

INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

Prague, Czech Republic

has been

Accredited

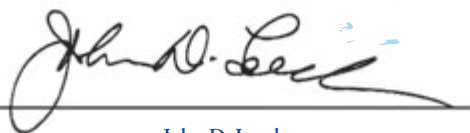
by



JOINT COMMISSION INTERNATIONAL

which has evaluated this hospital and found it to meet the international health care quality standards for patient care and organization management.

Effective 23 June 2007 through 22 June 2010



John D. Leech
Chairman



Karen H. Timmons
Chief Executive Officer

Joint Commission International is a division of
Joint Commission Resources Inc., an affiliate of
The Joint Commission.

Výroční zpráva 2007



ÚSTAV HEMATOLOGIE A KREVNÍ TRANSFUZE

U Nemocnice 1 • 128 20 Praha 2
Telefon: 221 977 111
e-mail: info@uhkt.cz • web: www.uhkt.cz

telefon: 221 977 217 • fax: 224 913 728

Baxter

© 2008 Ústav hematologie a krevní transfuze v Praze
za podpory firmy BAXTER CZECH s. r. o.

Redakce: MUDr. Jana Sajdová, Grafická úprava: Jakub Zoubek

Obrazový materiál: Fotoklub ÚHKT, Archív ÚHKT, MUDr. Jana Sajdová, Jakub Zoubek

Na titulní straně Certifikát udělený Joint Commission International u příležitosti získání mezinárodní akreditace.

OBSAH

Slovo úvodem	1	Odborná činnost nelékařských zdravotnických pracovníků (NLZP)	63
Krátké ohlédnutí za událostmi posledních let	4	Sestry a ostatní NLZP	63
Akreditace JCI	6	Laboranti	64
Organizační schéma	8	Ekonomický úsek	65
Klinický úsek	11	Správa počítačového informačního systému (SPIS) ...	68
Lůžkové oddělení	13	Středisko vědeckých lékařských informací (SVLI)	69
Transplantační jednotka (TJ) a Jednotka intenzivní hematologické péče (JIHeP)	15	Technicko-správní úsek	71
Ambulance	16	Věda a výzkum	72
Centrum pro trombózu a hemostázu (CTH)	17	Výzkumný záměr	72
Laboratoře		Grantové projekty	72
– Laboratoř pro poruchy hemostázy	18	Spolupráce na mimoústavních projektech	75
– Morfologicko-cytochemická laboratoř	20	Klinické studie	79
– Laboratoř PCR diagnostiky leukémií	22	Spolupráce	80
– Laboratoř průtokové cytometrie	24	Ocenění/vyznamenání	82
– Laboratoř diagnostiky anémií	25	Vědecko-pedagogické tituly, vědecké hodnosti, atestace	83
– Laboratoř histologie a elektronové mikroskopie	26	Pedagogická činnost	84
Dokumentační centrum	27	Členství v radách a komisích	86
Transfuziologický úsek	29	Organizace konferencí a školících akcí	88
Oddělení imunohematologie	31	Péče o zaměstnance	89
Transfuzní oddělení	33	Publikační činnost 2007 (vybrané publikace)	90
Aferetické oddělení	35	Seznam zkratk	103
Oddělení buněčné terapie	37		
Výzkumný úsek	39		
Oddělení biochemie	41		
Oddělení buněčné biochemie	44		
Oddělení molekulární genetiky	47		
Oddělení buněčné fyziologie	49		
Oddělení cytogenetiky	52		
Oddělení HLA analýzy	53		
Oddělení experimentální virologie	55		
Referenční laboratoře	60		
Národní referenční laboratoř pro poruchy hemostázy a referenční pracoviště pro některé DNA metodiky	60		
Referenční laboratoř pro imunohematologii	60		
Akreditovaná národní referenční laboratoř pro DNA diagnostiku	61		
Národní referenční laboratoř pro papillomaviry	62		
Koordinační centrum genetických laboratoř	62		



Slovo úvodem



Rok 2007 patřil zcela jednoznačně k neúspěšnějším rokům v 56-ti leté historii Ústavu hematologie a krevní transfuze v Praze. Platí to pro všechny obory činnosti ústavu. Vyvrcholením pak určitě byla úspěšná akreditace ÚHK, udělení certifikátu Joint Commission International (JCI) za kvalitu a bezpečnost poskytované péče a za řízení organizace. V březnu 2007 ÚHK získal také mezinárodní akreditaci European Federation for Immunogenetics pro testování histokompatibility. Příprava k získání certifikátu mezinárodní akreditace byla zahájena na podzim roku 2004. V průběhu období od října 2004 do června 2007 byly vytvořeny podmínky ke splnění 350 mezinárodních akreditačních standardů, které obsahují více než 1.000 hodnocených indikátorů kvality.

Tak jako ostatní části ÚHK prošla také ambulantní část v roce 2007 složitým mezinárodním akreditačním procesem JCI bez zavad. Moderní prostory spolu s profesionálním přístupem všech zaměstnanců ambulance zajišťují pacientům nejvyšší kvalitu péče a bezpečnosti na špičkové, mezinárodně srovnatelné úrovni. Ambulance poskytovala superkonziliární vyšetření pacientů z celé ČR a zajišťovala péči pacientů, kteří prošli lůžkovými částmi ÚHK. Jedná se zejména o nemocné po transplantaci hemopoetických buněk, s akutní leukémií, myelodysplastickým syndromem, myeloproliferativními a lymfoproliferativními chorobami a pacienty s vrozenými i získanými poruchami hemokoagulace. V roce 2007 jsme v moderních prostorách, které byly zrekonstruovány a navýšeny o více než 500 m² v letech 2005–2006, ošetřili 18.633 pacientů. Počet ošetřených pacientů se v posledních deseti letech více než zdvojnásobil díky stále se rozšiřujícím diagnostickým a léčebným možnostem, včasné diagnostice a stoupajícímu počtu hospitalizovaných pacientů, kteří jsou tak dříve předáváni do ambulantní péče. Na navýšení počtu nemocných se podílí i zintenzívnění mezioborové spolupráce i spolupráce s ostatními hematologickými pracovišti a praktickými lékaři.

V průběhu roku 2007 bylo na jednotce intenzivní hematologické péče a transplantační jednotce léčeno 220 pacientů a bylo zde provedeno 67 transplantací. Z tohoto počtu bylo 66 transplantací alogenních a jedna transplantace autologní. 50 alogenních

transplantací bylo od nepříbuzných dárců a 16 transplantací od sourozenců nebo jiných pokrevních příbuzných. 46 transplantací bylo provedeno v myeloablativním režimu, 19 transplantací bylo nemyeloablativních.

Na transfuziologickém úseku probíhají kromě rutinních činností specializované separace kmenových krvetvorných buněk z periferní krve (PBPC) pro alogenní (příbuzenskou a nepříbuzenskou) nebo autologní transplantaci. Tyto buňky se separují po předchozí mobilizaci jak od zdravých dárců, tak i od nemocných s hematologickými onemocněními. PBPC se separují buď v standardním nebo ve velkoobjemovém režimu. Aferetické oddělení zavedlo jako první pracoviště v České republice vysoce účinnou velkoobjemovou separační techniku. Aferetické oddělení připravuje také pro Český registr dárců krvetvorných buněk štěpy PBPC k transplantaci a sleduje bezpečnost mobilizace a separace těchto dárců. U nemocných se provádějí hemaferetické terapeutické výkony jako je výměnná plazmaferéza, deplece leukocytů, erytrocytů a trombocytů a extrakorporální fotochemoterapie (ECP, fotoferéza). ECP se indikuje v léčbě nemocných s potransplantační reakcí štěpu proti hostiteli (GVHD) a u nemocných s lymfomy z T lymfocytů s kožním postižením (Mycosis fungoides/Sezaryho syndrom). Aferetické oddělení zavedlo techniku mimotělní imunoadsorpce, pomocí které lze velmi účinně odstranit protilátky, inhibitory a imunokomplexy z cirkulace nemocných.

Ve výzkumné činnosti se dařilo úspěšně plnit všechny plánované záměry a projekty, výrazných výsledků bylo dosaženo na všech úsecích ústavu. K výzkumné práci jsou používány nejmodernější metody z oblasti biochemické a proteomové analýzy, buněčné a molekulární biologie a nanotechnologií. Z výsledků je tady možné zmínit jen některé. Pro léčbu nádorů vyvolaných lidskými papilomaviry (HPV) a chronické myeloidní leukémie jsou vyvíjeny rekombinantní vakcíny. Při vývoji buněčných vakcín byla dokončena a publikována studie s geneticky modifikovanými buňkami, které jsme předtím transformovali papilomavirem HPV16. Buňky ztratily onkogenní vlastnosti a vyvolaly resistenci k nádorům vyvolaným rodičovskými buňkami. Takto modifikované buňky jsme použili k léčbě myši,



kterým byly předtím podány vysoce agresivní buňky 12B1 (rovněž transformované fúzním genem bcr-abl). V kombinaci s imunoterapií se podařilo zabránit vzniku nemoci a myši můžeme pokládat za vyléčené. Budeme pokračovat v pokusech, jejichž cílem bude optimalizovat kombinaci chemo- a imunoterapie.

Proteomické metody jsou využívány ke studiu krvetvorby. Hlavním cílem je nalézt klíčové bílkoviny, které se podílejí na regulaci množení a zrání krvetvorných buněk. Pomocí dvojrozměrné elektroforézy a hmotnostní spektrometrie jsme v roce 2007 identifikovali několik regulačních bílkovin, které se účastní regulace diferenciací krvetvorných buněk červené řady. Tyto bílkoviny jsou dále zkoumány jako potenciální cíle ovlivňování diferenciací krevních buněk. V projektu v rámci programu *Nanotechnologie pro společnost* Akademie věd ČR, podprogramu *Nanobiologie a nanomedicína* jsme zahájili přípravu biosenzorů s povrchovými plasmony, které by sloužily jako proteinové čipy pro lékařskou diagnostiku, v první fázi pro diagnostiku a monitorování terapie myelodysplastického syndromu. V roce 2007 jsme charakterizovali molekulární defekty fibrinogenu u nových případů dysfibrinogenemie v ČR. Byly nalezeny dvě nové bodové mutace a nově objeveny dvě rodiny s již dříve popsány mutacemi.

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

Subkatedra organizuje postgraduální vzdělávání v nástavbovém oboru hematologie a transfuzní služba a v oboru vyšetřovací metody v klinické hematologii určeném pro jiné odborné pracovníky ve zdravotnictví. Subkatedra se podílí se na vzdělávání v hematologii a transfuzním lékařství v dalších lékařských i nelékařských oborech (zejména vnitřní lékařství, chirurgie, klinická biochemie, molekulární genetika aj.). V ÚHKT se školí 45 doktorandů, o které se stará 24 školitelů. Ústav hematologie a krevní transfuze a jeho jednotlivá oddělení pořádají semináře a kurzy (12 seminářů a kurzů v roce 2007) na kterých přednášejí pracovníci ústavu nebo zvaní hosté. Semináře probíhají v posluchárnách ústavu a jsou veřejně přístupné. Na přednáškové činnosti v rámci IPVZ se podílí mnoho pracovníků ze všech úseků ÚHKT.

ÚHKT je ekonomicky naprosto zdravá organizace. V roce 2006 byl ÚHKT poskytnut příspěvek zřizovatele ve výši 18.003 tis. Kč, v roce 2007 byl příspěvek zřizovatele nulový.

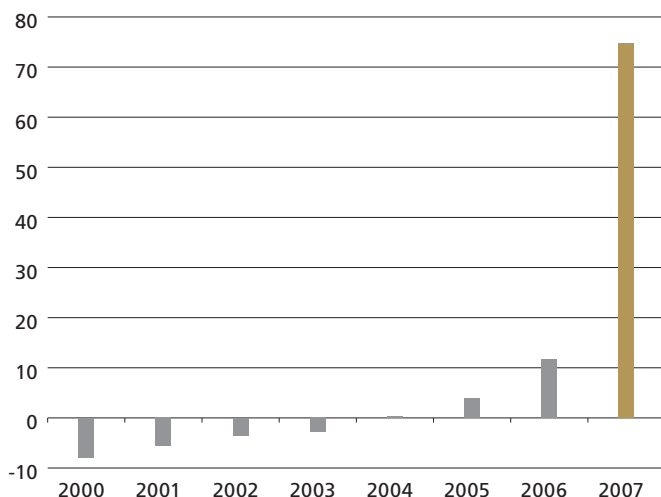
ÚHKT k 31. 12. 2007 disponoval finančními fondy ve výši 49,9 milionu Kč, které zůstatek bankovních účtů v plné výši pokrývá. Celková suma disponibilních pohledávek a finančních prostředků převyšovala

vala evidované závazky o 32,8 %. Stejně jako v roce 2006 ani v roce 2007 nezaznamenal ústav žádné problémy s likviditou. Vlastní zdroje se od roku 2004 pohybují v kladných číslech (viz graf). Znamená to, že dlouhodobý majetek ústavu již není sebeměně zadlužen. Z grafu je patrný bod zvratu v roce 2004 – od té doby vlastní zdroje i dlouhodobý majetek ústavu relativně rychle rostou. V roce 2007 dosáhl objem disponibilních vlastních zdrojů téměř 75 milionů Kč, 45 % těchto prostředků je vázaných v zásobách organizace. Dosažený zisk za rok 2007 před zdaněním činil 50 milionů Kč. V roce 2007 pokračovaly systematické práce na zkvalitnění finanční kontroly a řízení likvidity rozvojem ekonomického informačního systému. Schválený rozpočet byl na 100 % dodržen v oblasti osobních nákladů, v dalších nákladových položkách nedošlo k podstatnému zvýšení přesto, že především první pololetí roku 2007 bylo ve znamení dokončování příprav na akreditační šetření komisařů JCI a jimi vyvolaných nákladů na zvelebování ústavu i odborné konzultace. Díky příznivému vývoji hospodářského výsledku a výraznému zlepšení platební morálky zdravotních pojišťoven nedošlo v průběhu roku ke zhoršení likvidity ÚHKT.

V roce 2007 byl nakoupen a zaveden nový archivační systém s přehledným barevným rozlišením spisů podle povolání zaměstnanců. V souvislosti s tím byly všechny spisy zaměstnanců překontrolovány, jednotným způsobem uspořádány a doplněny o přehledné tabulky. Nově byl zaveden systém periodického hodnocení zaměstnanců a kontroly personálního plánu. V roce 2007 byla úspěšně zavedena plně elektronická inventarizace majetku pomocí čárových kódů. Veškerý majetek i místnosti proto byly nově označeny. Čárové kódy rovněž slouží k evidenci použitých zdravotnických prostředků v zdravotnické dokumentaci pacientů. V roce 2007 bylo zahájeno elektronické předávání dat přes portál pojišťoven na základě dodatku k rámcovým smlouvám s pojišťovnami. Pracovnice oddělení verifikuje data elektronickým podpisem. Přes portál také pravidelně aktualizuje registry pojištěnců a číselníky IČP žadatelů o výkony v klinickém informačním systému.

V roce 2007 bylo také poprvé v historii ÚHKT zavedeno kompletní střediskové účetnictví bez odděleného účetnictví grantů. Granty jsou nyní sledovány jak z hlediska čísla zakázky, tak z hlediska čísla všech zúčastněných středisek. Tato změna významně zkvalitnila střediskové účetnictví a usnadnila rozpočtování i hodnocení středisek.

