

**ÚSTAV HEMATOLOGIE A KREVŇÍ TRANSFUZE | VÝROČNÍ ZPRÁVA 2016**



**ÚSTAV HEMATOLOGIE A KREVŇÍ TRANSFUZE**

**UNIKÁTNÍ SPOJENÍ  
VĚDY A MEDICÍNY**



Organization Accredited  
by Joint Commission International

# 22

## HAPLOIDENTICKÝCH TRANSPLANTACÍ

V roce 2014 jsme provedli první haploidentickou transplantaci kostní dřeně. Nová metoda umožňuje použít krvetvor-  
né buňky pouze s poloviční shodou, kterou mají všichni rodiče a děti i polovina sourozenců. Díky tomu má téměř každý pacient indikovaný k transplantaci naději, že pro něj nalezneme vhodného dárce krve. Do konce roku 2016 jsme provedli celkem **35** haploidentických transplantací krvetvor-  
ných buněk. V roce 2016 jich bylo **22** – téměř třetina všech alogenních transplantací provedených v ÚHKT.



# OBSAH

|                        |    |
|------------------------|----|
| Vedení ÚHKT            | 5  |
| Klinika                | 7  |
| Transfuziologický úsek | 15 |
| Ošetrovatelská péče    | 22 |
| Věda a výzkum          | 25 |
| Vzdělávání             | 36 |
| Akreditace a kvalita   | 40 |
| Ekonomika a provoz     | 44 |
| Grantové projekty      | 49 |
| Klinické studie        | 53 |
| Publikace              | 54 |
| Poděkování             | 60 |



## NAŠE VIZE

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

## NAŠE MISE

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



Prof. MUDr. Petr Cetkovský, Ph.D., MBA  
ředitel ÚHKT



MUDr. Martin Písačka  
přednosta Transfuziologického úseku



Doc. Ing. Mgr. Bc. Roman Kotlín, Ph.D.  
zástupce ředitele



MUDr. Hana Klamová, CSc.  
přednostka Klinického úseku



Mgr. Lucie Vylítová, DiS.  
náměstkyně pro ošetrovatelskou péči



Prof. Ing. Jan E. Dyr, DrSc.  
náměstek pro vědu a výzkum



Ing. Janka Sigačevová  
náměstkyně pro ekonomiku



Doc. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.  
náměstek pro vzdělávání a rozvoj,  
předseda České hematologické  
společnosti



Ing. Martin Mayer, Ph.D., MHA  
náměstek pro provoz a investice



Mgr. Simona Brixiová  
náměstkyně pro akreditace a kvalitu







# KLINIKA

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

# 2016

## ROK V ČÍSLECH

**22 614** ambulantně vyšetřených pacientů – nejvíce za posledních šest let. **459** hospitalizací a **7495** ošetření v denním stacionáři. **79** alogenních transplantací (**35** provedeno v myeloablativním režimu, **44** nemyeloablativně). Péče o zhruba **500** nemocných s poruchami hemostázy. **35** nově diagnostikovaných pacientů s akutní myeloidní leukémií, **12** s akutní lymfoblastovou leukémií, **31** s chronickou myeloidní leukémií. Nově diagnostikováno **10** nemocných s vzácnými poruchami struktury hemoglobinů, popsáno nosičství mutace alfa globinového genu v dalších **2** českých rodinách. Více než **31 000** vyšetřených vzorků krevního obrazu, **1467** vyšetřených nátěrů kostní dřeně, provedeno přes **650** cytochemických metod. **131 314** výkonů v laboratoři průtokové cytometrie. **1745** vyšetřených vzorků z periferní krve nebo kostní dřeně v laboratoři PCR diagnostiky leukémií. **64 192** vyšetření skriningových koagulací a **17 027** speciálních vyšetření v laboratoři pro poruchy hemostázy.

## Od diagnostiky po transplantaci

V ÚHKT provádíme diagnostiku a léčbu nemocných se závažnými poruchami krve tvorby. Nejčastěji pečujeme o pacienty s akutní myeloidní leukémií (AML), akutní lymfoblastovou leukémií (ALL), chronickými leukémiemi, myelodysplastickým syndromem, myeloproliferativními onemocněními, vrozenými nebo získanými poruchami krevní srážlivosti či komplikacemi souvisejícími s léčbou či provedenou transplantací. V léčbě pacientů hraje zcela zásadní roli týmový přístup, zajištěný spoluprací zkušených lékařů, sester, ošetřovatelů i dalších specialistů, jako je nutriční terapeutka, fyzioterapeut nebo klinický farmaceut. Díky tomuto konceptu můžeme pečovat o pacienty s těžkými hematologickými diagnózami v nejširším možném spektru.

Pacienti indikovaní k transplantaci kostní dřeně přicházejí na **Transplantační jednotku**. Do konce roku 2016 jsme zde těchto náročných zákroků provedli již celkem **1250**. Nejčastěji se jedná o pacienty s diagnózou akutní myeloidní leukémie. Máme tak nejširší program s nejdelší historií v Česku.

Pro další vážné diagnózy a mimořádně těžké stavy slouží **Jednotka intenzivní hematologické péče**. Její součástí je i možnost napojení pacientů na umělou plicní ventilaci, která byla v roce 2016 prováděna u **16** pacientů, a kontinuální eliminační metody, jež potřebovalo **13** pacientů.

Specializovanou péči nabízíme též na standardním **Lůžkovém oddělení**, kde provádíme jak diagnostiku, tak léčbu nemocných s celým spektrem chorob krve tvorby a také superkonziliární vyšetření. Oddělení se dále zaměřuje na komplexní specializované léčebné postupy.

Počet AML diagnostikovaných a intenzivně léčených dosáhl v roce 2016 počtu **35**. Míra dosažení kompletní hematologické remise byla přibližně **80 %**, po jednom nebo dvou cyklech indukční chemoterapie. Počet ALL, diagnostikovaných a intenzivně léčených protokolem GMALL, kdy se léčba řídí hodnocením minimální reziduální choroby, měřeným standardizovanými metodami, činil **12** nemocných. Po indukčních cyklech je míra dosažení remise kolem **90 %**. Výsledky jsou díky přísnému dodržování nejmodernějších léčebných standardů a účasti v mnoha klinických studiích srovnatelné s výsledky prestižních zahraničních pracovišť.

Kromě cyklů kombinované chemoterapie na lůžkovém oddělení také podáváme cílenou biologickou léčbou, léčbu imunologickou, imunosupresivní a přístrojovou, takzvané depleční výkony. Léčby jsou většinou aplikovány dle národních a mezinárodních protokolů. Také zde léčíme pacienty zařazené do klinického hodnocení s takzvanou bispecifickou monoklonální protilátkou.

Díky medicínskému pokroku však můžeme čím dál více pacientů léčit v ambulantním režimu. Loni byl počet těchto ošetření na **Ambulanci** nejvyšší za posledních šest let: **22 614**. A to jak v klasických ambulancích, kde provádíme také superkonziliární vyšetření pacientů z jiných pracovišť, tak v ambulancích specializovaných či v **Denním stacionáři**, kde podáváme především krevní přípravky, chemoterapie, krevní deriváty a biologické léčby. V Denním stacionáři jsme v roce 2016 provedli **7495** ošetření a podali **3463** terapeutických jednotek erytrocytových koncentrátů, **1367** terapeutických jednotek destičkových přípravků a **134** jednotek čerstvě zmražené plazmy.

Ambulantně jsme v roce 2016 provedli **946** sternálních punkcí a **232** trepanobiopsií. Do našich specializovaných ambulančí tak docházejí lidé s celou škálou nádorových i nenádorových onemocnění. Jedná se zejména o pacienty po transplantaci, s akutními leukémiemi, myelodysplastickým syndromem, vzácnými onemocněními červené krevní řady, Ph- myeloproliferativními onemocněními nebo chronickou myeloidní leukémií (CML). Léčba nemocných s CML pomocí inhibitorů tyrozinových kináz umožňuje dlouhodobé přežívání téměř **90 %** nemocných. Nemocným s myelodysplastickým syndromem (MDS) je podáván lenalidomid, azacytidin, erythropoetin, chemoterapie nebo jsou zařazeni do transplantačního programu. Data týkající se léčby MDS jsou zadávána do registru Czech MDS Group a do evropského MDS registru.

**Centrum pro trombózu a hemostázu (CTH)** je jedním ze tří hlavních komplexních center pro péči o dospělé pacienty s vrozenými deficity koagulačních faktorů v ČR. Jedná se zejména o pacienty s hemofilii A a hemofilii B, včetně pacientů s hemofilii a inhibitorem, přenašečky se sníženou hladinou FVIII/FIX, nemocné s von Willebrandovou chorobou a s vzácnými deficity koagulačních faktorů. Celkový počet pacientů s uvedenými diagnózami se pohybuje okolo **500**. CTH je také významným centrem pro diagnostiku a léčbu závažných získaných poruch hemostázy, především získaných inhibitorů koagulačních faktorů (zhruba **30** pacientů) či trombotické trombocytopenické purpury (více než **30** pacientů), a dále pro diagnostiku a péči o pacienty s trombofilními stavy. Poskytuje léčbu plazmatickými a rekombinantními koncentráty koagulačních faktorů, včetně dlouhodobé profylaxe k prevenci krvácivých epizod u pacientů s vrozenými deficity koagulačních faktorů nebo jejich inhibitorem. CTH také zajišťuje rehabilitaci pohybového aparátu pacientů s těžkými formami hemofilie a poskytuje hematologické zajištění všech typů chirurgických a ortopedických výkonů v rámci celé ČR, zajištění těhotenství a porodu pacientek s vrozenými krvácivými poruchami či komplexní terapii pacientů s inhibitory koagulačních faktorů včetně imunosupresivní léčby.

**Oddělení imunoterapie** ukončilo výrobu pilotních šarží léčivého přípravku pro moderní terapie obsahujícího haploidentické in vitro expandované NK (natural killer – přirození zabíječi) buňky pro léčbu AML u pacientů, u nichž byly vyčerpány všechny ostatní léčebné postupy. V rámci projektu TAČR Gama jsme zahájili technologický transfer multivirus specifických T lymfocytů z laboratoří do výroby a ukončili vývoj protokolu pro in vitro expanzi T lymfocytů s chimerickými antigenními receptory.

K posílení komplexnosti přístupu k péči o pacienty vznikl v roce 2016 v ÚHKT neformální paliativní multidisciplinární tým. Snaží se vzdělávat své členy i veškerý personál klinického úseku v paliativních přístupech a vycházet vstříc specifickým potřebám pacientů s omezenou životní prognózou v důsledku nevléčitelného onemocnění. Činnost týmu byla finančně podpořena programem „Spolu až do konce“ Nadačního fondu Avast, který je zaměřen na péči o umírající v Česku a přístup společnosti k umírání jako takovému. Díky podpoře tohoto programu a podpoře vedení ÚHKT jsme v září 2016 uvedli do provozu rovněž **ambulanci podpůrné a paliativní péče**.

Zásadní roli v programu ÚHKT hrají také laboratoře Klinického úseku.

#### Laboratoře Klinického úseku

**Laboratoř pro poruchy hemostázy** je akreditovaná podle ISO:15189 a provádí jedinečná vyšetření v Česku, jako jsou kompletní fenotypový a genetický screening hemofilie A, hemofilie B, von Willebrandovy choroby, deficitu antitrombinu, proteinu S, atypického HUS (hemolyticko-uremického syndromu), TTP (trombotické trombocytopenické purpury), MYH9, a jiných vzácných vrozených poruch hemostázy. Laboratoř spolupracuje s kardiologickými, nefrologickými, genetickými a jinými pracovišti a provádí konziliární činnost v diagnostických metodikách poruch hemostázy a laboratorní diagnostice pro celou ČR. Její součástí je také **Národní referenční laboratoř pro poruchy hemostázy** a spravuje také Národní registr nemocných s vrozenými poruchami koagulace. Klinicky je laboratoř pro poruchy hemostázy napojena na Centrum pro trombózu a hemostázu.

**Morfologicko-cytochemická laboratoř** cytologicky hodnotí nátěry periferní krve a aspirátů kostní dřeně, a to i v rámci konziliárních vyšetření. Je jednou z referenčních laboratoří Skupiny expertních pracovišť pro mikroskopickou analýzu nátěrů periferní krve v rámci organizace externí kvality organizované firmou SEKK, s. r. o. Společností ČIA, o. p. s., má akreditované metody krevního obrazu dle aktuální verze normy ISO:15189. Nově jsme do provozu zavedli analyzátoř SYSMEX XN10 a XN20, přístroj pro přípravu nátěru periferní krve a jeho barvení a přístroj pro digitální hodnocení nátěru periferní krve.

**Laboratoř průtokové cytometrie** se specializuje na vyšetření v oblasti nádorové, nenádorové a transplantační hematologie a zabývá se i zaváděním a následnou validací nových laboratorních postupů. Celkem v roce 2016 provedla **131 314** výkonů. Laboratorní postupy jsou zavedené v souladu s doporučením International Clinical Cytometry Society (ICCS), European Society of Clinical Cell Analysis (ESCCA) a akreditované dle normy ČSN EN ISO 15189

**Laboratoř PCR diagnostiky leukémií** provádí rutinní molekulární záchyt fúzních genů u akutní myeloidní leukémie, záchyt klonality u lymfoproliferativních onemocnění B i T řady – u chronické lymfatické leukémie (CLL); u té navíc stanovuje mutační stav  $I_gV_H$  genů a přítomnost mutací v genu TP53, spojených se špatnou prognózou nemocných s CLL i s jinými malignitami, popřípadě dalších chronických i akutních lymfoproliferativních onemocnění. Dále vyšetřuje klonální mutace u Ph myeloproliferativních onemocnění (MPO) – mutace tyrozínové kinázy JAK2<sup>V617F</sup>, mutace genů CALR a MPL. Kromě uvedených vyšetření při záchytu onemocnění provádí také následné molekulární sledování minimálního reziduálního onemocnění (MRO) u AML i CLL a u vybraných případů Ph- MPO. Činnost laboratoře spočívá převážně v rutinní diagnostice uvedených stavů, většina výkonů je hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Výzkumná činnost je spojená s uvedenými tématy.

