the amendment or creation of new legislation and other consulting.

Quality Department

Head: Ing. Martin Mayer, Ph.D. MHA

Martin.Mayer@uhkt.cz, +420 221 977 265

Coordinator: RNDr. Marie Dobrovolná

Marie.Dobrovolna@uhkt.cz, +420 221 977 408

The Quality Department (Czech abbreviation Odk) is part of the Accreditation and Quality Department, and its members are appointed and dismissed by the IHBT Director from among the IHBT employees to represent the individual accreditation or certification systems to which IHBT has subscribed. At present, the JCI, SAK systems for hospitals,

pro laboratoře, standardy European Federation for Immunogenetics pro testování histokompatibility, EBMT-JACIE standardy pro buněčnou terapii v hematologii a SÚKL (EMA, SÚJB), dozorujícího plnění zákonných požadavků.

Odk koordinuje činnosti v rámci zajištění systému kvality s implementací požadavků uvedených systémů kvality, zajišťuje metodické řízení vnitřních mechanismů sledování kvality a vzájemnou harmonizaci, podílí na analýze stížností a oznámení souvisejících s kvalitou poskytované zdravotní péče či poskytovaných laboratorních služeb.

Ve spolupráci s vedením ÚHKT se podílí na zpracování plánu rozvoje kvality péče a bezpečí, připravuje podklady pro pravidelná hlášení o zvyšování kvality zřizovateli (MZ ČR). Několik členů Odk je ve vedení ÚHKT a výstupy Odk jsou pobírány a řešeny na poradách vedení ÚHKT.

Odk se podílí na přípravě k získání akreditací ÚHKT, jeho členové zajišťují podklady pro opakovaná obnovování získaných certifikátů kvality.

Odk koordinuje program kvality poskytované zdravotní péče s důrazem na sledované indikátory kvality, sběr dat, jejich vyhodnocování a návrhy opatření ke zvyšování kvality péče v rámci celého ÚHKT.

Odk rovněž navrhuje oblasti sledování dat souvisejících zejména se zavedením nových klinických postupů, s daty zveřejňovanými na webu ÚHKT, se změnami již zavedených měření a zdrojů dat (např. změna vedení zdravotnické dokumentace), se změnami subjektů sběru dat, s novými praktickými návody, technologiemi, metodami léčby, prevencí a hodnocením potenciálních rizik, se sledováním výskytu nežádoucích událostí, s analýzami jejich příčin a s vyhodnocováním efektivity přijatých nápravných a preventivních opatření.

Součástí navrženého sledování je i návrh metodiky sledování, včetně přípravy potřebných dokumentů a návrhu osob, které se budou na sledování, sběru a vyhodnocování dat podílet.

Program zvyšování kvality je účinný, pouze jsou-li data nejen shromažďována, ale také účinně ověřována, pro což

ISO standards 15189, 17025, 20387 for laboratories, European Federation for Immunogenetics standards for histocompatibility testing, EBMT-JACIE standards for cell therapy in haematology and SÚKL (EMA, SÚJB) overseeing compliance with legal requirements are applied at IHBT.

Odk coordinates activities within the quality assurance system with the implementation of the requirements of these quality systems, provides methodical management of internal quality monitoring mechanisms, mutual harmonization, participates in the analysis of complaints and notifications related to the quality of health care or laboratory services provided.

In cooperation with the IHBT management, it participates in the elaboration of the plan for the development of quality of care and safety, prepares documents for regular reports on quality improvement to the founder (MoH CR). Several Odk members Odk are in the IHBT management and the outputs of Odk are discussed and addressed at the IHBT management meetings.

Odk participates in the preparation for obtaining the IHBT accreditation; its members provide documents for repeated renewals of the obtained quality certificates.

Odk coordinates the quality of care program with an emphasis on monitored quality indicators, data collection, data evaluation and proposals for measures to improve the quality of care throughout IHBT.

Odk also proposes areas of data monitoring related in particular to the introduction of new clinical procedures, data published on the IHBT website, changes in established measurements and data sources (e.g. change in medical record keeping), changes in data collection subjects, new practical guidelines, technologies, treatment methods, prevention and assessment of potential risks, monitoring the occurrence of adverse events, analysing their causes and evaluating the effectiveness of corrective and preventive measures taken.

The proposed monitoring also includes a proposal for the monitoring methodology, including the preparation of the

je zaveden mechanismus postupů validace dat. Závěry analýz takto získaných a ověřených dat jsou diskutovány na pravidelných poradách oddělení.

Data získaná analýzou specifické činnosti TP ÚHKT jsou dále hodnocena a prezentována na pravidelných zasedáních Rady kvality TP.

Oddělení nemocniční hygieny

Vedoucí: MUDr. Michal Kouba

Michal.Kouba@uhkt.cz, +420 221 977 298

Epidemiologická sestra: Zdena Hajduchová

Zdena.Hajduchova@uhkt.cz, +420 221 977 225

Oddělení nemocniční hygieny úzce spolupracuje s Krajskou hygienickou stanicí. Podává hlášení o infekčních nemocech, které jsou v nemocnici.

Nastavuje opatření k zamezení šíření infekčních nemocí. V době pandemie onemocnění covid-19 ve spolupráci s COVID teamem nastavuje opatření, které vydává MZ ČR.

Dále provádí bakteriologické stěry z prostředí včetně kontroly ovzduší.

Školí a edukuje zaměstnance i pacienty a podílí se také na zpracovávání provozních řádů všech pracovišť ÚHKT.

Vydává metodické návody v oboru epidemiologie a provádí audity klinických i neklinických pracovišť.

necessary documents and the proposal of the persons who will be involved in monitoring, data collection and evaluation.

A quality improvement program is only effective if data are not only collected but also effectively validated, for which a mechanism for data validation procedures is in place. The conclusions of the analyses of the data thus collected and validated are discussed at regular departmental meetings.

The data obtained from the analysis of the specific activities of the TP IHBT are further evaluated and presented at the regular meetings of the TP Quality Council.

Hospital Hygiene Department

Head: MUDr. Michal Kouba

Michal.Kouba@uhkt.cz, +420 221 977 298

Epidemiology Nurse: Zdena Hajduchová

Zdena.Hajduchova@uhkt.cz, +420 221 977 225

The Hospital Hygiene Department works closely with the Regional Hygiene Station. It reports on infectious diseases that are in the hospital.

It sets up measures to prevent the spread of infectious diseases. In times of COVID-19 pandemic disease, in collaboration with the COVID team, it sets measures issued by the MoH CR.

It also conducts bacteriological swabs of the environment including air monitoring.

It trains and educates staff and patients, and also participates in the preparation of the operating rules of all COVID units.

It issues methodological guidelines in the field of epidemiology and conducts audits of clinical and non-clinical sites.

Oddělení pro správnou výrobní praxi léčivých přípravků

Vedoucí: MUDr. Petr Lesný, Ph.D.

Petr.Lesny@uhkt.cz, +420 221 977 327

Jedním z výstupů aplikovaného výzkumu v ÚHKT jsou nové metody léčby hematologických onemocnění a nově navrhované experimentální léčivé přípravky. ÚHKT je od roku 2017 povoleným výrobcem a Oddělení pro správnou výrobní praxi léčivých přípravků udržovalo v roce 2021 systém jistění jakosti správné výrobní praxe (SVP) na třech pracovištích, kde probíhala výroba a kontrola kvality vlastních léčivých přípravků moderní terapie pro klinická hodnocení. V roce 2021 byla úspěšně schválena dvě klinická hodnocení léčivých přípravků moderní terapie vyráběných v ÚHKT. Oddělení pro správnou výrobní praxi léčivých přípravků za tímto účelem auditovalo všechna pracoviště a dohlíželo na inspekci výrobních i kontrolních míst pověřenými inspektory Státního ústavu pro kontrolu léčiv.

Referát dotací

Vedoucí: Ing. Martin Mayer, Ph.D., MHA

Martin.Mayer@uhkt.cz, +420 221 977 265

Zástupkyně vedoucího: Ing. Tereza Nová

Tereza.Nova@uhkt.cz, +420 221 977 265

Referát dotací se podílí na získávání a administraci dotačních titulů, a to jak národních, tak evropských. V roce 2021 se podařilo získat evropskou dotaci React EU v celkové hodnotě 150 milionů korun na stavbu a rekonstrukci objektů D a A. Pokračuje evropská dotace IROP na dodávku komplexního informačního systému a obnova související infrastruktury. Tento projekt v celkové hodnotě více než 78 milionů korun bude končit v roce 2022. Z národních zdrojů jsme získali podporu na obnovu ozařovače v hodnotě 14,5 milionu korun a v roce 2021 byla úspěšně ukončena více než 91 milionová dotace na vybavení pavilonu progresivní medicíny včetně kryoskladu pro zdravotnickou technologii. Referát dotací aktivně spolupracuje s poskytovateli dotací (MZ ČR, CRR MMR, MPO) na jejich přípravě i hodnocení.

Department for Good Manufacturing Practice

Head: MUDr. Petr Lesný, Ph.D.

Petr.Lesny@uhkt.cz, +420 221 977 327

The outputs of applied research at IHBT include new methods of treatment of hemato-oncological diseases and newly proposed experimental drugs. IHBT has been a licensed manufacturer since 2017, and in 2021 the Department for Good Manufacturing Practice of Medicinal Products maintained the Good Manufacturing Practice (GMP) quality assurance system at three sites, where the production and quality control of proprietary advanced therapy medicinal products for clinical trials took place. In 2021, two clinical trials of advanced therapy medicinal products manufactured at IHBT were successfully approved. For this purpose, the Department for Good Manufacturing Practice of Medicinal Products audited all sites and supervised the inspection of manufacturing and control sites by authorized inspectors of the State Institute for Drug Control.

Department of Subsidies

Head: Ing. Martin Mayer, Ph.D., MHA

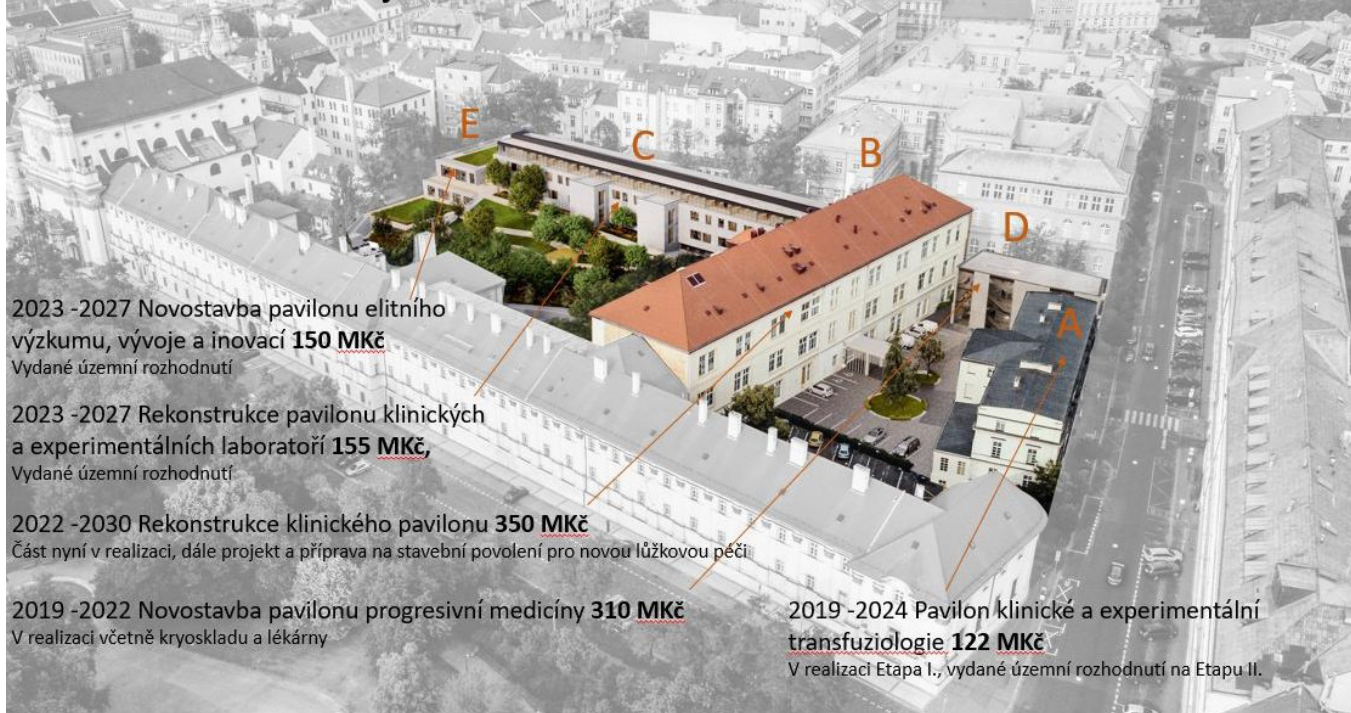
Martin.Mayer@uhkt.cz, +420 221 977 265

Deputy Head: Ing. Tereza Nová

Tereza.Nova@uhkt.cz, +420 221 977 265

The Department of Subsidies is involved in the acquisition and administration of national and European subsidies. In the year 2021, we managed to obtain a European React EU subsidy in the total amount of 150 million CZK for the construction and reconstruction of buildings D and A. The European IROP subsidy for the delivery of a comprehensive information system and the renewal of the related infrastructure is ongoing. This project, worth more than 78 million, will end in 2022. We have received support from national sources for the renovation of the irradiator worth 14.5 million, and a grant of more than 91 million was successfully completed in 2021 to equip the pavilion of progressive medicine, including the cryostore, with medical technology. The Department of Subsidies actively cooperates with the providers of subsidies (MoH CR, CRR MMR, and MIT) on their preparation and evaluation.

Probíhající a schválené stavební akce ÚHKH do roku 2030



2023 -2027 Novostavba pavilonu elitního výzkumu, vývoje a inovací **150 MKč**
Vydané územní rozhodnutí

2023 -2027 Rekonstrukce pavilonu klinických a experimentálních laboratoří **155 MKč**,
Vydané územní rozhodnutí

2022 -2030 Rekonstrukce klinického pavilonu **350 MKč**
Část nyní v realizaci, dále projekt a příprava na stavební povolení pro novou lůžkovou péči

2019 -2022 Novostavba pavilonu progresivní medicíny **310 MKč**
V realizaci včetně kryoskladu a lékárny

2019 -2024 Pavilon klinické a experimentální transfuziologie **122 MKč**
V realizaci Etapa I., vydané územní rozhodnutí na Etapu II.

Ongoing and approved construction projects up to 2030

2023-2027 New building of the elite research, development and innovation pavilion **150M CZK**
Planning permission issued

2023-2027 Reconstruction of the clinical and experimental laboratories pavilion **155M CZK**
Planning permission issued

2022-2030 Reconstruction of the clinical pavilion **350M CZK**
Part of the project now under implementation, as well as the design and preparation for the building permit for new inpatient care

2019-2022 New building of the pavilion of progressive medicine **310M CZK**
Under construction, including a cryostore and a pharmacy

2019-2024 Pavilion of Clinical and Experimental Transfusiology **122M CZK**
Stage I in progress, planning permission issued for Stage II



A photograph of a modern building facade with large glass windows and a purple color overlay. The text is centered over the image.

EKONOMIKA A PROVOZ ECONOMICS AND OPERATION

Oddělení komunikace se zdravotními
pojišťovnamí
Finanční účtárna
Personální a mzdové oddělení
Oddělení finančního plánování a controllingu
Oddělení evidence majetku
Oddělení veřejných zakázek a obchodu
Oddělení informačních technologií
Správní oddělení
Provozní oddělení
Obchodní oddělení

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

Úsek pro ekonomiku

Náměstkyně: Ing. Janka Sigačevová, MHA

Janka.Sigacevova@uhkt , +420 221 977 450

Zástupkyně náměstkyně: Ing. Václava Hlaváčková, MBA

Vaclava.Hlavackova@uhkt.cz, +420 221 977 267

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

Úsek pro ekonomiku se člení na:

- finanční účtárnu,
- oddělení finančního plánování a controllingu,
- oddělení evidence majetku,
- personální a mzdové oddělení,
- oddělení komunikace se zdravotními pojišťovnami.

Rok 2020 v číslech

Hospodářský výsledek organizace po zdanění představoval **120,8** milionu korun. Výnosy ÚHKT v roce 2021 byly ve výši **1 898** milionů korun, plán se tak podařilo překročit o **14,6 %**. Objem poskytnuté péče vyjádřený v bodech činil **545,4** milionu bodů, ve srovnání s rokem 2020 je úroveň péče vyjádřená v bodech vyšší o **5,5 %**. Počet DRG případů lůžkové péče činil celkem **468** a ve srovnání s předchozím rokem to byl pokles o **2,1 %**. Ošetřovacích dnů bylo **10 870**. Počet pacientů v ambulantní specializované péči byl **24 918** a byl na stejné úrovni jako v roce 2020.

Na pořízení nových přístrojů, zdravotní techniky a technologického vybavení budov včetně výstavby a rekonstrukce bylo vynaloženo **275** milionů korun. Průměrný

The Economic Division

Head of Division: Ing. Janka Sigačevová, MHA

Janka.Sigacevova@uhkt , +420 221 977 450

Deputy Head: Ing. Václava Hlaváčková, MBA

Vaclava.Hlavackova@uhkt.cz, +420 221 977 267

The Economic Division provides comprehensive support for all processes at IHBT by providing economic and personnel services. Its main task is economic activity within the approved budget in accordance with the Czech Property Act. An integral part of the activities of the Economic Division is to seek and propose measures aimed at streamlining the Institute's activities with the aim of long-term economic stability of the organization and ensuring the conditions for the implementation of the Institute's development vision.

The Economic Division is divided into:

- Financial Accounting Department
- Financial Planning and Controlling Department
- Property Records Department
- Personnel and Payroll Department
- Department of Communication with Health Insurance Companies

The year 2020 in numbers

120.8 million CZK after tax represented the organization's profit. IHBT's revenue in 2021 was **1,898** million CZK, exceeding the plan by **14.6%**. The volume of care provided, expressed in points, was **545.4** million points; compared to 2020, the level of care expressed in points is **5.5%** higher. The number of DRG inpatient cases totalled **468** and was down **2.1%** compared to the previous year. The number of treatment days was **10,870**. The number of patients in outpatient specialty care was **24,918** and was at the same level as in 2020.

275 million CZK was spent on the acquisition of new equipment, medical technology and technological equipment for buildings, including construction and reconstruction.

plat zaměstnanců byl **58 000** korun a meziročně vzrostl o **5 %**. Z celkového počtu **512** zaměstnanců tvoří **65 %** zdravotnický personál.

Finanční účtárna

Vedoucí: Ing. Anna Zdráhalová

Anna.Zdrahalova@uhkt.cz, +420 221 977 264

Zástupkyně vedoucí: Martina Hedlová

Martina.Hedlova@uhkt.cz, +420 221 977 619

Kolektiv pracovníků účtáren zajišťuje veškeré činnosti finančního účetnictví. Vykonává funkce vyplývající ze zákona o finanční kontrole. Přípravuje metodiku a stanovuje postupy účtování v souladu s platnými právními předpisy. Zpracovává statistické výkazy, výkazy dle požadavků MZ ČR a podklady pro daňová přiznání. Zajišťuje účetní evidenci jednotlivých grantů, projektů a dotací včetně přípravy podkladů pro průběžné a závěrečné zprávy.

Oddělení finančního plánování a controllingu

Vedoucí: Ing. Petr Skála

Petr.Skala@uhkt.cz, +420 221 977 615

Oddělení finančního plánování a controllingu připravuje krátkodobé a střednědobé rozpočty ÚHKT, finanční plány a rozborů hospodaření organizace. Sleduje hospodaření a plnění finančních plánů dle jednotlivých nákladových středisek a zajišťuje ekonomickou stránku projektů.