Rok 2007 by byl nejuspěšnějším rokem v historii ústavu, kdyby v říjnu nedošlo k pozastavení investiční akce přestavby komplexu, která byla připravena a která má navazovat a doplňovat úspěšně provedenou přestavbu ambulance. Z tohoto důvodu je řada klinických, transfuzních i výzkumných provozů více či méně



Disponibilní vlastní zdroje (v milionech Kč)

v provizorním stavu, protože tyto akce byly plánovány jako komplementární. Přestavba komplementu byla zaregistrována v systému ISPROFIN Ministerstvem zdravotnictví ČR v květnu 2007, které ale v říjnu akci pozastavilo a následně zrušilo s odůvodněním, že finanční prostředky budou použity v rámci budoucích potřeb připravované transformace Ústavu hematologie a krevní transfuze a Všeobecné fakultní nemocnice Praha. Stavební povolení na akci bylo prodlouženo s nadějí, že dojde k realizaci. 7. října 2007 byl s okamžitou platností odvolán ředitel ÚHK prof. Pavel Klener a řízením pověřen statutární zástupce ústavu prof. Jan E. Dyr. Důvodem odvolání byly oboustranně veřejně jasně artikulované neshody na způsob a možnosti transformace ÚHK v rámci vyhlášené reformy zdravotnictví.

Období posledních pěti let a působení pana profesora Klenera bylo pro ÚHK, ústav, který spojuje klinická a vědecká pracoviště mimořádně šťastným obdobím. ÚHK představuje integraci vysoce specializované léčebné péče, výzkumu, nadstandardního transfuzního expertního pracoviště a superkonsiliární a vzdělávací činnosti. Toto spojení je velkým přínosem zejména pro způsob myšlení a práce jak pro kliniky, tak pro vědce. Prof. Klener výrazně přispěl k prestiži ústavu, k jeho mimořádně úspěšnému rozvoji a k jeho aspiracím na excelentní, mezinárodně uznávané pracoviště. Osobnost pana profesora v sobě spojuje potřebnou spolehlivost a jistotu, profesionalitu a encyklopedické znalosti internisty se schopností skvěle učit, ale také s touhou po objevování nového, stále učit sám sebe a přitom mít radost z poznávání, to vše zároveň se schopností vzít na sebe odpovědnost, řídit a rozhodovat.

Do konce roku 2007 připravilo vedení ÚHK analýzu přínosů a rizik transformace ÚHK a předalo ji vedení Ministerstva zdravotnictví. Byly popsány akreditační procesy, vize mezinárodního výzkumného centra pro klinickou a laboratorní hematologii, popis hodnot lůžkových oddělení, klinických laboratoří, ambulantních a transfuzních provozů, vědecké a pedagogické činnosti a rizika spojená s transformací u všech těchto oblastí. Průběžně jsou pře-

dávána a analyzována ekonomická data. Pro udržení „hodnoty“ ÚHK je kromě integrálního spojení kliniky, transfúze, laboratoří, výzkumu a pedagogické činnosti důležité pokračovat v rozvíjení oborů, které budou hrát v blízké budoucnosti klíčovou roli v péči „šité na míru“ pro onkohematologické a hematologické pacienty – na ty jsou zaměřena výzkumná oddělení ÚHK: biochemie – proteomika, nanotechnologie, buněčná biochemie – buněčná terapie, buněčná fyziologie – tkáňové kultury, molekulární genetika – genomika, experimentální virologie – genová terapie. Vedení ÚHK navrhlo několik variant zastřešení ÚHK a VFN, které akcentují ekonomické výhody spojení a mohou se vyhnout případným ekonomickým nevýhodám. Všechny zachovávají vysokou hodnotu ÚHK jako celku při otevření možnosti jeho rozšiřování do mezinárodního onkohematologického centra excelence. Zůstala by zachována prestiž ústavu, jeho mezinárodní renomé a jeho účast v mezinárodních projektech, studiích a vědeckých aktivitách.

Pevně věřím, že tato výroční zpráva není poslední výroční zprávou ÚHK. Jak připomněl velvyslanec USA Richard Graber v projevu k pracovníkům ÚHK při předávání akreditačních dokumentů JCI, k získání akreditace jsou potřebné skvělé schopnosti vedení ústavu i vynikající práce, nasazení a loajalita doslova všech zaměstnanců. „V osobním nasazení a zápalu jste příkladem ostatním,“ řekl ke shromážděným zaměstnancům. Já mohu tato slova jenom potvrdit a pracovníkům ÚHK za jejich práci a loajalitu opravdu upřímně poděkovat.

Prof. Ing. Jan Evangelista Dyr, DrSc.

Krátké ohlédnutí za událostmi posledních let

Když mi v roce 2003 bylo nabídnuto místo ředitele ÚHKT, po krátkém váhání jsem vyslovil souhlas, neboť jsem se domníval, že vytvořením personální unie ve vedení 1. interní hematologické kliniky a ÚHKT by se spolupráce obou institucí, která byla tradičně velmi dobrá, mohla ještě prohloubit a přispět k rozvoji oboru. Můj příchod do vedení ÚHKT byl však přijímán pracovníky ústavu s velkými rozpaky, neboť byl chápán jako první krok k připojení ústavu k VFN. To však v žádném případě nebylo mým cílem, jak jsem v následujících letech jednoznačně prokázal. Přiznám se, že jsem v prvních týdnech uvažoval o dílčím propojení transfuzních stanic, neboť mi připadalo zbytečné mít dvě transfuzní oddělení na dvou stranách jedné ulice. Záhy jsem však poznal, že jde v podstatě o neslučitelné provozy, neboť transfuzní úsek ÚHKT je unikátní transfuziologické pracoviště zabývající se nejen rutinními odběry, ale i výzkumnou a expertní činností na vysoké úrovni.

Vytkl jsem si tedy dva cíle. Prohloubit vzájemnou spolupráci nejen s VFN, ale i s 1. lékařskou fakultou a přispět k dalšímu rozvoji ÚHKT.

Po dohodě s vedením 1. lékařské fakulty (1. LF) bylo ustanoveno společné výukové pracoviště (ÚKEH), jehož vytvořením se mohlo 6 pracovníků ÚHKT stát učiteli 1. LF a pregraduální výuka studentů se tak významně obohatila, což bylo studenty velmi oceňováno. Zapojení do pedagogické činnosti umožnilo pro pracovníky ÚHKT naplnit podmínky pro zahájení habilitačního řízení, které mnozí z nich již splňovali po stránce vědecké činnosti. Bylo úspěšně dokončeno habilitační řízení Dr. Cetkovského, Dr. Čermáka, Dr. Stöckbauera, a probíhá řízení Dr. Gašové. Byl zaveden nepovinný předmět *Transfusní lékařství*, jehož první běh úspěšně proběhl v zimním semestru školního roku 2007–2008.

Při spolupráci s 1. interní klinikou VFN jsem vycházel ze skutečnosti, že obě pracoviště jsou povahou svých činností vzájemně komplementární. Jestliže hlavní problematikou řešenou na 1. interní klinice jsou lymfoproliferace a provádění autologních transplantací, ÚHKT řeší hlavně problematiku myeloproliferací a je

jedním z hlavních pracovišť pro alogenní transplantace. Podpořil jsem ustanovení společné transplantační komise, organizaci společných seminářů a navrhl jsem i krátkodobé výměny sekundárních lékařů mezi oběma pracovišti. V rámci širší spolupráce ÚHKT a VFN lze konstatovat, že jsem nezaznamenal žádné problémy v poskytování vzájemných služeb. VFN zajišťovala pro ÚHKT široké spektrum zobrazovacích metod a rutinních biochemických vyšetření, ÚHKT naopak nemocným z VFN nabízel specializované metody jako např. separaci krvetvorných buněk, léčebné aferézy, i některá specializovaná laboratorní vyšetření. Vzájemnou komunikaci usnadňovala nejen počítačová síť, ale i propojení potrubní poštou.

Pokud jde o rozvoj ústavu, který je až dosud organizací přímo řízenou MZ ČR, ukázalo se, že je někdy velmi obtížné realizovat cíle, když se vedení ministerstva velmi rychle mění. Během mého pětiletého období ve funkci ředitele se vystřídal 6 ministrů zdravotnictví! (Fischer, Součková, Kubinyi, Emmerová, Rath, Julínek), z nichž každý měl poněkud odlišnou představu o poslání a funkci svých přímo řízených organizací. Nicméně jsem se snažil svoji vizi o rozvoji ústavu postupně realizovat, zúročit dosavadní vynikající výsledky vědeckého bádání i léčebné péče na ÚHKT (které se zviditelnily vydáváním obsáhlých výročních zpráv) a vybudovat centrum excelence v daném oboru. Úkolů bylo mnoho. Snažil jsem se nejdříve vyřešit spor o správu pozemků. Po delších jednáních vydal Katastrální úřad závazné rozhodnutí a upřesnil, která část pozemku přísluší pod správu ÚHKT. Záhy po tomto rozhodnutí byla část parku patřícího do katastru ÚHKT upravena a zkulturnována. Současně bylo nutno najít náhradní prostory pro centrální laboratoře VFN, umístěné v budově B ÚHKT. Přemístění těchto laboratořů bylo předpokladem k řešení klíčového problému, totiž k vybudování moderních ambulancí ústavu a s nimi souvisejícího komplementu zahrnujícího i tzv. superčisté prostory pro buněčnou terapii. Podařilo se to s podporou tehdejšího vedení MZ. K zahájení přestavby však chyběly finanční prostředky. Po složitých jednáních schválil rozpočtový výbor poslanecké sněmovny Parlamentu české republiky potřebnou částku a tak se mohly naplno zahájit přípravy k přestavbě. Z provozních důvodů nebylo možné budovat nové



ambulance i komplement současně, nýbrž ve dvou etapách, což znamenalo i rozdělení státní finanční podpory na dvě části. Přestavbu ambulančních a jejich moderní zařízení se podařilo dokončit a předat do užívání dne 12. října 2006. Bohužel, vybudování komplementu se i přes připravenost stavební dokumentace již nepodařilo realizovat, neboť státní finanční podpora byla ministrem Rathem pozastavena a ministrem Julínkem odebrána, ačkoliv rozpočtový výbor nově zvoleného parlamentu potřebnou částku pro druhou etapu dostavby schválil. Dalším cílem bylo potvrzení kvality laboratorní i klinické práce v ústavu formou akreditací. Podařilo se úspěšně akreditovat několik laboratoří a během dvou let naplnit i velmi přísná kritéria pro získání prestižní akreditace klinického úseku (akreditace Joint Commission International).

Dbal jsem velmi důsledně na hospodaření ústavu, které bylo po celou dobu mého působení ve funkci vyrovnané a umožňovalo i postupné navyšování mezd pracovníků. Nechci rozebírat podrobněji mnoho dalších záležitostí, které se podařilo průběžně řešit ve prospěch dalšího rozvoje ústavu ke spokojenosti jeho zaměstnanců i pacientů.

Počátkem října 2007 však oznámilo MZ ČR své rozhodnutí připojit ÚHKT k VFN, aniž by zvážilo argumenty, které by mohly takové rozhodnutí zpochybnit. Osobně jsem takové rozhodnutí, které přinášelo mnohá rizika, (narušení funkce ne-li zánik prestižní a dobře fungující instituce) považoval za velmi neracionální krok. Protože jsem nenašel na oficiálních místech žádný prostor pro diskusi ani ochotu zvážit mé názory a argumenty prezentoval jsem své postoje v různých médiích, což bylo interpretováno jako selhání manažera, který není schopen realizovat rozhodnutí svého nadřízeného. Přál bych si, aby mimořádně široká odezva

veřejnosti na má vystoupení vedla ke korekci ukvapeného rozhodnutí a k nalezení takové formy sblížení ÚHKT a VFN, která by pro obě instituce byla přínosem a nepoškodila jejich funkci ani jejich prestiž.

Závěrem musím zdůraznit, že bez spolupráce a podpory mých spolupracovníků by se sotva dařilo úspěšně realizovat sebelepší záměry. Obdivoval jsem soudržnost, ochotu i elán pracovníků všech kategorií, kteří s nadšením a bez ohledu na pracovní dobu plnili své úkoly, jak při přestavbě ambulančních a tak zejména při přípravě akreditace. Všem patří můj upřímný dík. Stejně tak musím obdivovat i jejich soudržnost v aktivitách na podporu zachování ústavu. Při svých četných jiných povinnostech jsem mimořádně oceňoval pomoc svého statutárního zástupce prof. Dyra, který ochotně přebíral řadu mých manažerských povinností.

S přáním mnoha budoucích úspěchů celému ústavu

Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.
ředitel ÚHKT v letech 2003–2007

Akreditace JCI



Dne 14. prosince 2007 předal předseda České společnosti pro kvalitu ve zdravotnictví a zástupce Joint Commission International (JCI) Dr. David Marx za přítomnosti velvyslance USA v Praze pana Richarda Grabera, 1. místopředsedkyně Rady vlády pro výzkum a vývoj Dr. Miroslavy Kopicové, rektora UK v Praze prof. Václava Hampla a dalších osobností vedení Ústavu hematologie a krevní transfúze v Praze akreditační dokumenty. ÚHKT tím získává prestižní mezinárodní akreditační osvědčení, které znamená, že ústav splňuje všechny mezinárodní akreditační standardy kvality JCI v péči o pacienta a jeho bezpečnost a v organizaci a řízení. Tyto standardy jsou často přísnější než stanovuje současná česká legislativa.

JCI je divize Joint Commission Resources, která je již více než 50 let zaměřena na kontinuální zlepšování bezpečnosti a kvality péče o nemocné organizováním vzdělávání, konzultačních služeb a akreditačních procesů. Dnes je největší akreditační organizací ve zdravotnictví v USA a má pobočky v Evropě, na Středním východě a v Asii. Každoročně monitoruje více než 20.000 zdravotnických programů.

ÚHKT je prvním ústavem přímo řízeným Ministerstvem zdravotnictví ČR, který tuto akreditaci získal. Akreditace JCI umožňuje (a často je nutným předpokladem) pro plnohodnotnou mezinárodní účast na léčebných a odborných aktivitách ve prospěch pacientů a rozvoje terapie a diagnózy onkohematologických onemocnění.

Akreditace mimo jiné znamená, že zdravotnické zařízení poskytuje bezpečné, funkční a pohodlné prostředí a vybavení pro pacienty, jejich blízké, personál a návštěvy. Plnění akreditačních podmínek také znamená, že vedení ústavu neustále usiluje zejména o snížení a kontrolu nebezpečí a rizik, prevenci nehod a zranění, zajištění bezpečných podmínek. Veškeré činnosti související se zajištěním bezpečného prostředí jsou standardizovány, mimořádné události jsou hlášeny dle příslušného předpisu, evidovány a řešeny vedoucími pracovníky. Veškerý personál je o prostředí proškolen, je seznámen s možnostmi snižování rizik a se způsobem monitorace a hlášení případných rizikových dějů. Probíhá monitorace důležitých systémů výkonovými kritérii a vyhledávání potřebných zlepšení.



Z hlediska bezpečnosti – stavby, pozemky, vybavení a systémy nesmí představovat pro užívající osoby riziko (dlouhodobé, střednědobé i krátkodobé plánování rekonstrukcí, úprav i oprav veškerých prostor ústavu).

V souladu s požadavky na bezpečnost nemocničního prostředí je uplatňována standardizovaná personální politika, každý pracovník je od nástupu sledován z hlediska odborného rozvoje i zajištění pravidelných edukačních aktivit souvisejících se zajištěním bezpečného prostředí pro pacienty, personál i návštěvníky ústavu.

Zdravotnická dokumentace je jednotná, vedena a ukládána v souladu s příslušnými vnitřními předpisy ústavu tak, aby byla plně zajištěna ochrana citlivých dat pacientů.

Veškeré údaje ve zdravotnické dokumentaci jsou identifikovány osobou, která je učinila (a kontrolovány druhou osobou).