**Laboratoř diagnostiky anémií** se věnuje diagnostice vrozených anémií a některých získaných poruch červené krevní řady. V roce 2016 pokračovala v rutinních diagnostických vyšetřeních u nemocných s vrozenými poruchami červené krevní řady. Pomocí již zavedených metodik včetně kapilární elektroforézy jsme v roce 2016 diagnostikovali mimo jiné **10** nových nemocných s vzácnými poruchami struktury hemoglobinů, diagnóza byla následně ověřena a upřesněna pomocí molekulárně genetických technik. Současně jsme popsali nosičství mutace alfa globinového genu v dalších **2** českých rodinách. Laboratoř je základem centra pro diagnostiku a léčbu vzácných onemocnění krve tvorby – tento statut byl ÚHKT udělen ministerstvem zdravotnictví v roce 2014 –, v laboratoři je veden registr MDS, PNH a vzácných anémií sledovaných v ÚHKT a data jsou poskytována do celostátního registru vzácných anémií, do národního registru MDS (MyDys), do evropského registru MDS, do registru MDS Foundation a mezinárodního PNH registru.

Všechny diagnostické i léčebné postupy prováděné v ÚHKT splňují nejpřísnější světové standardy. ÚHKT je díky tomu již od roku 2007 držitelem akreditace Joint Commission International. Spolupracujeme také s řadou předních hematologických organizací v ČR i v Evropě, například s Českou leukemickou skupinou pro život či s European LeukemiaNet.

Klinický úsek se rovněž věnuje výuce studentů v rámci 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a probíhá zde také postgraduální profesní vzdělávání lékařů.

### Základní programy Klinického úseku

- **Alogenní transplantace** kmenových buněk krvetvorby, především od nepříbuzných dárců jak po klasické přípravě, tak po přípravě s redukovanou intenzitou. Tento program v posledních letech prodělal významný rozvoj a ÚHKT je centrem s největším počtem těchto náročných výkonů v Česku.
- **Hematologická intenzivní péče** včetně umělé plicní ventilace a mimotělních eliminačních metod. Specializovanou péči zajišťují kromě hematologů také konziliáři z dalších medicínských oborů.
- **Léčba pacientů s leukémiemi** dle mezinárodních protokolů, včetně zavádění nových medicínských postupů.
- **Diagnostika a léčba pacientů** s chronickou myeloidní leukémií včetně cílené léčby inhibitory tyrozinových kináz, chronickou lymfatickou leukémií a také s Phnegativními myeloproliferativními onemocněními.
- **Program diagnostiky a léčby nemocných** se získanými i vrozenými krvácivými stavy a trombofilními stavy s řadou v Česku unikátních vyšetření.
- **Péče o nemocné se** vzácnými diagnózami, například vzácnými typy anémií, myelodysplastickým syndromem a jinými poruchami v oblasti červené krevní řady. ÚHKT je také Centrem excelence pro diagnostiku a léčbu MDS v rámci MDS Foundation.



1.000 - 1.000  
1.000 - 1.000  
1.000 - 1.000



REF T3963  
LOT 40KM05FB00  
40KM05FB00

Octipress II





# TRANSFUZIOLOGICKÝ ÚSEK

Transfuzní oddělení, Aferetické oddělení,  
Oddělení imunohematologie, Oddělení buněčné terapie

# 2016

ROK V ČÍSLECH

**8248** všech odběrů, včetně **198** autologních a alogenních odběrů krvetvorných buněk z periferní krve. **20 346** vyrobených transfuzních a terapeutických buněčných přípravků. **100 %** deleukotizovaných a ozářených transfuzních přípravků v nejvyšší kvalitě. **921** terapeutických výkonů technikou hemaferézy. **819** produktů buněčné terapie vyrobených z celkem **319** odběrů krvetvorných buněk pro alogenní a autologní použití.

## Vše z krve a krvetvorných buněk

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** připravuje v běžném režimu vysoce kvalitní erytrocytové koncentráty deleukotizované, trombocyty z buffy coatu směsné deleukotizované a plazmu z aferézy. Další skupinu přípravků připravuje ve zvláštních situacích na vyžádání, a to ať už pro pacienty ÚHKT, či pro nemocné z jiných pracovišť. Většinou jde o přípravky z produkce Transfuzního oddělení (erytrocyty promyté, granulocyty z plné krve pro terapii neutropenických, především dětských pacientů z FN Motol) nebo z produkce Aferetického oddělení (inaktivace patogenů v trombocytových koncentrátech připravených technikou hemaferézy).

Na Transfuzním oddělení působí **Odběrová laboratoř** a **Laboratoř pro prevenci virových nákaz**. Transfuzní oddělení zajišťuje provoz ozařovače transfuzních přípravků, spravuje sklad transfuzních přípravků a sklad krevních derivátů. Zároveň spolupracuje s Aferetickým oddělením při provádění extrakorporální fotochemoterapie (zajišťuje fotomodifikaci mononukleárních buněk pomocí 8methoxypsoralenu a UVA) a při patogeninaktivaci trombocytů z aferézy.

**Aferetické oddělení** připravuje v pohotovostním režimu (tzv. „non-stop dárci“) velké dávky deleukotizovaných trombocytů a granulocytů z aferézy. Tyto transfuzní přípravky se připravují pro nejvíce rizikovou skupinu příjemců transfuzních přípravků – pro pacienty s hematologickými onemocněními, jako jsou polytransfundovaní, aloimunizovaní a transplantovaní pacienti se závažnými imunitními a infekčními komplikacemi. Aferetické oddělení připravuje trombocyty a granulocyty nejen pro pacienty z ÚHKT, ale i pro dětské pacienty z FN Motol a pro VFN – nejčastěji pro neonatologické pracoviště.

Aferetické oddělení také připravuje 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.

Na oddělení se za pomoci techniky hemaferézy provádějí terapeutické výkony v nejširším rozsahu (výměnná plazmaferéza, výměnná erythrocytaferéza, depleční cytaferézy, extrakorporální fotochemoterapie, imunoadsorpcie IgG, rheoferéza). Terapeutické výkony se provádějí jak pro pacienty ÚHK, tak pro pacienty VFN, FN Motol a dalších zdravotnických zařízení v České republice. Na oddělení také probíhá příprava mononukleárních buněk pro aktivní protinádorovou imunoterapii ve spolupráci se společností Sotio, a. s.

### Aferetické oddělení v roce 2016:

- Připravilo 3892 terapeutických dávek trombocytů z aferézy, které se deleukotizují časně již při separaci. Větší část trombocytů připravujeme do náhradních roztoků. Připravujeme trombocyty se sníženým rizikem TRALI a dle potřeby trombocyty vybrané dle kompatibility v HLA a v HPA systému, CMV negativní a patogen-inaktivované přípravky.
- Provedlo 782 terapeutických výkonů, včetně autologních a alogenních separací kmenových krvetvorných buněk (PBPC) a mononukleárních buněk (MNC).
- Provedlo celkem 137 autologních a 53 alogenních separací PBPC, včetně mononukleárních buněk pro DLI.
- Vypracovalo postup pro výběr trombocytů z aferézy pro refrakterní pacienty ÚHK. Dle potřeby provádíme výběry a přípravu trombocytů i pro jiná pracoviště. Zabýváme se sledováním efektu transfuze trombocytů z aferézy připravených dle kompatibility v HLA a HPA znacích.
- Tým aferetického oddělení je aktivní i ve vědě a výzkumu. V letech 2015 a 2016 jsme zavedli novou techniku standardních a velkoobjemových separací krvetvorných buněk za pomoci přístroje Optia Spectra. Zabývali jsme se optimalizací separačních postupů a bezpečným vedením výkonů. Dávky CD 34+ buněk připravené za pomoci nové techniky odpovídají požadavkům a lze je připravit v jedné až dvou separacích.
- Pokračovalo v řešení výzkumného projektu „Optimalizace separačních postupů při přípravě mononukleárních buněk pro protinádorovou imunoterapii“, který podporuje společnost Sotio, a. s.
- Dlouhodobě sleduje bezpečnost mobilizace a separace u dárců krvetvorných buněk. Dále sledujeme frekvenci a závažnost nežádoucích reakcí v souvislosti s dárcovskými a terapeutickými hemaferézami.
- Dlouhodobě spolupracuje s Českým registrem dárců krvetvorných buněk IKEM.
- V mezinárodním měřítku spolupracuje se Světovým registrem pro Aferézy (WAA) při sledování nežádoucích reakcí v souvislosti s prováděním terapeutických hemaferéz.

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

Na Oddělení imunohematologie jsme zavedli molekulárně genetické techniky pro vyšetření HPA antigenů a erytrocytových antigenů (systémy BloodChip a FluoGene) a používáme nové laboratorní techniky pro identifikaci HLA protilátek. To vše přispívá k podrobnějšímu vyšetření dárců a příjemců transfuzních přípravků, což představuje další krok k personalizované substituční terapii na míru. Laboratoř dále provádí vyšetření protilátek asociovaných s HIT (anti-heparin/PF4).

Pracovníci Oddělení imunohematologie se podíleli na přípravě monografie „Praktická imunohematologie“, která koncem roku 2016 vyšla v nakladatelství Mladá fronta, edice Postgraduální medicíny. Na kongresu ISBT v Dubaji jsme prezentovali novou mutaci ABO genu, vedoucí k zeslabené skupině B.

**Oddělení buněčné terapie (OBT)** je velmi důležité nejen pro ÚHKT, ale i pro další pražské nemocnice. Je zároveň tkáňovým zařízením, jehož činnost probíhá v souladu s platnou legislativou pro lidské tkáně a buňky (zákon 296/2008 Sb. a vyhláška 422/2008 ve znění pozdějších předpisů), a je kontrolováno SÚKLem. Produkty buněčné terapie se zpracovávají v čistých prostorách (třída čistoty A na pozadí C).

Pracovníci OBT zpracovávají, vyšetřují, kryokonzervují, skladují (při -196 °C) a propouštějí krvetvorné buňky pro autologní a alogenní transplantace (PBPC a kostní dřeň) a DLI (infuze dárcovských lymfocytů). U autologních produktů (z 1. interní kliniky – kliniky hematologie VFN, Interní hematologické kliniky FNKV, Kliniky dětské hematologie a onkologie FN Motol) OBT zajišťuje redukci objemu, programové zamražení a skladování. Alogenní štěpy zpracovává kromě ÚHKT pro Kliniky dětské hematologie a onkologie FN Motol. Při zpracování kostní dřene se podle požadavků provádí redukce objemu centrifugací nebo odstranění erytrocytů sedimentací.

Ve spolupráci s Českým registrem dárců krvetvorných buněk (CSCR Praha) bylo expedováno 7 štěpů krvetvorných buněk.

Mezi další činnosti OBT patří asistence u odběrů kostní dřeně na operačních sálech, asistence u odběrů a propouštění kostní dřeně jako suroviny pro výrobu léčivého přípravku moderní terapie (pro společnost Bioinova) a dále asistence při aplikacích (rozmražení štěpů u lůžka pacienta). Před aplikací kryokonzervovaných přípravků lze provést dle požadavků transplantujícího lékaře odmytí DMSO. Na OBT se provádějí i zpracování na přístroji CliniMACS: CD34+ selekce, selekce virově specifických T lymfocytů a deplece TCR alfa/beta T lymfocytů a CD 19+ B lymfocytů.

V rámci oddělení působí neziskový projekt **Banka pupečnickové krve**, která zpracovává a skladuje alogenní pupečnickovou krev určenou pro transplantace. Štěpy jsou nabízené prostřednictvím Českého registru dárců krvinek českým i světovým transplantačním centřům.

#### Oddělení buněčné terapie v roce 2016:

- Pro **alogenní použití** přijalo ke zpracování celkem **135** odběrů krvinek a DLI (od **117** dárců) pro zpracování buněčných přípravků. Z těchto odběrů vyrobilo **434** produktů buněčné terapie (PBPC, KD, DLI), z toho **327** kryokonzervovaných.
- Pro **autologní použití** přijalo ke zpracování 184 odběrů krvinek od **135** pacientů, z toho vyrobilo **385** kryokonzervovaných produktů buněčné terapie (PBPC, KD).



The top half of the slide features a decorative background of intricate, overlapping red wavy lines that resemble a stylized, abstract representation of a human figure or a complex network. The lines vary in opacity, creating a sense of depth and movement.

# OŠETŘOVATELSKÁ PÉČE

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



## Pacienti a dárce především

Pracovníci **Úseku pro ošetrovatelskou péči** poskytují základní i vysoce specializovanou ošetrovatelskou péči jak pacientům, tak dárce 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 pohodlně. Více než 100 všeobecných sester různého stupně vzdělání a specializace, ošetrovatelky, sanitáři a také například nemocniční kaplanka, zdravotně-sociální pracovnice, nutriční terapeutka či fyzioterapeuti proto úzce spolupracují nejen se samotnými pacienty, ale také s jejich blízkými.

Management Úseku pro ošetrovatelskou péči se zároveň spolupodílí na koncepci léčebných programů i strategických cílů v celém ÚHKT. Ošetrovatelský personál významně participuje na procesu systematického a kontinuálního zvyšování kvality poskytované péče. Podstatně tak přispěl k dalšímu obhájení reakreditace JCI, která proběhla v květnu 2016.

### Odborná činnost nelékařského zdravotnického personálu

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



Biotest

Meaning Point

|            |     |                   |
|------------|-----|-------------------|
| Channels   | 2   | ps/m <sup>2</sup> |
| UHT (Pace) | 0.5 | µm                |
| NW (Pace)  | 5.0 | µm                |

The top half of the slide features a decorative background of intricate, overlapping red wavy lines that resemble a complex biological or molecular structure. These lines vary in opacity and thickness, creating a sense of depth and movement.

## VĚDA A VÝZKUM

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

# 2016

## ROK V ČÍSLECH

**2381** vyšetření molekulárního monitorování BCRABL1 a **275** diagnostických vyšetření přítomnosti a typu transkriptu BCRABL1. **1419** vzorků na vyšetření HLA (z toho **367** vzorků pacientů před transplantací hematopoetických kmenových buněk, **380** vzorků příbuzných dárců, **227** vzorků nepříbuzných dárců ze zahraničních registrů, **29** vzorků nepříbuzných dárců z českých registrů, **386** vzorků pacientů pro další indikace, **30** vzorků externí kontroly kvality). **3554** primárních vzorků přijatých na vyšetření buněčného chimerizmu u pacientů po alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT), z toho **3319** vzorků pro monitoring, **235** vzorků pro informativitu a **13** vzorků buněčných linií na stanovení genotypů STR polymorfizmů. **280** kultivačních vyšetření krvetvorných buněk v laboratoři buněčných kultivací. U **69** pacientů byla stanovena mutace v genu pro nukleofosmin (NPM1) a u **69** pacientů v genu CEBPA. U **1200** vzorků bylo stanoveno množství transkriptů genu WT1 a v **399** vzorcích množství transkriptů mutovaného genu NPM1. U **50** pacientů bylo provedeno vyšetření mutací v genu HBB a u **11** pacientů v genech HBA1 a HBA2.