Oddělení evidence majetku

Vedoucí: Bc. Lucie Fischerová, DiS.

Lucie.Fischerova@uhkt.cz, +420 221 977 474

Oddělení evidence majetku zajišťuje veškerou evidenci hmotného a nehmotného majetku organizace a zapůjčeného majetku včetně smluv. Provádí zařazení, vyřazení a převody dlouhodobého majetku ve spolupráci

58,000 CZK was the average salary of employees and increased by **5%** year-on-year. **65%** of the **512** employees are medical staff members.

Financial Accounting Department

Head: Ing. Anna Zdráhalová

Anna.Zdrahalova@uhkt.cz, +420 221 977 264

Deputy Head: Martina Hedlová

Martina.Hedlova@uhkt.cz, +420 221 977 619

The team of accounting staff members handle all financial accounting activities. They perform the functions arising from the Financial Control Act. They prepare the methodology and establish accounting procedures in accordance with the applicable legislation. They prepare statistical reports, reports according to the requirements of the Ministry of Health of the Czech Republic, documents for tax returns. They process accounting records for individual grants, projects and subsidies, including the preparation of data for interim and final reports.

Financial Planning and Controlling Department

Head: Ing. Petr Skála

Petr.Skala@uhkt.cz, +420 221 977 615

Its staff members prepare short- and medium-term budgets of IHBT, financial plans and analyses of the organization's management. They monitor the management and implementation of financial plans by individual cost centres, and are in charge of the economic aspect of projects.

Property Records Department

Head: Bc. Lucie Fischerová, DiS.

Lucie.Fischerova@uhkt.cz, +420 221 977 474

The department is in charge of all records of the organization's tangible and intangible assets and loaned assets, including contracts. It performs the classification, disposal and transfer of fixed assets in cooperation with

s inventarizačními pracovníky a podle pokynů vedoucích útvarů. Realizuje řádné a mimořádné inventury majetku, připravuje odpisové plány, spolupracuje s finanční účtárnou.

Personální a mzdové oddělení (PaM)

Vedoucí: Ing. Václava Hlaváčková, MBA

Vaclava.Hlavackova@uhkt.cz, +420 221 977 267

Zástupkyně vedoucí: Pavlína Melicharová

Pavlina.Melicharova@uhkt.cz, +420 221 977 368

Do působnosti oddělení náleží zejména zajišťování plnění veškerých povinností, které plynou ÚHKT z postavení zaměstnavatele, a povinností zajišťovat kompletní personální evidence zaměstnanců. Připravuje a eviduje všechny smluvy se zaměstnanci týkající se pracovněprávních vztahů a všechna právní jednání s těmito smlouvami související. Zajišťuje oblast personálního plánování, podílí se na kontrole a plnění kvalifikačních předpokladů zaměstnanců ve spolupráci s dalšími vedoucími pracovníky. Zajišťuje kompletní zpracování mezd včetně všech odvodů a srážek ze mzdy podle relevantních právních předpisů, přípravu podkladů pro finanční účtárnu a zúčtování tuzemských cestovních příkazů. Jedná se zdravotními pojišťovnami, správou sociálního zabezpečení a finančním úřadem v otázkách správného výpočtu odvodů z mezd.

Oddělení komunikace se zdravotními pojišťovnami (OKZP)

Vedoucí: Mgr. Dana Strakošová

Dana.Strakosova@uhkt.cz, +420 221 977 227

Zástupkyně vedoucí: Jindra Pavlíková

Jindra.Pavlikova@uhkt.cz, +420 221 977 311

Do působnosti oddělení náleží zejména evidence a kontrola smluv se zdravotními pojišťovnami o úhradě poskytnuté zdravotní péče. Administruje a koordinuje nasmlouvání a dosmlouvání kapacit a výkonů, vede agendu záloh a

the inventory staff members and in accordance with the instructions of the heads of departments. It carries out regular and extraordinary stocktaking of assets, prepares depreciation plans, and cooperates with the Financial Accounting Department.

Personnel and Payroll Department

Head: Ing. Václava Hlaváčková, MBA

Vaclava.Hlavackova@uhkt.cz, +420 221 977 267

Deputy Head: Pavlína Melicharová

Pavlina.Melicharova@uhkt.cz, +420 221 977 368

The particular competence of this department is to ensure the fulfilment of all the obligations arising from the status of IHBT as an employer and the obligation to ensure complete personnel records of employees. It prepares and registers all contracts with staff relating to employment relations and all legal transactions relating to those contracts. It is responsible for staff planning and is involved in checking and fulfilling staff qualifications in cooperation with other senior staff members. It ensures the complete processing of wages, including all levies and wage deductions in accordance with the relevant legislation, preparation of documents for the Financial Accounting Department, and the settlement of domestic travel orders. It negotiates with health insurance companies, social welfare administration, and the tax office on the correct calculation of wage deductions.

Department of Communication with Health Insurance Companies

Head: Mgr. Dana Strakošová

Dana.Strakosova@uhkt.cz, +420 221 977 227

Deputy Head: Jindra Pavlíková

Jindra.Pavlikova@uhkt.cz, +420 221 977 311

The main competence of this department includes the record keeping and control of contracts with health insurance companies on the reimbursement of health care provided. It administers and coordinates the contracting

ročního vyúčtování poskytnuté zdravotní péče zdravotním pojišťovnám. Kontroluje a vyúčtovává měsíční dávky dokladů, navrhuje opatření na odstranění chyb. Eviduje kontrolní a revizní zprávy zdravotních pojišťoven a koordinuje postup při podávání námitek proti nim. Sleduje a informuje o změnách vnějších i vnitřních podmínek úhrady zdravotní péče, zpracovává podklady pro jednání o úhradách se zdravotními pojišťovnami. Metodicky vede vedoucí útvarů s cílem dosažení optimálního a úplného vykázání poskytované péče.

Oddělení veřejných zakázek a obchodu

Vedoucí: Ing. Václav Náprstek

Vaclav.Naprstek@uhkt.cz, +420 221 977 211

Referát veřejných zakázek

Zástupkyně vedoucího: Mgr. Radka Straková

Radka.Strakova@uhkt.cz, +420 221 977 640

Obchodní referát

Zástupkyně vedoucího: Bc. Hana Muchová

Hana.Muchova@uhkt.cz, +420 221 977 670

Oddělení veřejných zakázek a obchodu se skládá z obchodního referátu a referátu veřejných zakázek. Obchodní referát zajišťuje činnosti v oblasti nákupu a zásobování jednotlivých pracovišť ÚHKT zdravotnickým i nezdravotnickým materiálem dle zásad hospodárnosti nákupu, a to včetně realizace výběrových řízení v systému elektronického tržiště. Zodpovídá za řádné vedení předepsané agendy a řádný provoz skladového hospodářství.

Referát veřejných zakázek připravuje dokumentace veřejných zakázek a zajišťuje jejich kompletní administraci v elektronických nástrojích s důrazem na maximální transparentnost, přiměřenost a účelnost, rovné zacházení a zákaz diskriminace, vše v souladu s legislativou. Dále zodpovídá za uzavření smluv na základě výsledků veřejných zakázek.

and subcontracting of capacities and procedures, and manages the agenda of advances and annual billing of health care provided to health insurance companies. It checks and settles monthly batches of documents, proposes measures to eliminate errors. It keeps records of inspection and audit reports from health insurance companies and coordinates the procedure for lodging objections to them. It monitors and informs about changes in external and internal conditions for health care reimbursement, prepares documents for reimbursement negotiations with health insurance companies. It provides methodological guidance to heads of departments with a view to achieving optimal and complete reporting of provided care.

Department of Public Contracts and Trade

Head: Ing. Václav Náprstek

Vaclav.Naprstek@uhkt.cz, +420 221 977 211

Office of Public Contracts

Deputy Head: Mgr. Radka Straková

Radka.Strakova@uhkt.cz, +420 221 977 640

Trade Office

Deputy Head: Bc. Hana Muchová

Hana.Muchova@uhkt.cz, +420 221 977 670

The Department of Public Contracts and Trade consists of the Trade Office and the Office of Public Contracts. The Trade Office is in charge of the purchase and procurement of medical and non-medical supplies to the IHBT individual departments in accordance with the principles of cost-effective procurement, including the implementation of tenders in the electronic marketplace system. It is responsible for the proper maintenance of the prescribed agenda and the proper operation of the warehouse management.

The Office of Public Contracts prepares documents of public contracts and ensures their complete administration in electronic tools, with an emphasis on maximum transparency, proportionality and efficiency, equal treatment and non-discrimination, all in accordance with the legislation. It is also responsible for the conclusion of contracts based on the results of public tenders.

The screenshot displays the HELIOS Green - UHKT software interface, which is used for managing public contracts and administrative tasks. The interface is divided into several main sections:

- Veřejné zakázky (Public Contracts):** A table listing various contracts with columns for ID, subject, date, status, and price. For example, contract 2021 211482 is for 'Helios Nephrite' and contract 2021 211052 is for 'Veřejná zakázka 21181 dotávk.'.
- Objednávkový sklad (Purchase Order Inventory):** A table showing inventory levels for various items, including quantities, prices, and suppliers. It includes columns for date, status, quantity, and price.
- Žádánka (Request for Quote):** A detailed form for contract 2021 2109710, showing categories like 'Požadavky na vypisání sou' and 'Dokumentace', and a list of related contracts.
- Smlouvy dodavatelské (Supplier Contracts):** A table listing various supplier contracts with columns for reference, contract name, partner, and dates. It includes contracts for 'Rámcová kupní smlouva - Dodávka zdravotnické...', 'Smlouva o dílo a poskytování služeb provozní p...', and 'Kupní smlouva - Modernizace komunikační infra...'.

Správní oddělení

Vedoucí: Jana Preislerová

Jana.Preislerova@uhkt.cz, +420 221 977 402

Správní oddělení zajišťuje službu pokladny a podatelny, koordinuje správu a oběh dokumentů, datové schránky, archivní služby a skartační řízení v rámci celé organizace. Ve své gesci má též evidenci smluvních vztahů, administrativní podporu náměstka provozně-investičního úseku a oddělení veřejných zakázek, dále správu Registru smluv a koordinaci parkovacího systému. V návaznosti na Registr smluv se dále

Administrative Department

Head: Jana Preislerová

Jana.Preislerova@uhkt.cz, +420 221 977 402

The Administrative Department is in charge of the service of the cash office and the filing office. It coordinates the administration and circulation of documents, the data box, archival service and shredding equipment within the entire organization. It also manages the keeping of records of contractual relations, administrative support of the deputy director in charge of the Operation and Investments Division and the Department of Public Contracts, plus

podílí na controllingu zveřejnění objednávek a smluv před samotným finančním plněním.

Provozní oddělení

Vedoucí: Daniela Prouzová

Daniela.Prouzova@uhkt.cz, +420 221 977 258, +420 606 607 113

Vedoucí údržby: Josef Štěpnička

Josef.Stepnicka@uhkt.cz, +420 775 940 480

Vedoucí úklidu: Petr Šuník

Petr.Sunik@uhkt.cz, +420 774 445 753

Provozní oddělení sestává z úseku úklidu, údržby, elektroúdržby a ostrahy. Má několik cílů, primárně posílit veškeré procesy, pomocí nichž zaměstnanci ÚHKT na svých pracovištích podají nejlepší výkony a v konečném důsledku pozitivně přispějí k ekonomickému růstu a celkovému úspěchu organizace. Vytváří soulad mezi zaměstnanci, prací, informacemi a technologiemi.

Dalším cílem je koordinace a uvádění veškerých legislativních požadavků do praxe a co největší minimalizace dopadů na zhoršené pracovní podmínky zaměstnanců vyplývající z velmi živého organismu, kterým ÚHKT v současné době je. Velký důraz musí být kladen na BOZP a PO, odpadové hospodářství, ochranu objektů a zvýšené nároky na úklid. V neposlední řadě se oddělení snaží eliminovat ekonomické dopady.

the administration of the Registry of Contracts and the coordination of then parking system. In connection with the Registry of Contracts it is also involved in the controlling of the publication of orders and contracts prior to their actual fulfilment.

Operation Department

Vedoucí: Daniela Prouzová

Daniela.Prouzova@uhkt.cz, +420 221 977 258, +420 606 607 113

Head of Maintenance: Josef Štěpnička

Josef.Stepnicka@uhkt.cz, +420 775 940 480

Head of Cleaning: Petr Šuník

Petr.Sunik@uhkt.cz, +420 774 445 753

The Operation Department consists of cleaning, maintenance, electrical maintenance and security. It has several objectives - primarily to strengthen all processes by which the IHBT employees will perform at their best at their workplaces and ultimately contribute positively to the economic growth and overall success of the organization. It creates alignment between employees, work, information and technology.

Another goal is to coordinate and put into practice all legislative requirements and to minimize as much as possible the impact on the deteriorated working conditions of employees resulting from the very living organism that is currently IHBT. Strong emphasis must be placed on occupational health and safety, fire protection, waste management, facilities protection, increased cleaning requirements and last but not least, the effort to eliminate economic impact.



Údržba / Maintenance



Úklid / Cleaning

Oddělení IT

Vedoucí: Petr Ševčík DiS.

Petr.Sevcik@uhkt.cz, +420 221 977 120

Zástupce vedoucího: Ondřej Tomášek

Ondrej.Tomasek@uhkt.cz, +420 221 977 338

Oddělení informačních technologií zajišťuje komplexní správu počítačové a komunikační infrastruktury. Spravuje informační systémy v rámci ÚHKT a provozní hardware. Rovněž zajišťuje provoz webu www.uhkt.cz a komunikaci s dodavateli. V roce 2020 byl spuštěn nový klinický informační systém, na jehož implementaci se oddělení IT podílí. Maximální pozornost je věnována kybernetické bezpečnosti, bezpečnostním pravidlům a opatřením.

Department of IT

Head: Petr Ševčík DiS.

Petr.Sevcik@uhkt.cz, +420 221 977 120

Deputy Head: Ondřej Tomášek

Ondrej.Tomasek@uhkt.cz, +420 221 977 338

The Department of Information Technologies is in charge of a comprehensive administration of computer and communication infrastructure. It administers the information systems in the framework of IHBT and operation hardware. It also runs the website www.uhkt.cz and communication with contractors. The year 2020 saw the launching of a new clinical information system and the IT Department has been involved in its implementation. Maximum attention is paid to cyber security, and to safety rules and measures.



An aerial photograph of a construction site, heavily overlaid with a semi-transparent green color. The site shows various construction materials, scaffolding, and structural elements. In the lower part of the image, there are banners for 'RIE PRAGUE' and 'INSTAV'.

ÚSEK PRO VÝSTAVBU CONSTRUCTION DIVISION

Úsek pro výstavbu

Vedoucí: Ing.arch. Jan Auerbach

Jan.Auerbach@uhkt.cz, +420 221 977 605

Construction Division

Head: Ing.arch. Jan Auerbach

Jan.Auerbach@uhkt.cz, +420 221 977 605

Současná výstavba

Current construction



Budova A slouží jako transfuzní úsek Ústavu hematologie a krevní transfuze. V rámci I. etapy její rekonstrukce byla nejprve odstraněna přístavba v severozápadní části, obsahující vstup a schodiště. Následně byly provedeny stavební úpravy spočívající především v provedení dispozičních úprav prvního nadzemního podlaží a prvního podzemního podlaží. Dále byl v prvním podzemním podlaží v severovýchodní obvodové stěně proveden nový otvor umožňující propojení budovy A s nově navrženou budovou D. Výsledný stav nyní slouží především pro vyšetření dárců krve a k odběrům krve a plazmy.

Building A serves as the Transfusion Division of the Institute of Hematology and Blood Transfusion. As part of Phase I of the reconstruction of the building in question, the extension in the north-western part, containing the entrance and staircase, was first removed. Subsequently, structural modifications were carried out, mainly in the form of layout modifications of the 1st overground and the 1st underground floor. In addition, a new opening was made in the north-eastern perimeter wall of the 1st floor, allowing Building A to connect to the newly proposed Building D. The resulting building is now used primarily for blood donor examinations and blood and plasma donations.



Původní objekt (**budova D**) areálu ÚHKT sloužil jako vrátnice, místnost pro řidiče, dílny a sklady. Objekt pocházel zhruba z padesátých let minulého století. Jednalo se o jednopodlažní budovu se dvěma samostatnými vstupy pro jednotlivé provozu.

Původní užitná plocha: 139 m²
Zastavěná původní plocha: 188 m²

The original building (**Building D**) on the IHBT premises served as a gatehouse, drivers' room, workshops and warehouses. The building dates back to approximately the 1950s. It was a single-storey building with two separate entrances separating the various operations.

Original floor area: 139 m²
Original built-up area: 188 m²



Novostavba **budovy D** sestává ze dvou podzemních a tří nadzemních podlaží s plochou střechou. V podzemní části jsou centrální skladovací prostory doplněné kryostklady pro uskladnění vzorků, krevních derivátů a dalších látek ve velmi nízkých teplotách a dále laboratoř čistých prostor Oddělení buněčné terapie. Dále jsou zde centrální šatny pro zdravotnický personál klinické a transfúzní části. V přízemí je vstupní hala s recepcí a lékárna. Ve druhém a třetím nadzemním podlaží je jídelna a velká seminární místnost doplněná provozními místnostmi a pracovny lékařů a laborantů Oddělení buněčné terapie. Plochá střecha je přístupná z hlavního schodiště.

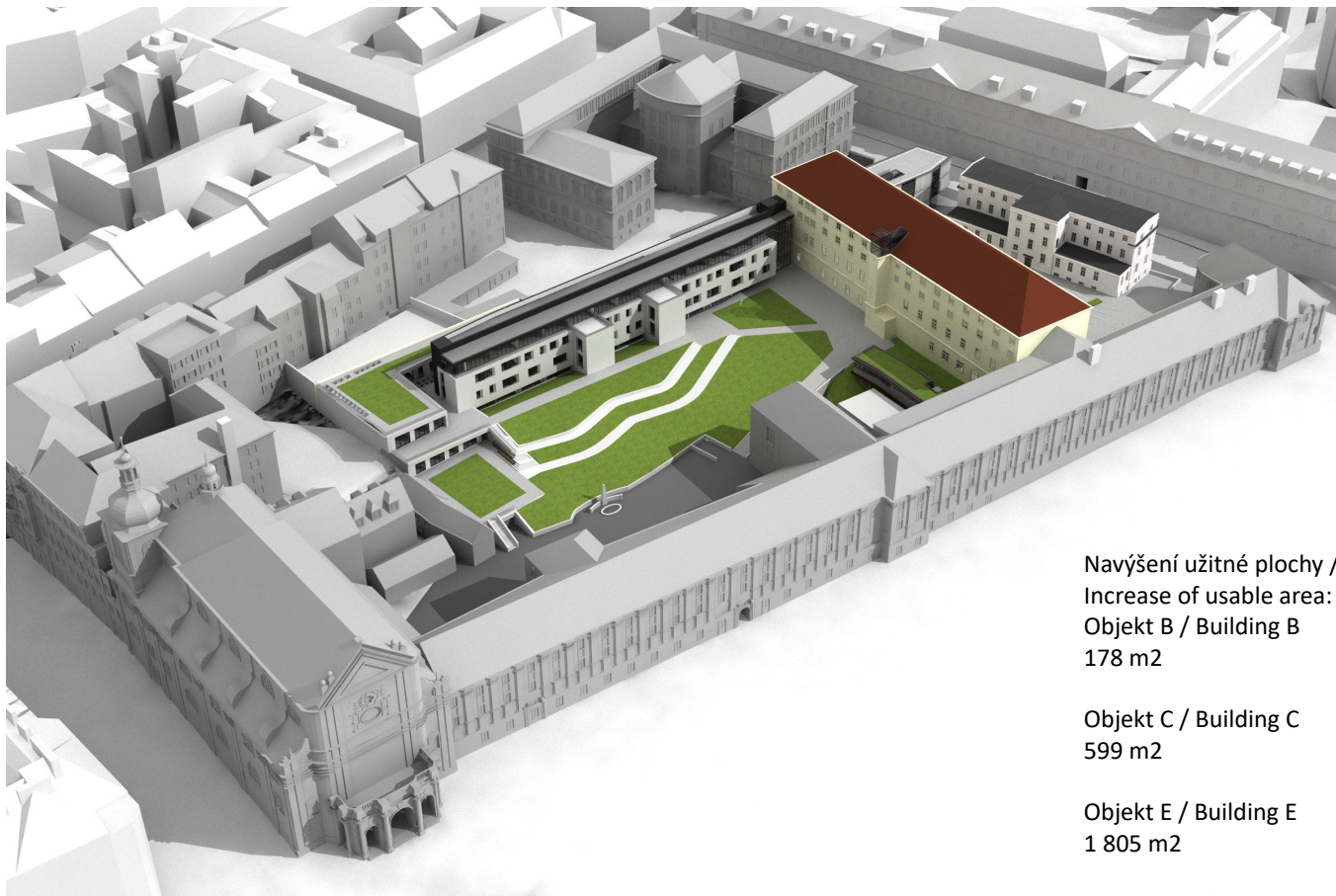
Užitná plocha novostavby: 1 277 m²
Celkem zastavěná plocha: 460 m²

The new **Building D** consists of two underground and three above-ground floors with a flat roof. In the underground part, there is a central storage area supplemented by cryostorage for storing samples, blood derivatives and other substances at very low temperatures, as well as a clean room laboratory for the Cell Therapy Department. There are also central changing rooms for the clinical and transfusion staff. On the ground floor there is an entrance hall with a reception and a pharmacy. On the second and third floors, there is a dining room and a large seminar room with operating rooms, as well as the offices of the physicians and laboratory technicians for the Cell Therapy Department. The flat roof is accessible from the main staircase.