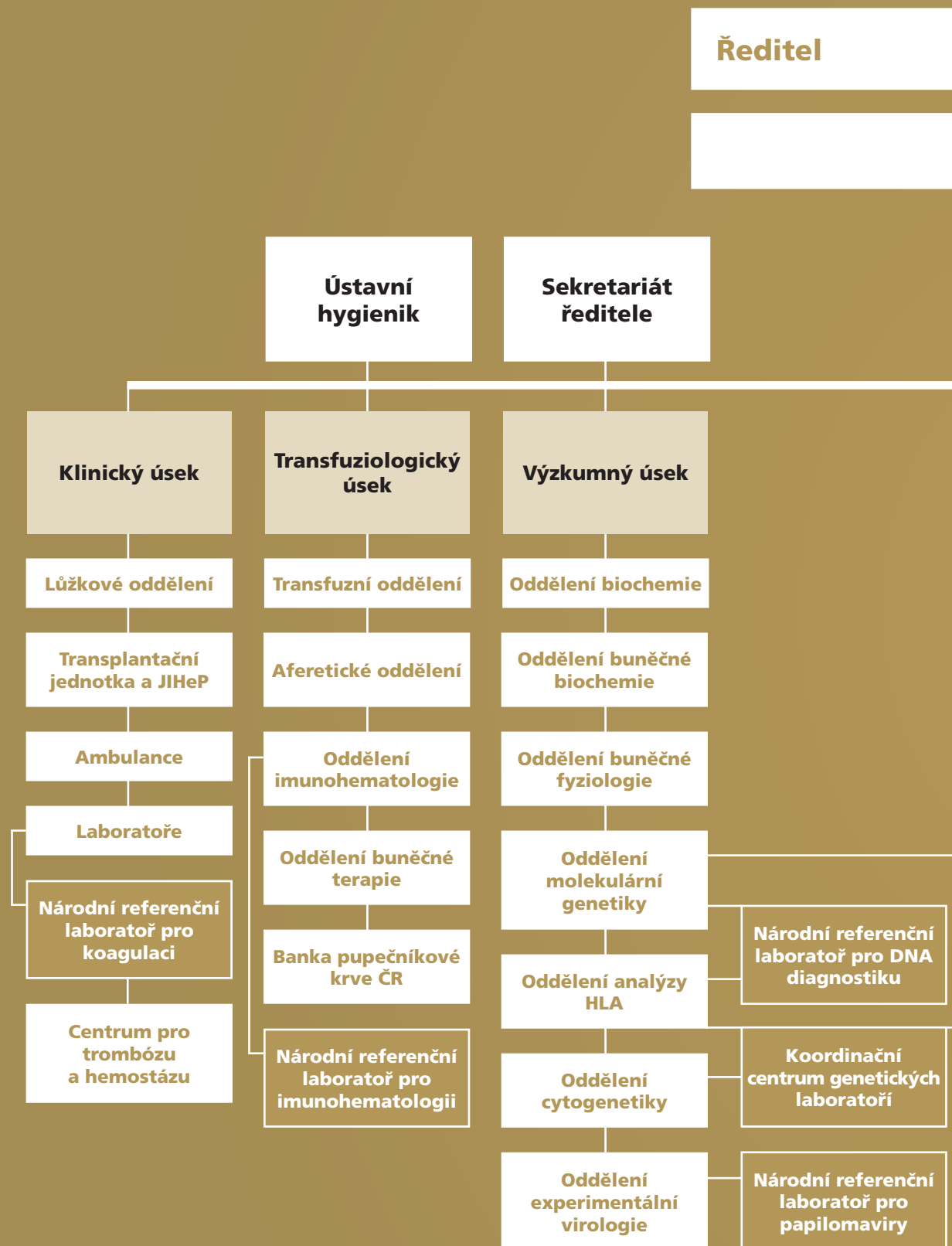
K bezpečnosti pacientů přispívají velmi výrazně i standardizované postupy související s podáváním medikací, ordinované i podané medikace jsou identifikovány zodpovědnou osobou, jsou zaznamenány veškeré odchylky od standardního stavu (nepodané medikace, odmítnuté medikace, pozdní podání apod.) a tyto odchylky musí být vysvětleny.

Významným posunem ke zvýšení bezpečí pacientů je hlášení chyb při podávání medikací, nejen dokonaných, ale i nedokonaných. Každá tato událost je podrobně rozebrána a na základě zjištěných skutečností jsou stanovována opatření k zamezení systémových chyb.

Splnění akreditačních podmínek znamená, že všichni, doslova všichni pracovníci ÚHKT jsou profesionálové na svém místě a perfektně znají, ovládají a vykonávají svoji práci.

Vedení ústavu je připraveno pomoci dalším zdravotnickým zařízením při akreditačních procesech. ■

Organizační schéma



Zástupce ředitele





KLINICKÝ ÚSEK

Přednosta:

Doc. MUDr. Petr Cetkovský, PhD.

Zástupce přednosta:

MUDr. Hana Klamová, CSc.

Počet zaměstnanců: 162

Lékaři: 26

VŠ ostatní: 7

Všeobecné sestry: 73

Laboranti: 25

SŠ ostatní: 6

Ostatní personál: 25



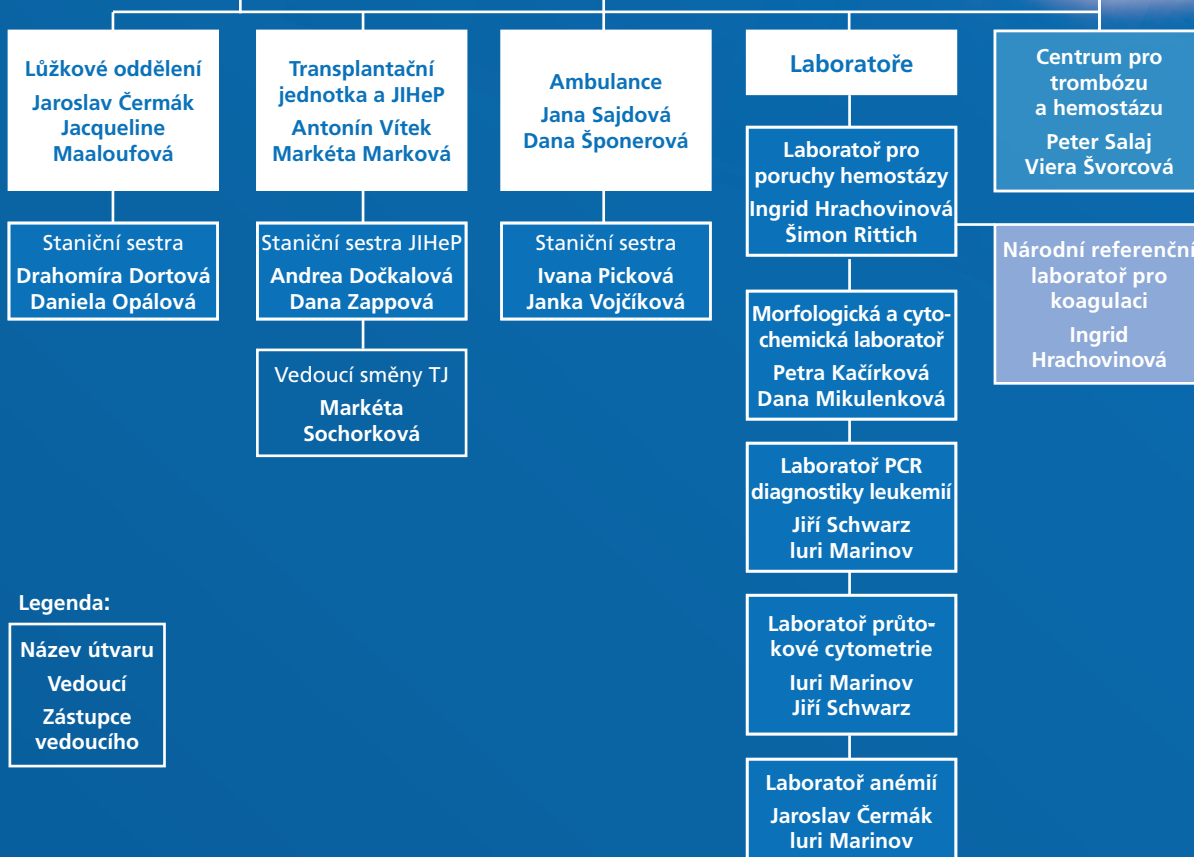
Vrchní sestra
Lucie Vylitová
Simona Brixiová

KLINICKÝ ÚSEK Petr Cetkovský Hana Klamová

Sekretariát
Martina Jiřincová

Dokumentační
centrum
Kateřina
Waldmannová

Sklad léků a SZM
klinického úseku
Libuše Nedomová
Sylva Menšíková



Legenda:

Název útvaru
Vedoucí
Zástupce
vedoucího



Průběh akreditačního šetření v ÚHKT – červen 2007

Klinický úsek tvoří následující spolupracující součásti:

- Transplantační jednotka a jednotka intenzivní hematologické péče
- Lůžkové oddělení
- Ambulantní část
- Centrum pro trombózu a hemostázu
- Hematologické laboratoře

Klinický úsek se zabývá diagnostikou a léčbou závažných onemocnění krvetvorby, zejména akutních a chronických leukémií, myeloproliferativních syndromů a myelodysplastického syndromu, poruchami krevní srážlivosti a krevních destiček, některými typy anémie a dalšími chorobami. Stěžejním programem jsou transplantace kmenových buněk krvetvorby, především od alogenních dárců. Tento program v posledních letech prodělal mohutný rozvoj a v současnosti je ÚHKT centrem s největším počtem těchto komplikovaných výkonů.

O pacienty se stará tým zkušených lékařů a zdravotních sester, klinický psycholog, nutriční terapeutka, biomedicínský technik, fyzioterapeutka, sociální sestra a další profese. Po modernizacích v minulých letech a rekonstrukci ambulantní části splňují lůžkové stanice i ambulance ty nejpřísnější parametry, nutné pro péči o všechny hematologicky nemocné pacienty.

Pracovníci klinického úseku **přispěli k získání prestižní mezinárodní akreditace u Joint Commission International.**

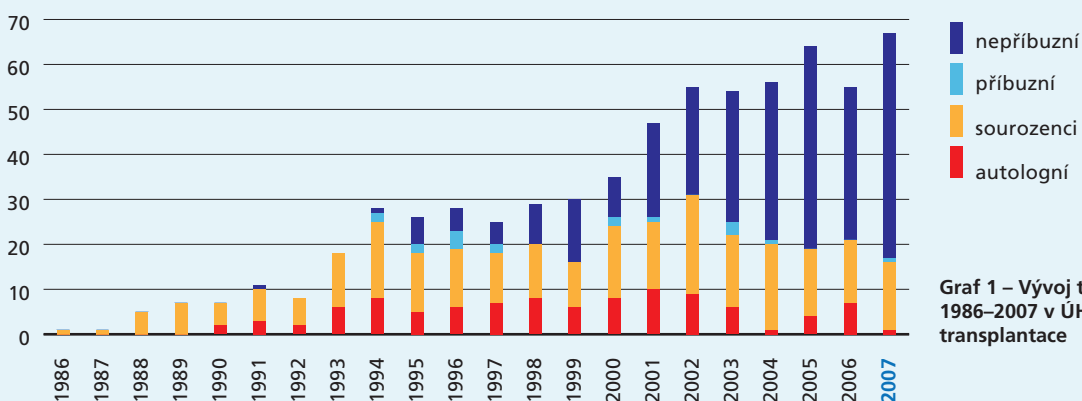
Základní programy klinického úseku

- alogenní transplantace kmenových buněk krvetvorby (jak po klasické přípravě, tak po přípravě s redukovanou intenzitou)

- léčba pacientů s akutními i chronickými leukémiemi, myelodysplastickým syndromem, anémiemi a myeloproliferativními syndromy. Uznáním kvality diagnostické a léčebné péče o nemocné s MDS je i jmenování ÚHKT **Evropským centrem excelence**
- komplexní program diagnostiky a léčby nemocných se získanými i vrozenými krvácivými stavy, trombofilní stavy. V rámci programu péče o nemocné s krvácivými stavy funguje na klinickém úseku **Centrum pro trombózu a hemostázu**, které se kromě rutinní léčebné péče zabývá také stanovením přenašečství a prenatální diagnostikou hemofilii. Součástí úseku je i **Národní referenční laboratoř pro koagulaci a referenční pracoviště pro některé DNA metodiky**
- intenzivní hematologická péče (včetně umělé plicní ventilace a mimotělních eliminačních metod)
- vědecké projekty, účast na grantových projektech a studiích (jsou součástí činnosti všech oddělení Klinického úseku)

Klinický úsek spolupracuje s ostatními úseky a odděleními ÚHKT, stejně jako s hematologickými pracovišti většiny krajských i ostatních nemocnic v České republice. Specializovanou péči též zajišťují konsiliáři z ostatních medicínských oborů. Pracovníci klinického úseku jsou zapojeni v celé řadě klinických studií.

Na klinickém úseku probíhá postgraduální výuka lékařů ve spolupráci s Institutem postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví. V rámci Ústavu klinické a experimentální hematologie, společného pracoviště ÚHKT a 1. LF UK v Praze, je na klinickém úseku zajišťována pregraduální výuka studentů 1. LF UK. ■



Graf 1 – Vývoj transplantací v letech 1986–2007 v ÚHKT, rozdělení podle typu transplantace

LŮŽKOVÉ ODDĚLENÍ

Primář: Doc. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.

Zástupce vedoucího: MUDr. Jacqueline Maaloufová

Staniční sestra: Drahomíra Dortová

Počet zaměstnanců: 36
Lékaři: 7
Všeobecné sestry: 18
Ostatní personál: 11



Lůžkové oddělení provádí diagnostiku a léčbu nemocných s chorobami krve, poskytuje specializovanou a superkonsilijní vyšetření a zaměřuje se na vysoce specializované léčebné postupy. Největší počet léčených představují nemocní s hematologickými chorobami, dále nemocní s vrozenými a získanými poruchami koagulace a dalšími závažnými chorobami (aplastická anémie, těžké formy hemolytických anemií).

V roce 2007 bylo na lůžkovém oddělení ÚHKT léčeno celkem 325 nemocných.

Nemocní jsou léčeni v rámci různých klinických studií. V roce 2007 byla dokončena studie EORTC 06023 – podávání infliximabu nemocným s časnými stádii MDS a studie 06011 podávající decitabin (Dacogen®) mladším nemocným s pokročilými stádii MDS (RAEB > 10 % blastů), v současné době probíhá studie DACO 016 užívající Dacogen v léčbě starších nemocných s pokročilými stádii MDS či AML a bude zahájena studie podávání lonafarnibu nemocným s časnými formami MDS. Nemocní s ALL jsou léčeni v rámci studie LeukemiaNet protokolem G-MALL.

Léčba nově diagnostikovaných onemocnění

- 34 pacientů s **akutní myeloidní leukémií (AML)**:
 - 25 pacientů léčeno intenzivně (19× dosaženo CR – 76 %, 6× úmrtí v indukci, 1× úmrtí v konsolidaci, 1× úmrtí při SCT,

2× rezistentní choroba. 2 pacienti podstoupili alogenní transplantaci hemopoetických buněk od příbuzného dárce a 2 od nepříbuzného dárce)

- 9 pacientů léčeno paliativně a v rámci DACO 016.

- 9 pacientů s **akutní lymfoblastickou leukémií (ALL)**, všichni léčeni intenzivně (7× dosaženo CR – 80 %, 1× úmrtí v indukci, 1× rezistentní choroba, 1× časný relaps, 3 pacienti podstoupili alogenní transplantaci hemopoetických buněk od nepříbuzného dárce). V roce 2007 byla zahájena léčba dle protokolu německé skupiny Prof. Hoelzera (GMALL 07-2003).

Myelodysplastický syndrom (MDS)

V roce 2007 bylo nově diagnostikováno 31 nemocných s MDS (dle FAB klasifikace), resp. 23 nemocných dle WHO klasifikace. Přehled jednotlivých subtypů MDS i léčby je znázorněn v tabulkách 4 a 5. Do studií léčby demetylačními látkami byli zařazeni 4 nemocní s pokročilými stádii choroby, kteří nebyli indikováni k intenzivní léčbě. 7 nemocným v pokročilém stadiu onemocnění (RAEB > 10 % blastů, RAEB-T) byla podáván kombinovaná chemoterapie, kompletní remise bylo dosaženo u 3 z nich (42 %). Transplantováno bylo 6 nemocných (1 nemocná s RCMD, 2 nemocní s RAEB I. a 1 nemocný s CMML bez předchozí chemoterapie, 2 nemocní s RAEB-T v kompletní remisi po předchozí chemoterapii).