## Nové poznatky pro diagnostiku i terapii

V roce 2016 tvořilo **Úsek pro vědu a výzkum** sedm oddělení, která ve spolupráci s dalšími úseky ÚHKT řešila tato hlavní vědecká témata:

**Oddělení molekulární genetiky** výzkumnou činnost směřuje ke zlepšování molekulární diagnostiky chronické myeloidní a Ph<sup>+</sup> akutní lymfoblastické leukémie pro klinickou praxi. Studuje molekulární mechanismy, které leukemická buňka využívá pro rozvoj rezistence na léčbu inhibitory tyrozinkináz. V roce 2016 se oddělení podílelo na organizaci 7. ročníku vědeckého symposia Genes, Genetics and Genomics (G3). V rámci národní referenční laboratoře organizovalo externí zkoušky kvality pro oblast Detekce mutací v kinázové doméně BCR-ABL (3. ročník) a stanovení přítomnosti a určení typu přestavby (12. ročník). Oddělení se stalo spoluřešitelským pracovištěm nového mezinárodního projektu EUTOS 2016 (European Treatment & Outcome of Chronic Myeloid Leukemia), v jehož rámci se věnuje řešení pracovního balíčku „WP 2: New technologies“ zahrnujícího přípravu nových technologií pro lékařskou praxi. Mezi ně patří digitální PCR pro detekci a kvantifikaci zbytkové nemoci, genomická PCR pro detekci perzistujících kmenových buněk v případech hluboké molekulární odpovědi a sekvenování nové generace pro hodnocení evoluce mutací v BCR-ABL1 rezistentních k léčbě.

**Oddělení HLA** se zaměřuje na vyšetření pacientů spojených s vyhledáváním vhodných dárců pro transplantace hematopoetických kmenových buněk a sledováním potransplantačního stavu pomocí vyšetření buněčného chimerizmu. V průběhu roku jsme rozšířili panel informativních polymorfizmů pro kvantifikaci buněčného chimerizmu, zvýšili citlivost vyšetření HLA zařazením WGA postupu u nízkobuněčných vzorků a zavedli KIR genotypizaci v rámci hledání vhodných haploidentických příbuzných dárců. V rámci národní referenční laboratoře jsme pokračovali v referenčních aktivitách. I v roce 2016 jsme organizovali kontroly kvality „Vazba HLA s chorobami“ a „Vyšetření buněčného chimerizmu po alogenní transplantaci krvetvorných buněk“. Obě 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. V roce 2016 se těchto kontrol kvality zúčastnilo celkem 39 laboratoří z Česka, Slovenska, Rakouska, Polska, Maďarska a Ruska. Ve spolupráci se Sekcí imunogenetiky České společnosti alergologie a klinické imunologie jsme uspořádali pravidelný edukační workshop „Vazba HLA s chorobami“, který byl v roce 2016 zaměřen především na problematiku HLA ve vztahu k celiakii. Výsledky EPT jsme prezentovali na mezinárodní konferenci East West Immunogenetics Conference.

**Oddělení cytogenetiky** je společným pracovištěm s Centrem nádorové cytogenetiky ÚLBLD a 1. LF UK. Provádí cytogenetickou analýzu buněk kostní dřeně a periferní krve u nemocných s leukémiemi, myelodysplastickými syndromy, preleukémiemi. U každého pacienta stanovuje karyotyp a vyhodnocuje chromozomy na základě G-pruhovací techniky. Nálezy ověřuje molekulárně cytogenetickými metodami, založenými na hybridizaci DNA (všechny dostupné modifikace fluorescenční in situ hybridizace FISH). Provádí FISH screeningová vyšetření u nově diagnostikovaných nemocných zaměřená na nejčastější nebo prognosticky významné chromozomové aberace vyskytující se u daného onemocnění. Zabývá se detailní analýzou komplexních přestaveb chromozomů u leukémií a preleukémií, specifikací zlomových míst a identifikací kryptických změn, ve spolupráci s VFN také pomocí čipových technologií.

**Oddělení biochemie** se zabývá změnami ve složení a funkci složek krevní plazmy, ke kterým dochází u onkohematologických onemocnění, u poruch hemostázy a trombózy včetně kardiovaskulárních onemocnění. Zabývá se studiem dysfibrinogenemií, hypofibrinogenemií a afibrinogenemií. Pro zkoumání vzorků pacientů, včetně charakterizace působení oxidačního stresu, využívá proteomické a metabolické metody. V rámci Centra excelence GA ČR „Bionanofotonika pro medicínu budoucnosti“ vyvíjíme „multiarray“ čipy v průtokovém uspořádání s detekcí pomocí „real time“ měření rezonance povrchového plazmonu (SPR).

**Oddělení imunologie** je zaměřeno na studium imunologických aspektů nádorových chorob, na problematiku imunity vůči virovým infekcím při imunosupresi spojené s transplantací hematopoetických kmenových buněk, na vývoj moderních imunoterapeutických postupů pro léčbu pacientů s hematologickými malignitami a na problematiku vztahu mezi virovými infekcemi a rozvojem nádorových onemocnění. Součástí oddělení je **Národní referenční laboratoř pro papilomaviry a polyomaviry** (HPV, HPyV).

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

**Oddělení genomiky** stanovuje diagnostické a prognostické markery myelodysplastického syndromu (MDS) a akutní myeloidní leukémie (AML). Konkrétně v laboratoři detekujeme mutace v genech NPM1 a CEBPA a sledujeme úroveň exprese genů WT1, BAALC, PRAME a mutovaného genu NPM1 pro monitorování minimální reziduální nemoci. Dále provádíme diagnostická vyšetření hemoglobinopatií stanovením mutací v genech HBA a HBB. Důležitá je též výzkumná činnost zaměřená na pochopení vzniku a vývoje těchto onemocnění a nalezení nových senzitivních molekulárních markerů využitelných v klinické diagnostice s cílem zlepšit péči o pacienty.

### Nejvýznamnější dosažené výsledky

- V připraveném manuskriptu k publikování jsme popsali vzájemnou regulaci studovaných molekul a onkogenní signální dráhu BCR-ABL1/MYC/miR-150/MYB uplatněnou u chronické myeloidní leukémie (CML) a v rezistenci CML buněk k léčbě inhibitory tyrozinkináz. V rámci studia onkogenní signální dráhy zahrnující microRNA, epigenetické regulátory genové exprese, jsme na základě svých výsledků z funkčních analýz na buněčných liniích odvozených z CML a analýz primárních vzorků kostní dřeně pacientů ukázali, že exprese transkripčního faktoru MYB, důležitého pro regulaci krvetvorby, není v CML v průběhu krvetvorby dostatečně tlumena kvůli aktivaci onkoproteinem BCR-ABL1 a kvůli významně snížené hladině miR-150, která expresi MYB tlumí. Rovněž jsme zjistili, že MYB aktivuje expresi BCR-ABL1. Navíc jsme ukázali, že BCR-ABL1 aktivuje expresi transkripčního faktoru MYC, který sám negativně reguluje expresi miR-150. Naše data tak zřetelně naznačují přítomnost vzájemných regulačních vazeb mezi molekulami BCR-ABL1/MYC/miR-150 a MYB u CML. Dosažené výsledky dále naznačují uplatnění mechanismu přímé inhibice transkripce miR-150 genu vazbou MYC do regulační oblasti genu a v případě CML neukazují přítomnost duálního mechanismu regulace exprese miR-150 (s transkripční aktivací a inhibicí maturace) popsaného u AML.
- Na základě výsledků studie „Sledování vlivu KIR genotypu dárců na posttransplantační průběh po HSCT u AML pacientů“ jsme ve spolupráci s odděleními Klinického úseku rozšířili kritéria pro výběr dárců pro pacienty s AML o testování jejich KIR genotypu. Postup zajistí lepší podmínky pro předcházení relapsu těchto vysoce rizikových pacientů a tím i zlepšení jejich přežití.
- Pro zlepšení výběru vhodných dárců hematopoetických kmenových buněk transplantovaných v ÚHKT jsme rozšířili testování z pěti na šest lokusů HLA u pacientů a jejich haploidních dárců a provádíme predikci imunogenicity jako prevenci vzniku GvHD a dalších komplikací po HSCT.

- Nadále spolupracujeme s KDDL VFN na studii „Upřesnění genetické predispozice HLA-DQA1 a DQB1 genů pro diagnostiku celiakie“, jejímž cílem je zvýšení výpovědní hodnoty vyšetření genetické predispozice HLA pro diagnostiku celiakie.
- Ve spolupráci s Centrem pro poruchy spánku a bdění Neurologické kliniky a Centrem klinických neurověd VFN jsme v rámci studie „Sledování HLA u pacientů s narkolepsií a dalšími centrálními hypersomniemi“ detekovali nové vazby HLA-DQ se spánkovými onemocněními. Výsledky byly publikovány v časopise *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*.
- Pokračovali jsme ve spolupráci na projektu zaměřeném na sledování pacientů s difúzními mozkovými gliomy pomocí molekulárně genetických metod. Zabývali jsme se metodou MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification), používanou ke sledování frekvence aberací genu BRAF (kódující kinázu B-Raf) a mutací genu isocitrát dehydrogenázy 1 a 2 (IDH1 a IDH2). Právě mutace v těchto genech byly nedávno popsány u řady difúzních gliomů, což naznačuje, že by se mohlo jednat o jednu z iniciačních událostí v patogenezi různých subtypů gliomů. Další molekulárně genetickou metodou je varianta MLPA, a to metylačně specifická MLPA (MS-MLPA). Je snaha popsat míru metylace promotoru O6-metylguanin-DNA\_metyltransferáza (MGMT) genu, jehož exprese zajišťuje rezistenci tumorů vůči alkylačním a metylačním činidlům. Výstupem bylo vydání článku v časopise *Cancer Genetics* na téma „Primary and recurrent diffuse astrocytomas: genomic profile comparison reveals acquisition of biologically relevant aberrations“.
- Shrnutí jsme výsledky retrospektivní studie zaměřené na dicentrické chromozomy (chromozomy se dvěma centromerami) v publikaci „Molecular cytogenetic analysis of dicentric chromosomes in acute myeloid leukemia“ v časopise *Leukemia Research*. Za pomoci mnohobarevné multicentromerické sondy jsme vyšetřili karyotypy pacientů s AML, u nichž byla klasickou cytogenetickou analýzou identifikována přítomnost dicentrických chromozomů. Odhalili jsme, že karyotypy zahrnují často více než jeden dicentrický chromozom, nedetekovatelný klasickou analýzou, vysokou komplexitu těchto chromozomů a asociaci mezi počtem dicentrických chromozomů v karyotypu a dobou přežívání nemocných.
- Pomocí FISH analýzy jsme dále zrevidovali monosomie v komplexním karyotypu nemocných s AML a prokázali vyšší frekvenci těchto chromozomů, než se předpokládá na základě literárních údajů. Skrytý dicentrický chromozom byl přítomný u 34 ze 72 nemocných. Získaná data také poukazují na významnou úlohu dicentrických chromozomů v procesu vzniku nebalancovaných translokací spojených s monosomií jednoho ze zúčastněných chromozomů.



- Zaměřili jsme se na přestavby chromozomu 7 u nemocných s myeloidním onemocněním. Pouze u 8 ze 151 nemocných byla nalezena tato aberace jako samostatná změna. Ve shodě s literaturou měla většina ostatních nemocných tento nálezn v kombinaci s dalšími přestavbami nebo jako součást komplexního karyotypu. Domníváme se, že delece dlouhých i krátkých ramen chromozomu 7, vznik ring 7 nebo dicentrických chromozomů vede k vysoké nestabilitě chromozomu a tímto vícestupňovým procesem ke konečné monosomii 7, která je u nemocných spojena s nepříznivou prognózou.
- Jako spoluautoři jsme se podíleli na studii Svobodova et al.: „Copy number neutral loss of heterozygosity at 17p and homozygous mutations of TP53 are associated with complex chromosomal aberrations in patients newly diagnosed with myelodysplastic syndromes“, která se zabývala studiem genu p53.
- Spolupracovali jsme na práci Belickova et al.: „TP53 mutation variant allele frequency is a potential predictor for clinical outcome of patients with lower-risk myelodysplastic syndromes“.
- Podílíme se na výzkumu mutagenese BCR/ABL1 fúzního genu na leukemických buněčných liniích rezistentních k imatinibu.
- Pokračovali jsme ve spolupráci na projektu zaměřeném na sledování nemocných s difuzními mozkovými gliomy pomocí molekulárně-cytogenetických metod (I-FISH). Tato analýza významně přispívá ke zlepšení diagnostiky a prognostiky nemocných, zejména u pacientů s nejasným imunohistologickým nálezem pomáhá určit subtyp gliomu.
- Měřili jsme množství karbonylovaných proteinů u MDS pacientů a zdravých dárců a identifikovali unikátní karbonylované proteiny v plasmě MDS pacientů. Nalezli jsme signifikantní rozdíly v karbonylaci proteinů mezi skupinou MDS pacientů a skupinou zdravých dárců. Při porovnání tří podskupin MDS pacientů (RAEB-1,2, RCMD a RARS) a zdravých dárců jsme našli signifikantně zvýšenou karbonylaci proteinů u pacientů s RARS vzhledem ke zdravým dárcům a vzhledem k pacientům s RCMD. Získané výsledky jsme shrnuli v článku odeslaném do časopisu Free Radicals Biology and Medicine.
- SPR Imaging spojený s mikrofluidikou byl využit pro paralelní analýzu vzorků krevní plazmy MDS pacientů. Na základě našich výsledků se leucine-rich alpha-2-glycoprotein (LRG) jeví jako vhodný marker MDS progresu a protein S100A8 se jeví jako vhodný marker rozlišující podskupiny MDS – RA/RARS.
- Porovnávali jsme proteom membránových proteinů erytrocytů pacientů s MDS (MDS s nízkým rizikem a MDS s vysokým rizikem). Zjistili jsme, že pozorované změny mezi oběma MDS podskupinami byly způsobeny posttranslačními modifikacemi proteinů, a nikoli změnou v jejich expresi. Tyto modifikace membránových proteinů erytrocytů by tak mohly sloužit jako charakteristické markery pro sledování onemocnění.