Usable area of the new building: 1,277 m²
Total built-up: 460 m²

Plánované projekty

Planned projects



Navýšení užité plochy /
Increase of usable area:
Objekt B / Building B
178 m²

Objekt C / Building C
599 m²

Objekt E / Building E
1 805 m²

Objekt A – II. etapa rekonstrukce

Rekonstrukce budovy A je prováděna ve dvou navazujících etapách. V rámci I. etapy byla provedena rekonstrukce prvního podzemního a prvního nadzemního podlaží východního křídla budovy. Realizace této etapy byla ukončena 19. ledna 2022. II. etapa řeší zbývající část objektu. Jedná se převážně o úpravy vnitřních prostor a drobné úpravy tvaru krovu.
Realizace bude zahájena v roce 2022.

Building A - Stage II of reconstruction

The reconstruction of Building A is being carried out in two successive stages. The first stage included the reconstruction of the 1st underground and 1st overground floor of the eastern wing of the building. The implementation of this phase was completed on 19 January 2022. Phase II deals with the remaining part of the building. This mainly consists of modifications to the interior spaces and minor modifications to the shape of the roof trusses.
Implementation will start in 2022.

Objekt B

Navrhované stavební úpravy se týkají východní boční části této budovy, v rozsahu nového prvního podzemního podlaží a přestavby prvního nadzemního podlaží včetně vloženého mezipatra. V přízemí budou nové prostory sloužit pro centrální příjem vzorků, pokoje s lůžky (nejedná se o jednotku intenzivní péče) a navazující provozy (hygienické zázemí, sesterna, pokoje pro lékaře).

Realizace bude zahájena na přelomu let 2022 a 2023.

Objekt C

Stávající objekt slouží jako laboratoře a pracovní vědeckého úseku, v horním podlaží sídlí administrativní provozy nemocnice. Nástavba třetího nadzemního podlaží zvýší plochu potřebnou pro provoz vědeckého úseku i administrativy. Cílem rekonstrukce je přesunout provozy z vedlejších historických budov, sloužících nemocničním účelům, na jedno místo a zároveň prostorově rozšířit kapacity kvůli stále se zvyšujícím požadavkům na přístrojové a prostorové vybavení provozů.

Realizace bude zahájena v roce 2024.

Objekt E

V současné době je v místě budoucí stavby trojkřídlý nepodsklepený zděný objekt využívaný převážně ke skladování a v menší míře jsou zde administrativní provozy. Nově navrhovaný pavilon vědy bude mít dvě podzemní a tři nadzemní podlaží (poslední dvě jsou pouze tubusem schodiště, který propojuje objekt s budovou C). V nadzemním a prvním podzemním podlaží jsou navrhovány provozy výzkumu, pracovní a laboratoře a doplňkové prostory jako šatny nebo seminární místnosti. V nejnižším suterénu bude umístěno podzemní parkoviště.

Realizace bude zahájena v roce 2023.

Building B

The proposed structural alterations concern the eastern side of this building, to the extent of a new 1st floor and the reconstruction of the 1st floor including the inserted mezzanine. On the ground floor, the new space will be used for the central reception of samples, rooms with beds (it is not an intensive care unit) and adjacent facilities (sanitary facilities, nurses' room, rooms for physicians).

Implementation will start at the turn of 2022/2023.

Building C

The existing building serves as laboratories and offices of the scientific department, the upper floor houses the hospital's administrative facilities. The extension of the third floor will increase the area needed for the operation of the scientific department and administration. The aim of the reconstruction is to move the operations from the adjacent historical buildings serving the hospital's purposes to one place and at the same time to expand the capacities in view of the ever increasing requirements for instrumentation and space for the operations.

Implementation will start in 2024.

Building E

At present, there is a three-winged brick building without a cellar on the site of the future building used mainly for storage and to a lesser extent there are administrative premises. The newly proposed science pavilion will have two underground and three above-ground floors (the latter two being only the stair tube that connects the building to Building C). The above-ground and first underground floors are proposed to house research facilities, workrooms and laboratories and additional spaces such as changing rooms or seminar rooms. An underground car park will be located in the lowest basement.

Implementation will start in 2023.



**GRANTOVÉ PROJEKTY
KLINICKÉ STUDIE
PUBLIKACE**

**GRANT PROJECTS
CLINICAL STUDIES
PUBLICATIONS**

Grantové projekty 2021

AZV MZ – Agentura pro zdravotnický výzkum MZ ČR

Reg. č.: AZV 17-31398A

Název: Dlouhé nekódující RNA u myelodysplastického syndromu: klinický význam a implikace pro patogenezi

Trvání: 2017–2021

Řešitel: Ing. Michaela Dostálová Merkerová, Ph.D.

Spoluřešitel: doc. Ing. Jiří Kléma, Ph.D., FEL ČVUT Praha

Anotace: Dlouhé nekódující RNA (lncRNA) regulují diferenciaci krevních buněk na mnoha úrovních a jejich abnormální exprese tak přispívá k různým hematopoetickým onemocněním. lncRNA se mohou ukázat jako významné diagnostické a prognostické markery přispívající k včasné detekci progresu MDS a zlepšení přežití pacientů či se mohou v budoucnu stát potenciálními terapeutickými cíli. V navrhovaném projektu budou prováděna celogenomová vyšetření hladin lncRNAs u pacientů s MDS a srovnání expresních profilů mezi různými skupinami pacientů s cílem najít lncRNAs s výrazně odlišnými hladinami a potenciálním využitím v diagnostice MDS. Protože znalosti o jednotlivých lncRNA jsou často limitovány na pouhou anotaci transkriptu, budou v rámci projektu dále studovány příčiny, role a důsledky deregulovaných lncRNA pro patogenezi MDS pomocí experimentálních a výpočetních přístupů.

Reg. č.: AZV 17-31593A

Název: Analýza T buněk proti BK polyomaviru a lidskému adenoviru u příjemců haploidentického štěpu s hemoragickou cystitidou

Trvání: 2017–2021

Řešitel: RNDr. Šárka Němečková, DrSc.

Anotace: Cílem je analyzovat rizikové faktory zodpovědné za růst případů hemoragické cystitidy (HC) u onkohematologických pacientů po alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT), což by mělo pomoci při hledání osob s vysokým rizikem HC. Hlavními analyzovanými faktory budou typ imunosupresivní terapie pro prevenci reakce štěpu proti hostiteli (GvHD) aplikované

Grant Projects 2021

AZV MZ – Czech Health Research Council of MoH CR

Reg. no.: AZV 17-31398A

Title: Long non-coding RNAs in myelodysplastic syndrome: clinical relevance and implication in the pathogenesis

Duration: 2017–2021

Investigator: Ing. Michaela Dostálová Merkerová, Ph.D.

Co-investigator: Doc. Ing. Jiří Kléma, Ph.D., FEL ČVUT Praha

Abstract: Long non-coding RNAs (lncRNAs) regulate hematopoietic lineage differentiation at almost every stage and their abnormal expression may contribute to various hematopoietic disorders. They may become useful diagnostic and prognostic markers contributing to detection of the MDS progression and increase of the patients' survival, and even potential therapeutic targets in future. In the proposed project, genome-wide screening of lncRNA levels in MDS patients will be employed to compare expression profiles between various risk groups of patients with the aim to find lncRNAs with significantly different levels and relevance to MDS diagnostics. Because the knowledge about individual lncRNAs is often limited to the simple transcript annotation, the causes, roles and consequences of deregulated lncRNAs in the pathogenesis of MDS will be studied by experimental and computational approaches.

Reg. no.: AZV 17-31593A

Title: Analysis of T cells specific for BK polyomavirus and Adenovirus in haploidentical transplant recipients with hemorrhagic cystitis

Duration: 2017–2021

Investigator: RNDr. Šárka Němečková, DrSc.

Abstract: The aim of the proposed project is to analyze risk factors contributing to recently recorded elevation in number of cases of hemorrhagic cystitis (HC) in oncohematological patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) what could help to find subjects at high risk of this type of morbidity. The main analyzed factor will include the type of used post-transplant

po transplantaci, spojitost s haploidentickou HSCT, přítomnost infekce viry BKV a AdV a stav protivirové buněčné imunity. Analýza antivirové specifické T buněčné odpovědi u pacientů s HC s infekcí BKV a AdV umožní určit protektivní hladinu antivirových efektorových T buněk a charakterizovat fenotyp, funkční aktivitu a antigenní specifitu T buněk odpovědných za virologickou a klinickou odpověď. Výsledky studie jsou nepostradatelné pro zavedení a optimalizaci protokolů pro expanzi antivirových T buněk využitelných pro adoptivní imunoterapii oportunních virových infekcí ohrožujících dospělé i dětské pacienty po transplantaci HSCT.

Reg. č.: AZV NV18-03-00227

Název: Identifikace a monitorování prognostických a prediktivních molekulárních markerů progresu u pacientů s myelodysplastickým syndromem s nízkým rizikem

Trvání: 2018–2021

Řešitel: Mgr. Monika Belíčková, Ph.D.

Anotace: Myelodysplastický syndrom (MDS) je heterogenní skupina klonálních onemocnění s neefektivní hematopoézou a se zvýšeným rizikem transformace do akutní myeloidní leukemie. Časně fáze MDS se dají považovat za premaligní stav s relativně dobrou prognózou. Navzdory tomu dojde u části pacientů k progresi nemoci a zkrácení celkové doby přežití. V tomto projektu se zaměříme na identifikaci molekulárních markerů, které by predikovaly progresi onemocnění u pacientů s MDS s nízkým rizikem v době diagnózy. Plánujeme provést mutační screening retrospektivních párových vzorků pacientů s progresí a bez ní. Na základě zjištěných markerů progresu provedeme prospektivní mutační studii u pacientů s detekovanými nepříznivými mutacemi a budeme sledovat dynamiku mutační zátěže pomocí citlivé metody droplet digitální PCR. Pro kompletnější obraz progresu provedeme také komparativní analýzu mRNA expresních profilů sériových vzorků pacientů. Zavedené metody zpřesní prognózu pacienta, umožní předvídat progresi a optimalizovat léčbu.

immunosuppressive prevention of GvHD, connection with haploidentical HSCT and association with BKV and AdV infection and the state of antiviral cellular immune response. Analysis of anti-viral effector T cells in HC patients with BK or AdV infection will result in determination of protective levels of anti-viral effector T cells and in characterization of phenotype, functional activity and antigenic specificity of T cells responsible for virological and clinical response. The results of the study are essential for adoption and optimization of protocols for expansion of T cells for immunotherapy of opportunistic viral infections that endanger adult and children HSCT patients CT.

Reg. no.: AZV NV18-03-00227

Title: Identification and monitoring of prognostic and predictive molecular markers in patients with low risk myelodysplastic syndrome

Duration: 2018–2021

Investigator: Mgr. Monika Belíčková, Ph.D.

Abstract: Myelodysplastic syndrome (MDS) is a heterogeneous group of clonal diseases with ineffective hematopoiesis and a higher risk of transformation to acute myeloid leukemia. The early stages of MDS can be considered a premalignant condition with relatively good prognosis. Despite this, some patients experience disease progression and shorten the overall survival time. In this project, we will focus on the identification of specific mutations at the time of diagnosis in patients with low risk MDS that would predict the disease progression. We will perform a mutational screening in retrospective paired samples of progressing patients and those without progression. We will carry out a prospective mutational study in patients with detected unfavourable mutations and monitor the dynamics of mutational burden using sensitive droplet digital PCR. To complete background of the progression process, we will perform a comparative analysis of mRNA expression profiles of patients' serial samples. Introduced methods will refine the patient's prognosis, allow progression prediction and optimize treatment.

Reg. č.: AZV NU20-03-00412

Název: Role transpozibilních elementů a PIWI-interagujících RNA u myelodysplastického syndromu a jejich možné klinické využití

Trvání: 2020–2023

Řešitel: Ing. Michaela Dostálová Merkerová, Ph.D.

Spoluřešitel: doc. Ing. Jiří Kléma, Ph.D., FEL ČVUT Praha

Anotace: Myelodysplastický syndrom (MDS) je maligní porucha krvetvorby způsobená narušenou diferenciací hematopoetických kmenových buněk (HSC). Významným rysem HSC u MDS je nestabilita genomu, přičemž jedním z faktorů destabilizujících jeho integritu je mobilizace transpozibilních elementů (TE). PIWI-interagující RNA (piRNA) mobilizaci TE potlačují a fungují tak jako centrální molekuly kmenových buněk v mechanismech zachování integrity genomu. Navzdory nedávnému pokroku v pochopení patogeneze MDS nebyl dosud vliv TE a piRNA na vznik a progresi tohoto onemocnění studován. Cílem tohoto projektu je analýza transkripce TE a piRNA pomocí sekvenování nové generace a charakterizace jejich role u MDS. Kromě studia zapojení těchto molekul na patogenezi MDS bude testováno zejména jejich využití jako potenciálních molekulárních markerů progresu onemocnění. Dále budou analyzovány možné vlivy léčby azacitidinem na transkripci TE a piRNA, tak aby se ověřila jejich možná použitelnost jako nových prediktivních markerů léčebné odpovědi a prevence relapsu.

Reg. č.: AZV NU21-03-00565

Název: Studium molekulární patogeneze selhání kostní dřeně a identifikace klinicky relevantních biomarkerů u hypoplastické formy myelodysplastického syndromu a získané aplastické anémie

Trvání: 2021–2024

Řešitel: RNDr. Monika Belíčková, Ph.D.

Anotace: Hypoplastická forma myelodysplastického syndromu (hMDS) a získaná aplastická anémie (AA) jsou závažné poruchy krvetvorby, jejichž klinickopatologické znaky se překrývají, a proto je jejich diagnostika složitá. U

Reg. no.: AZV NU20-03-00412

Title: Role of transposable elements and PIWI-interacting RNAs in myelodysplastic syndrome and their potential clinical applications

Duration: 2020–2023

Investigator: Ing. Michaela Dostálová Merkerová, Ph.D.

Co-investigator: Doc. Ing. Jiří Kléma, Ph.D., FEL ČVUT Praha

Abstract: Myelodysplastic syndrome (MDS) is a malignant hematopoietic disorder characterized by aberrant differentiation of hematopoietic stem cells (HSCs). Genome instability is one of the key features of MDS HSCs and mobilization of transposable elements (TEs) is a known destabilizing factor of the genome integrity. PIWI-interacting RNAs (piRNAs) inhibit TE mobilization, functioning as central players in stem cell mechanisms to preserve genome integrity. Despite recent advances in the understanding of MDS pathogenesis, the role of TEs and piRNAs in development and progression of the disease has not been studied yet. We will analyze transcription of TEs and piRNAs by next generation sequencing and examine their role in MDS. Besides the implication in the MDS pathogenesis, utilization of TEs and piRNAs as potential molecular markers of the disease progression will be tested. Moreover, possible effect of azacitidine treatment on TE and piRNA transcriptions will be evaluated to prove their applicability as novel predictive markers for the drug responsiveness and prevention of relapse.

Reg. no.: AZV NU21-03-00565

Title: Study of the molecular pathogenesis of bone marrow failure and identification of clinically relevant biomarkers in the hypoplastic form of myelodysplastic syndrome and acquired aplastic anemia

Duration: 2021–2024

Investigator: RNDr. Monika Belíčková, Ph.D.

Abstract: The hypoplastic form of myelodysplastic syndrome (hMDS) and acquired aplastic anemia (AA) are severe hematopoietic disorders with overlapping clinic-pathological features, which makes their diagnosis difficult.

obou diagnóz dochází k selhání kostní dřeně (KD), které je způsobeno poškozením hematopoetických buněk cytotoxickými T-lymfocyty. Molekulární mechanismy zapojené do tohoto procesu jsou však stále nejasné. V tomto kontextu bude v předkládaném projektu provedena detailní analýza genomu u hMDS a získané AA s cílem charakterizovat molekulární patogenezi útlumu KD a definovat klinicky relevantní biomarkery pro účely zjednodušení diferenciální diagnostiky, predikce progresu a zhodnocení vlivu imunosupresivní léčby na rozvoj patologického klonu. Pro charakterizaci genetického pozadí bude použito celoxomové sekvenování, transkriptom bude analyzován pomocí RNASeq na úrovni CD34+ buněk KD a CD3+lymfocytů, přičemž budou stanoveny expresní profily mRNA a lncRNA. Vzhledem k etiologii chorob se zaměříme hlavně na faktory zprostředkující imunitní odpověď a populaci T-buněk, která bude podrobně charakterizována pomocí průtokové cytometrie. Znalost molekulárního pozadí hMDS/AA nám umožní pochopení vývoje nemoci a také definovat nové genetické markery, které mohou posílit personalizovaný přístup k pacientům.

Reg. č.: AZV NU21-07-00225

Název: Spektrum somatických mutací detekovaných NGS a jejich souvislost s prognózou a léčebnými výsledky dospívajících a mladých dospělých pacientů s Ph pozitivními leukémiemi

Trvání: 2021–2024

Řešitel: Mgr. Kateřina Machová Poláková, Ph.D.

Spoluřešitel: prof. MUDr. Jan Trka, Ph.D., Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Anotace: Dospívající a mladí dospělí pacienti s Ph+ leukémiemi představují unikátní skupinu pacientů s hematologickými malignitami. Tato onemocnění si vyžadují pečlivé monitorování a dobrou adherenci pacientů k léčbě. Do dnešní doby nebyly přes několik málo klinických studií specifické aspekty a biologie Ph+ leukémií této věkové skupiny pacientů detailněji studovány. V současnosti se většina pacientů s diagnózou chronické myeloidní leukémie v chronické fázi (CML-CP) dožívá normální délky života. Před

In both diagnoses, bone marrow failure (BMF) is caused by damage to hematopoietic cells by cytotoxic T-lymphocytes. However, the molecular mechanisms involved in this process are still unclear. In this context, the present project will perform a detailed genomic analysis of hMDS and acquired AA to characterize the molecular pathogenesis of BM attenuation and define clinically relevant biomarkers to facilitate differential diagnosis, predict progression and evaluate the impact of immunosuppressive therapy on the development of the pathological clone. Whole-exome sequencing will be used to characterize the genetic background, the transcriptome will be analyzed by RNASeq at the level of CD34+ KD cells and CD3+ lymphocytes, and mRNA and lncRNA expression profiles will be determined. Considering the etiology of the diseases, we will mainly focus on the factors mediating the immune response and the T-cell population, which will be characterized in detail by flow cytometry. Knowledge of the molecular background of hMDS/AA will allow us to understand the evolution of the disease and also to define new genetic markers that may enhance a personalized approach to patients.