Diagnóza	Počet pacientů	% podíl
AML	134	41,0 %
MDS	53	6,5 %
ALL	28	9,0 %
CML	23	7,0 %
MPS	13	4,5 %
NHL	11	3,5 %
Hemofilie a jiné krvácivé choroby	11	3,5 %
Aplastická anémie a PNH	12	4,0 %
Hemolytické anémie	7	2,0 %
ITP	7	2,0 %
CLL	6	1,5 %
MLG	6	1,5 %
TTP	4	1,0 %
Myelom	2	0,5 %
Ostatní	8	2,5 %

Tabulka 1 – Diagnózy nemocných, kteří byli hospitalizováni na lůžkovém oddělení v roce 2007

Subtyp AML-FAB	Počet pacientů
M1	2
M2	9
M3 (APL)	2
M4	9
M5	2
Myelosarkom	1

Tabulka 2

Subtyp ALL	Počet pacientů
c-B ALL	4 (2× Ph+)
Pre-B ALL	1
Pro-B ALL	1
c-T ALL	3

Tabulka 3



Průběh akreditačního šetření v ÚHKT – červen 2007



Pět sdělení o výsledcích léčby bylo prezentováno na prestižních mezinárodních konferencích (EHA, Vídeň – 2 sdělení, světový kongres o MDS – Florencie – 2 sdělení ASH, Atlanta – 1 sdělení).

Pracoviště se podílí na tvorbě Národního registru nemocných s MDS, kam jsou předávány údaje z databáze nemocných léčených v ÚHKT a dále na tvorbě Evropského registru nemocných s MDS v rámci projektu EHA-LeukemiaNet.

Chronická myeloidní leukémie (CML)

V roce 2007 přibýlo do již existujícího souboru nemocných s CML, léčených na klinickém úseku, dalších 30 pacientů s nově diagnostikovaným onemocněním.

- celkem 30 pacientů (16 mužů, 14 žen)
- medián věku 55 let (29–74 let)
- ve stadiu chronické fáze bylo 27 nemocných
- v pokročilejších stadiích onemocnění 3 nemocní

Po úvodní cytoredukcí hydroxyureou nebo leukodeplecí byla u 27 pacientů zahájena léčba imatinibem, jako léčba první linie. Celkem již bylo tímto lékem v ÚHKT léčeno více než 170 nemocných.

6 pacientů bylo léčeno alogenní transplantací krvetvorných buněk. Výrazný pokles počtu alogenních transplantací je podobně jako v datech publikovaných EBMT vysvětlován vysokou účinností léčby tyrozinkinázovými inhibitory.

V souboru více než 160 nemocných, léčených imatinibem v chronické fázi je dosahováno 93 % hematologických remisí, 81 % cytogenetických odpovědí a téměř 70 % kompletních cytogenetických remisí. Dlouhodobé přežívá téměř 90 % léčených pacientů a to s dobrou kvalitou života.

U 20 nemocných byla pro selhání léčby imatinibem nebo jeho intoleranci zahájena terapie inhibitory 2. generace, a to dasatinibem nebo nilotinibem. I zde je dosahováno pozoruhodných výsledků léčby, jak v chronické fázi, tak v pokročilejších stadiích onemocnění.

2 nemocné s onemocněním CML ukončily probíhající těhotenství porodem zdravého dítěte.

V současné době nadále probíhají na našem pracovišti 3 klinické studie nemocných s CML fáze III.

Další dvě klinické studie, randomizující nemocné do léčby inhibitory první nebo druhé generace již v první linii léčby jsou připraveny k zahájení zařazování pacientů, tedy iniciaci.

Úzká a úspěšná je také spolupráce v rámci činnosti organizace Česká leukemická skupina – pro život (CELL).

Velmi intenzivně bylo v průběhu celého roku pracováno na spolupráci a přípravě k začlenění pacientů s CML, léčených imatinibem, do Registru nemocných s CML při European LeukemiaNet (ELN). ■

	FAB		WHO
RA	7	RCMD+RCMDs	6
		5q-	1
RARS	1	RAu	1
RAEB	15	RAEB I.	5
		RAEB II.	10
RAEB-T	3		
CMML	5		

Tabulka 4 – Podíl jednotlivých subtypů MDS

Časná stádia			Pokročilá stádia			
RA, RCMD, RARS, 5q-		RAEB	RAEB-T		CMML	
Sledování + podpůrná léčba	3	Alogenní SCT	2	Alogenní SCT	2	Alogenní SCT
EPO	1	Komb. chemoterapie	5	Litalir	1	Podpůrná léčba
Imunosuprese	3	Demetylační látky	3			Demetylační látky
		Podpůrná léčba	4			
Alogenní transplantace	1	Litalir	1			

Tabulka 5 – Léčba MDS (nemocní jsou rozděleni dle FAB i WHO klasifikace)

TRANSPLANTAČNÍ JEDNOTKA (TJ) A JEDNOTKA INTENZIVNÍ HEMATOLOGICKÉ PÉČE (JIHEP)

Primář: MUDr. Antonín Vítek
Zástupce primáře: MUDr. Markéta Marková, CSc.
Staniční sestra: Mgr. Andrea Dočkalová

Počet zaměstnanců: 42
 Lékaři: 4
 Všeobecné sestry: 28
 Ostatní personál: 10



V průběhu roku 2007 bylo na JIHeP a TJ léčeno 220 pacientů a bylo zde provedeno 67 transplantací. Z tohoto počtu bylo 66 transplantací alogenních a 1 transplantace autologní. 50 alogenních transplantací bylo od nepříbuzných dárců a 16 transplantací od sourozenců či jiných pokrevních příbuzných. 46 transplantací bylo uděláno v myeloablativním režimu, 19 transplantací bylo nemyeloablativních.

Na JIHeP byla, kromě standardní péče, poskytována i péče intenzivní včetně umělé plicní ventilace (UPV), která byla prováděna u 28 pacientů a kontinuálních eliminačních metod (CVVH) u 11 pacientů.

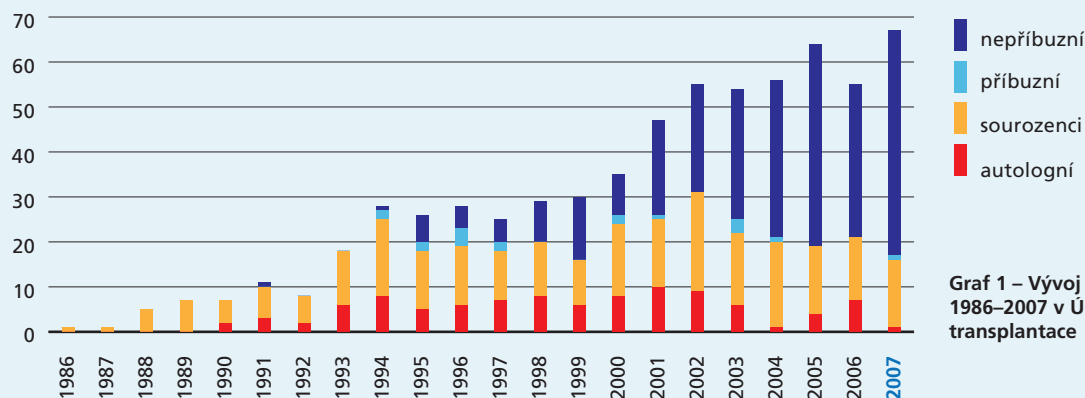
Výsledky:

- **100 denní mortalita:** Do dne +100 po transplantaci zemřelo 12 ze 46 hodnotitelných pacientů. Tři pacienti zemřeli na progresi choroby, 9 pacientů na potransplantační komplikace
- Celkem do konce roku 2007 zemřelo 13 z 67 pacientů, v tomto

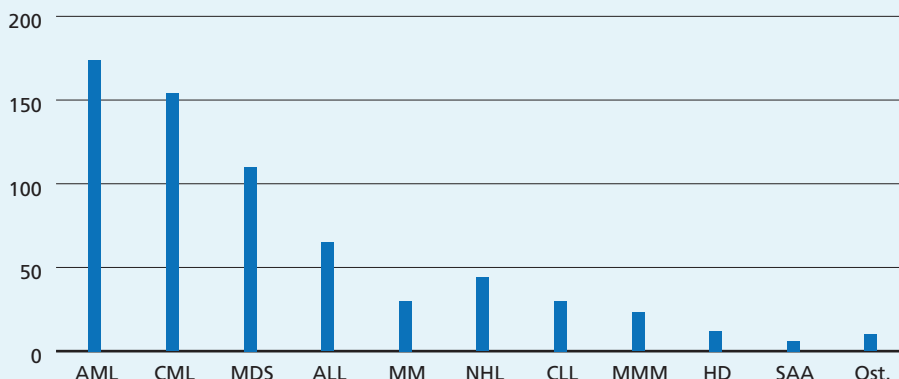
roce transplantovaných. Tři na progresi choroby, 10 na jiné potransplantační komplikace.

- Z 6 pacientů, transplantovaných pro CML žije 6 (100 %)
- Z 22 pacientů, transplantovaných pro AML žije 16, (72 %), 3 pacienti zemřeli na relaps, 3 na potransplantační komplikace.
- Z 8-ti pacientů s ALL žije 7 (87 %), jeden zemřel na potransplantační komplikace.
- Z 11 pacientů, transplantovaných pro MDS žije 9 (82 %), 2 zemřeli na potransplantační komplikace.
- Ze 7 pacientů, transplantovaných pro NHL žije 5 (71 %), 2 zemřeli na potransplantační komplikace.
- Dále žijí 4 ze 4 nemocných s CLL (100 %), 6 ze 7 nemocných s myelofibrózou (86 %), 1/1 s HD. Transplantaci nepřežil jeden pacient s myelomem.

Celkem bylo v ÚHKH do konce roku 2007 provedeno 658 transplantací. Z toho 561 alogenních a 97 autologních, pro následující diagnózy (viz graf 2). ■



Graf 1 – Vývoj transplantací v letech 1986–2007 v ÚHKH, rozdělení podle typu transplantace

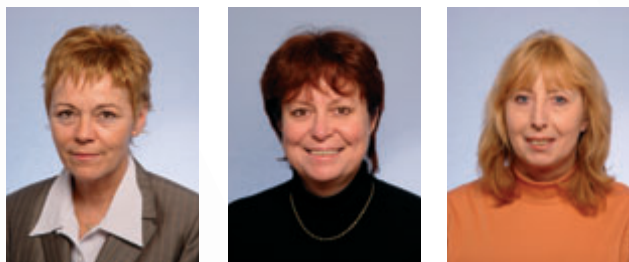


Graf 2 – Zastoupení jednotlivých diagnóz, pro které byla provedena transplantace v letech 1986–2007

AMBULANCE

Primář: MUDr. Jana Sajdová
Zástupce primáře: MUDr. Dana Šponerová
Staniční sestra: Ivana Picková

Počet zaměstnanců: 28
 Lékaři: 4
 Všeobecné sestry: 19
 Ostatní personál: 5



Ambulance poskytuje superkonziliární vyšetření pacientů z celé ČR a dále zajišťuje kontinuitu péče pacientů, kteří prošli lůžkovými částmi ÚHKT. Jedná se zejména o nemocné po transplantaci hemopoetických buněk, s akutní leukémií, myelodysplastickým syndromem, myeloproliferativními a lymfoproliferativními chorobami a pacienty s vrozenými i získanými poruchami hemokoagulace.

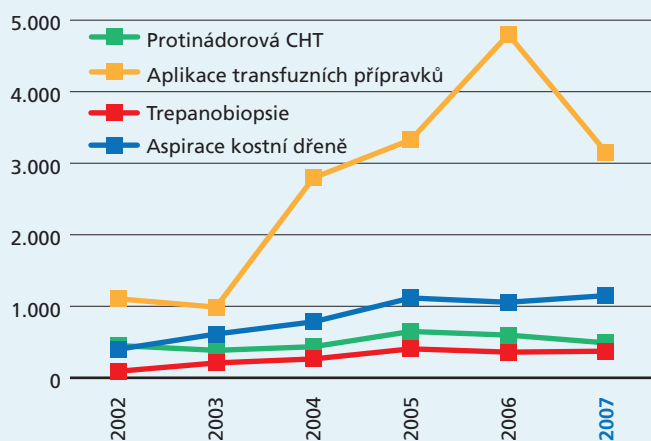
V ambulanci lze bezproblémově ošetřit až 20.000 pacientů ročně. Denní stacionář se 16 lůžky umožňuje podávat pacientům transfuze, infuze, léčebné cytostatické kúry a jiné složité léčebné procedury a na noc se vracet domů. Je zde také šest vyšetřoven a místností pro rehabilitaci, odběry a sál pro provádění výkonů včetně přílehlé místnosti sloužící k dospívání po zákrocích prováděných v analgosedaci. Ve všech prostorách je možnost napojit pacienty na monitorovací techniku, včetně přívodu kyslíku a stlačeného vzduchu. Samozřejmostí jsou bezbariérové vstupy. V ambulanci jsou využity i další moderní technologie, mezi něž patří kamerový systém, elektronický vyvolávací systém pro pacienty, úsporné kartotéky Rotomat.

V roce 2007 jsme v moderních prostorách, které byly zrekonstruovány a navýšeny o více než 500 m² v letech 2005–2006, ošetřili 18.633 pacientů. Počet ošetřených pacientů se v posledních deseti letech více než zdvojnásobil díky stále se rozšiřujícím diagnostickým a léčebným možnostem, včasné diagnostice a stoupaajícímu počtu hospitalizovaných pacientů, kteří jsou tak dříve předáváni do ambulanci péče. Na navýšení počtu nemocných se podílí i zintenzivnění mezioborové spolupráce i spolupráce s ostatními hematologickými pracovišti a praktickými lékaři.

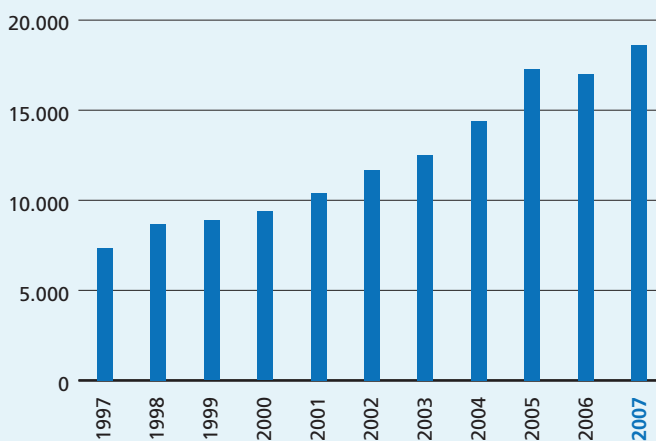
Díky intenzivní péči narůstá i počet provedených diagnostických výkonů, zatímco strmý trend v ambulanci podání chemoterapie a transfuzních přípravků v posledním roce poklesl. Tento fakt však souvisí se spektrem diagnóz, které se v daném roce kumulují na ambulanci nejvíce.

Tak jako ostatní části ÚHKT prošla ambulanci část v roce 2007 složitým mezinárodním akreditačním procesem JCI bez závad. Moderní prostory spolu s profesionálním přístupem všech zaměstnanců ambulance zajišťují pacientům nejvyšší kvalitu péče a bezpečnosti na špičkové, mezinárodně srovnatelné úrovni. ■

Graf 1 – Počet ošetřených pacientů v letech 1997–2007



Graf 2 – Počet ambulantních výkonů a aplikací v letech 2002–2007



	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Aspirace kostní dřeně	400	612	783	1.116	1.056	1.149
Trepanobiopsie	92	208	264	405	359	372
Aplikace transfuzních přípravků	1.104	986	2.796	3.328	4.801	3.157
Protinádorová CHT včetně náročných režimů	451	384	435	648	597	489

Tabulka 1 – Počet ambulantních výkonů a aplikací v letech 2002–2007

Centrum pro trombózu a hemostázu (CTH)

Vedoucí: MUDr. Peter Salaj
Zástupce vedoucího: MUDr. Viera Švorcová

Lékaři celkem: 2
Laboranti: 1



Centrum se zaměřuje na diagnostiku a terapii všech poruch hemostázy. V dispenzarizaci centra jsou nemocní z celé ČR. Důležitou náplní centra je celoživotní komplexní péče o dospělé pacienty s vrozeným deficitem koagulačních faktorů – hemofilie A (více než 160 pacientů), hemofilie B (více než 20 pacientů). Nemocných se specifickým inhibitorem je v našem centru diagnostikováno a sledováno 7. Dispenzarizujeme 250 pacientů s diagnózou Morbus von Willebrand. Současně léčíme a diagnostikujeme méně časté poruchy hemostázy jako dysfibrinogenemie, deficity F V, VII, FX, FXIII, vrozené trombopatie atd.