- Zjišťovali jsme, zda plazmatická hladina alfa-2-HS-glykoproteinu (AHSG) je vhodným markerem nízko- a vysocerizických podskupin pacientů s myelodysplastickým syndromem. Ukázalo se, že celková hladina AHSG se nezdá být vhodným markerem MDS. Celkové porovnání s dosud publikovanými daty ukazuje, že slibným cílem jsou spíše jednotlivé proteoformy AHSG.
- Vyvinuli jsme SPR-biosenzor využívající Heat shock 70kDa protein 1A (Hsp70) a ADP/ATP výměnu k vychytávání špatně složených proteinů/komplexů vyskytujících se v naředěné krevní plazmě.
- Zavedli jsme a prakticky používáme metodu na stanovení busulfanu v plazmě pacientů v předtransplantační přípravě.
- Vypracovali jsme metodu pro stanovení onkogenu R-2-hydroxyglutarátu (R-2HG) v plazmě pacientů s AML.
- Vypracovali jsme způsob odstraňování derivátů hydrazinu z vodných roztoků, který připravujeme k patentování.
- Zavedli jsme postup stimulace T buněk proti několika antigenům lidského cytomegaloviru (HCMV) ex vivo s využitím dendritických buněk (DC) s vnesenou syntetickou mRNA. Takto připravené DC prezentují HCMV antigeny a stimulují T buňky in vitro. Schopnost expanze a funkční aktivace HCMV specifických T buněk jsme ověřili metodou průtokové cytometrie.
- Optimalizovali jsme kultivaci a expanzi multispecifických protivirových T lymfocytů pro adoptivní přenosy pacientům. Srovnali jsme vliv doby kultivace, média a různé koncentrace cytokinů. Ověřovali jsme možnosti expanze specifických T lymfocytů ze zmrazeného materiálu DLI (donor lymphocyte infusion). Abychom mohli stanovovat specifickou MHC zprostředkovanou cytotoxicitu expandovaných T buněk proti virovým antigenům u jednotlivých pacientů, zavedli jsme cytotoxický test, využívající autologní efektorové i cílové buňky.
- Zkonstruovali jsme nové chimerické mono- i bispecifické antigenní receptory (biCAR) pro léčbu hematologických onemocnění B-lymfocytární řady. Namnožili jsme transdukované lymfocyty nesoucí CAR a následně jsme otestovali jejich funkčnost a specifičnost. Ukázali jsme, že u biCAR byl zesílen cytotoxický efekt ve srovnání s monoCAR. Pracovali jsme na konstrukci dalších CAR, jako jsou CAR-CD123, indukovatelné CAR a virově specifické CAR.

- Dokončili jsme analýzu imunitního stavu pacientů s chronickou myeloidní leukémií (CML) před zahájením terapie a v průběhu léčby inhibitorem tyrozin kinázy. Publikovali jsme množství nových poznatků o imunologii CML, z nichž mnohé jsou prioritní anebo jsou prvním potvrzením či podstatným rozšířením výsledků získaných paralelně v jiných laboratořích. Zajímavá je možnost predikce odpovědivosti pacientů na léčbu tyrozin-kinázovými inhibitory vyšetřením hladin cytokinů MCP-1, IL-8 a TGF-3 v séru pacientů v době diagnózy. Mezi nová zjištění patří též potlačení produkce intracelulárních cytokinů INF gama, TNFalfa a IL-2 stimulovanými buňkami CD3+ v době diagnózy. Při dosažení remise jejich produkce a rovněž produkce IL-4 výrazně stoupá. Pacienti, kteří měli v době diagnózy vyšší produkci zmíněných intracelulárních cytokinů, měli větší naději na úspěšnou terapii.
- Aby se rozšířilo spektrum léčebných postupů pro starší a polymorbidní pacienty s AML, věnovali jsme se vývoji metody adoptivního přenosu buněk NK pacientům, u nichž by dárcovské buňky NK měly podpořit imunitní systém a zabít leukemické buňky. Buňky NK izolované metodu negativní deplece na magnetické koloně jsme nechali expandovat in vitro v přítomnosti cytokinů. Získané buňky jsme charakterizovali a ověřili jejich cytotoxickou aktivitu. Popis laboratorního postupu je základem standardního operačního protokolu (SOP) a potřebné dokumentace pro výrobu buněk NK v podmínkách správné výrobní praxe (SVP) na Oddělení imunoterapie.
- Pro vývoj buněčných vakcín založených na geneticky modifikovaných buňkách k léčbě myeloidních leukémií jsme připravili myší buněčné linie trvale produkující IL-7 a IL-2. Vybírali jsme též lidské leukemické linie, které by byly vhodnými kandidáty pro přípravu vakcín. Na základě analýzy expresního profilu jsme vytipovali 8 linií, které jsme dále analyzovali podle exprese 16 genů kódujících antigeny asociované s leukémií (LAA) (AURKA, BIRC5, CTSG, DPP4, CML28, Flt-3, HCK, HMMR, IL-1RAP, IL22RA1, CML66, PIM1, PRAME, SPAG9, TERT a WT1), proti kterým byla prokázána imunologická reakce a nacházejí se též na leukemických kmenových buňkách. U těchto linií jsme určili expresi HLA molekul, molekul rodiny kostimulačních B7 a dalších molekul, které mohou mít vliv na imunologickou odpověď na danou linii.
- Provedli jsme analýzu úlohy exprese miRNA u nádorů hlavy a krku asociovaných a neasociovaných s HPV v souvislosti s epidemiologickými a klinickými daty. Identifikovali jsme 5 miRNA specifických pro HPV+ tonsilární nádory a nádory hrdla děložního. Naše výsledky jsou výchozím bodem pro další experimenty, konfirmaci vybraných prognostických miRNA na větším souboru nádorů i v dalších anatomických lokalizacích a pro provedení funkčních analýz miRNA.

- Podrobně jsme charakterizovali strukturu genomu HPV 16 v integrované a extrachromozomální formě v tonsilárních nádorech. Srovnávali jsme vliv mutací, epigenetických modifikací, hladiny virové nálože a exprese onkogenů. Naše analýza nepotvrdila žádný z testovaných mechanismů transformace v nádorech s extrachromozomální formou viru, s výjimkou vždy přítomné exprese virových onkogenů.
- Zkoumali jsme prevalenci genitálních HPV infekcí u dlouhodobě monogamních partnerů žen s cervikálními dysplaziemi a genitálními bradavicemi a shodu typů HPV a protilátek anti-HPV v partnerských párech. Výsledky prokázaly, že přibližně u jedné třetiny párů se vyskytují shodné typy HPV v biotických vzorcích genitálních bradavic, respektive cervikálních intraepiteliálních neoplazií (CIN) žen a v genitálním stěru jejich partnera, což je ve shodě s publikovanými údaji. Séropozitivita byla u mužů častá, ale nedosahovala hladin protilátek detekovaných u žen. Vysoká prevalence vakcinačních typů HPV v genitální oblasti u mužů podporuje opodstatněnost preventivní vakcinace HPV i u chlapců.
- Potvrdili jsme hypotézu, že typy lidských papilomavirů z rodu beta (beta-HPV) pravděpodobně nemají etiologický vztah ke karcinomům v oblasti hlavy a krku. Svědčí pro to výsledky studie, která se zabývala stanovením prevalence typů beta-HPV u pacientů s orálním a orofaryngeálním karcinomem, dále u zdravých kontrol odpovídajícího pohlaví a věku a u skupiny osob s orálními lézemi. Nejčastěji detekovaným typem byl potenciálně karcinogenní typ HPV5, následovaný HPV38 a HPV122.
- Sledovali jsme séroprevalenci lidských polyomavirů (HPyV) u 64 pacientů po transplantaci kmenových krevtvočných buněk (HSCT). Séroprevalence v době před transplantací byla výrazně nižší proti většině polyomavirů s výjimkou MCPyV než u zdravých dárců. Po jednom roce jsme u poloviny sledovaných pacientů (13/26) zjistili sérokonverze proti BKPyV, MCPyV, JCPyV, HPyV6, HPyV7, KIPyV proti TSPyV a MwPyV. Během rekonstituce imunitního systému u pacientů po transplantaci (HSCT) se vytvářejí nové plasmatické buňky produkující protilátky, nicméně je k tomu zapotřebí minimálně 6 měsíců.
- Díky spolupráci s dalšími domácími i zahraničními pracovišti jsme rozšířili soubor dat pacientů s akutní myeloidní leukémií a jeho analýzou jsme potvrdili sníženou frekvenci výskytu několika HLA alelických skupin 1. třídy ve spojení s mutací v genu pro nukleofosmin. Expese alelické skupiny HLA-B\*07 a alely HLA-C\*07:01 je navíc spojena s příznivější prognózou u těchto pacientů. Uvedené výsledky jsou v souladu s naší hypotézou, že imunitní odpověď proti nukleofosminu přispívá k úspěšnosti léčby AML u pacientů s mutací v genu pro nukleofosmin.
- Prokázali jsme, že míra exprese imunosupresivního receptoru PD-L1 na povrchu leukemických buněk dobře koreluje s poměrem dvou variant transkriptu pro PD-L1. Toto zjištění umožňuje vyšetřovat expresi PD-L1 pomocí jednoduchého postupu založeného na PCR. Retrospektivní vyšetření vzorků AML pacientů touto metodou potom naznačilo, že vyšší exprese PD-L1 negativně ovlivňuje úspěšnost léčby.

- Popsali jsme intracelulární lokalizaci nejčastějších typů mutací nukleofosminu vyskytujících se u pacientů s AML (mutace typu A, B a E) v liniích s různou mírou exprese endogenního proteinu. Potvrdili jsme, že mutovaná forma typická pro AML si do jisté míry udržuje schopnost interagovat s přirozenou formou proteinu a že endogenní nukleofosmin interaguje s exogenními fluorescenčně značenými formami.
- Interakce leukemických buněk s mikroprostředím kostní dřeně přispívají k udržení reziduální nemoci a znalost molekulárních mechanismů regulujících tyto interakce je nezbytná pro možnost jejich terapeutického ovlivnění. Popsali jsme charakter integrinových adhezních struktur leukemických buněk a ukázali, že vliv kináz rodiny Src na tvorbu a chování těchto struktur je velmi omezený. Tento velký rozdíl oproti adherentním typům buněk zřejmě souvisí s absencí mechanosenzitivních komponent v dynamických adhezních strukturách leukemických buněk.
- V roce 2016 jsme získali přístup k nejnovějším proteomickým technologiím, což umožnilo provedení „label free“ analýzy buněk chronické myeloidní leukémie (CML) rezistentních k léčbě tyrozinkinázovými inhibitory (TKI). Tyto pokusy poskytly řadu zajímavých kandidátů – klíčových bílkovin a proteinových komplexů, které jsou nutné pro vznik rezistence, například antiapoptotické a DNA opravné proteinové komplexy. Tyto mohou představovat cenná terapeutická zásahová místa pro budoucí cílené terapeutické postupy. Dále jsme shrnuli experimenty prováděné v uplynulých letech a publikovali článek poukazující na úlohu cytosolického vápníku při vzniku rezistence buněk CML na TKI.
- Studovali jsme vliv buňkami uvolňovaných mikropartikulí – exozomů – na biologické chování nádorových buněk a na vznik a přenos rezistence k TKI.
- Testováním změn na buněčných liniích odvozených od chronické myeloidní leukémie rezistentních k imatinibu a dasatinibu jsme zjistili, že hladina CK2 kinázy a také fosforylace jejích substrátů je u rezistentních sub-linií zvýšená v porovnání s liniemi senzitivními. To naznačuje, že CK2 kináza se podílí na rezistenci na léčbu oběma tyrozinkinázovými inhibitory u chronické myeloidní leukémie.
- V rámci řešení grantu GAČR 15-14200S „Úloha hepcidinu v regulaci kardiálního a systémového metabolismu železa při srdečním selhání“ jsme provedli řadu experimentů pro objasnění významu železa pro patogenezi srdečního selhání.
- Studovali jsme miRNA v plazmě pacientů s MDS s ohledem na prognózu pacientů. Jako potenciální markery přežití se ukázaly miR-451a a miR-223-3p. Pro identifikaci cirkulujících miRNA u pacientů s MDS jsme nově zavedli metodu analýzy malých RNA pomocí sekvenování nové generace (small RNA-seq).