Reg. no.: AZV NU21-07-00225

Title: The spectrum of somatic mutations detected by NGS and their association with prognosis and treatment outcomes in adolescent and young adult patients with Ph-positive leukemias

Duration: 2021–2024

Investigator: Mgr. Kateřina Machová Poláková, Ph.D.

Co-investigator: Prof. MUDr. Jan Trka, Ph.D., Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Abstract: Adolescent and young adult patients with Ph+ leukemias represent a unique group of patients with hematologic malignancies. These diseases require close monitoring and good patient adherence to treatment. To date, despite a few clinical studies, the specific aspects and biology of Ph+ leukemias in this age group of patients have not been studied in detail. Currently, most patients diagnosed with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) live a normal life expectancy. Before the

zavedením inhibitorů tyrozinových kináz (TKI) do lékařské praxe byl vyšší věk pacientů negativní prognostický faktor. Nyní v éře TKI se zdá, že dospívající děti a mladí dospělí (dle anglického Adolescents and Young Adults, AYA, ve věku 15–39 let v době diagnózy dle definice National Comprehensive Cancer Network Guidelines) trpící CML-CP mají horší prognózu a odpověď na léčbu TKI. V posledních letech jsou somatické mutace u hematologických malignit dosti studovány, nicméně velmi málo je známo o spektru somatických mutací (mimo mutace v onkogenu BCR-ABL1) u AYA pacientů s Ph+ leukemiemi včetně Ph pozitivní akutní lymfoblastické leukémie (Ph+ALL) a jejich souvislosti s rezistencí k léčbě TKI a relapsy. Předpokládáme, že komplexní screening na bázi sekvenování nové generace plánované v navrhovaném projektu umožní zjistit, jestli je klonální hematopoéza horším prognostickým faktorem pro AYA pacienty s Ph+ leukemiemi. Domníváme se, že u AYA pacientů s CML a Ph+ALL může být identifikováno podobné spektrum mutací, ale jejich klonální vývoj se může lišit v důsledku odlišných léčebných protokolů. Řešení tohoto projektu pomůže identifikovat vysoce rizikové AYA pacienty s CML, kteří by mohli profitovat z intenzivnějšího léčebného protokolu podobného protokolu u Ph+ALL.

GA ČR – Grantová agentura České republiky

Reg. č.: 18-18407S

Název: Epigenetické, genetické a molekulární faktory potřebné pro mutagenizi onkogenu BCR-ABL1 v průběhu léčby Ph pozitivních buněk inhibitorem tyrosinkináz

Trvání: 2018–2021

Řešitel: Mgr. Kateřina Machová Poláková, Ph.D.

Anotace: Úspěšná léčba chronické myeloidní leukemie (CML) je založena na cílené inhibici aktivity BCR-ABL1 kinázy specifickými inhibitory (TKI), v první linii léčby zejména imatinibem. Mutace v kinázové doméně BCR-ABL1 představují významný mechanismus vzniku rezistence na léčbu TKI. V tomto projektu vycházíme z hypotézy, že rozvoj rezistence na TKI související s mutacemi v kinázové doméně BCR-ABL1 nepředstavuje pouze pasivní proces selekce již pre-existujících klonů nesoucích mutace. Mutace

introduction of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) into medical practice, older age of patients was a negative prognostic factor. Now in the TKI era, adolescent children and young adults (according to the National Comprehensive Cancer Network Guidelines definition of Adolescents and Young Adults (AYA), aged 15-39 years at the time of diagnosis) with CML-CP appear to have a poorer prognosis and response to TKI treatment. In recent years, somatic mutations in hematological malignancies have been extensively studied; however, very little is known about the spectrum of somatic mutations (beyond mutations in the BCR-ABL1 oncogene) in AYA patients with Ph+ leukemias, including Ph-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL), and their association with resistance to TKI therapy and relapse. We hypothesize that the comprehensive next-generation sequencing-based screening planned in the proposed project will allow us to determine whether clonal hematopoiesis is a poorer prognostic factor for AYA patients with Ph+ leukemias. We hypothesize that AYA patients with CML and Ph+ALL may identify a similar spectrum of mutations, but their clonal evolution may differ due to different treatment protocols. Addressing this project will help identify high-risk AYA patients with CML who could benefit from a more intensive treatment protocol similar to that of Ph+ALL.

GACR – Czech Science Foundation

Reg. no.: 18-18407S

Title: Epigenetic, genetic and molecular factors required for mutagenesis of the BCR-ABL1 oncogene during treatment of Ph positive cells with a tyrosine kinase inhibitor

Duration: 2018–2021

Investigator: Mgr. Kateřina Machová Poláková, Ph.D.

Abstract: The successful therapy of chronic myeloid leukemia (CML) is based on targeted inhibition of BCR-ABL1 kinase activity by specific inhibitors (TKI), preferentially by imatinib in the first line treatment. Mutations in the BCR-ABL1 kinase domain represent a quite frequent mechanism of acquired resistance to the TKI therapy. We hypothesize, that development of TKI resistance by acquisition of BCR-ABL1 mutations during imatinib treatment is not just

v kinázové doméně BCR-ABL1 mohou vznikat de novo během léčby na základě působení subletálních koncentrací TKI za účasti genetických, epigenetických a molekulární faktorů umožňujících leukemické buňce uniknout kontrole buněčného cyklu a DNA reparačním procesům. Předpokládáme, že identifikujeme molekuly a klíčové spojující články signálních drah odpovědných za rezistentní fenotyp, které mohou být terapeuticky ovlivnitelné a mohou nalézt uplatnění v časně předpovědi náchylnosti CML buněk k mutagenезi BCR-ABL1.

Cíle projektu: Odhalení genetických, epigenetických a environmentálních faktorů potřebných pro mutagenезionkogeny BCR-ABL1 v průběhu léčby CML buněčných linií a krvetvorných buněk in vitro.

Reg. č.: 20-19162S

Název: Cirkulární RNA a jejich vztah k sestřihu RNA v patogenezi myelodysplastického syndromu

Trvání: 2020–2022

Řešitel: Ing. Michaela Dostálová Merkerová, Ph.D.

Spoluřešitel: doc. Ing. Jiří Kléma, Ph.D., FEL ČVUT Praha

Anotace: Mutace v sestřihových faktorech představují nejčastější molekulární změny u myelodysplastického syndromu (MDS). Ani přes určité pokroky v pochopení jejich role v patogenezi MDS nebyl doposud studován vliv těchto mutací na cirkulární RNA (circRNA). CircRNA tvoří skupinu RNA s kovalentně uzavřenou kontinuální smyčkou, jejíž rozšířenost a četnost byla popsána teprve nedávno. Protože většina circRNA je produkována procesem tzv. backsplicing, předpokládáme, že aberantní sestřih pozorovaný v MDS ovlivňuje také tvorbu circRNA. S ohledem na rozličné regulační funkce circRNA pravděpodobně přispívá jejich deregulace k patogenezi MDS. Změněné hladiny jednotlivých circRNA mohou navíc sloužit jako nové molekulární biomarkery pro stanovení prognózy a terapeutické odpovědi na léčbu MDS. CircRNA mohou také tvořit novou třídu molekulárních cílů pro léčbu tohoto onemocnění. V navrhovaném projektu využijeme sekvenování nové generace, integrativní datové analýzy a funkční studie k identifikaci a charakterizaci rolí circRNA v patogenezi MDS. Budeme zkoumat vztah

passive process of selection of pre-existing mutated clones. BCR-ABL1 mutations may be acquired de novo, requiring a sublethal concentration of imatinib in concert with intrinsic epigenetic, genetic and molecular factors enabling to escape of subclones in early apoptosis from cell cycle control and DNA reparation process. We expect that identified molecules and connected nodes of the networks required for resistant phenotype may be potentially druggable and useful for early prediction of predisposition of CML cells to acquire BCR-ABL1 mutations.

Project objectives: Uncovering genetic, epigenetic and environmental factors required for BCR-ABL1 mutagenesis during in vitro treatment of CML cell lines and hematopoietic cells.

Reg. no.: 20-19162S

Title: Circular RNAs and their relations to RNA splicing in the pathogenesis of myelodysplastic syndrome

Duration: 2020–2022

Investigator: Ing. Michaela Dostálová Merkerová, Ph.D.

Co-investigator: Doc. Ing. Jiří Kléma, Ph.D., FEL ČVUT Praha

Abstract: Mutations in RNA splicing factors represent the most common molecular alterations in myelodysplastic syndromes (MDS). Despite some advances in the understanding of their roles in MDS pathogenesis, the impact of mutated splicing factors on circular RNAs (circRNAs) has not been studied. CircRNAs constitute a class of RNAs with a covalently closed continuous loop that has recently been discovered to be widespread and abundant. Because most circRNAs are produced by backsplicing, we hypothesize that the aberrant splicing seen in MDS also affects circRNA formation. With respect to the various regulatory functions of circRNAs, their deregulation likely contributes to MDS pathogenesis. Moreover, altered levels of particular circRNAs might serve as new molecular biomarkers for the prognosis and therapeutic response in MDS management. Moreover, circRNAs might form a new class of molecular targets for MDS treatment. In this project, we will use next generation sequencing and perform integrative data analyses and functional studies to identify and characterize circRNA roles

mezi circRNA a sestřihovými mutacemi u MDS pomocí sekvenování nové generace. Budeme korelovat hladiny circRNA a lineárních transkriptů. Funkce vybraných circRNA budou stanoveny pomocí integrativních datových analýz a funkčních testů.

Ostatní

Merck & Dohme, s. r. o.

Reg. č.: Merck & Dohme, s. r. o., IIS ID 37651

Název: Očkování proti HPV u pacientů s rekurentní laryngální papillomatózou – je možné zlepšit kvalitu jejich života?

Trvání: 2011–2021

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 tetraivalentní HPV vakcínou na vznik rekurentních papillomatozních 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.

Spolupráce na mimoústavních projektech

AZV MZ – Agentura pro zdravotnický výzkum MZ ČR

Reg. č.: **AZV 17-28055A**

Název: Stanovení fenotypu a funkce imunitních buněk jakožto prediktorů odpovědi na léčbu u pacientů se spinocelulárním karcinomem hlavy a krku

Trvání: 2017–2021

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

Spoluřešitel: **RNDr. Eva Hamšíková, RNDr. Viera Ludvíková**

Anotace: Naším cílem je stanovení prognostických faktorů u pacientů se spinocelulárním karcinomem hlavy a krku (HNSCC) ve snaze zlepšit předpověď klinické odpovědi na současné léčebné postupy. Provedeme komplexní srovnávací analýzu infiltrujících a cirkulujících buněk imunitního systému

in MDS pathogenesis.

Others

Merck & Dohme s.r.o.

Reg. no.: Merck & Dohme s.r.o. IIS ID 37651

Title: Vaccination against HPV in patients with recurrent laryngeal papillomatosis – Is it possible to improve the quality of their lives?

Duration: 2011–2021

Investigator: **RNDr. Ruth Tachezy, Ph.D.**

Co-investigator: MUDr. Jitka Vydrová – Medical Healthcom., s.r.o., Voice Centre (Hlasové centrum), Prague

Abstract: Clinical study phase III b. The main objective will be to check the influence of vaccination with tetraivalent HPV vaccine on the formation of recurrent papillomatosis lesions and the interval of remissions in patients with RRP. Secondary objectives will include the detection of the HPV type in SRP lesion, the monitoring of levels of antibodies against HPV antigens contained in the vaccine, and possibly components of the immune system in the collected serum.

Cooperation in extramural projects

AZV MZ – Czech Health Research Council of MoH CR

Reg. no.: **AZV 17-28055A**

Title: Identification of the phenotype and function of immune cells as predictors of the treatment response in patients with squamous cell head and neck cancer

Duration: 2017–2021

Investigator: RNDr. Ruth Tachezy Ph.D., PŘF UK Praha

Co-investigator: **RNDr. Eva Hamšíková, RNDr. Viera Ludvíková**

Abstract: We aim to determine prognostic factors in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) in an effort to improve prediction of clinical response to current therapies. We will perform a comprehensive comparative analysis of infiltrating and circulating immune cells in patients with HNSCC tumors associated or unassociated with

u pacientů s nádorem HNSCC asociovaným či neasociovaným s papilomavirovou infekcí. Konkrétním cílem naší studie je vyhodnotit roli imunopresivních regulačních CD4+ T buněk a PD-1+CD8+ T buněk a jejich nově stanovených podtypů a význam exprese proangiogenního faktoru VEGF. Bude posouzen i prognostický význam úrovně exprese specifických molekul v epiteliálních nádorových buňkách a v plasmacytoidních dendritických (pDC) buňkách sdružených s nádorem. Sto bioptických vzorků zalitých do parafinu bude vyšetřeno retrospektivně a přibližně sto padesát vzorků čerstvých bioptických tkání a krve od pacientů s HNSCC bude vyšetřeno prospektivně pomocí metod imunohistochemie, PCR, hmotnostní cytometrie a funkčních testů. Imunitní parametry v periferní krvi budou sledovány u pacientů i po léčbě.

Reg. č.: **AZV 17-29992A**

Název: **Genetická variabilita BKV v ČR a její vliv na patogenezi infekce u pacientů po transplantaci ledvin**

Trvání: 2017–2021

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

1. spoluřešitel: MUDr. Mariana Wohlfahrtová, Ph.D., IKEM Praha

2. spoluřešitel: **RNDr. Viera Ludvíková**

3. spoluřešitel: MUDr. Miroslav Fajtr, FN Hradec Králové

Anotace: Polyomavirem BK (BKV) je infikováno 80 % dospělé populace. Po primární infekci, která proběhne většinou v dětství, zůstává virus celoživotně latentní v ledvinách, může však opakovaně docházet k jeho reaktivaci. Zatímco u imunokompetentních jedinců jsou primoinfekce či reaktivace klinicky inaparentní, u imunodeficientních pacientů mohou způsobit závažné komplikace. K reaktivaci BKV dochází asi u 30 % příjemců ledviny, nekontrolovaná infekce může vést ke vzniku polyomavirové nefropatie (PVAN) a ke ztrátě štěpu. Faktory ovlivňující progresi infekce nejsou dosud zcela jasné. Cílem této studie je stanovit genetickou variabilitu BKV stejně jako výskyt jednotlivých genotypů BKV a typově specifických protilátek u dárců a příjemců ledvin a objasnit rizikové faktory progresu BKV infekce a rozvoje PVAN.

papilomavirus infection. The specific aim of our study is to evaluate the role of immunosuppressive regulatory CD4+ T cells and PD-1+CD8+ T cells and their newly identified subtypes and the importance of the expression of the proangiogenic factor VEGF. The prognostic significance of the expression level of specific molecules in epithelial tumour cells and in plasmacytoid dendritic cells (pDC) associated with the tumour will also be assessed. One hundred paraffin-embedded biopsy samples will be examined retrospectively and approximately 150 fresh biopsy tissue and blood samples from HNSCC patients will be examined prospectively using immunohistochemistry, PCR, mass cytometry and functional assays. Immune parameters in peripheral blood will be monitored in patients also after treatment.

Reg. no.: **AZV 17-29992A**

Title: **Genetic variability of BKV in the Czech Republic and its influence on pathogenesis of infection in kidney transplant recipients**

Duration: 2017–2021

Investigator: RNDr. Martina Saláková Ph.D., PŘF UK Praha

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

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

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

Abstract: Eighty percent of adult population is infected with BK polyomavirus (BKV). After primary infection which usually occurs in childhood, virus establishes lifelong persistency in kidney with occasional reactivation. While in immunocompetent subject the infection or reactivation is clinically inapparent, in immunocompromised patients may cause severe complications. Reactivation BKV is observed in about 30% kidney transplant recipients, uncontrolled infection may lead to polyomavirus nephropathy (PVAN) and loss of graft. The factors affecting progression of infection are not yet well understood. The aim of this study is evaluate the genetic variation of BKV, as well as prevalence of various BKV genotypes and the type-specific antibodies in kidney donors and recipients and clarify risk factors for the progression of BKV infection and for the development of PVAN.

Reg. č.: AZV 17-31777A

Název: Validace analýzy metylace promotorů TSG spojených s HPV indukovanou karcinogenezí jako screeningového vyšetření análního karcinomu v rizikové populaci

Trvání: 2017–2021

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

1. spoluřešitel: RNDr. Jana Šmahelová

2. spoluřešitel: prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc., Nemocnice Na Bulovce, Praha

Anotace: Anální karcinom (AK) patří mezi malignity se stoupající incidencí hlavně ve specifických populacích mužů, kteří mají sex s muži (MSM), a HIV pozitivních pacientů. V těchto skupinách je incidence až 131 případů na 100 000 obyvatel. Vzhledem k rostoucímu počtu HIV pozitivních pacientů nejen v Česku, zejména u MSM, je včasná diagnostika prekanceróz základním předpokladem v boji s tímto onemocněním. AK je svou etiologií a biologickým chováním velmi podobný karcinomu děložního hrdla, proto jsou téměř identické i vyšetřovací a screeningové postupy. Základem je klinické vyšetření a cytologická analýza stěru sliznice. Anální cytologie nepatří mezi vysoce senzitivní ani specifická vyšetření. Naopak metylace DNA tumor-supresorových genů se takovou metodou být zdá, s již potvrzenou efektivitou ve screeningu karcinomu děložního hrdla. Tento výzkum by měl ověřit metylaci DNA jako novou diagnostickou a potencionální screeningovou metodu pro AK a porovnat její senzitivitu a specifitu s již zavedenými vyšetřovacími metodami u imunokompetentních i imunosuprimovaných pacientů.

Reg. č.: AZV 18-08-00149

Název: Kritické zhodnocení lipidomu u pacientů s akutním koronárním syndromem a cévní mozkovou příhodou ve vztahu ke stupni oxidačního stresu

Trvání: 2018–2022

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

1. spoluřešitel: prof. Ing. Jana Hajšlová, CSc., VŠCHT Praha

2. spoluřešitel: prof. Ing. Jan Dyr, DrSc., Ing. Jiří Suttnar, CSc.

Reg. no.: AZV 17-31777A

Title: A promotor methylation of TSGs associated with HPV-driven carcinogenesis as a screening tool for anal carcinoma at risk population – validation study

Duration: 2017–2021

Investigator: RNDr. Jana Kašpírková Ph.D., LF Plzeň, UK Praha

1st co-investigator: RNDr. Jana Šmahelová

2nd co-investigator: Prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc., Nemocnice Na Bulovce, Praha

Abstract: Anal carcinoma (AC) is one of the malignancies with the rising incidence, especially at specific populations of men who have sex with men (MSM) and HIV positive patients. In these groups incidence reaches up 131 cases per 100 thousand inhabitants. Due to steeply increasing number of HIV positive patients in the Czech Republic (CR), whose vast majority belongs to MSM, early diagnosis of precancerous lesions is an essential prerequisite in the fight against this disease. Anal cancer is in its etiology and biological behaviour very similar to cervical cancer, therefore the investigative and screening procedures are virtually identical. Currently used cytology in the anal area is not among the highly sensitive nor specific methods of investigation. DNA methylation appears to be a new method having already confirmed efficiency in screening of cervical cancer. This research should therefore validate DNA methylation as a potential new diagnostic and screening method for anal cancer and compare its sensitivity and specificity with established screening methods in immunocompetent and immunosuppressed patients.