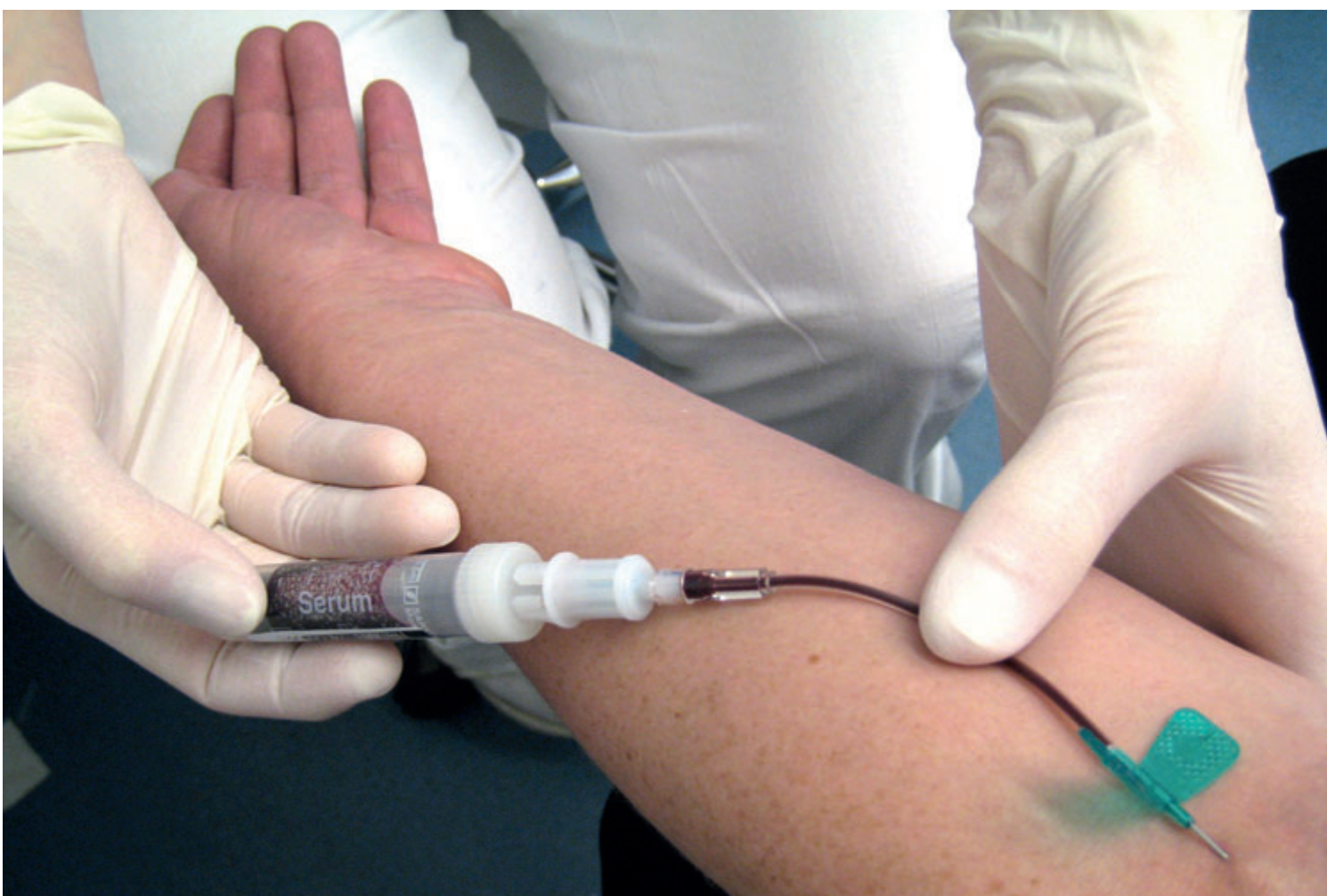
Do CTH ÚHKT je centralizována péče o pacienty se získanými vadami koagulace – inhibitorem FVIII, t.č. dispenzarizujeme 10 nemocných, u všech jsme dosáhli remise onemocnění. Pacientů s TTP je v naší péči kolem 20.

Jako jedno ze dvou pracovišť v České republice zajišťujeme konziliární činnost a substituční terapii k ortopedickým operacím u pacientů s koagulační poruchou. V roce 2007 bylo zrealizováno 6 TEP.

Kromě ortopedických zákroků se realizovalo několik desítek menších chirurgických zákroků, ke kterým bylo nutné pacienty koagulačně připravit.

Rozbíhá se ambulantní rehabilitační program ve spolupráci s rehabilitačním centrem Nemocnice Na Pleši.

CTH je konziliárním telefonickým centrem pro všechny poruchy hemostázy, hlavně u životohrožujících stavů, pro celou ČR. ■



Laboratoř pro poruchy hemostázy

Vedoucí: RNDr. Ingrid Hrachovinová

Zástupce vedoucího: RNDr. Šimon Rittich, PhD.

VŠ celkem: 2

Laboranti: 6



Laboratoř se zabývá diagnostikou a patofyziologií poruch hemostázy. Činnost laboratoře je skloubením rutinní a konziliární práce v diagnostických metodách a vědecko-výzkumné práce podporované granty. Laboratoř úzce spolupracuje s **Centrem pro trombózu a hemostázu**, jehož vedoucím je MUDr. Peter Salaj.

V roce 2007 došlo v koagulační laboratoři k několika personálním změnám. Kolektiv laboratoře opustila Ivana Železná a na její místo nastoupila Alena Radovská, která ji úspěšně nahradila. Do přípravy na kvalifikační zkoušku z hematologie se zapojily dvě laborantky. První polovinu roku se kolektiv laboratoře soustředil na vyplnění všech požadavků certifikace ÚHKT podle JCI a současně se celoročně zvýšily požadavky na počet vyšetření o jednu třetinu. Kolektiv laboratoře se s tím úspěšně vyrovnal. Přispělo k tomu i zakoupení dalšího velkokapacitního automatického koagulometru. V listopadu nastoupil do laboratoře Ing. František Mareček, PhD., který by měl být posilou při zavádění dalších speciálních vyšetřovacích metod a koordinátorem činnosti týkající se nadcházející akreditace laboratoře podle mezinárodních norem vedené ČIA.

Seznam a struktura prováděných vyšetření

Rutinní koagulační vyšetření

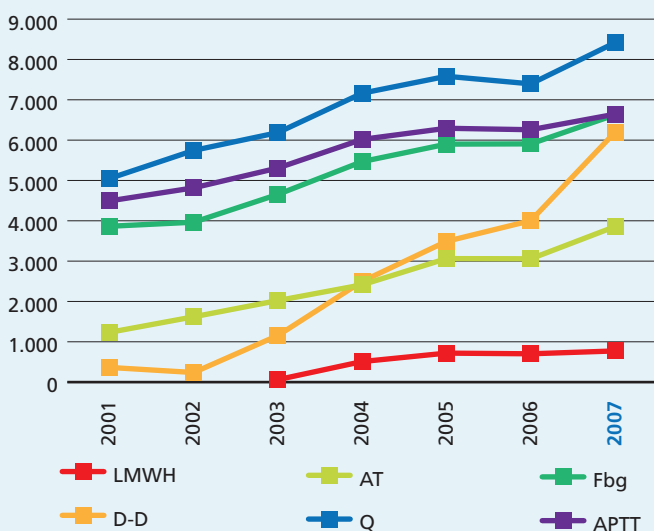
Denní rutinní i specializovaná skriningová vyšetření poruch koagulace byla z více než 25 % prováděna pro pacienty na klinickém oddělení ÚHKT. Laboratoř úzce spolupracovala s lékaři na lůžkovém oddělení ÚHKT při sledování změn koagulace, prevence hyperkoagulačních stavů a při nastavení antikoagulační léčby heparinem u pacientů s hemato-onkologickým onemocněním. Pokračovali jsme ve skríningu trombofilních markerů u hemato-

-onkologických pacientů před léčbou, protože jejich pozitivní přítomnost může nepříznivě ovlivnit prognózu nemocných. Z běžných vyšetření vzrostl význam stanovení D-dimérů pro sledování protrombotického stavu pacienta. Nedílnou součástí je monitorování antikoagulační léčby. V poslední době se zvýšilo použití LMW heparinů a jeho nových podob (pentasacharid Artrixa), tím se zvýšily nároky na variabilitu okamžitě dostupných výsledků vyšetření koncentrace LMWH. Celkový počet všech běžných rutinních vyšetření se oproti loňskému roku zvýšil v průměru o 30 %. To bylo způsobeno intenzivnější činností lékařů v naší nově otevřené ambulanci a větším množstvím pacientů poslaných ke konziliárnímu vyšetření do Centra pro trombózu a hemostázu. Meziroční přehled vybraných parametrů je v grafu 1.

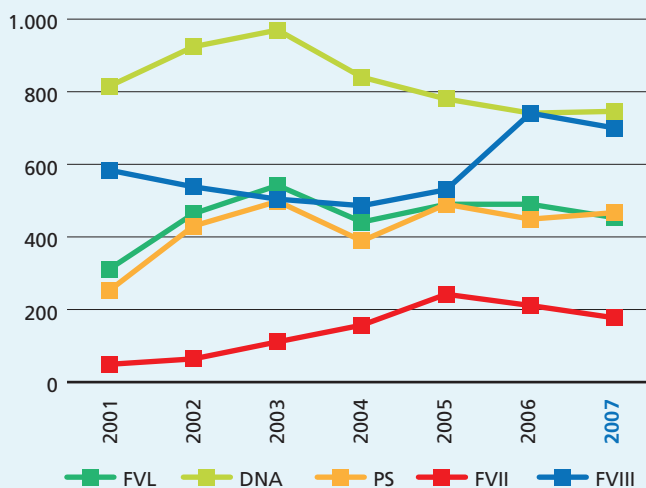
Specializovaná konziliární vyšetření a spolupráce s klinickými pracovišti

V rámci konziliárních vyšetření byla prováděna specializovaná vyšetření pro stanovení diagnózy pacientů s patologickým základním koagulačním skrínem, osobní nebo rodinnou anamnézou poruchy hemostázy (meziroční přehled vybraných parametrů je v grafu 2). Množství většiny speciálních vyšetření mělo stabilní trend. Zvyšoval se počet vyšetření závažných poruch koagulace, jako např. inhibitor FVIII a také počet vyšetření spojených s diferenciální diagnózou hemofilie A a von Willebrandovy choroby nebo získaným inhibitorem FVIII. Pokračovala diagnostika u nemocných s rozvojem trombózy nebo plicní embolie v relativně mladém věku, kde se předpokládá vrozená dispozice. V rámci skríningu trombofilních markerů byla prováděna detekce relativně častých genetických poruch jako jsou Leidenská mutace ve faktoru V a mutace 20210A v protrombinovém genu, ale i méně častých

Graf 1 – Počet vyšetření uvedených metodik v letech 2001–2007. Protrombinový čas (PT), APTT, fibrinogen (Fbg), antitrombin (AT), D-dimery (DD), nízkomolekulární heparin (LMWH).



Graf 2 – Počet vyšetření specializovaných metodik v letech 2001–2007. Isolace DNA (DNA), mutace FV Leiden (FVL), protein S (PS), aktivita faktoru VIII (FVIII), aktivita faktoru VII (FVII).





jako je deficit proteinu C, proteinu S a antitrombinu. Dlouhodobým cílem naší laboratoře je tuto dispozici identifikovat a charakterizovat ji i na molekulární úrovni v rámci genetických rodinných studií. V roce 2007 jsme charakterizovali další mutace nalezené v rodinách s vrozeným deficitem antitrombinu. Metodika skríningu hypo/hyperkoagulace byla doplněna testem na stanovení generace trombinu ve vzorku (TGA). Tato metoda je jedinečná pro sledování účinku substituce velmi drahými *by pasovými* koncentráty jako je rFVIIa (NovoSeven) nebo Feiba. Pokračovali jsme dále v diferenciální diagnostice HUS/TTP stanovením aktivity, antigenu, inhibitoru i protilátek ADAMTS13, které provádíme jako jediná laboratoř v České republice.

Národní registr nemocných s vrozenými poruchami koagulace

Národní registr nemocných s vrozenými poruchami koagulace, který je spravován naším pracovištěm, registruje více než 1.000 nemocných. Důležitou součástí registru je údaj o genetické příčině poruchy hemostázy. U většiny pacientů s hemofilii B a u více než poloviny pacientů s hemofilii A v České republice již byla nalezena mutace v příslušném genu, ale každoročně se rodí nebo jsou diagnostikováni další pacienti. Za loňský rok se podařilo identifikovat kauzální mutaci ve 29 rodinách s hemofilii A, ve 5 rodinách s hemofilii B. Znalost kauzální mutace v hemofilických rodinách byla využita ke stanovení přenašečství a umožnila provedení 26 prenatálních vyšetření v roce 2007. Což představuje 50% nárůst počtu vyšetření.

Výzkumná a vědecká práce

V roce 2007 naše laboratoř pokračovala za podpory grantu IGA výzkum *MYH9 onemocnění*. Tento termín označuje skupinu autosomálně dominantních onemocnění, známých jako May-Hegglinova anomálie, Sebastianův syndrom, Fechtnerův syndrom a Epsteinův syndrom. Zavedli jsme genetickou analýzu, metody imunofluorescenčního stanovení NMMHC-IIA v neutrofilech, detekci fibulinu-1 a také expresní analýzy (microarrays). V uplynulém roce jsme získali dalších 7 vzorků (současně máme celkem 18 pacientů) a dále vzorky krve na imunofluorescenční analýzu od pacientů, které jsme neměli v roce 2006. U všech jsme stanovili přítomnost inkluzí a lokalizaci nesvalového myosinu v neutrofilech. V 8 vzorcích jsme detegovali inkluze, ostatní byly bez inkluzí. Granule myosinu byly patrné jen v některých vzorcích s mutací v genu MYH9. Gen MYH9 má 40 exonů. Detekce mutace sekvenováním je časově i finančně

náročná, proto jsme zavedli v naší laboratoři metodu *HRMA* (High Resolution Melting Analysis), která nám umožní výběr exonů s předpokládanou mutací. Provedli jsme mutační analýzu u 10 získaných vzorků. Ve třech vzorcích jsme nenašli mutaci, u ostatních jsme našli již popsané mutace 1165Arg→Cys a 1841Glu→Lys. Na základě literatury a získaných výsledků (nepřítomnost mutace u některých vzorků, nepřítomnost inkluzí a absence D-varianty fibulinu-1 u části vzorků) jsme přistoupili ke stanovení expresního profilu mRNA periferní krve pomocí *microarrays*, abychom vytypovali další možné geny, které se účastní na fenotypu onemocnění. Stanovili jsme 7 vzorků. Po vyhodnocení jsme vybrali geny (např. F13A1, FGG, PROS1, ALOX12, APOH, COL4A6 a další), které by mohly být vhodné k dalšímu zkoumání.