- Na celogenomové úrovni jsme analyzovali expresi miRNA v CD34+ buňkách pacientů s higher-risk MDS/AML-MRC před léčbou azacitidinem a během ní. Zvýšená hladina miR-17-3p a snížené hladiny miR-100-5p a miR-133b před léčbou asociovaly s vyšším celkovým poměrem odpovědi (ORR, overall response rate) a nízká hladina miR-100-5p se navíc ukázala jako potenciální marker delšího celkového přežití pacientů (HR = 0.269, P = 0.024).
- V rámci studia dlouhých nekódujících RNA (lncRNA) jsme provedli celogenomovou analýzu 56 vzorků pacientů s MDS v různém stadiu onemocnění a zdravých kontrol. První statistické analýzy prokázaly, že pacienti s lower-risk a higher-risk onemocněním, s del(5q) a bez této aberace, či pacienti, u nichž později došlo k progresi onemocnění, a pacienti bez progresu mají odlišné expresní profily lncRNA.
- Potvrdili jsme, že vysoká hladina cereblon (CRBN) mRNA a proteinu CRBN v mononukleárních buňkách kostní dřeně nebo periferní krve pacientů s myelodysplastickým syndromem s nižším rizikem transformace do AML je předpokladem pro účinnou terapii imunomodulační látkou lenalidomidem. Hladina CRBN mRNA a proteinu CRBN by tedy mohla být použita jako jeden z prognostických faktorů pro terapii lenalidomidem u těchto pacientů.
- Zavedli jsme metodiky sledování exprese atypicky mutovaného genu NPM1 qRT-PCR - 6 atypických mutací u 7 sledovaných pacientů a u 2 z nich jsme detekovali molekulární relaps v předstihu před morfologickým.
- Získali jsme pilotní data o metylaci a hydroxymetylacii DNA u AML pacientů s jasně definovaným mutačním profilem v genech zapojených do regulace metylace. Analýza 850 tisíc CpG odhalila tři hlavní klastry podle přítomnosti mutací v genech DNMT3A, IDH1 a IDH2.
- Dokončili jsme a publikovali výsledky studie zkoumající vliv mutace v genu TP53 u pacientů s MDS na klinický průběh onemocnění a studii zaměřenou na nalezení molekulárních markerů odpovědi pacientů na hypometylační terapii.
- V rámci projektu orientovaného na predikci progresu pacientů s MDS jsme sekvenovali párové vzorky od 27 pacientů za použití panelu s 54 geny. Detekovali jsme 45 mutací při diagnóze a 65 mutací v době progresu. 52 % pacientů neslo mutaci v genu TP53, RUNX1 nebo NRAS již v době diagnózy a multivariátní analýza ukázala, že kombinace mutací v těchto genech je nejsilnější nezávislý prognostický faktor pro celkové přežití.
- Pokračovali jsme v řešení projektu, který je zaměřen na DNA reparační mechanismy u MDS. Zjistili jsme, že u klíčových genů systému homologní rekombinace RAD51, XRCC2 a RPA3 dochází k postupnému poklesu exprese s rostoucí závažností MDS, IPSS-R a rostoucím počtem blastů. Popsali jsme novou posunovou mutaci genu XRCC2 asociovanou s MDS vysokého rizika.





# VZDĚLÁVÁNÍ

Referát vzdělávání



# 2016

## ROK V ČÍSLECH

**207** zaměstnanců ÚHKT se účastnilo vzdělávacích akcí v České republice, **83** lékařů a dalších vědeckých pracovníků se zúčastnilo kongresů a konferencí v zahraničí. V ÚHKT pracuje **21** doktorandů a **21** vysokoškolských studentů na diplomové práci v rámci postgraduálního studia. Na odborné stáži bylo v ÚHKT **33** lékařů a odborných pracovníků, **1** zahraniční studentka a **5** laborantů v rámci postgraduálního studia a **7** vysokoškolských studentů.

## Zvyšujeme kvalifikaci

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

V rámci postgraduálního vzdělávání lékařů v oboru hematologie a transfuzní lékařství proběhl v ÚHKT ve spolupráci s několika lékařskými fakultami v dubnu 2016 předatestační kurz a ÚHKT se podílel stejně jako v minulosti na organizaci specializačních atestací v tomto oboru. V rámci vzdělávání vysokoškolských a jiných odborných pracovníků v oboru klinická hematologie a transfuzní služba byly v roce 2016 uskutečněny 4 vzdělávací moduly a v červnu a v listopadu proběhly v ÚHKT v tomto specializačním oboru atestace. Dále v ÚHKT proběhla v rámci postgraduálního vzdělávání řada individuálních stáží. S dalšími 8 nemocnicemi jsme uzavřeli smlouvu o poskytování stáží na specializovaném pracovišti v rámci postgraduálního vzdělávání vysokoškoláků lékařů či jiných odborných pracovníků.

V roce 2016 pracovalo v ÚHKT 21 doktorandů v rámci postgraduálního studia a 21 vysokoškolských studentů na diplomové práci. V březnu 2016 proběhla soutěž mladých badatelů a konference doktorandů. Za svoji práci byly oceněny Mgr. Zuzana Vojtěchová a MUDr. Monika Jarušková.

V rámci programu kontinuálního vzdělávání se v roce 2016 zúčastnilo 290 zaměstnanců ÚHKT akcí pořádaných v České republice a v zahraničí. Současně úspěšně proběhla reakreditace vyššího stupně pro postgraduální vzdělávání lékařů v oboru hematologie a transfuzní lékařství.





# AKREDITACE A KVALITA

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

## Bezpečné prostředí

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.

### Akreditace v ÚHKT v roce 2016

**Joint Commission International:** ÚHKT získal v květnu 2016 v pořadí již třetí reakreditaci dle 5. vydání mezinárodních akreditačních standardů platných od 1. ledna 2014.

Laboratoře ÚHKT již několik let dodržují standardy požadavků na systém kvality v laboratořích (ČSN EN ISO 15 189 a ČSN EN ISO/IEC 17 025). Dokladem je akreditace **Českého institutu pro akreditaci (ČIA)** pro tři subjekty ÚHKT: Komplement laboratoří ÚHKT, Národní referenční laboratoř (NRL) pro DNA diagnostiku a Kalibrační centrum ÚHKT.

**Komplement laboratoří ÚHKT** (KL ÚHKT) prochází úspěšně bez jakýchkoli negativních nálezů akreditačním šetřením Českého institutu pro akreditaci (ČIA) již od roku 2009. Předmětem akreditace byla mimo jiné vyšetření v laboratorní diagnostice v oblasti hematologie, imunohematologie a transfuzní služby, cytogenetiky, molekulární genetiky, metody průtokové cytometrie, lékařské mikrobiologie či enzymopatií. V oblasti průtokové cytometrie je KL ÚHKT navíc jediným pracovištěm v Česku s akreditací osmi specializovaných metod. V roce 2015 došlo k přeřazení oddělení HLA, oddělení molekulární genetiky a oddělení genomiky z M8001 (NRL pro DNA diagnostiku) do KL ÚHKT. Vzhledem k dlouhodobému propojení a koordinaci obou subjektů nedochází k zásadním změnám v nastaveném systému managementu kvality.

**Národní referenční laboratoř pro DNA diagnostiku** je akreditovaná dle normy 17025. Od roku 2002 prochází NRL úspěšně pravidelným akreditačním šetřením ČIA. Aktuální osvědčení o akreditaci, které laboratoř získala na konci roku 2014, je platné na pět let (do 22. prosince 2019).

**Kalibrační centrum ÚHKT** nadále slouží jako akreditovaná kalibrační laboratoř pro kalibraci pipet pro potřeby interních i externích laboratoří. Od roku 2009 prochází úspěšně pravidelným akreditačním šetřením ČIA. Aktuální osvědčení o akreditaci je platné do 23. 10. 2017. Kalibrační centrum se specializuje na kalibrace píšťkových pipet malých objemů od 1 µl.

**Oddělení HLA**, které provádí vyšetření pro transplantace hematopoetických kmenových buněk, plní kritéria **Standards for Histocompatibility Testing European Federation for Immunogenetics (EFI)**. V roce 2016 prošlo oddělení již čtvrtou reakreditací této organizace podle aktuálně platných EFI standardů verze 6.2.

### Stáže v oblasti managementu kvality

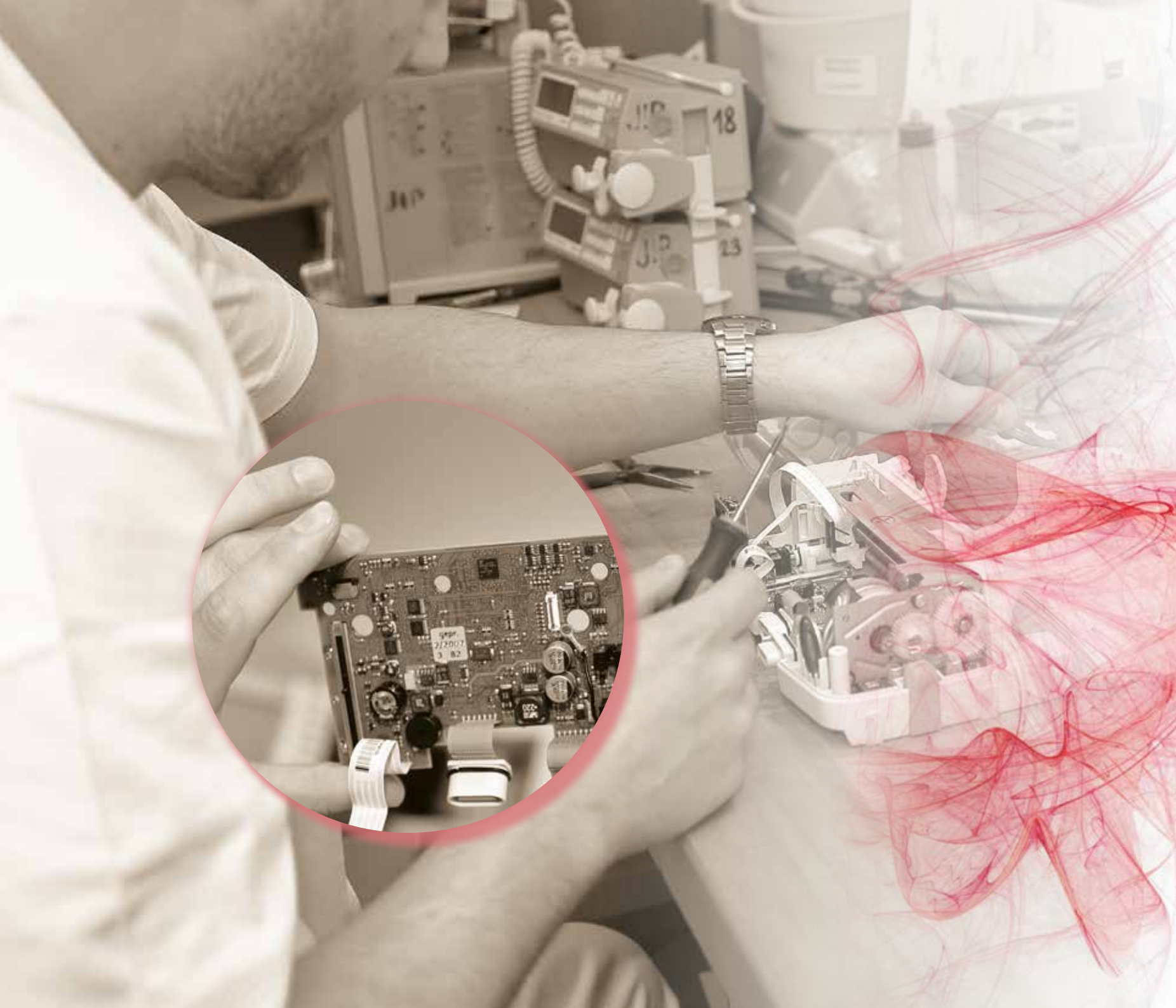
KL ÚHKT je akreditovaným pracovištěm pro výuku systému managementu kvality v klinických laboratořích a současně školicím střediskem manažerů, metrologů a auditorů managementu kvality. Během roku 2016 jsme v KL ÚHKT proškolili **60** stážistů pracujících v managementu kvality zdravotnických laboratořích.

V roce 2014 přijalo vedení ÚHKT strategické rozhodnutí přihlásit se k mezinárodním akreditačním standardům JACIE, které nastavují požadavky na kvalitu v medicínské a laboratorní praxi transplantací hematopoetických kmenových buněk a buněčné terapie odvozené od progenitorových krvetvorných buněk. Tyto standardy zahrnují požadavky na kvalitu od sběru buněk, přes jejich zpracování, skladování až po bezpečnou klinickou aplikaci.

V roce 2016 byla vyhodnocena předchozí analýza již zavedených systémů zabezpečení kvality (JCI, SÚKL, ČIA) a do praxe i dokumentace byly zapracovány nové požadavky. Implementace JACIE standardů probíhala formou odborné diskuze mezi lékaři i dalšími zdravotnickými pracovníky zapojenými v Transplantačním programu. Efektivita kroků ke splnění mezinárodních požadavků byla hodnocena na čtvrtletních zasedáních Rady kvality ÚHKT.

V závěru roku 2016 bylo provedeno posouzení celkové připravenosti ÚHKT k JACIE akreditaci, které potvrdilo, že připravenost umožňuje v následujícím období odeslat závaznou přihlášku k posouzení zahraničními experty přímo na pracovištích ÚHKT zapojených do Transplantačního programu, klíčové oblasti léčebné péče poskytované dospělým pacientům v ÚHKT.

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



The top half of the slide features a decorative background of intricate, overlapping red wavy lines that resemble a stylized, abstract landscape or a complex network of fibers. The lines vary in opacity and thickness, creating a sense of depth and movement.

# EKONOMIKA A PROVOZ

Oddělení komunikace se zdravotními pojišťovkami,  
Referát ekonomiky zakázek, Finanční účtárna,  
Personální a mzdové oddělení, Oddělení veřejných zakázek,  
Oddělení biomedicínského inženýrství, Oddělení informačních  
technologií, Správní oddělení, Provozní oddělení, Obchodní  
oddělení, Referát evropských grantů



# 2016

## ROK V ČÍSLECH

**1 369** milionů korun byly výnosy ÚHKT v roce 2016; plán se tak podařilo překročit o **7,6 %**. Meziroční přírůstek poskytnuté péče v bodech činil **4,5 %**. Počet DRG případů lůžkové péče se snížil o **10,3 %**, počet pacientů v ambulantní specializované péči se zvýšil o **4,2 %**. Zlepšený hospodářský výsledek organizace představoval **114** milionů korun. **57,7** milionu korun bylo vynaloženo na pořízení nových přístrojů a technologického vybavení budov včetně projektových prací. **43,5** tisíce korun byl průměrný plat zaměstnanců, což je meziročně o **9,5** procenta více než v roce 2015. **55 %** z celkového počtu zaměstnanců má vysokoškolské vzdělání.

## Stabilita a podpora

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

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

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

**Správní oddělení** primárně zajišťuje kompletní správu a oběh dokumentů v rámci ÚHKT, dále provoz pokladny a podatelny, administrativní podporu provozně-investičního úseku a správu Registru smluv.

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

**Obchodní oddělení** zajišťuje nákup zdravotnického i nezdravotnického materiálu pomocí výběrových řízení na dodávky produktů a služeb, zejména v systému Tendermarket. Současně využívá ekonomický systém Helios Green. Spravuje také skladové hospodářství.

**Oddělení informačních a komunikačních technologií** zajišťuje komplexní správu počítačové a komunikační infrastruktury. Zajišťuje provoz a interoperabilitu informačních systémů v rámci ÚHKT i mimoústavních. Rovněž zajišťuje provoz webu [www.uhkt.cz](http://www.uhkt.cz) a komunikaci s dodavateli.