Reg. no.: AZV 18-08-00149

Title: Critical evaluation of the lipidome in acute coronary syndrome and acute stroke patients in correlation with the level of oxidative stress

Duration: 2018–2022

Investigator: Doc. MUDr. Martin Malý, Ph.D., ÚVN Praha

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

2nd co-investigator: Prof. Ing. Jan Dyr, DrSc., Ing. Jiří Suttnar, CSc.

Anotace: Ateroskleróza a trombóza jsou podkladem akutního koronárního syndromu a cévní mozkové příhody. V klinické praxi se ke stratifikaci rizika používají různé markery (LDL, HDL cholesterol, glykémie, C-reaktivní protein atd.), nicméně transformace populačního rizika do rizika individuálního může být diskutabilní. Přes „normální“ hodnoty těchto markerů je stále přítomno riziko příhody. Pokročilé techniky reprezentované ultraúčinnou kapalinovou chromatografií spojenou s tandemovou vysokorozlišovací hmotnostní spektrometrií umožní na základě chemometricky vyhodnocených záznamů „fingerprintů“ složek metabolomu hledání rozdílů mezi skupinami pacientů, které se v základních, běžně měřených parametrech významně neliší. Vzorke krve budou odebírány pacientům v akutní a subakutní fázi akutního koronárního syndromu a cévní mozkové příhody a budou srovnávány s kontrolní skupinou. Výsledky budou vztaženy ke stupni oxidačního stresu. Provedený předběžný screening ukázal změny především na úrovni lipidomu, které mohou reprezentovat spojenci mezi aterosklerózou a atherotrombózou.

Reg. č.: **AZV 19-08-00147**

Název: **Pre-klinická validace cGMP produkce CAR T-lymfocytů pro léčbu solidních tumorů**

Trvání: 2019–2022

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

1. spoluřešitel: **MUDr. Pavel Otáhal, Ph.D.**

2. spoluřešitel: Mgr. Pavel Šimara, Ph.D., MU Brno

Anotace: T-lymfocyty s chimerickým antigenním receptorem (CAR) představují nejmodernější technologii v cílené buněčné terapii onkologických onemocnění. Slibné klinické výsledky byly publikovány v léčbě hemato-onkologických malignit, avšak výsledky v léčbě solidních nádorů nejsou zatím tak povzbudivé. V navrhovaném projektu se budeme věnovat validaci protokolů pro výrobu CAR T-lymfocytů proti solidním nádorům v režimu správné laboratorní praxe. Zaměříme se hlavně na cílové antigeny GD2, PSMA a PSCA. Standardní operační protokoly a analytické certifikáty budou

Abstract: Atherosclerosis and thrombosis are underlying causes of acute coronary syndrome and stroke. In clinical practice, several markers (such as LDL, HDL cholesterol, glycaemia, C-reactive protein etc.) of elevated risk are available; however, translation of the population risk to personal risk is rather questionable. For this reason, additional information to explain such condition is of a great interest. Advanced instrumental technique represented by high performance liquid chromatography coupled to high-resolution tandem mass spectrometry will enable, based on chemometric assessment fingerprints of metabolome components, to identify the differences between patients' groups that are not evident when employing conventionally measured parameters. Blood samples will be obtained from patients with acute and subacute phase of acute coronary syndrome and stroke. The relationship between the generated data and the degree of oxidative stress will be searched. The possibly detected changes may represent the interface between the atherosclerosis and thrombosis.

Reg. no.: **AZV 19-08-00147**

Title: **Pre-clinical validation of cGMP production of CAR T-cells for solid tumors therapy**

Duration: 2019–2022

Investigator: Doc. RNDr. Irena Krontorád Koutná, Ph.D., FNUSA Brno

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

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

Abstract: Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell is a cutting edge technology for targeted cell therapy of oncologic diseases. Promising clinical results were reported for hematological malignancies, but the results in solid tumors are not that encouraging yet. Here we propose to validate protocols for the production of CAR T-cells against solid tumor antigens under cGMP rules. We will focus mainly on target antigens GD2, PSMA, and PSCA. Standard operation protocols and analytical certificates will be presented to the State Institute for Drug Control for their approval. The consortium of three prominent research facilities will

předány ke schválení Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. Na projektu budou spolupracovat tři špičková výzkumná pracoviště: (i) Mezinárodní centrum klinického výzkumu Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, (ii) Centrum analýzy biomedicínského obrazu na Masarykově Univerzitě v Brně (MU-CBIA) a (iii) Ústav hematologie a krevní transfuze v Praze (ÚHKT). Naším hlavním cílem je zavést technologii výroby CAR T-lymfocytů pro cílenou buněčnou terapii solidních tumorů a tím umožnit přenos do klinické praxe.

GA ČR – Grantová agentura České republiky

Reg. č.: **GA ČR 19-027395**

Název: **Plasmonické biosenzory pro studium biomolekulárních interakcí**

Trvání: 2019–2022

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

1. *spoluřešitel*: **prof. Ing. Jan Dyr, DrSc., doc. Ing. Mgr. Bc. Roman Kotlín, Ph.D., MHA**

2. *spoluřešitel*: Ing. Tomáš Riedel, Ph.D., Ústav makromolekulární chemie AV ČR

Anotace: Život je na molekulární úrovni výsledkem obrovského množství interakcí mezi různými druhy biomolekul. Pochopení těchto interakcí a jejich rolí představuje výzkumný úkol zásadního významu. Cílem tohoto projektu je vyvinout nový biofotonický nástroj založený na pokročilých optických biosenzorech s povrchovými plasmony, které umožní studium biomolekulárních interakcí v komplexních biologických prostředích a významně tak posune hranice možností současné biomolekulární interakční analýzy. Tento multidisciplinární projekt zahrnuje aktivity v řadě oblastí, především výzkum optických biosenzorů založených na plasmonických nanostrukturách, studium transportních jevů v mikrofluidních systémech a vývoj metod pro imobilizaci biomolekul a metodologií pro studium biomolekulárních interakcí. Realizované biosenzory budou využity pro získání nových poznatků o interakcích biomolekul se vztahem k onkohematologickým onemocněním, jako jsou myelodysplastický syndrom a akutní myeloidní leukémie.

participate on this project: (i) International Clinical Research Centre of St. Anne's University Hospital Brno (FNUSAICRC), (ii) Centre for Biomedical Image Analysis at Masaryk University Brno (MU-CBIA), and (iii) Institute of Hematology and Blood Transfusion in Prague (IHBT). Our main aim is to establish production of CAR T-cells for anti-solid tumor therapy which can be translated into clinical applications.

GACR – Czech Science Foundation

Reg. no.: **GACR 19-027395**

Title: **Advanced plasmonic biosensors: towards the next-generation biomolecular interaction analysis**

Duration: 2019–2022

Investigator: doc. Ing. Jiří Homola, CSc., DrSc., Institute of Photonics and Electronics of the Czech Academy of Sciences

1st co-investigator: **Prof. Ing. Jan Dyr, DrSc., Doc. Ing. Mgr. Bc. Roman Kotlín, Ph.D., MHA**

2nd co-investigator: Ing. Tomáš Riedel, Ph.D., Institute of Macromolecular Chemistry of the Czech Academy of Sciences

Abstract: Life is associated with myriad of interactions that occur among a large variety of biomolecules. Hence, the understanding of biomolecular interactions and their roles in diseases represents a research goal of paramount importance. This project aims to develop a new plasmonic biosensor-based technology that will enable investigation of biomolecular interactions in complex real-world biological environments, which will advance the field of biomolecular interaction analysis beyond the current state of the art. This multidisciplinary project encompasses research efforts in multiple areas, including plasmonic (nano)structure-based biosensors, mass transport in microfluidic systems, immobilization of biomolecules, and methodologies for investigation of biomolecular interactions. The resulting biosensor technology will provide new insights into interaction of biomolecules involved in onco-hematological diseases, such as myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia.

Reg. č.: GA ČR 19-04099S

Název: Role interakční sítě nukleofosminu v akutní myeloidní leukémii s mutovaným NPM

Trvání: 2019–2022

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

Spoluřešitel: **Mgr. Barbora Brodská, Ph.D.**

Anotace: Třetina výskytů akutní myeloidní leukémie (AML) nese charakteristickou mutaci nukleofosminu (NPM) způsobující jeho chybnou lokalizaci v cytoplasmě. Následně pak dochází k nesprávné lokalizaci interakčních partnerů NPM interagujících také s mutovaným NPM nebo jeho komplexem a k ovlivnění jejich funkce. Kombinací spektroskopických, mikroskopických, biochemických a imunochemických metod (např. FLIM, FRET, GFP-Trap) prozkoumáme neznámé/opomíjené souvislosti mezi AML-specifickými mutacemi, mutacemi ovlivňujícími oligomerizaci a schopnosti přirozené a mutovaných forem NPM interagovat s nádorovým supresorem p53. Zaměříme se na objasnění mechanismu relokace a dynamiky redistribuce těchto proteinů v živých buňkách, objasnění role interakčních partnerů NPM regulovaných proteinem p53 a následných funkčních důsledků. Bude vyhodnocena odezva interakčního systému NPM na aplikaci vybraných protinádorových léčiv v závislosti na konkrétním typu mutace. Výsledky přispějí k pochopení významu mutací NPM v leukemogenezi a otevřou nové strategie léčby AML.

Reg. č.: GA ČR 20-10845S

Název: Individuální variabilita a patofyziologie krevní plasy a jejich vliv na interakci s umělými povrchy potlačujícími nesespecifické interakce

Trvání: 2020–2022

Řešitel: prof. Ing. Tomáš Riedel, Ph.D., Ústav makromolekulární chemie AV ČR

Spoluřešitel: **Ing. Pavel Májek, Ph.D.**

Anotace: Raná detekce biomarkerů zvyšuje šanci úspěšné léčby, přežití a kvality života. Zejména optické biosenzory nabízejí řadu výhod pro včasnou diagnostiku: minimálně

Reg. no.: GACR 19-04099S

Title: Role of nucleophosmin interactome in acute myeloid leukemia with mutated NPM

Duration: 2019–2022

Investigator: Prof. RNDr. Petr Heřman, CSc., MFF UK Praha

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

Abstract: One third of acute myeloid leukemia (AML) occurrences exhibits characteristic nucleophosmin (NPM) mutation causing its aberrant cytoplasmic localization. Subsequently, multiple NPM-interaction partners, interacting also with mutated NPM or its complexes, become mislocalized from their site-of-action with functional and regulatory consequences. By combination of spectroscopic, microscopic, biochemical and immunochemical methods (e. g. FLIM, FRET, GFP-Trap) we will evaluate unknown/neglected relations between AML-related NPM mutations, oligomerization, and ability of wild-type and mutated NPM to interact with the tumor suppressor p53. Dynamics and cellular trafficking of NPM and p53 will be assessed in vivo and the role of NPM-interacting proteins regulated by p53 in the leukemogenesis will be elucidated. We will characterize cellular response of the NPM interaction network to anticancer drug treatment in relation to the NPM mutation and the drug used. Results will contribute to understanding of the role of NPM mutation in leukemogenesis and will open new strategies for AML treatment.

Reg. no.: GACR 20-10845S

Title: Blood plasma individual variability and pathophysiology and their influence on the interactions with synthetic antifouling surfaces

Duration: 2020–2022

Investigator: Prof. Ing. Tomáš Riedel, Ph.D., Institute of Macromolecular Chemistry of the Czech Academy of Sciences

Co-investigator: **Ing. Pavel Májek, Ph.D.**

Abstract: Early biomarker detection improves treatment outcomes, survival and quality of life. In particular optical

invazivní přístup (plasma, sliny), rychlou a citlivou detekci, nízkou spotřebu vzorku. Hlavním nedostatkem optických biosenzorů je neschopnost odlišit specifickou odpověď od nespecifické způsobené adsorpcí především proteinů po kontaktu umělých povrchů s biologickým médiem (fouling). Důsledkem foulingu může být např. iniciace komplementu či koagulace. To doposud bránilo rozšíření biosenzorů v klinické praxi. Fouling je z principu ovlivněn individuální biologickou variabilitou nebo patofyziologií – tyto faktory a jejich vliv jsou však až na výjimky neznámé, přestože pro klinické uplatnění hrají zásadní roli. Porozumění procesu adsorpce proteinů z biologických médií a jejich následný vliv jsou klíčové pro aplikaci umělých povrchů. Tento projekt si klade za cíl popsat tyto faktory a jejich vliv a navrhnout postupy k potlačení nebo eliminaci těchto vlivů. Cílem projektu je identifikovat faktory způsobené individuální biologickou variabilitou krevní plasmy a patofyziologickými stavy ovlivňující klinické využití biomateriálů v kontaktu s krví, nalézt vzájemný vztah mezi jednotlivými vzorky a navrhnout protokol eliminující/potlačující tyto faktory.

EU_OPVVV

Reg. č.: **OP VVV CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_025/0007428**

Název: **Pokročilý imunomonitoring a imunoterapie u hematologických a hematoonkologických pacientů**

Trvání: 2018–2022

Řešitel: **RNDr. Jan Musil, Ph.D.**

Anotace: Předkládaný projekt je zaměřen na komplexní řešení problematiky hematoonkologických pacientů léčených na Ústavu hematologie a krevní transfúze (ÚHKT) v oblasti **a) pokročilého imunomonitoringu hematoonkologických pacientů, b) imunoterapie pacientů s akutní myeloidní leukémií (AML), c) imunomonitoringu a imunoterapie pacientů po transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT), d) přípravy nové generace chimerických antigenních receptorů (CAR).**

Realizací projektu bude umožněno zavedení diagnostických metod pro stanovení imunopresivních únikových mechanismů leukemických buněk, které by měly sloužit pro

biosensors are promising technology for early diagnostics: minimally invasive procedures (plasma, saliva), rapid and sensitive detection, and low sample consumption. The main pitfall of optical biosensors is the inability to differentiate a specific signal from an interfering signal caused by adsorption of particularly proteins during the contact of artificial surfaces with biological media (fouling). Fouling can result in complement or coagulation initiation, etc. It has prevented the advance of biosensors into clinical applications. In principle, fouling is influenced by individual biological variability and pathophysiology – with a few exceptions; these factors and their influence are unknown although they play a key role in clinical applicability. The aim of this project is to identify these factors and their effects, and to design sample pre-treatments to minimize or eliminate these factors.

EU_OPVVV

Reg. no.: **OP VVV CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_025/0007428**

Title: **Advanced Immunomonitoring and Immunotherapy of Hematological and Hemato-oncological Patients**

Duration: 2018–2022

Investigator: **RNDr. Jan Musil, Ph.D.**

Abstract: The presented project is aimed at comprehensive solution of problems of hemato-oncological patients treated at the Institute of hematology and Blood Transfusion (IHBT) in the area of **A) Advanced immunomonitoring of hemato-oncological patients, B) Immunotherapy of patients with acute myeloid leukemia (AML), C) Immunomonitoring and immunotherapy of HSTC patients, D) Preparation of a new generation of chimeric antigen receptors (CAR).**

The project implementation will facilitate the introduction of diagnostic methods for identifying immunosuppressive escape mechanisms of leukemic cells that should serve to the selection of individualized immunotherapy of hemato-oncological patients. Another aim is the introduction of techniques for the expansion of T-lymphocytes capable of distinguishing antigens of leukemic cells in patients with AML, and the introduction of immune system reconstruction

výběr individualizované imunoterapie hematologických pacientů. Dalším cílem je zavedení postupů pro expanzi T-lymfocytů schopných rozpoznat antigeny leukemických buněk u pacientů s AML a zavedení monitoringu rekonstrukce imunitního systému u pacientů po HSCT pro identifikaci pacientů s nedostatečnou rekonstitucí imunitního systému. Mezi hlavní cíle projektu patří také identifikace markerů predikujících dlouhodobou in vivo perzistenci transferovaných multivirus-specifických T-lymfocytů a jejich sledování u léčených pacientů a rovněž konstrukce nové generace CAR-T-lymfocytů.

Ad a) + b): Imunoterapeutické postupy zavedené v rámci projektu povedou ke zlepšení kvality a prodloužení života hematologických pacientů. Vyvinuté metody sledování imunitního systému by mohly do budoucna sloužit jako základ nových diagnostických vyšetření pacientů s AML, které umožní ošetřujícím lékařům rozhodnout o vhodné formě imunoterapie. Dá se očekávat, že kromě AML bude možné tyto metody adaptovat také na jiné formy leukémií. Postupy tohoto typu umožňující sledování imunity u pacientů s AML nejsou v Česku ani ve světě dostupné. Dá se tedy předpokládat zájem aplikační sféry o další testování těchto metod v rámci navazujících klinických studií, které by mohly vyústit v tvorbu komerčně dostupných klinických testů.

Ad c): Sledování imunity u pacientů po HSCT by mělo identifikovat pacienty, jejichž imunita se neobnovuje požadovaným tempem a jejichž život by mohl být ohrožen virovými infekcemi. K regeneraci imunity u těchto pacientů by pak měly být použity multivirus specifické T-lymfocyty. Opět se dá očekávat celkové zlepšení kvality života těchto pacientů a snížení úmrtnosti v důsledku tří infekčních komplikací.

Ad d): V rámci projektu budou vyvíjeny nové generace chimerických antigenních receptorů (CAR), které by měly mít vyšší účinnost v porovnání s aktuálně dostupnými CAR. Nová generace CAR by mohla do budoucna sloužit jako platforma pro zavedení CAR terapie nejen pro léčbu hematologických onemocnění, ale také pro terapii solidních nádorů.

monitoring in HSTC patients for identifying patients with insufficient immune system reconstruction. The main goals of the project include the identification of markers predicting long-term in vivo persistence of transferred multivirus-specific T-lymphocytes and their monitoring in treated patients, as well as the construction of a new generation of CAR-T-lymphocytes.

A+B: Immunotherapeutic techniques introduced in the framework of the project will lead to quality improvement and prolongation of lifespan of hemato-oncological patients. The developed methods of the immune system monitoring could serve in the near future as a basis of new diagnostic tests of patients with AML that will make it possible for attending physicians to opt for a suitable form of immunotherapy. It can be expected that, apart from AML, it will be possible to adapt these methods also to other forms of leukemia. This type of techniques facilitating the monitoring of immunity in patients with AML is not available in the Czech Republic or in the world. Thus, it is possible to expect the interest of the application sphere in a further testing of these methods in the framework of follow-up clinical studies that could lead to the production of commercially accessible clinical tests.

C: Monitoring the immunity of HSTC patients should identify patients whose immunity is not restored at a required rate and whose lives could be threatened by viral infections. Then, these patients' immunity should be restored with multivirus specific T-lymphocytes. Again, it can be expected that the overall quality of these patients' lives will improve and the mortality rate will decrease in consequence of 3 infection complications.

D: In the framework of the project, new generations of chimeric antigen receptors (CARs) will be developed which should be more efficient in comparison with currently available CARs. The new CAR could serve in future as a platform for the introduction of CAR therapy not only for the treatment of hemato-oncological diseases, but also for solid tumor therapy.