V rámci diplomové práce Martiny Hladíkové z VŠCHT jsme se zaměřili na upřesnění účinku DDAVP (Desmopressin; 1-deamino-8-d-arginine vasopressin) na hemostázu. DDAVP se používá při léčbě lehké formy hemofilie A a von Willebrandovy choroby už více než 20 let, protože způsobuje v plazmě rychlý nárůst FVIII a von Willebrandova faktoru, jako následek jeho uvolnění z granulí v endoteliálních buňkách. V několika případech bylo popsáno, že může existovat jiný mechanismus působení na hemostázu, nezávislý na vWF. Ve studii jsme využili speciálních testů a kombinace skrínigových metod TGA a TEG s průtokovou cytometrií. Zjistili jsme, že u pacientů, u nichž byl jednoznačně prokázán efekt desmopresinu, docházelo po jeho podání k navýšení nejen koncentrace koagulačního faktoru VIII a von Willebrandova faktoru, ale bylo u nich pozorováno zvýšení koncentrace trombinu a počtu mikropartikulí. Nejvíce jich pocházelo z endoteliálních buněk. Vliv mikropartikulí na generaci trombinu byl patrný zvláště u pacientů, u kterých nedošlo k nárůstu koncentrace koagulačního faktoru VIII a von Willebrandova faktoru, ale koncentrace trombinu ano. Aktuální výsledky MYH9 i DDAVP jsme prezentovali formou plakátového sdělení na 21. kongresu ISTH v Ženevě.

Externí kontrola kvality

Laboratoř se úspěšně zúčastnila mezinárodní kontroly kvality ECAT (stanovení lupus antikoagulans, D-diméry, vW choroba, inhibitor FVIII, trombinový generační čas TGA) a NEQAS (stanovení PT, APTT, Fbg, TT, stanovení nefrakcionovaného i LMW heparinu, D-diméry, PS, PC, AT, APC-R, FII, FV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXI, FXII, vWF:Ag, vWF:RiCo, inhibitor FVIII, TGA, FV Leiden, FII-20210A). ■

Morfologicko-cytochemická laboratoř

Vedoucí lékař: MUDr. Petra Kačírková
Zástupce vedoucího: MUDr. Dana Mikulenková

Lékaři: 2
 Laboranti: 7



Laboratoř je v současné době vybavena analyzátořem Advia 120 (firmy Bayer) a zajiřtuje rutinní vyřetření krevního obrazu, sedimentace erytrocytů, cytologickou analýzu kostní dřene, mozkomíšního moku, pleurální tekutiny, ascitické tekutiny, tekutiny z bronchoalveolární laváže apod. a cytochemické vyřetření. Zajiřtuje tak morfologickou diagnostiku a monitoraci hematologických onemocnění. Laboratoř také provádí superkonziliární vyřetření.

Pracovníci laboratoře zajiřtují postgraduální výuku morfologie v rámci předatestační přípravy lékařů v oboru hematologie a transfúzní lékařství i výuku morfologie pro laboranty.

Laboratoř v letořním roce úspěšně splnila podmínky externí kontroly kvality SEKK a CAP (College of American Pathologist) v měřeni krevního obrazu i mikroskopického hodnocení nátěru periferní krve. Je referenční laboratoř pro mikroskopickou analýzu nátěru periferní krve v rámci SEKK.

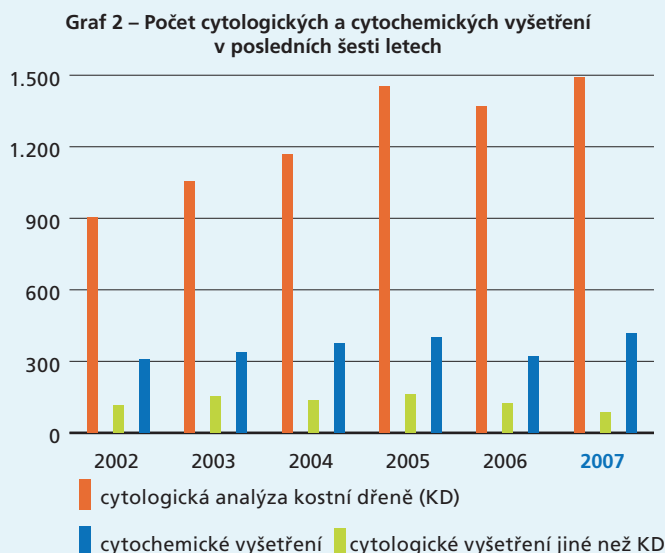
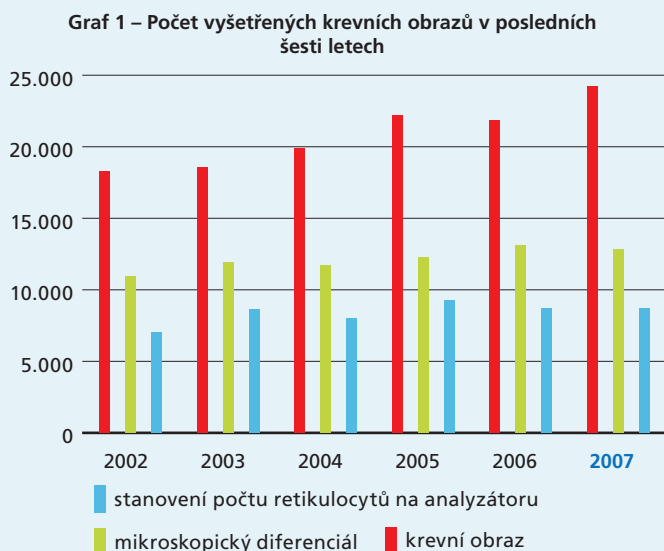
Od roku 2006 se laboratoř spolupodílí na řešení grantu IGA s názvem Familiární trombocytopenie způsobené genetickou poruchou nesvalového myosinu (MYH9).

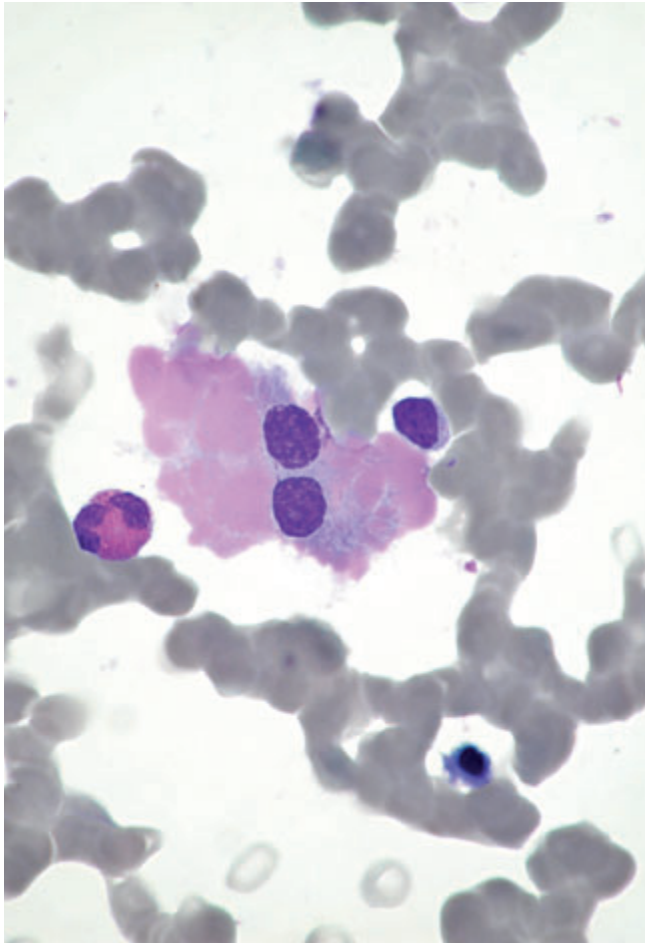
Seznam a struktura prováděných vyřetření

- Komplettní krevní obraz vč. stanovení počtu retikulocytů na analyzátořu
- Stanovení počtu trombocytů v prokainu
- Mikroskopická analýza nátěru periferní krve
- Sedimentace erytrocytů
- Cytologická analýza kostní dřene, mozkomíšního moku, pleurální tekutiny apod.
- Cytochemické vyřetření (průkaz myeloperoxidázy vč. eosinofilní formy, α -nařtyl butyrát esterázy vč. inhibice NaF, α -nařtyl acetat esterázy vč. inhibice NaF, kyselá fosfatázy, tartarát rezistentní kyselá fosfatázy, alkalické fosfatázy, nařtol-ASD chloracetát esterázy, PAS reakce, barvení sudanovou černí B, průkaz železa, barvení toluidinovou modří). ■

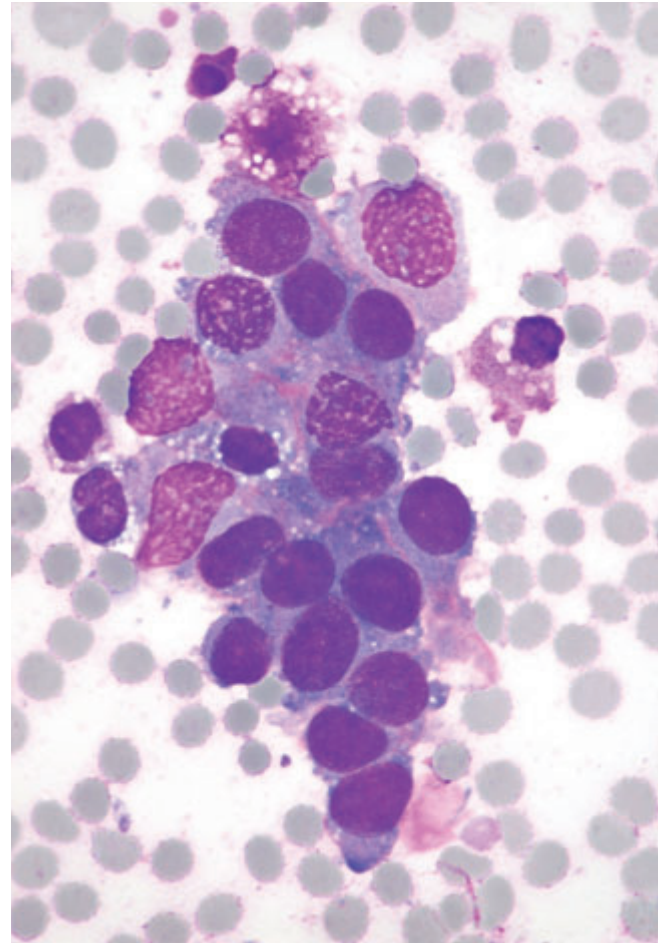
	2002	2003	2004	2005	2006	2007
krevní obraz	18.262	18.567	19.885	22.212	21.819	24.192
mikroskopický diferenciál	10.921	11.893	11.736	12.277	13.126	12.837
stanovení počtu retikulocytů na analyzátořu	6.995	8.638	8.015	9.264	8.687	8.710
cytologická analýza kostní dřene (KD)	902	1.053	1.167	1.452	1.369	1.492
cytologické vyřetření jiné než KD	114	151	136	161	123	88
cytochemické vyřetření	310	337	376	400	321	416
průkaz myeloperoxidázy	250	228	264	248	233	335
průkaz železa	155	155	226	219	187	280

Tabulka 1 – Trend v nejčastěji prováděných vyřetřeních v letech 2002–2007

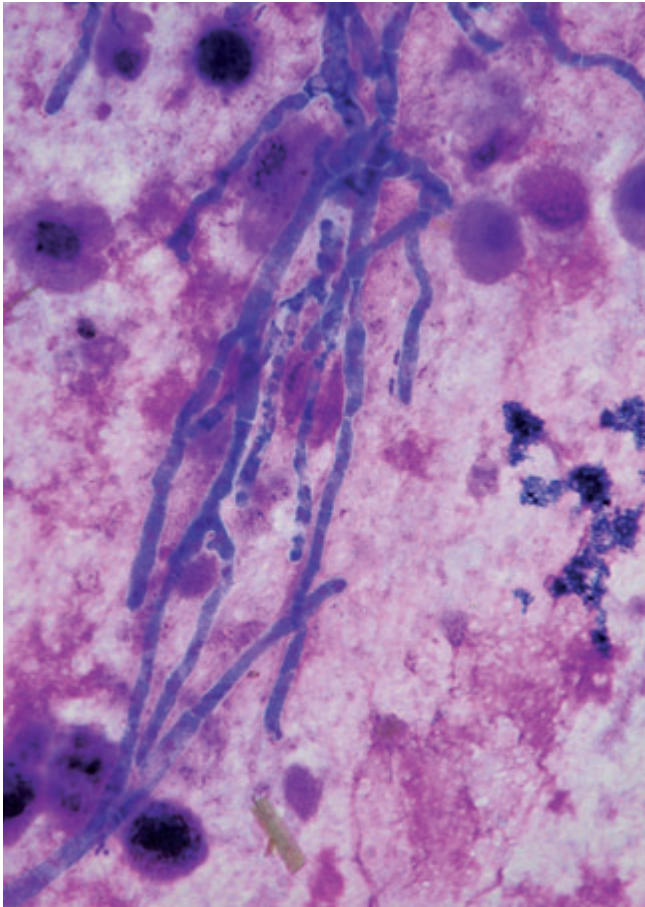




Obr. 1 – Mnohočetný myelom, myelomová buňka, aspirát kostní dřene



Obr. 2 – Karcinom mammy, shluk karcinomových buněk, aspirát kostní dřene



Obr. 3 – Bronchoalveolární laváž, *Aspergillus fumigatus*, cytospinový preparát



Obr. 4 – Laboratoř

Laboratoř PCR diagnostiky leukemií

Vedoucí lékař: MUDr. Jiří Schwarz, CSc.

Lékaři: 1

VŠ ostatní: 2,5

Laboranti: 1,3



Laboratoř provádí rutinní molekulární záchyt některých fúzních genů u akutní myeloidní leukémie (AML), záchyt klonality u lymfoproliferativních onemocnění B i T řady – tj. u chronické lymfatické leukémie (CLL; u té navíc stanovujeme mutační stav IgV_H genů), u akutních lymfoblastických leukemií (ALL), popř. u non-Hodgkinských lymfomů B a T řady. Dále provádíme molekulární sledování minimálního reziduálního onemocnění u AML, ALL i CLL, a stanovení mutací u Ph-myeloproliferativních onemocnění (MPO) – nejčastěji jde o mutaci tyrozinové kinázy $JAK2^{V617F}$. Převaha činnosti laboratoře spočívá v rutinní diagnostice uvedených stavů, většina výkonů je hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Výzkumná činnost je spojená s uvedenými tématy.

Laboratoř pokračovala v provádění již dříve zavedených vyšetření, nově pracuje na rozšíření sortimentu vyšetření, týkajících se myeloproliferativních onemocnění a AML. Během roku 2007 byla zavedena diagnostika mutace genu pro receptor trombopoetinu – $MPL^{W515K/L}$ pomocí LNA modifikovaných sond při RT-PCR v reálném čase. Mutaci lze prokázat v některých případech idiopatické myelofibrózy a zcela vzácně u esenciální trombocytémie). Dalším nově zavedeným vyšetřením je sekvenční stanovení alternativních mutací genu $JAK2$ (jde o odlišné mutace než typická $JAK2^{V617F}$, k jejíž detekci jsme již v létě 2005 zavedli originální metodiku). Alternativní mutace $JAK2$ jsou typické pro syndrom *idiopatické erytrocytózy*, která je však podle nejnovějšího výzkumu spojena s polycytemickým syndromem, který se liší od polycythemia vera v ještě větší akcentaci erytropoetry, ale na rozdíl od ní s minimální stimulací bílé a destičkové řady. Nově bylo též zavedeno sekvenční vyšetření vybraných exonů genu $C-KIT$ (jde o receptor stem-cell faktoru; SCF). Jejich mutace mohou být prognosticky relevantní u pacientů s některými podtypy AML. Vyšetření nám umožňuje vytypovat ty pacienty, kteří navzdory tomu, že mají zjištěnu prognosticky příznivou translokaci týkající se CBF genů (tj. mají fúzní gen $AML1/ETO$ nebo $CBFB/MYH11$), jsou ve vyšším riziku relapsu právě následkem sekundární mutace v genu $C-KIT$. V procesu příprav je funkční vyšetření p53 proteinu (kódovaného genem TP53 na krátkém raménku 17. chromosomu) metodou FASAY u pacientů s CLL, především těch, kteří mají prokázánu deleci jedné alely 17p, anebo 11q, anebo jejich CLL buňky užívají podrodinu IgV_H3-21 .