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





GRANTOVÉ PROJEKTY  
KLINICKÉ STUDIE  
PUBLIKACE

2016

# Grantové projekty

## IGA MZ – Interní grantová agentura MZ ČR

Reg. č.: AZV 15-31540A

Název: **Molekulární detekce chronické myeloidní leukémie pomocí pacient-specifické fúze genu BCR-ABL1: dopad na efektivitu léčby**

Trvání: 2015–2018

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

Spoluřešitel: doc. MUDr. Jan Zuna, Ph.D., 2. LF UK Praha; Mgr. Tomáš Jurček, FN Brno

Reg. č.: AZV 16-31689A

Název: **Protinádorové účinky chelatační léčby u myelodysplastického syndromu a identifikace nových terapeutických biomarkerů**

Trvání: 2016–2019

Řešitel: **Doc. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.**

Spoluřešitel: doc. RNDr. Vladimír Divoký, Ph.D., LF UP Olomouc

Reg. č.: AZV 16-33617A

Název: **Využití high-throughput technologií pro screening cirkulujících plasmatických mikroRNA u myelodysplastického syndromu**

Trvání: 2016–2019

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

Reg. č.: AZV 16-33485A

Název: **Integrativní analýza genomických změn v DNA reparačních systémech u myelodysplastického syndromu a jejich význam v patogenezi**

Trvání: 2016–2019

Řešitel: **RNDr. Hana Votavová, Ph.D.**

Reg. č.: AZV 16-30268A

Název: **Mutovaný nukleofosmin jako potenciální cíl pro imunoterapii akutní myeloidní leukémie**

Trvání: 2016–2019

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

Reg. č.: AZV 16-34405A

Název: **Adoptivní imunoterapie hematologických malignit u seniorů: preklinická a klinická studie**

Trvání: 2016–2019

Řešitel: **MUDr. Petr Lesný**

## GA ČR – Grantová agentura České republiky

Reg. č.: 16-16169S

Název: **Analýza role kináz rodiny PAK v regulaci interakcí hematopoietických buněk s proteiny extracelulární matrice**

Trvání: 2016–2018

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

## TA ČR – Technologická agentura České republiky

Reg. č.: 2016TG03010035

Název: **Úspěšná komercializace hematologických, hematooonkologických a imunoterapeutických produktů**

Trvání: 2016–2019

Řešitel: **MUDr. Petr Lesný**

## Ostatní

### MŠMT – KONTAKT II

Reg. č.: LH15104

Název: **Studium epigenetických faktorů a tumor-supresorových genů regulujících onkogenní signální dráhy na modelech leukemické hematopoézy**

Trvání: 2015–2017

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

### NADAČNÍ FOND AVAST

Reg. č.: SADK16/2016030075

Název: **Spolu až do konce – podpora paliativní péče v nemocnicích**

Trvání: 2016–2017

Řešitel: **MUDr. Michal Kouba**

### MERCK & DOHME, s. r. o.

Reg. č.: Merc & Dohme s.r.o. IIS ID 37651

Název: **Očkování proti HPV u pacientů s rekurentní laryngální papillomatózou – je možné zlepšit kvalitu jejich života?**

Trvání: 2011–2016

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

Spoluřešitel: MUDr. Jitka Vydrová – Medical Healthcom, s. r. o., Hlasové centrum, Praha

## Spolupráce na mimoústavních projektech

### IGA MZ – Interní grantová agentura MZ ČR

Reg. č.: AZV 15-34498A

Název: **Vývoj nových metod buněčné a genové terapie hematologických malignit**

Trvání: 2015–2019

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

Spoluřešitel: **RNDr. Šárka Němečková, DrSc.**

Reg. č.: AZV 15-25809A

Název: **Národní program studia mutací a klonality leukemických buněk u pacientů s akutní myeloidní leukémií**

Trvání: 2015–2018

Řešitel: doc. MUDr. Zdeněk Ráčil, Ph.D., FN Brno

Spoluřešitel: **prof. MUDr. Petr Cetkovský, Ph.D., MBA**

### GA ČR – Grantová agentura České republiky

Reg. č.: GA ČR P205/12/G118

Název: **Nanobiofotonika pro medicínu budoucnosti**

Trvání: 2012–2018

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

Spoluřešitel: **prof. Ing. Jan Dyr, DrSc.**

Reg. č.: GA ČR 15-14200S

Název: **Úloha hepcidinu v regulaci kardiálního a systémového metabolismu železa při srdečním selhání**

Trvání: 2015–2017

Řešitel: RNDr. Jiří Petrák, Ph.D., 1. LF UK Praha

Spoluřešitel: **doc. MUDr. Daniel Vyoral, CSc.**

## Klinické studie

**Protocol CAMN107A2303** Randomizované, otevřené, multicentrické klinické hodnocení fáze III porovnávací přípravku nilotinib proti přípravku imatinib u dospělých pacientů, u kterých byla nově diagnostikována chronická myeloidní leukémie v chronické fázi (CML-CP) s pozitivním Filadelfským chromozomem (ph+). (dr. Klamová, dr. Marková)

**Protocol CAMN107EIC01** Multicentrické otevřené klinické hodnocení nilotinibu fáze IIIb u dospělých pacientů s nově diagnostikovanou CML v chronické fázi pozitivní na Filadelfský chromozom a/nebo BCR-ABL. – Novartis (dr. Klamová)

**Protocol PETHEMA LPA 2005** Remission in dustion with ATRA + Idarubicin. Risk-adapted consolidation with ATRA and Anthracycline-based Chemotherapy (Idarubicin/Mitoxantrone) with Addition of Ara-C for High-risk Patients. Maintenance Therapy with ATRA + Low Dose Chemotherapy (Methotrexate + Mercaptopurine). (dr. Schwarz)

**Protocol PAC325 A** Randomized Controlled Phase 3 Study of Oral Pacritinib versus Best Available Therapy in Patient with Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis. (dr. Schwarz)

**Protocol CINC424A2401** An open-label, multicenter, expanded access study of in C424 for patients with primary myelofibrosis (PMF) or post polycythemia myelofibrosis (PPV MF) or post-essential thrombocythemia myelofibrosis (PET-MF). – Novartis (dr. Schwarz)

**Protocol number 20090160** A Multicenter, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study of Darbepoetin alfa for the Treatment of Anaemic Subjects With Low or in intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS). – Studie Amgen (doc. Čermák)

**EudraCT no: 2011-000440-22** Multicenter trial estimating the persistence of molecular remission in chronic myeloid leukemia after stopping TKI. EUROpe Stop TKI or EURO-SKI. – DSC Services, s. r. o. (dr. Klamová)

**Protocol BUM-5/GVH** Double-blind, randomised, placebo-controlled multicentre phase III clinical study followed by open-label phase on the efficacy and tolerability of budesonide 3 mg effervescent tablet in patients with resistant oral chronic GvHD. (dr. Vitek)

**Protocol AZA-MDS-003** A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind study to compare the efficacy and safety of oral Azacitidine plus best supportive care in subjects with red blood cell transfusion-dependent anemia and thrombocytopenia due to IPSS Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. – Studie Celgene (doc. Čermák)

**Protocol CC-486-AML-001** Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo controlled Study to compare efficacy and safety Oral Azacitidine plus best supportive care versus as Maintenance Therapy in subject with Acute myeloid Leukemia in complete remission. – Studie Celgene (doc. Čermák)

**Protocol MT 103-203** A confirmatory multicenter, single-arm study to assess the efficacy, safety, and tolerability of the BiTE® antibody blinatumomab in adult patients with minimalresidual disease (MRD) of B-precursor acute lymphoblastic leukemia. – Studie Amgen (dr. Šálek)

**Protocol Number 00103311** A Phase 3, Randomized, Open Label Study investigating the Efficacy of the BiTE Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (TOWER Study). (dr. Šálek)

**Protocol PROUD-PV** A randomized, open-label, multicenter, controlled, parallel arm, phase III study assessing the efficacy and safety of AOP 2014 vs. Hydroxyurea in patients with Polycythemia Vera. (dr. Schwarz)

**Protocol Number AV001** A Multicenter Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Bosutinib versus Imatinib in Adult Patients with Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia. (dr. Klamová)

**Protocol SGI-110-04** A Phase 3, Multicenter, Open label, Randomized Study of SGI-110 versus Treatment Choice (TC) in Elderly Adults with Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia (AML) Who Are Ineligible for Intensive Remission Induction Therapy. (doc. Čermák)

**Protocol TRC112121** A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III, multi-centre study of eltrombopag or placebo in combination with azacitidine in subjects with IPSS intermediate-1, intermediate-2 and high risk myelodysplastic syndromes (MDS) SUPPORT: A Study of Eltrombopag in MDS Receiving Azacitidine. (doc. Čermák)

**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, dr. Marková)

**EudraCT no: 2013-003191-12** Randomizovaná studie srovnávající účinnost a bezpečnost rozdílných dávek daunorubicinu a účinnost a bezpečnost jedno versus dvou cyklů indukční chemoterapie u dospělých pacientů s akutní myeloidní leukémií pod 60 let věku. – Studie Universitätsklinikum Dresden a Technischen Universität Dresden (dr. Mertová)

## Publikace v impaktovaných časopisech

1. CROSS, N.C.P.; WHITE, H.E.; ERNST, T.; WELDEN, L.; DIETZ, C.; SAGLIO, G.; MAHON, F.-X.; WONG, C.C.; ZHENG, D.; WONG, S.; WANG, S.-S.; AKIKI, S.; ALBANO, F.; ANDRIKOVICS, H.; ANWAR, J.; BALATZENKO, G.; BENDIT, I.; BEVERIDGE, J.; BOECKX, N.; CERVEIRA, N.; CHENG, S.-M.; COLOMER, D.; CZURDA, S.; DARAIO, F.; DULUCQ, S.; EGGEN, L.; EL HOUSNI, H.; GERRARD, G.; GNIOT, M.; IZZO, B.; JACQUIN, D.; JANSSEN, J.J.W.M.; JEROMIN, S.; JURCEK, T.; KIM, D.-W.; **MACHOVA-POLAKOVA, K.**; MARTINEZ-LOPEZ, J.; MCBEAN, M.; MESANOVIC, S.; MITTERBAUER-HOHENDANNER, G.; MOBTAKER, H.; MOZZICONACCI, M.-J.; PAJIĆ, T.; PALLISGAARD, N.; PANAGIOTIDIS, P.; PRESS, R.D.; QIN, Y.-Z.; RADICH, J.; SACHA, T.; TOULOUMENIDOU, T.; WAITS, P.; WILKINSON, E.; ZADRO, R.; MÜLLER, M.C.; HOCHHAUS, A.; BRANFORD, S.

**Development and evaluation of a secondary reference panel for BCR-ABL1 quantification on the International Scale.**

*Leukemia*. 2016, vol. 30, no. 9, s. 1844-1852. ISSN 0887-6924.

IF: 12.104

2. RAWSTRON, A.C.; FAZI, C.; AGATHANGELIDIS, A.; VILLAMOR, D.; LETESTU, R.; NOMDEDEU, J.; PALACIO, C.; STEHLIKOVA, O.; KREUZER, K.-A.; LIPTROT, S.; O'BRIEN, D.; DE TUTE, R.M.; **MARINOV, I.**; HAUWEL, M.; SPACEK, M.; DOBBER, J.; KATER, A.P.; GAMBELL, P.; SOOSAPILLA, A.; LOZANSKI, G.; BRACHTL, G.; LIN, K.; BOYSEN, J.; HANSON, C.; JORGENSEN, J.L.; STETLER-STEVENSON, M.; YUAN, C.; BROOME, H.E.; RASSENTI, L.; CRAIG, F.; DELGADO, J.; MORENO, C.; BOSCH, F.; EGGLE, A.; DOUBEK, M.; POSPISILOVA, S.; MULLIGAN, S.; WESTERMAN, D.; SANDERS, C.M.; EMERSON, R.; ROBINS, H.S.; KIRSCH, I.; SHANAFELT, T.; PETTITT, A.; KIPPS, T.J.; WIERDA, W.G.; CYMBALISTA, F.; HALLEK, M.; HILLMEN, P.; MONTSERRAT, E.; GHIA, P. **A complementary role of multiparameter flow cytometry and high-throughput sequencing for minimal residual disease detection in chronic lymphocytic leukemia: an European Research Initiative on CLL study.**

*Leukemia*. 2016, vol. 30, no. 4, s. 929-936. ISSN 0887-6924.

IF: 12.104

3. SOVERINI, S.; DE BENEDITTIS, C.; PAPAYANNIDIS, C.; POLAKOVA, K.M.; VENTURI, C.; RUSSO, D.; BRESCIANI, P.; IURLO, A.; MANCINI, M.; VITALE, A.; CHIARETTI, S.; FOA, R.; ABRUZZESE, E.; SORA, F.; KOHLMANN, A.; HAFERLACH, T.; BACCARANI, M.; CAVO, M.; MARTINELLI, G.

**Clinical impact of low-burden BCR-ABL1 mutations detectable by amplicon deep sequencing in Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia patients.**

*Leukemia*. 2016, vol. 30, no. 7, s. 1615-1619. ISSN 0887-6924.

IF: 12.104



4. FUCIKOVA, J.; TRUXOVA, I.; HENSLER, M.; BECHT, E.; KASIKOVA, L.; MOSEROVA, I.; VOSAHLIKOVA, S.; KLOUCKOVA, J.; CHURCH, S.E.; CREMER, I.; KEPP, O.; KROEMER, G.; GALLUZZI, L.; **SALEK, C.**; SPISEK, R.

**Calreticulin exposure by malignant blasts correlates with robust anticancer immunity and improved clinical outcome in AML patients.**

*Blood*. 2016, vol. 128, no. 26, s. 3113-3124. ISSN 0006-4971.