Klinické studie

Blina-Cell (EudraCT 2017-004577-14; ClinicalTrials.gov ID NCT04554485): Jeden cyklus blinatumomabu následovaný vysokodávkovanou chemoterapií v indukční léčbě Ph-negativní akutní lymfoblastové leukemie dospělých. (dr. Šálek)

Pona-Cell (EudraCT 2019-004540-29; ClinicalTrials.gov ID 04554459): Ponatinib v kombinaci s redukovanou chemoterapií v první linii léčby dospělých pacientů s Ph-positivní akutní lymfoblastovou leukemií. (dr. Šálek)

EWALL-INO; P16/11 (EudraCT: 2016-004942-27): Studie fáze 2 s inotuzumabem ozogamicinem (INO) v kombinaci s chemoterapií v léčbě starších pacientů s Ph-negativní CD22+ akutní B-lymfoblastickou leukemií. (dr. Šálek)

UHKT-CAR19-01 (EudraCT: 2018-004789-32; ClinicalTrials.gov ID NCT05054257): Klinické hodnocení bezpečnosti a účinnosti autologních CART19 lymfocytů u pacientů s relabovanou nebo refrakterní akutní B-lymfoblastovou leukemií (B-ALL) nebo s relabovaným či refrakterním B-buněčným non-Hodgkinským lymfomem (B-NHL). Otevřená studie fáze I se zvyšující se dávkou. (dr. Vydra)

UHKT-VSL-CCS-01 (EudraCT: 2019-000711-92): Efektivita výroby, klinická bezpečnost a účinnost virus-specifických T-lymfocytů izolovaných na přístroji CliniMACS Prodigy® pomocí systému Cytokine Capture pro pacienty po alogenní transplantaci. (dr. Pytlík)

HaploMUD (EudraCT: 2017-002331-41): Alogenní transplantace krvetvorby od shodného nepříbuzného dárce versus haploidentického příbuzného dárce se shodnou GVHD profylaxí u pacientů s akutní leukemií. Prospektivní evropská randomizovaná studie. (dr. Šťastná Marková)

Protocol CA180-399: Otevřená randomizovaná (2 : 1) studie fáze 2B klinického hodnocení dasatinibu ve srovnání s imatinibem u pacientů s chronickou fází chronické myeloidní leukemie, kteří nedosáhli optimální odpovědi na léčbu po

Clinical Studies

Blina-Cell (EudraCT 2017-004577-14; ClinicalTrials.gov ID NCT04554485): Single cycle of blinatumomab followed by high-dose chemotherapy in the induction therapy for Ph-negative acute lymphoblastic leukemia in adults (Dr. Šálek)

Pona-Cell (EudraCT 2019-004540-29; ClinicalTrials.gov ID 04554459): Ponatinib in combination with reduced chemotherapy in the first-line treatment of adult patients with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia (Dr. Šálek)

EWALL-INO; P16/11 (EudraCT: 2016-004942-27): A phase 2 study with inotuzumab ozogamicin (InO) in combination with chemotherapy in the treatment of elderly patients with Ph-negative CD22+ acute B-lymphoblastic leukemia (Dr. Šálek)

UHKT-CAR19-01 (EudraCT: 2018-004789-32; ClinicalTrials.gov ID NCT05054257): Clinical trial of the safety and efficacy of autologous CART19 lymphocytes in patients with relapsed or refractory acute B-lymphoblastic leukemia (B-ALL) or relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL). An open-label, dose-escalating phase I study (Dr. Vydra)

UHKT-VSL-CCS-01 (EudraCT: 2019-000711-92): Efficiency of production, clinical safety and efficacy of virus-specific T-lymphocytes isolated on the CliniMACS Prodigy® device using the Cytokine Capture system for patients after allogeneic transplantation (Dr. Pytlík)

HaploMUD (EudraCT: 2017-002331-41): Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a matched unrelated donor versus a haploidentical related donor with matched GVHD prophylaxis in patients with acute leukemia. A prospective European randomized trial (Dr. Šťastná Marková)

Protocol CA180-399: An open-label, randomized (2:1) phase 2B clinical trial of dasatinib compared to imatinib in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia who have not achieved an optimal response to treatment after 3 months

třech měsících terapie 400 mg imatinibu. (dr. Klamová)

Protocol ACE-563-MDS-002: Otevřené randomizované klinické hodnocení fáze 3 pro srovnání účinnosti a bezpečnosti luspaterceptu (ACE-536) oproti epoetinu alfa při léčbě anémie způsobené myelodysplastickým syndromem (MDS) s velmi nízkým, nízkým nebo středním rizikem IPSS-R u pacientů dosud neléčených ESA, kteří potřebují transfúzi červených krvinek. (prof. Čermák)

Protocol CINC424D2301 (REACH 3): Randomizované otevřené multicentrické klinické hodnocení fáze 3 hodnotící ruxolitinin v porovnání s nejlepší dostupnou léčbou u pacientů se steroid-refrakterní chronickou reakcí štěpu proti hostiteli po alogenní transplantaci kmenových buněk. (dr. Válková)

Protocol CINC424D2301 (REACH 2): Randomizované otevřené multicentrické klinické hodnocení fáze 3 hodnotící ruxolitinin v porovnání s nejlepší dostupnou léčbou u pacientů se steroid-refrakterní chronickou reakcí štěpu proti hostiteli po alogenní transplantaci kmenových buněk. (dr. Vydra)

Protocol AC220-A-U302: Dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie fáze 3 přípravku Quizartinib (AC220) podávaného v kombinaci s indukční a konsolidační chemoterapií a jako udržovací léčba u pacientů ve věku 18 až 75 let s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií FLT3-ITD (+) (QuANTUM-First) (dr. Vydra)

Protocol CC-486-AML-001: Randomizované dvojitě zaslepené placebem kontrolované klinické hodnocení fáze 3 hodnotící účinnost a bezpečnost perorálního Azacitidine plus nejlepší podpůrné péče ve srovnání s placebem plus nejlepší podpůrnou péčí jako udržovací léčby u pacientů s akutní myeloidní leukémií v úplné remisi. (prof. Čermák)

Protocol TUD-2DAUNO-058: Randomizovaná studie srovnávající účinnost a bezpečnost rozdílných dávek daunorubicinu a účinnost a bezpečnost jednoho versus

of 400mg imatinib therapy (Dr. Klamová)

Protocol ACE-563-MDS-002: An open-label, randomized, phase 3 clinical trial to compare the efficacy and safety of luspatercept (ACE-536) versus epoetin alfa in the treatment of myelodysplastic syndrome (MDS) anemia with very low, low, or intermediate risk of IPSS-R in previously untreated ESA patients requiring red blood cell transfusion (Prof. Čermák)

Protocol CINC424D2301 (REACH 3): A randomized, open-label, multicentre phase 3 clinical trial evaluating ruxolitinin versus best available therapy in patients with steroid-refractory chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation (Dr. Válková)

Protocol CINC424D2301 (REACH 2): A randomized, open-label, multicentre phase 3 clinical trial evaluating ruxolitinin versus best available therapy in patients with steroid-refractory chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation (Dr. Vydra)

Protocol AC220-A-U302: A double-blind, placebo-controlled phase 3 study of quizartinib (AC220) administered in combination with induction and consolidation chemotherapy, and administered as maintenance therapy in subjects 18 to 75 years old with newly diagnosed FLT3-ITD (+) Acute Myeloid Leukemia (QuANTUM-First) (Dr. Vydra)

Protocol CC-486-AML-001: A randomized, double-blind, placebo controlled phase 3 study to compare efficacy and safety Oral Azacitidine plus best supportive care versus as Maintenance Therapy in subject with Acute Myeloid Leukemia in complete remission. (Prof. Čermák)

Protocol TUD-2DAUNO-058: Randomized comparison between two dose levels of daunorubicin and between one versus two cycles of induction therapy for adult patients with acute myeloid leukemia ≤65 years. – Study of Universitätsklinikum Dresden and Technischen Universität Dresden (Dr. Mertová)

dvou cyklů indukční chemoterapie u dospělých pacientů s akutní myeloidní leukemií pod 65 let věku. – Studie Universitätsklinikum Dresden a Technischen Universität Dresden. (dr. Mertová)

Protocol AG348-C-008: Dlouhodobá globální observační studie u pacientů s nedostatkem pyruvátkinázy. (prof. Čermák)

Protocol SHP620-302: Multicentrické randomizované dvojitě zaslepené a dvojitě matoucí aktivně kontrolované klinické hodnocení fáze 3 k posouzení účinnosti a bezpečnosti maribaviru v porovnání s valganciklovirem v léčbě cytomegalovirové (CMV) infekce u příjemců transplantátu hematopoetických kmenových buněk. (dr. Šťastná Marková)

Protocol CMBG453B12301: Randomizované dvojitě zaslepené placebem kontrolované multicentrické klinické hodnocení fáze III k posouzení účinků azacitidinu v kombinaci s MBG453 nebo samostatně při léčbě pacientů s myelodysplastickým syndromem (MDS) se středním, vysokým a velmi vysokým rizikem podle kritérií IPSS-R nebo s chronickou myelomonocytární leukemií – 2 (CMML-2). (prof. Čermák)

Protocol Ponderosa: Observační studie k léčbě ponatinibem (Iclusig®) u pacientů s chronickou myeloidní leukemií (CML) ve všech fázích. (dr. Klamová)

Protocol C-935788-057: Multicentrické randomizované dvojitě zaslepené placebem kontrolované klinické hodnocení fáze III s přípravkem fostamatinib disodium při léčbě autoimunitní hemolytické anémie s tepelnými protilátkami. (prof. Čermák)

Protocol M19-708: Randomizované otevřené multicentrické klinické hodnocení fáze 3 s dvěma rameny hodnotící venetoclax a azacitidin oproti nejlepší podpůrné péči v udržovací léčbě u pacientů s akutní myeloidní leukemií při první remisi po konvenční chemoterapii (VIALE-M). (prof. Ráčil)

Protocol AG348-C-008: A long-term global observational study in patients with pyruvate kinase deficiency (Prof. Čermák)

Protocol SHP620-302: A multicentre, randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled phase 3 study to assess the efficacy and safety of maribavir compared to valganciclovir for the treatment of cytomegalovirus (CMV) infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. (Dr. Šťastná Marková)

Protocol CMBG453B12301: A randomized, double-blind, placebo-controlled multi-centre phase 3 study of azacitidine with or without MBG453 for the treatment of patients with intermediate, high or very high risk myelodysplastic syndrome (MDS) as per IPSS-R, or Chronic Myelomonocytic Leukemia-2 (CMML-2) (Prof. Čermák)

Protocol Ponderosa: An observational study on CML patients in any phase treated with ponatinib (Iclusig®) at any dose (Dr. Klamová)

Protocol C-935788-057: A multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of fostamatinib disodium in the treatment of warm antibody Autoimmune Hemolytic Anemia (Prof. Čermák)

Protocol M19-708: A randomized, open-label, 2-arm, multicentre phase 3 study of venetoclax and azacitidine versus standard of care as maintenance therapy for patients with Acute Myeloid Leukemia in first remission after conventional chemotherapy (Prof. Ráčil)

Protocol HALF: A prospective phase 2 clinical trial evaluating nationwide the efficacy and safety of discontinuation of tyrosine kinase inhibitors after prior two-step dose reduction in patients with chronic myeloid leukemia in deep molecular remission (Dr. Klamová)

Protocol M15-954 (Verona): A randomized, double-blind, phase 3 study evaluating the safety and efficacy of

Protocol HALF: Prospektivní klinická studie fáze II hodnotící v celonárodním měřítku efektivitu a bezpečnost vysazování inhibitorů tyrozinkináz po předchozí dvoustupňové redukci dávky u pacientů s chronickou myeloidní leukemií v hluboké molekulární remisi. (dr. Klamová)

Protocol M15-954 (Verona): Randomizovaná dvojitě zaslepená studie fáze 3 hodnotící bezpečnost a účinnost venetoklaxu v kombinaci s azacitidinem u pacientů s nově diagnostikovaným myelodysplastickým syndromem s vyšším rizikem (MDS s vyšším rizikem). (prof. Čermák)

Protocol MOM-M281-006: Účinnost a bezpečnost přípravku M281 u dospělých pacientů s teplou formou autoimunní hemolytické anémie: multicentrické randomizované dvojitě zaslepené placebem kontrolované klinické hodnocení. (prof. Čermák)

Protocol BO42161: Randomizovaná nezaslepená aktivně kontrolovaná multicentrická studie fáze 3 hodnotící bezpečnost a účinnost crovalimabu ve srovnání s eculizumabem u dospělých a dospívajících pacientů s PNH v současnosti podstupující léčbu inhibitory komplementového systému. (prof. Čermák)

Protocol CLNP023C12301: Multicentrické jednoramenné otevřené klinické hodnocení fáze 3 ke stanovení účinnosti a bezpečnosti iptakopanu podávaného perorálně dvakrát denně dospělým pacientům s PNH, kterým dosud nebyla podávána léčba s inhibitory komplementu. (prof. Čermák)

Clinical Trials

Blina-Cell (EudraCT 2017-004577-14; ClinicalTrials.gov ID NCT04554485): Single cycle of blinatumomab followed by high-dose chemotherapy in the induction therapy for Ph-negative acute lymphoblastic leukemia in adults. (dr. Šálek)

Pona-Cell (EudraCT 2019-004540-29; ClinicalTrials.gov ID 04554459): Ponatinib plus reduced-intensity chemotherapy in the first-line treatment of adult patients with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. (dr. Šálek)

venetoclax in combination with azacitidine in patients with newly diagnosed higher-risk myelodysplastic syndrome (higher-risk MDS) (Prof. Čermák)

Protocol MOM-M281-006: Efficacy and safety of M281 in adult patients with warm form of autoimmune hemolytic anemia: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial (Prof. Čermák)

Protocol BO42161: A randomized, unblinded, active-controlled, multicentre phase 3 study evaluating the safety and efficacy of crovalimab compared to eculizumab in adult and adolescent patients with PNH currently receiving treatment with complement system inhibitors (Prof. Čermák)

Protocol CLNP023C12301: A multicentre, single-arm, open-label, phase 3 clinical trial to determine the efficacy and safety of iptacopan administered orally twice daily to adult patients with PNH who have not previously been treated with complement inhibitors (Prof. Čermák)

Clinical Trials

Blina-Cell (EudraCT 2017-004577-14; ClinicalTrials.gov ID NCT04554485): Single cycle of blinatumomab followed by high-dose chemotherapy in the induction therapy for Ph-negative acute lymphoblastic leukemia in adults (Dr. Šálek)

Pona-Cell (EudraCT 2019-004540-29; ClinicalTrials.gov ID 04554459): Ponatinib plus reduced-intensity chemotherapy in the first-line treatment of adult patients with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia (dr. Šálek)

EWALL-INO; P16/11 (EudraCT: 2016-004942-27): A phase 2 study of inotuzumab ozogamicin (INO) combined to chemotherapy in older patients with Philadelphia chromosome-negative CD22+ B-cell precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (Dr. Šálek)

UHKT-CAR19-01 (EudraCT: 2018-004789-32; ClinicalTrials.gov ID NCT05054257): Safety and efficacy of anti-CD19 chimeric antigen receptor-modified autologous T cells

EWALL-INO; P16/11 (EudraCT: 2016-004942-27): A Phase 2 Study of Inotuzumab Ozogamicin (INO) Combined to Chemotherapy in Older Patients with Philadelphia Chromosomenegative CD22+ B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. (dr. Šálek)

UHKT-CAR19-01 (EudraCT: 2018-004789-32; ClinicalTrials.gov ID NCT05054257): Safety and efficacy of anti-CD19 chimeric antigen receptor-modified autologous T cells (CART19) in patients with relapsed/refractory CD19+ Acute Lymphoblastic Leukemia and Non-Hodgkin Lymphoma. A dose escalation, open-label, phase I study. (dr. Vydra)

UHKT-VSL-CCS-01 (EudraCT: 2019-000711-92): Manufacturing efficacy, clinical safety and effectiveness of virus-specific T lymphocytes isolated by CliniMACS Prodigy® Cytokine Capture System for patients after allogeneic transplantation. (dr. Pytlík)

HaploMUD (EudraCT: 2017-002331-41): Matched Unrelated vs. Haploidentical Donor for Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients with Acute Leukemia with Identical GVHD Prophylaxis – A Randomized Prospective European Trial. (dr. Šťastná Marková)

Protocol CA180399: An Open-Label, Randomized (2:1) Phase 2b Study of Dasatinib vs. Imatinib in patients with Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia who have not achieved an optimal response to 3 months of therapy with 400mg Imatinib. (dr. Klamová)

Protocol ACE-536-MDS-002: A phase 3, open-label, randomized study to compare the efficacy and safety of luspatercept (ACE-536) versus epoetin alfa for treatment of anemia due to IPSS-R very low, low or intermediate risk myelodysplastic syndromes in ESA naive subjects who requires red blood cell transfusion. (prof. Čermák)

Protocol CINC424D2301: A phase III randomized open-label multi-center study of ruxolitinib vs best available therapy in patients with corticosteroid-refractory acute graft vs host disease after allogeneic stem cell transplantation (REACH 3). (dr. Válková)

(CART19) in patients with relapsed/refractory CD19+ Acute Lymphoblastic Leukemia and Non-Hodgkin Lymphoma. A dose escalation, open-label, phase I study (Dr. Vydra)

UHKT-VSL-CCS-01 (EudraCT: 2019-000711-92): Manufacturing efficacy, clinical safety and effectiveness of virus-specific T lymphocytes isolated by CliniMACS Prodigy® Cytokine Capture System for patients after allogeneic transplantation (Dr. Pytlík)

HaploMUD (EudraCT: 2017-002331-41): Matched unrelated vs. haploidentical donor for allogeneic stem cell transplantation in patients with acute leukemia with identical GvHD prophylaxis — A randomized prospective European trial (Dr. Šťastná Marková)

Protocol CA180399: An open-label, randomized (2:1) phase 2b study of dasatinib vs. imatinib in patients with chronic phase Chronic Myeloid Leukemia who have not achieved an optimal response to 3 months of therapy with 400mg imatinib (Dr. Klamová)

Protocol ACE-536-MDS-002: A phase 3, open-label, randomized study to compare the efficacy and safety of luspatercept (ACE-536) versus epoetin alfa for treatment of anemia due to IPSS-R very low, low or intermediate risk myelodysplastic syndromes in ESA naive subjects who requires red blood cell transfusion (Prof. Čermák)

Protocol CINC424D2301: A randomized open-label multi-centre phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy in patients with corticosteroid-refractory acute graft vs host disease after allogeneic stem cell transplantation (REACH 3) (Dr. Válková)

Protocol CINC424C2301: A randomized open-label multi-centre phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy in patients with corticosteroid-refractory acute graft vs host disease after allogeneic stem cell transplantation (REACH 2) (Dr. Vydra)

Protocol CINC424C2301: A phase III randomized open-label multi-center study of ruxolitinib vs best available therapy in patients with corticosteroid-refractory acute graft vs host disease after allogeneic stem cell transplantation (REACH 2). (dr. Vydra)

Protocol AC220-A-U302: A Phase 3, Double-Blind, Placebocontrolled Study of Quizartinib (AC220) Administered in Combination with Induction and Consolidation Chemotherapy, and Administered as Maintenance Therapy in Subjects 18 to 75 Years Old with Newly Diagnosed FLT3-ITD (+) Acute Myeloid Leukemia (QuANTUM-First). (dr. Vydra)

Protocol CC-486-AML-001: Phase 3, Randomized, Doubleblind, Placebo controlled Study to compare efficacy and safety Oral Azacitidine plus best supportive care versus as Maintenance Therapy in subject with Acute myloid Leukemia in complete remission. (prof. Čermák)

Protocol TUD-2DAUNO-058: Randomized comparison between two dose levels of daunorubicin and between one versus two cycles of induction therapy for adult patients with acute myeloid leukemia ≤65 years. – Study of Universitätsklinikum Dresden and Technischen Universität Dresden. (dr. Mertová)

Protocol AG348-C-008: A Study of AG-348 in Adult Patients With Pyruvate Kinase Deficiency. (prof. Čermák)

Protocol SHP620-302: A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled study to assess the efficacy and safety of maribavir compared to valganciclovir for the treatment of cytomegalovirus (CMV) infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. (dr. Marková)

Protocol CMBG453B12301: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III multi-center study of azacitidine with or without MBG453 for the treatment of patients with intermediate, high or very high risk myelodysplastic syndrome (MDS) as per IPSS-R, or Chronic Myelomonocytic