Rutinní činnost

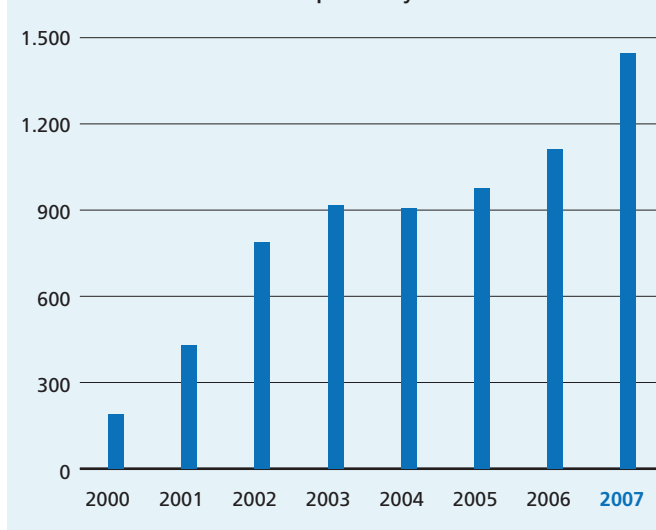
V roce 2007 bylo dodáno na naši laboratoř 1.445 vzorků k molekulárnímu vyšetření z periferní krve nebo z kostní dřeně (v roce 2006 to bylo 1.111 vzorků, jedná se tedy o nárůst o 30 % – viz Graf 1). Jde zatím o nejvyšší počet vzorků vyšetřených za rok v historii naší laboratoře. Dostáváme k vyšetření vzorky pacientů léčených v ÚHKT i na jiných pracovištích (přibližně polovina všech).

Kontinuálně se mění struktura námi prováděných vyšetření – viz Graf 2. Po určitém „boomu“ u nás poněkud upadá zájem o vyšetření pacientů s AML, naopak výrazně narůstá počet vyšetření u pacientů se suspektním MPO.

Vědecko výzkumná činnost

Laboratoř se podílí na výzkumném záměru ÚHKT, dotovaném MZ ČR. Zaměstnanci laboratoře publikovali 2 články v impactovaném časopisech. První z nich se týkal naší vlastní metodiky stanovení mutace $JAK2^{V617F}$ pomocí LNA-modifikovaných sond a RT-PCR v reálném čase (J. Marková *et al.*, Leuk. Lymphoma 2007). V článku bylo hodnoceno 250 pacientů vyšetřených na mutaci. Formou abstraktu pak byla publikována další analýza, při které bylo hodnoceno již 604 pacientů vyšetřených na uvedenou mutaci. Druhý z publikovaných článků byl výzkumně zaměřený, vrátili jsme se k problematice exprese $MDR1$ genu (který kóduje P-glykoprotein). Prokázali jsme, že jeho stanovení pomocí semikvantitativní komparativní RT-PCR (srovnání bylo provedeno pomocí softwaru) je prognosticky významné u pacientů s AML s cytogeneticky středním rizikem. Dochází tak k prognostické stratifikaci pacientů této skupiny (Z. Trnková *et al.*, Neoplasma 2007). Laboratoř se podílela spoluautorstvím na řadě českých i zahraničních sjezdových sdělení v rámci meziústavní české spolupráce (řada abstraktů týkajících se mutačního stavu IgV_H genů a prognózy u CLL – M. Doubek *et al.* aj.), formou přednášek byla publikována např. hodnocení $PML/RAR\alpha$ akutních promyelocytárních leukemií v rámci České republiky, analyzovali jsme i vliv mutace v genu $C-KIT$ na prognózu tzv. CBF-AML. Vedoucí labo-

Graf 1 – Počet zpracovaných vzorků





ratore se podílel na návrhu revize mezinárodních diagnostických kritérií pro MPO. V návrhu tzv. Evropských molekulárních, klinických a patologických kritérií (ECMP) je pro diagnózu polycythemia vera nově uvedeno jako nutné kritérium vyšetření mutace *JAK2* genu (J. J. Michiels *et al.*, *Leuk. Res.* 2007).

Seznam a struktura prováděných vyšetření

• AML, APL („fúzní geny“) – záchyt i reziduální onemocnění* ze dřeně*

Vyšetřované geny: PML/RAR α , AML1/ETO, CBF β /MYH11, FLT3/ITD, C-KIT

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

* *Pozn. 2:* Reziduální onemocnění stanovujeme po dosažení kompletní remise vyšetřením fúzních genů po indukci a každé konsolidaci, dále à 3 měs. v 1. roce, à 6 měs. ve 2. roce, dále à 1 rok. (V kratších intervalech lze vyšetřovat expresi genu *WT1* pouze z periferní krve na Odd. molekulární genetiky ÚHK (Dr. Haškovec, Mgr. Polák)

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

• **Běžně vyšetřované geny:** IgV_H a TcR geny – určení jejich klonality. Ve vývoji FASAY esej na vyšetření funkce p53. V případech záchytu klonální přestavby IgV_H genu zjišťujeme jeho mutační stav – má smysl pouze u CLL a mantle-cell lymfomu.

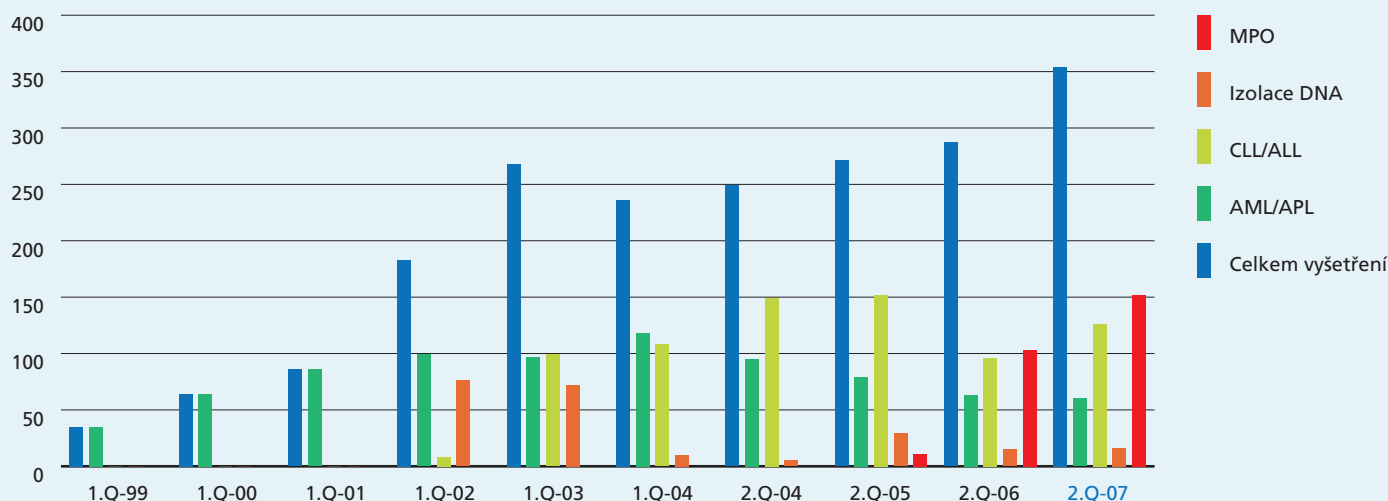
* *Pozn.:* Vyšetření reziduálního onemocnění má smysl jen u pacientů s docílením kompletní nebo velmi dobré parciální remise, dále u transplantovaných pacientů. Provádíme jej pomocí RT-PCR v reálném čase a primerů specifických pro pacienta (resp. pro jednu nebo více z jeho klonálně přestavěných alel).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

• Myeloproliferace – záchyt i reziduální onemocnění z periferní krve

• Běžně vyšetřované geny: JAK2^{V617F}

Po domluvě s vedoucím laboratoře lze vyšetřit alternativní mutace genu *JAK2* v exonu 12, a také mutace *MPL*^{W515K/L}. Ve vývoji je i vyšetření mutací genu Epo-receptoru a von Hippel-Lindau (*VHL*) genu. ■

Graf 2 – Počty vzorků



Laboratoř průtokové cytometrie

Vedoucí lékař: MUDr. Iuri Marinov, CSc.
Zástupce vedoucího: RNDr. Eva Škobisová, PhD.

Lékaři: 1
 VŠ ostatní: 1
 Laboranti: 4



Laboratoř průtokové cytometrie je specializovaná laboratoř s diagnostickou, výzkumnou a výukovou činností zaměřenou na hematologické malignity (akutní a chronické leukémie, lymfoproliferace, myelodysplastické a myeloproliferativní syndromy), vrozené a získané poruchy trombocytů a erytrocytů.

Laboratoř je v současné době vybavena dvěma špičkovými přístroji:

- průtokový cytometr FACS Calibur (2 lasery/4 fluorescence)
- průtokový cytometr FACS Canto (2 lasery/6 fluorescence)

Metodické, metodologické podklady a připravenost

Laboratorní postupy: zpracování materiálu, výběr reagentů jednotlivě a v kombinacích (diagnostické panely), 4 a 5 barevná flow cytometrická analýza a interpretace výsledků jsou zavedené v souladu s pokyny a doporučením evropského konsensu pro imunofenotypizaci krevních malignit v rámci European Leukemia Net (Workpackage 10- diagnostická platforma).

Seznam, struktura a počty prováděných vyšetření

- Imunologická diagnostika, diferenciální diagnostika, klasifikace a prognostická stratifikace akutních leukemií, imunoproliferativních onemocnění, myelodysplastických a myeloproliferativních syndromů
- Flow-cytometrická analýza DNA cyklu a DNA ploidie buněčných populací
- Follow-up a detekce minimální residuální nemoci (MRN) u akutní lymfoblastické leukemie z B-řady, T-řady, akutní myeloidní leukemie, lymfoproliferací (LPD/NHL) a chronické lymfatické leukemie (B-CLL)
- Detekce a kvantifikace periferních progenitorových buněk
- Stanovení lymfoidních subpopulací v periferní krvi
- Diagnostika paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH) a PNH stavů
- Detekce a kvantifikace retikulovaných („nezralých“, RNA obsa-

hujících) destiček – diferenciální diagnostika megakaryocytární/amegakaryocytární trombocytopenie

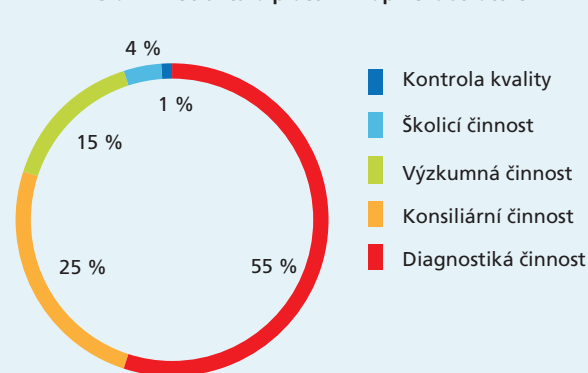
- Detekce a kvantifikace na destičkách vázaných imunoglobulinů – diferenciální diagnostika imunitní/neimunitní trombocytopenie
- Screening a diagnostika vrozených defektů trombocytární funkce: Glanzmanova trombocytopenie (gpIIb/IIIa), Bernard Soulierův syndrom (gpIb).
- Monitoring terapie antagonisty ADP receptoru (clopidogrel)

Laboratoř průtokové cytometrie se aktivně podílí na řešení řady ústavních grantových projektů a výzkumného záměru.

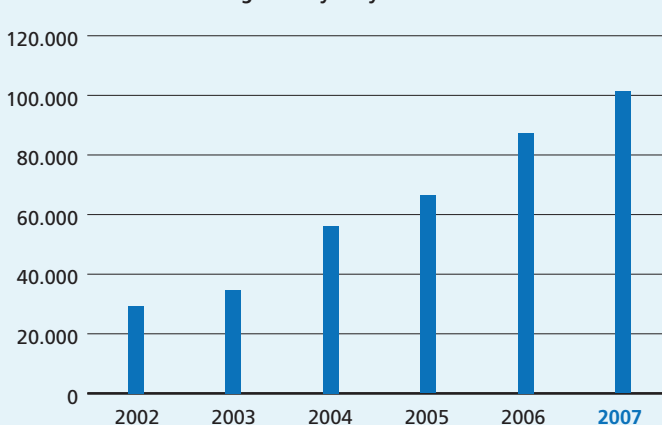
Pracovníci laboratoře pravidelně provádějí postgraduální, předatestační přednášky a odborné kurzy pro hematology a širokou lékařskou veřejnost.

Laboratoř průtokové cytometrie se pravidelně úspěšně zúčastňuje cyklu kontroly kvality pro země střední Evropy – CEQUAL. ■

Graf 1 – Struktura pracovní náplně laboratoře



Graf 2 – Četnost diagnostických vyšetření v letech 2002–2007



AML	350
ALL	80
CML	250
MDS	370
LPD/NHL	470
PNH	117
Screening	394
PBPC	680
Imunodeficity	290
Trombocytopenie	220
Trombocytopenie	100

Tabulka 1 – Struktura prováděných vyšetření

Laboratoř diagnostiky anémií

Vedoucí lékař: MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.

Lékaři: 1
Laboranti: 5



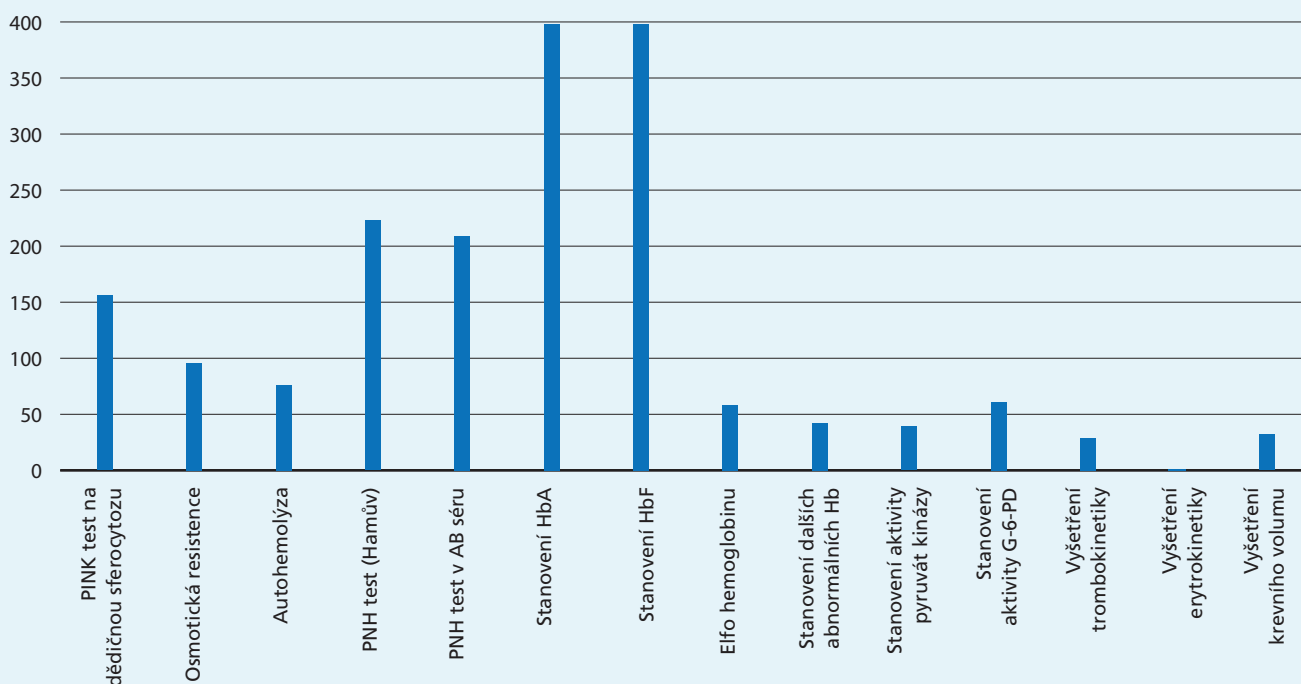
Laboratoř diagnostiky anémií se věnuje diagnostice korpuskulárních hemolytických anémií a některých získaných poruch červené krevní řady a dále provádí vyšetření kinetiky krevních elementů.