IF: 11.841

5. GREENBERG, P.L.; TUECHLER, H.; SCHANZ, J.; SANZ, G.; GARCIA-MANERO, G.; SOLÉ, F.; BENNETT, J.M.; BOWEN, D.; FENAUX, P.; DREYFUS, F.; KANTARJIAN, H.; KUENDGEN, A.; LEVIS, A.; MALCOVATI, L.; CAZZOLA, M.; **CERMAK, J.**; FONATSCH, C.; LE BEAU, M.M.; SLOVAK, M.L.; KRIEGER, O.; LUEBBERT, M.; MACIEJEWSKI, J.; MAGALHAES, S.M.; MIYAZAKI, Y.; PFEILSTÖCKER, M.; SEKERES, M.; SPERR, W.R.; STAUDER, R.; TAURO, S.; VALENT, P.; VALLESPI, T.; VAN DE LOOSDRECHT, A.A.; GERMING, U.; HAASE, D.

**Cytopenia levels for aiding establishment of the diagnosis of myelodysplastic syndromes.**

*Blood*. 2016, vol. 28, no. 16, s. 2096-2097. ISSN 0006-4971.

IF: 11.841

6. PFEILSTÖCKER, M.; TUECHLER, H.; SANZ, G.; SCHANZ, J.; GARCIA-MANERO, G.; SOLÉ, F.; BENNETT, J.M.; BOWEN, D.; FENAUX, P.; DREYFUS, F.; KANTARJIAN, H.; KUENDGEN, A.; MALCOVATI, L.; CAZZOLA, M.; **CERMAK, J.**; FONATSCH, C.; LE BEAU, M.M.; SLOVAK, M.L.; LEVIS, A.; LUEBBERT, M.; MACIEJEWSKI, J.; MACHHERNDL-SPANDL, S.; MAGALHAES, S.M.; MIYAZAKI, Y.; SEKERES, M.A.; SPERR, W.R.; STAUDER, R.; TAURO, S.; VALENT, P.; VALLESPI, T.; VAN DE LOOSDRECHT, A.A.; GERMING, U.; HAASE, D.; GREENBERG, P.L.

**Time-dependent changes in mortality and transformation risk in MDS.**

*Blood*. 2016, vol. 128, no. 7, s. 902-910. ISSN 0006-4971.

IF: 11.841

7. NETUKA, I.; KVASNIČKA, T.; KVASNIČKA, J.; **HRACHOVINOVÁ, I.**; IVÁK, P.; **MAREČEK, F.**; BÍLKOVÁ, J.; MALÍKOVÁ, I.; JANČOVÁ, M.; MALÝ, J.; SOOD, P.; SUNDARESWARAN, K.S.; CONNORS, J.M.; MEHRA, M.R.

**Evaluation of von Willebrand factor with a fully magnetically levitated centrifugal continuous-flow left ventricular assist device in advanced heart failure.**

*Journal of heart and lung transplantation*. 2016, vol. 35, no. 7, s. 860-867. ISSN 1053-2498.

IF: 7.509

8. ALVAREZ-LARRÁN, A.; PEREIRA, A.; GUGLIELMELLI, P.; HERNÁNDEZ-BOLUDA, J.C.; ARELLANO-RODRIGO, E.; FERRER-MARÍN, F.; SAMAH, A.; GRIESSHAMMER, M.; KERGUELEN, A.; ANDREASSON, B.; BURGALETA, C.; **SCHWARZ, J.**; GARCÍA-GUTIÉRREZ, V.; AYALA, R.; BARBA, P.; GÓMEZ-CASARES, M.T.; PAOLI, C.; DREXLER, B.; ZWEEGMAN, S.; MCMULLIN, M.F.; SAMUELSSON, J.; HARRISON, C.; CERVANTES, F.; VANNUCCHI, A.M.; BESSES, C.

**Antiplatelet therapy versus observation in low-risk essential thrombocythemia with a CALR mutation.**

*Haematologica/The hematology journal*. 2016, vol. 101, no. 8, s. 926-931. ISSN 0390-6078.

IF: 6.671

9. **BRODSKÁ, B.**; **OTEVŘELOVÁ, P.**; **KUŽELOVÁ, K.**

**Correlation of PD-L1 surface expression on leukemia cells with the ratio of PD-L1 mRNA variants and with electrophoretic mobility.**

*Cancer immunology research*. 2016, vol. 4, no. 10, s. 815-819.

ISSN 2326-6066.

IF: 6.665

10. **VOJTECHOVA, Z.**; **SABOL, I.**; **SALAKOVA, M.**; TUREK, L.; GREGA, M.; **SMAHELOVA, J.**; VENCELEK, O.; **LUKESOVA, E.**; KLOZAR, J.; **TACHEZY, R.**

**Analysis of the integration of human papillomaviruses in head and neck tumors in relation to patients' prognosis.**

*International journal of cancer*. 2016, vol. 138, no. 2, s. 386-395. ISSN 0020-7136.

IF: 5.531

11. PAPAGEORGIU, D.N.; KARKOULIA, E.; AMARAL-PSARRIS, A.; **BURDA, P.**; KOLODZIEJ, K.; DEMMERS, J.; BUNGERT, J.; STOPKA, T.; STROUBOULIS, J.

**Distinct and overlapping DNMT1 interactions with multiple transcription factors in erythroid cells: evidence for co-repressor functions.**

*Biochimica et biophysica acta - gene regulatory mechanisms*. 2016, vol. 1859, no. 12, s. 1515-1526. ISSN 1874-9399.

IF: 5.373

**12. BELICKOVA, M.; VESELA, J.; JONASOVA, A.; PEJSOVA, B.; VOTAVOVA, H.; DOSTALOVA MERKEROVA, M.; ZEMANOVA, Z.; BREZINOVA, J.; MIKULENKOVA, D.; LAUERMANNNOVA, M.; VALKA, J.; MICHALOVA, K.; NEUWIRTOVA, R.; CERMAK, J.**

**TP53 mutation variant allele frequency is a potential predictor for clinical outcome of patients with lower-risk myelodysplastic syndromes.**

*Oncotarget* [online]. 2016, vol. 7, no. 24, s. 36266-36279 [cit. 2016-08-18]. ISSN 1949-2553. Dostupný z WWW: <<http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.9200>>. IF: 5.008

**13. SOVERINI, S.; DE BENEDITTIS, C.; MACHOVA POLAKOVA, K.; LINHARTOVA, J.; CASTAGNETTI, F.; GUGLIOTTA, G.; PAPAYANNIDIS, C.; MANCINI, M.; KLAMOVA, H.; SALVUCCI, M.; CRUGNOLA, M.; IURLO, A.; ALBANO, F.; RUSSO, D.; ROSTI, G.; CAVO, M.; BACCARANI, M.; MARTINELLI, G.**

**Next-generation sequencing for sensitive detection of BCR-ABL1 mutations relevant to tyrosine kinase inhibitor choice in imatinib-resistant patients.**

*Oncotarget* [online]. 2016, vol. 7, no. 16, s. 21982-21990 [cit. 2016-03-21]. ISSN 1949-2553. Dostupný z WWW: <<http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.8010>>. IF: 5.008

**14. DIVOKY, V.; SONG, J.; HORVATHOVA, M.; KRALOVA, B.; VOTAVOVA, H.; PRCHAL, J.T.; YOON, D.**

**Delayed hemoglobin switching and perinatal neocytolysis in mice with gain-of-function erythropoietin receptor.**

*Journal of molecular medicine*. 2016, vol. 94, no. 5, s. 597-608. ISSN 0946-2716. IF: 4.855

**15. JELEN, M.M.; CHEN, Z.; KOCJAN, B.J.; HOŠNJAK, L.; BURT, F.J.; CHAN, P.K.; CHOUHY, D.; COMBRINCK, C.E.; ESTRADE, C.; FIANDER, A.; GARLAND, S.M.; GIRI, A.A.; GONZÁLEZ, J.V.; GRÖNING, A.; HILBBITTS, S.; LUK, T.N.; MARINIC, K.; MATSUKURA, T.; NEUMANN, A.; OŠTRBENK, A.; PICCONI, M.A.; SAGADIN, M.; SAHLI, R.; SEEDAT, R.Y.; SEME, K.; SEVERINI, A.; SINCHI, J.L.; ŠMAHELOVÁ, J.; TABRIZI, S.N.; TACHEZY, R.; TOHME FAYBUSH, S.; ULOZA, V.; ULOZIENE, I.; WONG, Y.W.; ŽIDOVEC LEPEJ, S.; BURK, R.D.; POLJAK, M.**

**Global genomic diversity of human papillomavirus type 11 (HPV11) based on 433 isolates and 78 complete genome sequences.**

*Journal of virology*. 2016, vol. 90, no. 11, s. 5503-5513. ISSN 0022-538X. IF: 4.606

**16. TÝCOVÁ, I.; SULKOVÁ, S.D.; ŠTĚPÁNKOVÁ, J.; KREJČÍK, Z.; MERKEROVÁ, M.D.; STRÁNECKÝ, V.; HRUBÁ, P.; GIRMANOVÁ, E.; ČERNOCH, M.; LIPÁR, K.; MARADA, T.; POVÝŠIL, C.; VIKLICKÝ, O.**

**Molecular patterns of diffuse and nodular parathyroid hyperplasia in long-term hemodialysis.**

*American journal of physiology: endocrinology and metabolism*. 2016, vol. 311, no. 4, s. E720-E729. ISSN 0193-1849. IF: 3.825

**17. KASTANKOVA, I.; POLAKOVA, I.; DUSKOVA, M.; SMAHEL, M. Combined cancer immunotherapy against aurora kinase A.**

*Journal of immunotherapy*. 2016, vol. 39, no.4, s. 160-170. ISSN 1524-9557. IF: 3.712

**18. KOENECKE, C.; HEIM, D.; VAN BIEZEN, A.; HEUSER, M.; ALJURF, M.; KYRCZ-KRZEMIEN, S.; VOLIN, L.; DE SOUZA, C.A.; GEDDE-DAHL, T.; SENGELOEV, H.; SCHANZ, U.; KOMARNICKI, M.; ARROYO, C.H.; THOLOULI, E.; GLUCKMAN, E.; ESQUIROL, A.; YAKOUB-AGHA, I.; GÜRMAN, G.; OLAVARRIA, E.; KRÖGER, N.; ROVIRA, M.; KAHL, P.; ALEGRE, A.; NEMET, D.; STAMATOVIĆ, D.; VÍTEK, A.; ET AL.**

**Outcome of patients with chronic myeloid leukemia and a low-risk score: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the era of targeted therapy: a report from the EBMT chronic malignancies working party.**

*Bone marrow transplantation*. 2016, vol. 51, no. 9, s. 1259-1261. ISSN 0268-3369. IF: 3.636

**19. BRODSKÁ, B.; HOLOUBEK, A.; OTEVŘELOVÁ, P.; KUŽELOVÁ, K. Low-dose actinomycin-D induces redistribution of wild-type and mutated nucleophosmin followed by cell death in leukemic cells.**

*Journal of cellular biochemistry*. 2016, vol. 117, no. 6, s. 1319-1329. ISSN 0730-2312. IF: 3.446

**20. HIMMLLOVA, L.; KUBIES, D.; HULEJOVA, H.; BARTOVA, J.; RIEDEL, T.; STIKAROVA, J.; SUTTNAR, J.; PESAKOVA, V.**

**Effect of blood component coatings of endosseal implants on proliferation and synthetic activity of human osteoblasts and cytokine production of peripheral blood mononuclear cells.**

*Mediators of inflammation*. 2016, vol. 2016, no. 1, art. no. 8769347. ISSN 0962-9351. IF: 3.418

**21. SOVERINI, S.; DE BENEDITTIS, C.; CASTAGNETTI F.; GUGLIOTTA, G.; MANCINI, M.; BAVARO, L.; MACHOVA POLAKOVA, K.; LINHARTOVA, J.; IURLO, A.; RUSSO, D.; PANE, F.; SAGLIO, G.; ROSTI, G.; CAVO, M.; BACCARANI, M.; MARTINELLI, G.**

**In chronic myeloid leukemia patients on second-line tyrosine kinase inhibitor therapy, deep sequencing of BCR-ABL1 at the time of warning may allow sensitive detection of emerging drug-resistant mutants.**

*BMC cancer*. 2016, vol. 16, no. [August], art. no. 572. ISSN 1471-2407. IF: 3.265

**22. VOJTECHOVA, Z.; SABOL, I.; SALAKOVA, M.; SMAHELOVA, J.; ZAVADIL, J.; TUREK, L.; GREGA, M.; KLOZAR, J.; PROCHAZKA, B.; TACHEZY, R.**

**Comparison of the miRNA profiles in HPV-positive and HPV-negative tonsillar tumors and a model system of human keratinocyte clones.**

*BMC cancer* [online]. 2016, vol. 16, no. 1, art. no. 382 [cit. 2016-07-18]. ISSN 1471-2407. Dostupný z WWW: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12885-016-2430-y>>.

IF: 3.265

**23. PREUNER, S.; BARNA, A.; FROMMLET, F.; CZURDA, S.; KONSTANTIN, B.; ALIKIAN, M.; MACHOVA POLAKOVA, K.; SACHA, T.; RICHTER, J.; LION, T.; GABRIEL, C.**

**Quantitative analysis of mutant subclones in chronic myeloid leukemia: comparison of different methodological approaches.**

*International journal of molecular sciences* [online]. 2016, vol. 17, no. 5, art. no. E642 [cit. 2016-05-05]. ISSN 1422-0067. Dostupný z WWW: <<http://dx.doi.org/10.3390/ijms17050642>>.

IF: 3.257

**24. BURDA, P.; VARGOVA, J.; CURIK, N.; SALEK, C.; PAPADOPOULOS, G.L.; STROUBOULIS, J.; STOPKA, T.**

**GATA-1 inhibits PU.1 gene via DNA and histone H3K9 methylation of its distal enhancer in erythroleukemia.**

*PLoS one* [online]. 2016, vol. 11, no. 3, art. no. e0152234 [cit. 2016-05-05]. ISSN 1932-6203. Dostupný z WWW: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0152234>>.

IF: 3.057

**25. MESSINA, F.; FINOCCHIO, A.; AKAR, N.; LOUSTRADIS, A.; MICHALO-DIMITRAKIS, E.I.; BRDICKA, R.; JODICE, C.; NOVELLETTO, A.**

**Spatially explicit models to investigate geographic patterns in the distribution of forensic STRs: application to the north-eastern mediterranean.**

*PLoS one*. 2016, vol. 11, no. 11, art. no. e016706. ISSN 1932-6203.