Protocol AC220-A-U302: A double-blind, placebo-controlled phase 3 Study of quizartinib (AC220) administered in combination with induction and consolidation chemotherapy, and administered as maintenance therapy in subjects 18 to 75 years old with newly diagnosed FLT3-ITD (+) Acute Myeloid Leukemia (QuANTUM-First) (Dr. Vydra)

Protocol CC-486-AML-001: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study to compare efficacy and safety oral azacitidine plus best supportive care versus as maintenance therapy in subject with Acute Myeloid Leukemia in complete remission (Prof. Čermák)

Protocol TUD-2DAUNO-058: Randomized comparison between two dose levels of daunorubicin and between one versus two cycles of induction therapy for adult patients with acute myeloid leukemia ≤65 years. – Study of Universitätsklinikum Dresden and Technischen Universität Dresden (Dr. Mertová)

Protocol AG348-C-008: A Study of AG-348 in adult patients with pyruvate kinase deficiency (Prof. Čermák)

Protocol SHP620-302: A multi-centre, randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled phase 3 study to assess the efficacy and safety of maribavir compared to valganciclovir for the treatment of cytomegalovirus (CMV) infection in hematopoietic stem cell transplant recipients (Dr. Šťastná Marková)

Protocol CMBG453B12301: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 multi-centre study of azacitidine with or without MBG453 for the treatment of patients with intermediate, high or very high risk myelodysplastic syndrome (MDS) as per IPSS-R, or Chronic Myelomonocytic Leukemia-2 (CMML-2) (Prof. Čermák)

Protocol Ponderosa: Observational study on CML patients in any phase treated with ponatinib (Iclusig®) at any dose (Dr. Klamová)

Leukemia-2 (CMML-2). (prof. Čermák)

Protocol Ponderosa: Observational study on CML patients in any phase treated with ponatinib (Iclusig®) at any dose. (dr. Klamová)

Protocol M19-708: Randomized, Open-label, 2-Arm, Multicenter, Phase 3 Study of Venetoclax and Azacitidine Versus Standard of Care as Maintenance Therapy for Patients with Acute Myeloid Leukemia in First Remission After Conventional Chemotherapy. (prof. Ráčil)

Protocol HALF: A prospective study, Phase II clinical trial evaluating nationally the efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitor discontinuation after prior two-stage dose reduction in patients with chronic myeloid leukemia in deep molecular remission. (dr. Klamová)

Protocol M15-954 (Verona): A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study Evaluating the Safety and Efficacy of Venetoclax in Combination with Azacitidine in Patients Newly Diagnosed with Higher-Risk Myelodysplastic Syndrome (Higher-Risk MDS). (prof. Čermák)

Protocol MOM-M281-006: Efficacy and Safety of M281 in Adults with Warm Autoimmune Hemolytic Anemia: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study with a Long-term Open-label Extension. (prof. Čermák)

Protocol BO42161: A phase 3, randomized, open-label, active-controlled, multicenter study, evaluating the efficacy and safety of crovalimab versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) currently treated with complement inhibitors. (prof. Čermák)

Protocol CLNP023C12301: A multicenter, single-arm, open-label trial phase 3, to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily iptacopan in adult PNH patients who are naive to complement inhibitor therapy. (prof. Čermák)

Protocol M19-708: A randomized, open-label, 2-arm, multi-centre, phase 3 study of venetoclax and azacitidine versus standard of care as maintenance therapy for patients with Acute Myeloid Leukemia in first remission after conventional chemotherapy (Prof. Ráčil)

Protocol HALF: A prospective study, phase 2 clinical trial evaluating nationally the efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitor discontinuation after prior two-stage dose reduction in patients with chronic myeloid leukemia in deep molecular remission (Dr. Klamová)

Protocol M15-954 (Verona): A randomized, double-blind, phase 3 study evaluating the safety and efficacy of venetoclax in combination with azacitidine in patients newly diagnosed with Higher-Risk Myelodysplastic Syndrome (Higher-Risk MDS) (prof. Čermák)

Protocol MOM-M281-006: Efficacy and safety of M281 in adults with warm autoimmune hemolytic anemia: A multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a long-term open-label extension (prof. Čermák)

Protocol BO42161: A randomized, open-label, active-controlled, multi-centre phase 3 study, evaluating the efficacy and safety of crovalimab versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) currently treated with complement inhibitors (prof. Čermák)

Protocol CLNP023C12301: A multi-centre, single-arm, open-label phase 3 trial, to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily iptacopan in adult PNH patients who are naive to complement inhibitor therapy (Prof. Čermák)

Publikace / Publications

Původní práce v impaktovaných časopisech / Original papers in impacted journals

1. TARASCO, E.; BÜTIKOFER, L.; FRIEDMAN, K. D.; GEORGE, J. N.; HRACHOVINOVA, I. et al.

Annual incidence and severity of acute episodes in hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura.

Blood. 2021, vol. 137, no. 25, s. 3563-3575. ISSN 0006-4971.

IF: 22.113, rok: 2020.

2. PLEYER, L.; LEISCH, M.; KOURAKLI, A.; PADRON, E.; MACIEJEWSKI, J. P.; XICOY CIRICI, B.; KAIVERS, J.; UNGERSTEDT, J.; HEIBL, S.; PATIOU, P.; HUNTER, A. M.; MORA, E.; GEISSLER, K.; DIMOU, M.; JIMENEZ LORENZO, M.-J.; MELCHARDT, T.; EGGLE, A.; VINIOU, A.-N.; PATEL, B. J.; ARNAN, M.; VALENT, P.; ROUBAKIS, C.; BERNAL DEL CASTILLO, T.; GALANOPOULOS, A.; CALABUIG MUÑOZ, M.; BONADIES, N.; MEDINA DE ALMEIDA, A.; CERMAK, J. et al.

Outcomes of patients with chronic myelomonocytic leukaemia treated with non-curative therapies: a retrospective cohort study.

Lancet haematology. 2021, vol. 8, no. 2, s. e135-e148. ISSN 2352-3026.

IF: 18.959, rok: 2020.

3. PAGANO, L.; SALMANTON-GARCÍA, J.; MARCHESI, F.; BUSCA, A.; CORRADINI, P.; HOENIGL, M.; KLIMKO, N.; KOEHLER, P.; PAGLIUCA, A.; PASSAMONTI, F.; VERGA, L.; VÍŠEK, B.; ILHAN, O.; NADALI, G.; WEINBERGEROVÁ, B.; CORDOBA-MASCUÑANO, R.; MARCHETTI, M.; COLLINS, G. P.; FARINA, F.; CATTANEO, C.; CABIRTA, A.; GOMES-SILVA, M.; ITRI, F.; VAN DOESUM, J.; LEDOUX, M. P.; ČERŇAN, M.; JAKŠIĆ, O.; DUARTE, R. F.; MAGLIANO, G.; OMRANI, A. S.; FRACCHIOLLA, N. S.; KULASEKARARAJ, A.; VALKOVIĆ, T.; POULSEN, C. B.; MACHADO, M.; GLENTHØJ, A.; STOMA, I.; RÁČIL, Z. et al.

COVID-19 infection in adult patients with hematological

malignancies: a European Hematology Association Survey (EPICOVIDEHA).

Journal of hematology & oncology. 2021, vol. 14, no. 1, art. no. 168. ISSN 1756-8722.

IF: 17.388, rok: 2020.

4. HERNÁNDEZ-BOLUDA, J. C.; PEREIRA, A.; KRÖGER, N.; BEELEN, D.; ROBIN, M.; BORNHÄUSER, M.; ANGELUCCI, E.; VÍTEK, A. et al.

Determinants of survival in myelofibrosis patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation.

Leukemia. 2021, vol. 35, no. 1, s. 215-224. ISSN 0887-6924.

IF: 11.528, rok: 2020.

5. HOEKS, M.; BAGGULEY, T.; VAN MARREWIJK, C.; SMITH, A.; BOWEN, D.; CULLIGAN, D.; KOLADE, S.; SYMEONIDIS, A.; GARELIUS, H.; SPANOUDAKIS, M.; LANGEMEIJER, S.; ROELOFS, R.; WIEGERINCK, E.; TATIC, A.; KILLICK, S.; PANAGIOTIDIS, P.; STANCA, O.; HELLSTRÖM-LINDBERG, E.; CERMAK, J. et al.

Toxic iron species in lower-risk myelodysplastic syndrome patients: course of disease and effects on outcome.

Leukemia. 2021, vol. 35, no. 6, s. 1745-1750. ISSN 0887-6924.

IF: 11.528, rok: 2020.

6. LORENTINO, F.; LABOPIN, M.; CICERI, F.; VAGO, L.; FLEISCHHAUER, K.; AFANASYEV, B.; KRÖGER, N.; CORNELISSEN, J. J.; LOVIRA, M.; MEIJER, E.; VITEK, A. et al.

Post-transplantation cyclophosphamide GvHD prophylaxis after hematopoietic stem cell transplantation from 9/10 or 10/10 HLA-matched unrelated donors for acute leukemia.

Leukemia. 2021, vol. 35, no. 2, s. 585-594. ISSN 0887-6924.

IF: 11.528, rok: 2020.

7. POLIVKOVA, V.; BENESOVA, A.; ZIZKOVA, H.; KOBLIHOVA, J.; CURIK, N.; MOTLOVA, E.; KLAMOVA, H.; SALEK, C.; MACHOVA POLAKOVA, K. G

Sensitivity and reliability of DNA-based mutation analysis by allele-specific digital PCR to follow resistant BCR-ABL1-positive cells.

Leukemia. 2021, vol. 35, no. 8, s. 2419-2423. ISSN 0887-6924.

IF: 11.528, rok: 2020.

8. GILLEECE, M. H.; SHIMONI, A.; LABOPIN, M.; ROBINSON, S.; BEELEN, D.; SOCIÉ, G.; UNAL, A.; GANSER, A.; VITEK, A.; SENGELOEV, H.; YAKOUB-AGHA, I.; THOLOULI, E.; POLGE, E.; MOHTY, M.; NAGLER, A.

Measurable residual disease status and outcome of transplant in acute myeloid leukemia in second complete remission: a study by the acute leukemia working party of the EBMT.

Blood cancer journal. 2021, vol. 11, no. 5, art. no. 88. ISSN 2044-5385.

IF: 11.037, rok: 2020.

9. ŠPRINGER, T.; KREJČÍK, Z.; HOMOLA, J.

Detecting attomolar concentrations of microRNA related to myelodysplastic syndromes in blood plasma using a novel sandwich assay with nanoparticle release.

Biosensors and bioelectronics. 2021, vol. 194, no. [December], art. no. 113613. ISSN 0956-5663.

IF: 10.618, rok: 2020.

10. LAMOTH, F.; AKAN, H.; ANDES, D.; CRUCIANI, M.; MARCHETTI, O.; OSTROSKY-ZEICHNER, L.; RACIL, Z. et al.

Assessment of the role of 1,3-β-d-glucan testing for the diagnosis of invasive fungal infections in adults.

Clinical infectious diseases. 2021, vol. 72, no. S2, s. S102-S108. ISSN 1058-4838.

IF: 9.079, rok: 2020.

11. RAKOVA, J.; TRUXOVA, I.; HOLICEK, P.; SALEK, C.;

HENSLER, M.; KASIKOVA, L.; PASULKA J.; HOLUBOVA, M.; KOVAR, M.; LYSAK, D.; KLINE, J.P.; RACIL, Z.; GALLUZZI, L.; SPISEK, R.; FUCIKOVA, J.

TIM-3 levels correlate with enhanced NK cell cytotoxicity and improved clinical outcome in AML patients.

Onc Immunology. 2021, vol. 10, no. 1, art. no. e1889822. ISSN 2162-4011.

IF: 8.110, rok: 2020.

12. HORTOVÁ-KOHOUTKOVÁ, M.; DEZUANI, M.; LÁZNIČKOVÁ, P.; BENDÍČKOVÁ, K.; MRKVA, O.; ANDREJČINOVÁ, I.; MÝTNIKOVÁ, A.; POLANSKÝ, O.; KOČÍ, K.; TOMÁŠKOVÁ, V.; ŠRÁMEK, V.; HELÁN, M.; FRIČ, J.⁶

Polymorphonuclear cells show features of dysfunctional activation during fatal sepsis.

Frontiers in immunology. 2021, vol. 12, no. [December], art. no. 741484. ISSN 1664-3224.

IF: 7.561, rok: 2020.

13. VYMAZAL, O.; BENDÍČKOVÁ, K.; DE ZUANI, M.; VLKOVÁ, M.; HORTOVÁ-KOHOUTKOVÁ, M.; FRIČ, J.⁶

Immunosuppression affects neutrophil functions: does calcineurin-NFAT signaling matter?

Frontiers in immunology. 2021, vol. 12, no. [November], art. no. 770515. ISSN 1664-3224.

IF: 7.561, rok: 2020.

14. KAYSER, S.; HILLS, R. K.; LANGOVA, R.; KRAMER, M.; GUIJARRO, F.; SUSTKOVA, Z.; ESTEY, E. H.; SHAW, C. M.; RÁČIL, Z.; MAYER, J.; ZAK, P.; BAER, M. R.; BRUNNER, A. M.; SZOTKOWSKI, T.; CETKOVSKY, P. et al.

Characteristics and outcome of patients with acute myeloid leukaemia and t(8.16)(p11.p13): results from an International Collaborative Study*.

British journal of haematology. 2021, vol. 192, no. 5, s. 832-842. ISSN 0007-1048.

IF: 6.998, rok: 2020.

15. ROMZOVA, M.; SMITALOVA, D.; HYNST, J.; TOM, N.; LOJA, T.; HERUDKOVA, Z.; JURCEK, T.; STEJSKAL, L.; ZACKOVA, D.; MAYER, J.; **RACIL, Z.**; CULEN, M.

Hierarchical distribution of somatic variants in newly diagnosed chronic myeloid leukaemia at diagnosis and early follow-up.

British journal of haematology. 2021, vol. 194, no. 3, s. 604-612. ISSN 0007-1048.

IF: 6.998, rok: 2020.

16. SCOTT, S.; CARTWRIGHT, A.; FRANCIS, S.; WHITBY, L.; SANZONE, A. P.; MULDER, A.; GALIMBERTI, S.; DULUCQ, S.; MAUTÉ, C.; LAURICELLA, C.; SALMON, M.; ROSE, S.; WILLOUGHBY, J.; BOECKX, N.; PALISGAARD, N.; MAIER, J.; LEIBUNDGUT, E. O.; **ZIZKOVA, H.** et al.

Assessment of droplet digital polymerase chain reaction for measuring BCR-ABL1 in chronic myeloid leukaemia in an international interlaboratory study.

British journal of haematology. 2021, vol. 194, no. 1, s. 53-60. ISSN 0007-1048.

IF: 6.998, rok: 2020.

17. **HOLOUBEK, A.**; STRACHOTOVÁ, D.; **OTEVŘELOVÁ, P.**; **RÖSELOVÁ, P.**

AML-related NPM mutations drive p53 delocalization into the cytoplasm with possible impact on p53-dependent stress response.

Cancers. 2021, vol. 13, no. 13, art. no. 3266. ISSN 2072-6694.

IF: 6.639, rok: 2020.

18. KORALKOVA, P.; **BELICKOVA, M.**⁶; **KUNDRAT, D.**; **DOSTALOVA MERKEROVA, M.**; **KREJCIK, Z.**; **SZIKSZAI, K.**; **KAISRLIKOVA, M.**; **VESELA, J.**; **VYHLIDALOVA, P.**; **STETKA, J.**; **HLAVACKOVA, A.**; **SUTTAR, J.**; **FLODR, P.**; **STRITESKY, J.**; **JONASOVA, A.**; **CERMAK, J.**; **DIVOKY, V.**

Low plasma citrate levels and specific transcriptional

signatures associated with quiescence of CD34+ progenitors predict Azacitidine therapy failure in MDS/AML patients.

Cancers. 2021, vol. 13, no. 9, art. no. 2161. ISSN 2072-6694.

IF: 6.639, rok: 2020.

19. TILLMANN, S.; OLSCHOK, K.; SCHRODER, S. K.; BUTOW, M.; BAUMEISTER, J.; KALMER, M.; PREUSSGER, V.; WEINBERGEROVA, B.; KRICHELDORF, K.; MAYER, J.; KUBESOVA, B.; **RACIL, Z.** et al.

The unfolded protein response is a major driver of LCN2 expression in BCR-ABL- and JAK2V617F-positive MPN.

Cancers. 2021, vol. 13, no. 16, art. no. 4210. ISSN 2072-6694.

IF: 6.639, rok: 2020.

20. **KAŠTÁNKOVÁ, I.**; **ŠTACH, M.**; **ŽIŽKOVÁ, H.**; **PTÁČKOVÁ, P.**; **ŠMILAUEROVÁ, K.**; **MUCHA, M.**; **ŠROLLER, V.**; **OTÁHAL, P.**⁶

Enzymatically produced piggyBac transposon vectors for efficient non-viral manufacturing of CD19-specific CAR T cells.

Molecular therapy-methods & clinical development. 2021, vol. 23, no. [December], s. 119-127. ISSN 2329-0501.

IF: 6.698, rok: 2020.

21. OSTER, H. S.; CROUCH, S.; SMITH, A.; YU, G.; SHRKIHE, B. A.; BARUCH, S.; KOLOMANSKY, A.; BEN-EZRA, J.; NAOR, S.; FENAUX, P.; SYMEONIDIS, A.; STAUDER, R.; **CERMAK, J.** et al.

A predictive algorithm using clinical and laboratory parameters may assist in ruling out and in diagnosing MDS.

Blood advances. 2021, vol. 5, no. 16, s. 3066-3075. ISSN 2473-9529.

IF: 6.686, rok: 2020.

22. **KAUFMANOVA, J.**; **STIKAROVA, J.**⁶; **HLAVACKOVA, A.**; **CHRASTINOVA, L.**; **MALY, M.**; **SUTTAR, J.**; **DYR, J. E.**

Fibrin clot formation under oxidative stress conditions.

Antioxidants. 2021, vol. 10, no. 6, art. no. 923. ISSN 2076-3921.

IF: 6.312, rok: 2020.

23. CURIK, N.; POLIVKOVA, V.; BURDA, P.; KOBLIHOVA, J.; LAZNICKA, A.; KALINA, T.; KANDEROVA, V.; BREZINOVA, J.; RANSORFOVA, S.; KARASOVA, D.; REJLOVA, K.; BAKARDJEVA, M.; KUZILKOVA, D.; KUNDRAT, D.; LINHARTOVA, J.; KLAMOVA, H.; SALEK, C.; KLENER, P.; HRUSAK, O.; MACHOVA POLAKOVA, K.⁶

Somatic mutations in oncogenes are in chronic myeloid leukemia acquired de novo via deregulated base-excision repair and alternative non-homologous end joining.

Frontiers in oncology. 2021, vol. 11, no. [September], art. no. 744373. ISSN 2234-943X.

IF: 6.244, rok: 2020.

24. VOTAVOVA, H.; URBANOVA, Z.; KUNDRAT, D.; DOSTALOVA MERKEROVA, M.; VOSTRY, M.; HRUBA, M.; CERMAK, J.; BELICKOVA, M.⁶

Modulation of the immune response by deferasirox in myelodysplastic syndrome patients.

Pharmaceuticals. 2021, vol. 14, no. 1, art. no. 41. ISSN 1424-8247.

IF: 5.863, rok: 2020.

25. SPRUTE, R.; SALMANTON-GARCIA, J.; SAL, E.; MALAJ, X.; RACIL, Z. et al.

Invasive infections with *Purpureocillium lilacinum*: clinical characteristics and outcome of 101 cases from FungiScope® and the literature.

The journal of antimicrobial chemotherapy. 2021, vol. 76, no. 6, s. 1593-1603. ISSN 0305-7453.