IF: 3.057

**26. POLIVKOVA, V.; ROHON, P.; KLAMOVA, H.; CERNA, O.; DIVOKA, M.; CURIK, N.; ZACH, J.; NOVAK, M.; MARINOV, I.; SOVERINI, S.; FABER, E.; MACHOVA POLAKOVA, K.**

**Interferon-alpha revisited: individualized treatment management eased the selective pressure of tyrosine kinase inhibitors on BCR-ABL1 mutations resulting in a molecular response in high-risk CML patients.**

*PLoS one* [online]. 2016, vol. 11, no. 5, art. no. e0155959 [cit. 2016-08-18]. ISSN 1932-6203. Dostupný z WWW: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0155959>>.

IF: 3.057

**27. CREMERS, E.M.; VAN BIEZEN, A.; DE WREEDE, L.; SCHOLTEN, M.; VITEK, A.; FINKE, J.; PLATZBECKER, U.; BEELEN, D.; SCHWERDTFEGER, R.; VOLIN, L.; HARHALAKIS, N.; BLIJLEVENS, N.; NAGLER, A.; KRÖGER, N.; DE WITTE, T.**

**Prognostic pre-transplant factors in myelodysplastic syndromes primarily treated by high dose allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective study of the MDS subcommittee of the CMWP of the EBMT.**

*Annals of hematology*. 2016, vol. 95, no. 12, s. 1971-1978. ISSN 0939-5555.

IF: 3.022

**28. ŽÁČKOVÁ, M.; MACHÁČKOVÁ-LOPOTOVÁ, T.; ONDRÁČKOVÁ, Z.; KUŽELOVÁ, K.; KLAMOVA, H.; MORAVCOVÁ, J.**

**Simplifying procedure for prediction of resistance risk in CML patients: test of sensitivity to TKI ex vivo.**

*Blood cells, molecules & diseases*. 2016, vol. 58, no. May, s. 67-75. ISSN 1079-9796.

IF: 2.731

**29. SABOL, I.; SMAHELOVA, J.; KLOZAR, J.; MRÁVAK-STIPETIC, M.; GHEIT, T.; TOMMASINO, M.; GRCE, M.; TACHEZY, R.**

**Beta-HPV types in patients with head and neck pathology and in healthy subjects.**

*Journal of clinical virology*. 2016, vol. 82, no. [July], s. 159-165. ISSN 1386-6532.

IF: 2.647

- 30. SVOBODOVA, K.; ZEMANOVA, Z.; LHOTSKA, H.; PODSKALSKA, L.; BELICKOVA, M.; BREZINOVA, J.; SAROVA, I.; IZAKOVA, S.; LIZCOVA, L.; BERKOVA, A.; SISOVA, M.; JONASOVA, A.; CERMAK, J.; MICHALOVA, K.**  
**Copy number neutral loss of heterozygosity (CN-LOH) 17p and homozygous mutations of TP53 gene are associated with complex chromosomal aberrations (CCA) in newly diagnosed myelodysplastic syndromes (MDS).**  
*Leukemia research.* 2016, vol. 42, no. [March], s. 7-14. ISSN 0145-2126. IF: 2.606
- 31. ŠÁROVÁ, I.; BŘEZINOVÁ, J.; ZEMANOVA, Z.; RANSORFOVÁ, Š.; IZÁKOVÁ, S.; SVOBODOVÁ, K.; PAVLIŠTOVÁ, L.; BERKOVÁ, A.; ČERMÁK, J.; JONÁŠOVÁ, A.; ŠIŠKOVÁ, M.; MICHALOVÁ, K.**  
**Molecular cytogenetic analysis of dicentric chromosomes in acute myeloid leukemia.**  
*Leukemia research.* 2016, vol. 43, no. [April], s. 51-57. ISSN 0145-2126. IF: 2.606
- 32. SCHWARZ, J.; OVESNÁ, P.; ČERNÁ, O.; KISSOVÁ, J.; MAALOUFOVÁ-SOUKUPOVÁ, J.; BRYCHTOVÁ, Y.; DOUBEK M.; ČERVÍNEK, L.; CMUNT, E.; DULÍČEK, P.; CAMPR, V.; KŘEN, L.; PENKA, M.**  
**Thrombosis in thrombocytopenic Ph- myeloproliferations is associated with higher platelet count prior to the event: results of analyses of prothrombotic risk factors from a registry of patients treated with anagrelide.**  
*European journal of haematology.* 2016, vol. 96, no. 1, s. 98-106. ISSN 0902-4441. IF: 2.544
- 33. ŠÁLEK, C.; FOLBER, F.; FROŇKOVÁ, E.; PROCHÁZKA, B.; MARINOV, I.; CETKOVSKÝ, P.; MAYER, J.; DOUBEK, M.**  
**Early MRD response as a prognostic factor in adult patients with acute lymphoblastic leukemia.**  
*European journal of haematology.* 2016, vol. 96, no. 3, s. 276-284. ISSN 0902-4441. IF: 2.544
- 34. TOMAN, O.; KABICKOVA, T.; VIT, O.; FISER, R.; MACHOVA POLAKOVA, K.; ZACH, J.; LINHARTOVA, J.; VYORAL, D.; PETRAK, J.**  
**Proteomic analysis of imatinib-resistant CML-T1 cells reveals calcium homeostasis as a potential therapeutic target.**  
*Oncology reports.* 2016, vol. 36, no. 3, s. 1258-1268. ISSN 1021-335X. IF: 2.486
- 35. PETRACKOVA, M.; HANSIKOVA, E.; DUSKOVA, M.; PTACKOVA, P.; KLAMOVA, H.; HUMLOVA, Z.; VONKA, V.**  
**Predictive value of serum cytokine levels in chronic myeloid leukemia patients.**  
*Immunology Letters.* 2016, vol. 179, no. [November], s. 61-67. ISSN 0165-2478. IF: 2.483
- 36. SALÁKOVÁ, M.; KOŠLABOVÁ, E.; VOJTĚCHOVÁ, Z.; TACHEZY, R.; ŠROLLER, V.**  
**The detection of human polyomaviruses MCPyV, HPyV6, and HPyV7 in malignant and non-malignant tonsillar tissues.**  
*Journal of medical virology.* 2016, vol. 88, no. 4, s. 695-702. ISSN 0146-6615. IF: 1.998
- 37. ŠROLLER, V.; HAMŠÍKOVÁ, E.; LUDVÍKOVÁ, V.; MUSIL, J.; NĚMEČKOVÁ, Š.; SALÁKOVÁ, M.**  
**Seroprevalence rates of HPyV6, HPyV7, TSPyV, HPyV9, MWPyV and KIPyV polyomaviruses among the healthy blood donors.**  
*Journal of medical virology.* 2016, vol. 88, no. 7, s. 1254-1261. ISSN 0146-6615. IF: 1.998
- 38. VALKOVA, V.; JIRCIKOVA, J.; TRNKOVA, M.; STEINEROVA, K.; KESLOVA, P.; LANSKA, M.; KORISTEK, Z.; RAIDA, L.; KREJCI, M.; KRUNTORADOVA, K.; DOLEZAL, T.; BENESOVA, K.; CETKOVSKY, P.; TRNENY, M.**  
**The quality of life following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a multicenter retrospective study.**  
*Neoplasma.* 2016, vol. 63, no. 5, s. 743-751. ISSN 0028-2685. IF: 1.961
- 39. NEMEČKOVA, S.; SROLLER, V.; STASTNA MARKOVA, M.**  
**Evolution of human cytomegalovirus-seronegative donor/-seropositive recipient high-risk combination frequency in allogeneic hematopoietic stem cell transplantations at Institute of Hematology and Blood Transfusion during 1995-2014.**  
*Transplant infectious disease.* 2016, vol. 18, no. 2, s. 297-301. ISSN 1398-2273. IF: 1.459

- 40. NEMECKOVA, S.; KRYSSTOFOVA, J.; BABIAROVA, K.; HAINZ, P.; MUSIL, J.; SROLLER, V.; MALY, M.; STASTNA MARKOVA, M.**  
**Reconstitution of cytomegalovirus-specific T-cell response in allogeneic hematopoietic stem cell recipients: the contribution of six frequently recognized, virus-encoded ORFs."**  
*Transplant infectious disease.* 2016, vol. 18, no. 3, s. 381-389. ISSN 1398-2273.  
 IF: 1.459
- 41. RIEDEL, T.; MÁJEK, P.; RIEDELOVÁ-REICHELTOVÁ, Z.; VOROBII, M.; HOUSKA, M.; RODRIGUEZ-EMMENEGGER, C.**  
**Total removal of intact blood plasma proteins deposited on surface-grafted polymer brushes.**  
*Analytical methods.* 2016, vol. 34, no. 8, s. 6415-6419. ISSN 1759-9660.  
 IF: 1.915
- 42. BELICKOVA, M.; DOSTALOVA MERKEROVA, M.; VOTAVOVA, H.; VALKA, J.; VESELA, J.; PEJSOVA, B.; HAJKOVA, H.; KLEMA, J.; CERMAK, J.; JONASOVA, A.**  
 Up-regulation of ribosomal genes is associated with a poor response to azacitidine in myelodysplasia and related neoplasms.  
*International journal of hematology.* 2016, vol. 104, no. 5, s. 566-573. ISSN 0925-5710.  
 IF: 1.846
- 43. LHOTSKA, H.; ZEMANOVA, Z.; CECHOVA, H.; RANSORFOVA, S.; SVOBODOVA, K.; KRAMAR, F.; KREJCIK, Z.; MICHALOVA, K.**  
**Primary and recurrent diffuse astrocytomas: genomic profile comparison reveals acquisition of biologically relevant aberrations.**  
*Molecular cytogenetics* [online]. 2016, vol. 9, no. 1, art. no. 13 [cit. 2016-02-23]. ISSN 1755-8166. Dostupný z WWW: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13039-016-0222-3>>.  
 IF: 1.506
- 44. PAVLISTOVA, L.; IZAKOVA, S.; ZEMANOVA, Z.; BARTUSKOVA, L.; LANGOVA, M.; MALIKOVA, P.; MICHALOVA, K.**  
**Rare congenital chromosomal aberration dic(X;Y)(p22.33;p11.32) in a patient with primary myelofibrosis.**  
*Molecular cytogenetics.* 2016, vol. 9, no. 1, art. no. 67. ISSN 1755-8166.  
 IF: 1.506
- 45. MRÁZEK, F.; ONDERKOVÁ, J.; KÖNIGOVÁ, N.; ŠIFFNEROVÁ, V.; VRANÁ, M.; AMBRŮZOVÁ, Z.; SKOUMALOVÁ, I.; PETŘEK, M.; RAIDA, L**  
**A novel HLA-B allele, HLA-B\*35:279, identified by sequencing-based typing in a Czech patient.**  
*International journal of immunogenetics.* 2016, vol. 43, no. 4, s. 246-248. ISSN 1744-3121.  
 IF: 1.174
- 46. MORTZELL HENRIKSSON, M.; NEWMAN, E.; WITT, V.; DERFLER, K.; LEITNER, G.; ELOOT, S.; DHONDT, A.; DEEREN, D.; ROCK, G.; PTAK, J.; BLAHA, M.; LANSKA, M.; GASOVA, Z.; HRDLICKOVA, R.; RAMLOW, W.; PROPHET, H.; LIUMBRUNO, G.; MORI, E.; GRISKEVICIUS, A.; AUDZIJONIENE, J.; VRIELINK, H.; ROMBOUT, S.; AANDAHL, A.; SIKOLE, A.; TOMAZ, J.; LALIC, K.; MAZIC, S.; STRINEHOLM, V.; BRINK, B.; BERLIN, G.; DYKES, J.; TOSS, F.; AXELSSON, C.G.; STEGMAYR, B.; NILSSON, T.; NORDA, R.; KNUTSON, F.; RAMSAUER, B.; WAHLSTROM, A.**  
**Adverse events in apheresis: an update of the WAA registry data.**  
*Transfusion and apheresis science.* 2016, vol. 54, no. 1, s. 2-15. ISSN 1473-0502.  
 IF: 0.963
- 47. RYBICKOVA, I.; VESELA, V.; FALES, I.; SKALICKA, P.; JIRSOVA, K.**  
 Apoptosis of conjunctival epithelial cells before and after the application of autologous serum eye drops in severe dry eye disease.  
*Biomedical papers.* 2016, roč. 160, č. 2, s. 271-275. ISSN 1213-8118.  
 IF: 0.924
- 48. VONKA, V.; PETRÁČKOVÁ, M.; HUMLOVÁ, Z.; KLAMO VÁ, H.; KUJOVSKÁ-KRČMOVÁ, L.; DUŠKOVÁ, M.; PROCHÁZKA, B.**  
 The relationship of kynurenine and neopterin levels and their association with a selection of other immune markers in chronic myeloid leukaemia patients.  
*Folia biologica.* 2016, roč. 62, č. 6, s. 235-240. ISSN 0015-5500.  
 IF: 0.833
- 49. DIVOKA, M.; PARTSCHOVA, M.; KUCEROVA, J.; MOJZIKOVA, R.; CERMAK, J.; POSPISILOVA, D.; FABRYOVA, V.; PROCHAZKOVA, D.; INDRAK, K.; DIVOKY, V.**  
 Molecular characterization of beta-thalassemia in the Czech and Slovak populations: Mediterranean, Asian and unique mutations.  
*Hemoglobin.* 2016, vol. 40, no. 3, s. 156-162. ISSN 0363-0269  
 IF: 0.747



# ÚSTAV HEMATOLOGIE A KREVŇÍ TRANSFUZE

## PODĚKOVÁNÍ

Děkujeme sponzorům, kteří nám v roce 2016 pomáhali:

+pharma Česká republika, Alexion Pharma Czech, Angelini Pharma Česká republika, ASCO-MED, BAG Health Care GmbH, Lukáš Beznoska, Bristol-Myers Squibb, East Port Praha, Jana Fischerová, Fresenius Kabi, Fresenius Medical Care ČR, Grifols, Intersol, Libuše Ivanová, Alois Koutek, Kristina Kozáková, Vítězslav Lupínek, Romana Lupínková, Mekhdi Makhmudov, Nadační fond Umbilicus, Novartis, Octapharma CZ, Martina Pagáčová, PentaGen, Pfizer, Vít Pícl, Ladislav Rokos, SEQme, Petr Souček, Teva Pharmaceuticals CR, David Vonka





© 2017 Ústav hematologie a krevní transfuze