IF: 5.790, rok: 2020.

26. DOSTÁLOVÁ MERKEROVÁ, M.⁶; KREJČÍK, Z.

Transposable elements and Piwi interacting RNAs in hemato

oncology with a focus on myelodysplastic syndrome: review.

International journal of oncology. 2021, vol. 59, no. 6, art. no. 105. ISSN 1019-6439.

IF: 5.650, rok: 2020.

27. HRDINOVA, T.⁶; TOMAN, O.; DRESLER, J.; KLIMENTOVA, J.; SALOVSKA, B.; PAJER, P.; BARTOS, O.; POLIVKOVA, V.; LINHARTOVA, J.; MACHOVA POLAKOVA, K.; KABICKOVA, H.; BRODSKA, B.; KRIJT, M.; ZIVNY, J.; VYORAL, D.; PETRAK, J.⁶

Exosomes released by imatinib resistant K562 cells contain specific membrane markers, IFITM3, CD146 and CD36 and increase the survival of imatinib sensitive cells in the presence of imatinib.

International journal of oncology. 2021, vol. 58, no. 2, s. 238-250. ISSN 1019-6439.

IF: 5.650, rok: 2020.

28. DE ZUANI, M.; HORTOVA-KOHOUTKOVA, M.; ANDREJCINOVA, I.; TOMASKOVA, V.; SRAMEK, V.; HELAN, M.; FRIC, J.⁶

Human myeloid-derived suppressor cell expansion during sepsis is revealed by unsupervised clustering of flow cytometric data.

European journal of immunology. 2021, vol. 51, no. 7, s. 1785-1791. ISSN 0014-2980.

IF: 5.532, rok: 2020.

29. MCLORNAN, D.; EIKEMA, D. J.; CZERW, T.; KRÖGER, N.; KOSTER, L.; REINHARDT, H. C.; ANGELUCCI, E.; ROBIN, M.; BORNHÄUSER, M.; PASSWEG, J.; CLARK, A.; VYDRA, J. et al.

Trends in allogeneic haematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in Europe between 1995 and 2018: a CMWP of EBMT retrospective analysis.

Bone marrow transplantation. 2021, vol. 56, no. 9, s. 2160-2172. ISSN 0268-3369.

IF: 5.483, rok: 2020.

30. PYTLÍK, R.⁶; VACKOVÁ, B.; KONÍŘOVÁ, E.; TRNKOVÁ, M. et al.

Long-term outcomes of older patients with relapsed/refractory NHL referred to ASCT.

Bone marrow transplantation. 2021, vol. 56, no. 3, s. 709-712. ISSN 0268-3369.

IF: 5.483, rok: 2020.

31. TIDU, F.; DE ZUANI, M.; JOSE, S. S.; BENDÍČKOVÁ, K.; KUBALA, L.; CARUSO, F.; CAVALIERI, F.; FORTE, G.; FRIČ, J.⁶

NFAT signaling in human mesenchymal stromal cells affects extracellular matrix remodeling and antifungal immune responses.

iScience. 2021, vol. 24, no. 6, art. no. 102683. ISSN 2589-0042.

IF: 5.458, rok: 2020.

32. TONAROVA, P.; LOCHOVSKA, K.; PYTLIK, R.; HUBALEK KALBACOVA, M.

The impact of various culture conditions on human mesenchymal stromal cells metabolism.

Stem cells international. 2021, vol. 2021, no. [March], art. no. 6659244. ISSN 1687-966X.

IF: 5.443, rok: 2020.

33. BALÁŠ, J.; GAJDOŠÍK, J.; KRUPKOVÁ, D.; CHRASTINOVÁ, L.; HLAVÁČKOVÁ, A.; BAČÁKOVÁ, R.; GILES, D.

Psychophysiological responses to treadwall and indoor wall climbing in adult female climbers.

Scientific reports. 2021, vol. 11, no. 1, art. no. 2639. ISSN 2045-2322.

IF: 4.379, rok: 2020.

34. ŠAŠINKOVÁ, M.; HEŘMAN, P.; HOLOUBEK, A.; STRACHOTOVÁ, D.; OTEVŘELOVÁ, P.; GREBEŇOVÁ, D.; KUŽELOVÁ, K.; BRODSKÁ, B.⁶

NSC348884 cytotoxicity is not mediated by inhibition of nucleophosmin oligomerization.

Scientific reports. 2021, vol. 11, no. 1, art. no. 1084. ISSN 2045-2322.

IF: 4.379, rok: 2020.

35. MALÝ, M.; HAJŠL, M.; BECHYŇSKÁ, K.; KUČERKA, O.; ŠRÁMEK, M.; SUTTNAR, J.; HLAVÁČKOVÁ, A.; HAJŠLOVÁ, J.; KOSEK, V.

Lipidomic analysis to assess oxidative stress in acute coronary syndrome and acute stroke patients.

Metabolites. 2021, vol. 11, no. 7, art. no. 412. ISSN 2218-1989.

IF: 4.932, rok: 2020.

36. SOVOVA, Z.⁶; SUTTNAR, J.; DYR, J. E.

Molecular dynamic simulations suggest that metabolite-induced post-translational modifications alter the behavior of the fibrinogen coiled-coil domain.

Metabolites. 2021, vol. 11, no. [nečíslováno], art. no. 307. ISSN 2218-1989.

IF: 4.932, rok: 2020.

37. HRABOVSKY, S.; VRZALOVA, Z.; STIKA, J.; JELINKOVA, H.; JAROSOVA, M.; NAVRKALOVA, V.; MARTENEK, J.; FOLBER, F.; SALEK, C.; HORACEK, J. M.; POSPISILOVA, S.; MAYER, J.; DOUBEK, M.

Genomic landscape of B-other acute lymphoblastic leukemia in an adult retrospective cohort with a focus on BCR-ABL1-like subtype.

Acta oncologica. 2021, vol. 60, no. 6, s. 760-770. ISSN 0284-186X.

2020; IF: 4.089, rok: 2020.

38. SEMERAD, L.; SUSTKOVA, Z.; CETKOVSKY, P.; JINDRA, P.; KORISTEK, Z.; NOVAK, J.; RACIL, Z.; SZOTKOWSKI, T.; WEINBERGEROVA, B.; ZAK, P.; POSPISIL, Z.; BARANOVA, J.;

MAYER, J.

The impact of centralised care of younger AML patients on treatment results: a retrospective analysis of real-world data from a national population-based registry.

Acta oncologica. 2021, vol. 60, no. 6, s. 818-823. ISSN 0284-186X.

IF: 4.089, rok: 2020.

39. SCHÄFER, V.; WHITE, H.E.; GERRARD, G.; MÖBIUS, S.; SAUSSELE, S.; FRANKE, G.-N.; MAHON, F.-X.; TALMACI, R.; COLOMER, D.; SOVERINI, S.; MACHOVA POLAKOVA, K. et al.

Assessment of individual molecular response in chronic myeloid leukemia patients with atypical BCR-ABL1 fusion transcripts: recommendations by the EUTOS cooperative network.

Journal of cancer research and clinical oncology. 2021, vol. 147, no. 10, s. 3081-3089. ISSN 0171-5216.

IF: 4.553, rok: 2020.

40. ŠTASTNÁ MARKOVÁ, M.; HAMŠÍKOVÁ, E.; HAINZ, P.; HUBÁČEK, P.; KROUŤILOVÁ, M.; KRYŠTOFOVÁ, J.; LUDVÍKOVÁ, V.; MUSIL, J.; PECHERKOVÁ, P.; SALÁKOVÁ, M.; ŠROLLER, V.; NĚMEČKOVÁ, Š.⁶

Pretransplant BK virus-specific T-cell-mediated immunity and serotype specific antibodies may have utility in identifying patients at risk of BK virus-associated haemorrhagic cystitis after allogeneic HSCT.

Vaccines. 2021, vol. 9, no. 11, art. no. 1226. ISSN 2076-393X.

IF: 4.422, rok: 2020.

41. HORTOVÁ-KOHOUTKOVÁ, M.; LÁZNÍČKOVÁ, P.; FRIČ, J.⁶

How immune-cell fate and function are determined by metabolic pathway choice: the bioenergetics underlying the immune response.

BioEssays. 2021, vol. 43, no. 2, art. no. 2000067. ISSN 0265-9247.

IF: 4.345, rok: 2020.

42. STEGMAYR, B.; NEWMAN, E.; WITT, V.; DERFLER, K.; LEITNER, G.; ELOOT, S.; DHONDT, A.; DEEREN, D.; PTAK, J.; BLAHA, M.; LANSKA, M.; GASOVA, Z.; BHUIYAN-LUDVIKOVA, Z. et al.

Using the World Apheresis Association registry helps to improve the treatment quality of therapeutic apheresis.

Transfusion medicine and hemotherapy. 2021, vol. 48, no. 4, s. 234-239. ISSN 1660-3796.

IF: 3.747, rok: 2020.

43. BAUMEISTER, J.; MAIÉ, T.; CHATAIN, N.; GAN, L.; WEINBERGEROVA, B.; DE TOLEDO, M. A. S.; ESCHWEILER, J.; MAURER, A.; KUBESOVA, B.; RACIL, Z. et al.

Early and late stage MPN patients show distinct gene expression profiles in CD34(+) cells.

Annals of hematology. 2021, vol. 100, no. 12, s. 2943-2956. ISSN 0939-5555.

IF: 3.673, rok: 2020.

44. KUŽELOVÁ, K.⁶; OBR, A.; RÖSELOVÁ, P.; GREBEŇOVÁ, D.; OTEVŘELOVÁ, P.; BRODSKÁ, B.; HOLOUBEK, A.

Group I p21-activated kinases in leukemia cell adhesion to fibronectin.

Cell adhesion & migration. 2021, vol. 15, no. 1, s. 18-36. ISSN 1933-6918.

IF: 3.405, rok: 2020.

45. TÁBORSKÁ, J.; RIEDELOVÁ, Z.; BRYNDA, E.; MÁJEK, P.; RIEDEL, T.

Endothelialization of an ePTFE vessel prosthesis modified with an antithrombogenic fibrin/heparin coating enriched with bound growth factors.

RSC advances. 2021, vol. 11, no. 11, s. 5903-5913. ISSN 2046-2069.

IF: 3.361, rok: 2020.

46. ZACKOVA, D.; KLAMOVA, H.; BELOHLAVKOVA, P.; STEJSKAL, L.; NECASOVA, T.; SEMERAD, L.; WEINBERGEROVA, B.; SRBOVA, D. et al.

Dasatinib treatment long-term results among imatinib-resistant/intolerant patients with chronic phase chronic myeloid leukemia are favorable in daily clinical practice.

Leukemia & lymphoma. 2021, vol. 62, no. 1, s. 194-202. ISSN 1042-8194.

IF: 3.280, rok: 2020.

47. VALKOVA, V.⁶; VYDRA, J.; MARKOVA, M.; CEROVSKA, E.; VRANA, M.; MARINOV, I.; CECHOVA, H.; CETKOVSKY, P.; VITEK, A.; SALEK, C.

WT1 gene expression in peripheral blood before and after allogeneic stem cell transplantation is a clinically relevant prognostic marker in AML: a single-center 14-year experience.

Clinical lymphoma myeloma & leukemia. 2021, vol. 21, no. 2, s. e145-e151. ISSN 2152-2650.

IF: 3.231, rok: 2020.

48. ZEMÁNKOVÁ, K.; PAVELICOVÁ, K.; POMPEIANO, A.; MRAVCOVÁ, L.; ČERNÝ, M.; BENDÍČKOVÁ, K.; HORTOVÁ KOHOUTKOVÁ, M.; DRYAHINA, K.; VACULOVIČOVÁ, M.; FRIČ, J.⁶ et al.

Targeted volatilomics of human monocytes: comparison of 2D-GC/TOF-MS and 1D-GC/Orbitrap-MS methods.

Journal of chromatography B: analytical technologies in the biomedical and life sciences. 2021, vol. 1184, no. [November], art. no. 122975. ISSN 1570-0232.

IF: 3.205, rok: 2020.

49. OTEVŘELOVÁ, P.; BRODSKÁ, B.⁶

Chemotherapy-induced survivin regulation in acute myeloid leukemia cells.

Applied sciences. 2021, vol. 11, no. 1, art. no. 460. ISSN 2076-3417.

IF: 2.679, rok: 2020.

50. KOŠŤÁL, M.; SCHWARZ, J.; OVESNÁ, P. et al.

sPh – myeloproliferative neoplasms and the related risk factors for stroke occurrence: results from a registry of patients treated with Anagrelide.

Journal of thrombosis and thrombolysis. 2021, vol. 51, no. 1, s. 112-119. ISSN 0929-5305.

IF: 2.300, rok: 2020.

51. PAZOURKOVA, E.; ZEDNIKOVA, I.; KORABECNA, M.; KRALOVA, J.; PISACKA, M.; NOVOTNA, M.; CALDA, P.; HORINEK, A.

Optimization of diagnostic strategy for non-invasive cell-free foetal RHD determination from maternal plasma.

Vox sanguinis. 2021, vol. 116, no. 9, s. 1012-1019. ISSN 0042-9007.

IF: 2.144, rok: 2020.

52. SMETANA, K.⁶; KLAMOVIČ, H.; MIKULENKOVÁ, D.; ČERMÁK, J.; OTEVŘELOVÁ, P.; KARBAN, J.; TRNĚNÝ, M.

The cell body space occupied by the nucleus during the cell differentiation in human lymphocytic, granulocytic and erythroid cell lineages.

Physiological research. 2021, roč. 70, č. 5, s. 701-707. ISSN 0862-8408.

IF: 1.881, rok: 2020.

53. BLAHA, M.; GASOVA, Z.; BERLIN, G.; AUDZIJONIENE, J.; GRISKEVICIUS, A.; DYKES, J.; BHUIYANOVA, Z. et al.

Analysis of extracorporeal photopheresis within the frame of the WAA register.

Transfusion and apheresis science. 2021, vol. 60, no. 5, art. no. 103172. ISSN 1473-0502.

IF: 1.764, rok: 2020.

54. NĚMCOVÁ, J.; ČERNÁ, K.; ROB, F.; ŠMAHELOVÁ, J. et al.
Prevalence of high-risk human papillomavirus DNA and mRNA and its association with abnormal anal cytology in the Czech male anal cancer screening cohort.

Diagnostic cytopathology. 2021, vol. 49, no. 11, s. 1188-1195. ISSN 8755-1039.

IF: 1.582, rok: 2020.

55. VONKA, V.⁶; HIRSCH, I.

Prophylactic vaccines against cancers of non-infectious origin: a dream or a real possibility?

Central European journal of public health. 2021, roč. 29, č. 4, s. 247-258. ISSN 1210-7778.

IF: 1.163, rok: 2020.

56. SMETANA, K.⁶; MIKULENKOVÁ, D.; KLAMOVÁ, H.

The morphology of cell differentiation, terminal differentiation and ageing seems to reflect the same process: a short note.

Folia biologica. 2021, roč. 67, č. 2, s. 70-75. ISSN 0015-5500.

IF: 0.906, rok: 2020.

57. MURÍNOVÁ, I.; LINHARTOVÁ, A.; MUSELÍK, J.; CIHLO, J.; DVÍŘKOVÁ, L.; GREGOROVÁ, J.; KROUTILOVÁ, K.; LANGMAIEROVÁ, K.; POLÁŠKOVÁ, L.; VEDROVÁ, J.; VODIČKA, M.

Analgeticko-myorelaxační infuze v terapii vertebrogenního algického syndromu: technologické a klinické aspekty.

Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie. 2021, roč. 84, č. 5, s. 465-471. ISSN 1210-7859.


IF: 0.350, rok: 2020.

58. FUCHS, O.⁶

Iberdomide: cereblon E3 ligase modulator (CELMoD): treatment of systemic lupus erythematosus: treatment of multiple myeloma.

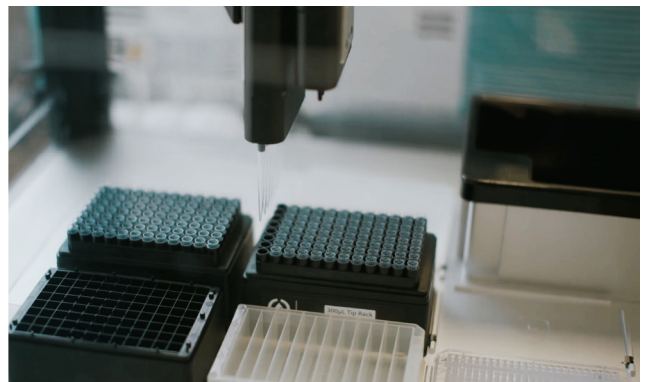
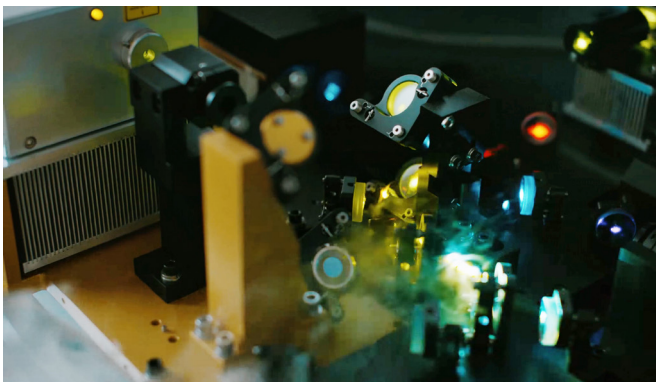
Drugs of the future. 2021, vol. 46, no. 2, s. 115-127. ISSN 0377-8282.

IF: 0.148, rok: 2020.

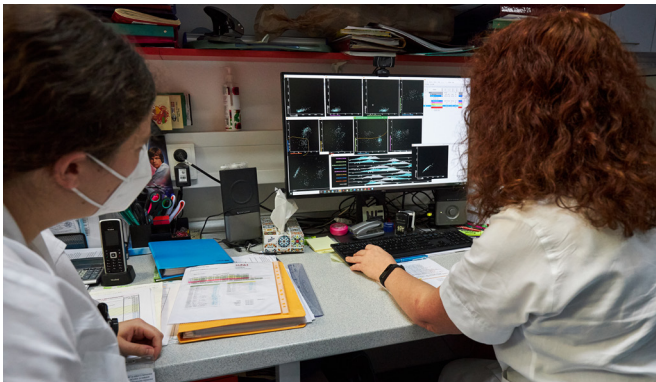


**FOTOGRAFIE
A VIZUALIZACE
PHOTOGRAPHS AND
VISUALISATIONS**













PODĚKOVÁNÍ

ACKNOWLEDGEMENTS

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

Děkujeme sponzorům, přátelům i smluvním partnerům, kteří nám v roce 2021 pomáhali a to jak ve zlepšování klinické péče - tak v podpoře moderního prostředí pro vědu & výzkum. Těšíme se na další spolupráci a přejeme všem mnoho úspěchů a zdraví.

We thank our sponsors, friends and contractors who helped us in 2021, both in improving clinical care and in supporting a modern environment for science & research. We look forward to a further cooperation and we wish them all every success and good health.

Czechoslovak group, Alza s.r.o, FTMO s.r.o., Nadační fond Kmentová Zoubek, David Nosek, NF Umbilicus, Beach klub Ládví, EMCO spol. s r.o., Visitchef s.r.o., Jan Seidl, Vít Pícl, NOVO NORDISK s.r.o., OCTAPHARMA CZ s.r.o., Jitka Vlachová, Pytlík Robert MUDr., Novotová Elena, AOP Orphan Pharamceuticals, Fresenius Kabi s.r.o., Soukupová Maloufová, Vladimír Fučík, Martin Rybář, Robert Kadlec, Kolorchem, Petr Souček, Zdenka Zabloudilová, Kyselicová, Romana Lupínková, Jiří Ponrt, Jaroslava Vlčková, Daniel Kliment, Kozáková Kristina