Seznam a struktura prováděných vyšetření

V roce 2007 bylo pokračováno v rutinních diagnostických vyšetřeních u nemocných s vrozenými poruchami červené krevní řady (dědičná sférocytoza, deficit pyruvát kinázy, deficit G-6-PD, alfa a beta thalasaemie a další vzácnější hemolytické anémie). Laboratoř dále spolupracuje s laboratořemi molekulární genetiky Univerzity Palackého v Olomouci a Nemocnice Na Homolce při záchytu některých vzácných hemoglobinopatií a sledování mutací PIG-A genu. Dále se laboratoř podílí na řešení grantu IGA NR 9235/3 a Výzkumného záměru MZO 00023736. ■



Graf 1 – Přehled provedených vyšetření v roce 2007



Laboratoř histologie a elektronové mikroskopie

Vedoucí lékaři: Prof. MUDr. Adam Jirásek, DrSc.
Zástupce vedoucího: Prof. MUDr. Karel Smetana, DrSc.
As. MUDr. Vít Campř

Lékaři: 3
Laboranti: 1

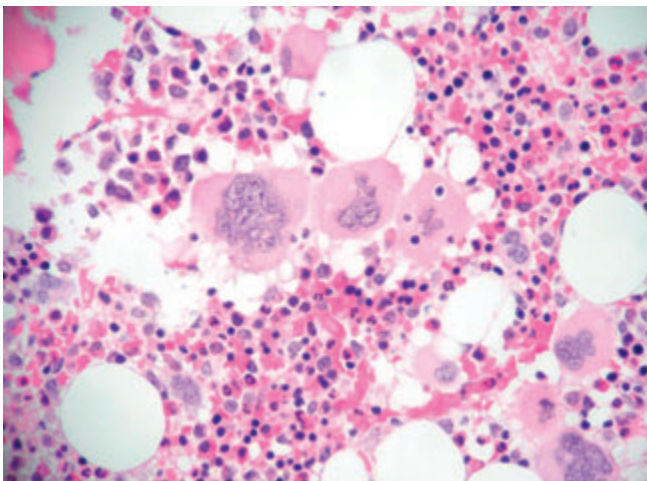


Laboratoř provádí histologickou diagnostiku v parafinovém a polotenkém řezu z trepanobiopsie kostní dřeně, lymfatické uzliny, sleziny či jiných tkání. Provádí se zde rovněž vyšetření elektronovou mikroskopií.

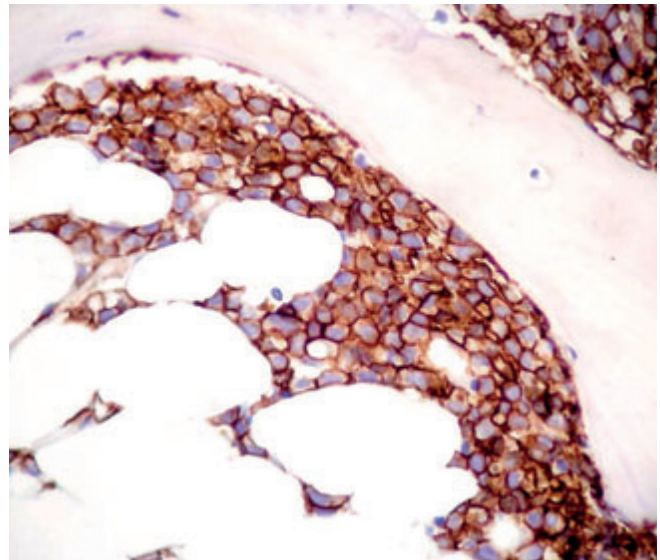
Za rok 2007 bylo provedeno 388 histologických vyšetření trepanobiopsie kostní dřeně, z toho 28 bylo vyšetřeno v polotenkém řezu a 19 elektronovou mikroskopií.

Seznam a struktura prováděných vyšetření

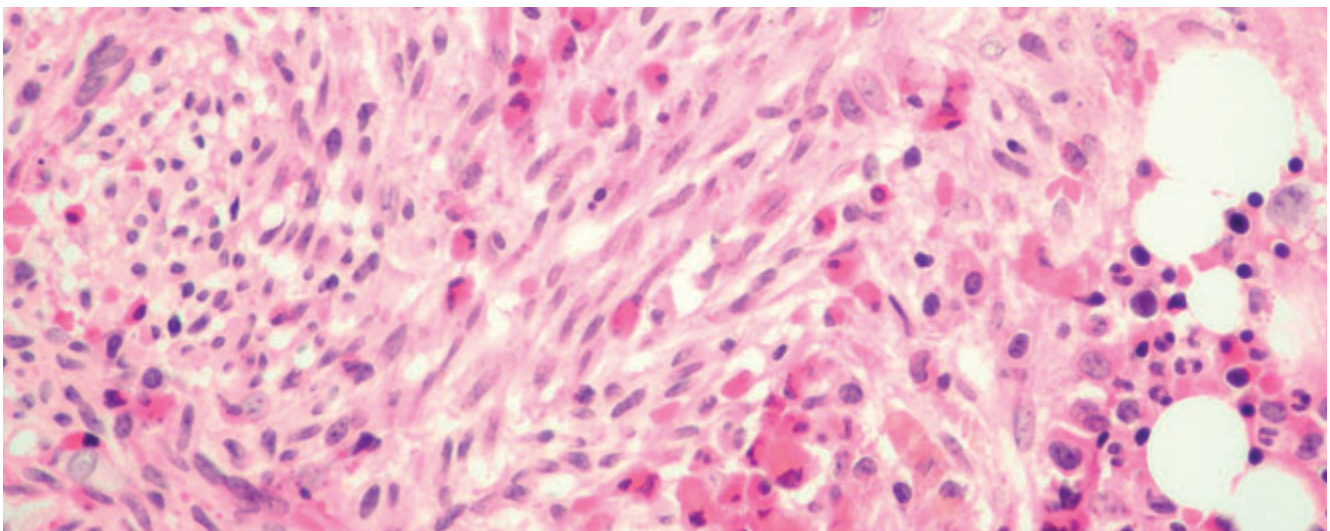
- Histologické vyšetření v parafinovém řezu včetně imunohistologie
- Histologické vyšetření v polotenkém řezu
- Vyšetření elektronovou mikroskopií ■



Esenciální trombocytémie, trepanobiopsie, hematoxylin-eosin



Folikulární lymfom, trepanobiopsie, imunohistologický průkaz CD20



Systémová mastocytóza, trepanobiopsie, hematoxylin-eosin

Dokumentační centrum

Vedoucí centra: Kateřina Waldmannová
Počet zaměstnanců: 4
SŠ: 4



Úpravou organizace a personálního zajištění programu alogenních transplantací kmenových buněk krvetvorby v ÚHKT Praha funguje na klinickém úseku pracoviště *Dokumentační centrum klinického úseku ÚHKT*.

Organizační složení tohoto oddělení tvoří čtyři pracovníci: transplantační koordinátor a datamanažeři.

Úkolem pracoviště je především spolupráce s registry při vyhledávání vhodných dárců kmenových buněk krvetvorby a shromažďování veškerých podkladů pro správný výběr vhodného dárce.

Pracoviště dále sleduje údaje o kvalitě života pacienta před a po transplantaci. Vypracovává hlášení pro registry (CIBMTR, ABMT, IBMT, EBMT a Český národní registr). Pomáhá při organizování a zajišťování probíhajících klinických studií a při přípravě nových klinických studií. Přípravuje data pro nově vznikající registry pacientů s CML a MDS. ■



Průběh akreditačního šetření v ÚHKT – červen 2007



TRANSFUZILOGICKÝ ÚSEK

Přednosta: MUDr. Zdenka Gašová, CSc.
 Zástupce přednosta: MUDr. Martin Písačka

Počet zaměstnanců: 79
 Lékaři: 16
 VŠ ostatní: 7
 Všeobecné sestry: 17
 Laboranti: 28
 SŠ ostatní: 3
 Ostatní zaměstnanci: 8



Legenda:

Název útvaru
 Vedoucí
 Zástupce vedoucího



Na Transfuziologickém úseku působí čtyři spolupracující oddělení:

- Transfuzní oddělení
- Aferetické oddělení
- Oddělení imunohematologie
- Oddělení buněčné terapie

Na pracovištích úseku se provádějí odběry krve a jejich složek. Přípravují se vysoce kvalitní deleukotizované koncentráty erytrocytů a trombocytů a také plazma, která se používá jak k transfuzní terapii, tak i pro farmaceutické zpracování. Provádí se výběr dárců trombocytů dle HLA znaků. Přípravují se a zpracovávají štěpy kmenových krvetvorných buněk pro autogenní a alogenní transplantace a probíhá příprava DLI.

U nemocných se provádějí aferetické terapeutické výkony jako je výměnná plazmaferéza, deplece leukocytů, erytrocytů a trombocytů, extrakorporální fotochemoterapie a imunosorpce IgG. Dále se vyšetřují krevní a tkáňové znaky nesené krevními buňkami, vyšetřuje se slučitelnost transfuzních přípravků před jejich podáním nemocným a provádí se diagnostika krevních chorob imunitní povahy. Na Transfuziologickém úseku se též ozařují transfuzní přípravky ionizujícím zářením (prevence potransfuzní GVHD).

Transfuziologický úsek spravuje centrální sklad krevních derivátů, spolupracuje s transfuzními odděleními v ČR a na Slovensku, spolupracuje s Českým registrem dárců krvetvorných buněk IKEM.

Transfuziologický úsek je správcem Národních transfuzních registrů:

- Registru osob vyřazených z dárcovství
- Registru vzácných dárců

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

Pracovníci úseku řeší řadu výzkumných národních i mezinárodních projektů.

Transfuziologický úsek spolupracuje:

- s mezinárodní skupinou SCARF pro výměnu vzácných erytrocytů a protilátek
- s International Blood Group Reference Laboratory v Bristolu.

Pracovníci úseku se podílejí na zajištění pre- a postgraduální výuky.

Na pracovišti probíhá pravidelná pregraduální výuková činnost pro studenty VI. ročníku 1. LF UK Praha. Výuka je zaměřená na transfuzní lékařství, včetně dárcovských a terapeutických hemaferetických výkonů, imunohematologii a na manipulace se štěpy kmenových krvetvorných buněk pro transplantaci. Pro studenty 4.–6. ročníku 1. LF UK se v roce 2007 zahájila výuka povinné volitelného předmětu Transfuzní lékařství. ■

ODDĚLENÍ IMUNOHEMATOLOGIE

Vedoucí oddělení: MUDr. Martin Písačka
Zástupce vedoucího: Mgr. Hana Tereza Bolcková

Počet zaměstnanců: 16
 Lékaři: 3
 VŠ ostatní: 2
 Laboranti: 10
 Ostatní personál: 1



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

Na oddělení imunohematologie se provádí základní imunohematologické vyšetření dárců krve místního transfuzního oddělení. Je zajišťováno běžné předtransfuzní vyšetření pro pacienty našeho klinického oddělení.

V roce 2007 bylo zavedeno elektronické načítání údajů z krevního vaku (číslo přípravku, krevní skupina, druh přípravku) pomocí čtečky čárového kódu přímo do pracovního protokolu předtransfuzního vyšetření k příslušnému příjemci, tím se eliminuje riziko vzniku chyb při ručním přepisu těchto údajů.

U pacientů s vytvořenými protilátkami je zjišťována jejich specifita, provádí se typizace erytrocytů, event. lymfocytů či

	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Vyšetření související se zajištěním transfuzní terapie						
Vyšetření krevní skupiny						
pacienti	502	645	811	1.072	1.902	1.774
dárci krve	6.547	6.398	6.558	6.877	6.653	7.116
pupečník	384	416	470	1.110	750	582
celkem	7.433	7.459	7.839	9.059	9.305	9.472
Vyšetření zkoušky kompatibility						
	5.699	6.588	7.875	8.228	8.783	9.037
Erytrocytární imunologie						
Vyšetření protilátek – erytrocyt						
	1.492	1.628	1.817	2.045	2.560	2.661
Vyšetření erytrocytárního chimerismu						
před a po TKD 451						
		588	514	744	833	834
Imunologie trombocytů a leukocytů						
vyšetření protilátek						
- trombocytárních	1.841	1.884	2.133	2.019	1.854	2.015
- leukocytárních	1.073	990	1.167	1.350	1.299	1.377
Vyšetření heparinem induk. trombocytopenie						
			48	65	61	88
Molekulárně genetická vyšetření na dořešení imunohematologických případů (vyšetření prováděno ve spolupráci s odd. biochemie)						
Izolace DNA – vzorků:						
		196	279	309	321	130
PCR-SSP-typizace Rh (DCE/Dw)						
		32	83	123	77	89
typizace ABO/Kell-Kidd-Duffy						
		14	9	19	7	17
typizace HPA						
		14	33	20	17	19



trombocytů při zajištění optimálního krevního přípravku pro tyto sensibilizované jedince. Je také objasňována příčina hlášených potransfuzních reakcí.

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

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

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

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

Oddělení je zapojeno do výzkumných projektů (Výzkumný zámeř ÚHK, Nanotechnologický grant).

Zaměstnanci oddělení se podílejí na pregraduální /v rámci ÚKEH/ i postgraduální (ILF, NCONZO) výuce v oboru imunohematologie. Zároveň pracují na zvyšování vlastní kvalifikace (PhD. studium, atestační příprava).

V roce 2007 pokračovaly práce na zavedení nové metody – buněčných testů pro detekci klinické závažnosti antierytrocytární



protilátky se spektrofotometrickou detekcí. Pracujeme na sestavě buněčných testů, které by byly schopny kvantifikovat všechny efektorové mechanismy protilátky – fagocytózu, cytotoxickou lýzu a aktivaci celé komplementové kaskády.

Dále jsme v roce 2007 doplňovali rozsáhlý soubor RhD slabých a variantních antigenů, aby byly získány informace o výskytu jednotlivých typů těchto antigenů v naší populaci. Praktickým výstupem tohoto vyšetřování bude doporučení pro používání optimálních diagnostik pro rutinní diagnostiku těchto variant RhD antigenu (zde je t. č. největší slabina rutinní diagnostiky v transfuzní službě, jak bylo opakovaně prokázáno na výsledcích externí kontroly kvality, rovněž organizované naší Referenční laboratoří).

Probíhaly též práce v oblasti komplexního sériového genotypování krevních skupin technikou microarray, navazující na v roce 2006 skončený EU projekt BloodGen. Výstupem je dokončení vyšetření souboru dárců a pacientů, potřebného k podání žádosti o CE značku a následně komerční uvedení BloodChip kitu (výrobce člen BloodGen konsorcia španělská firma Progenika, distribuce společně s holandskou firmou Sanguin, ostatní členové konsorcia včetně ÚHK by se měli podílet na zisku).

Konečně probíhaly práce na detekci a serologické a molekulární charakterizaci vzácných erytrocytových fenotypů. Spoluprací s TO Liberec byl vyřešen případ potransfuzní imunizace v systému Gerbich a následně potransfuzní reakce. Byl popsán genetický podklad prvního českého případu K(null), na druhém se pracuje. ■

TRANSFUZNÍ ODDĚLENÍ

Vedoucí oddělení: MUDr. Jana Žlabová
Zástupce vedoucího: MUDr. Pavlína Malíková

Počet zaměstnanců: 26
 Lékaři: 5
 VŠ ostatní: 1
 Všeobecné sestry: 10
 Laboranti: 4
 SŠ ostatní: 1
 Ostatní zaměstnanci: 5

Vrchní sestra Transfuzního oddělení: Ludmila Boháčová
 Zástupce: Jarmila Legnerová



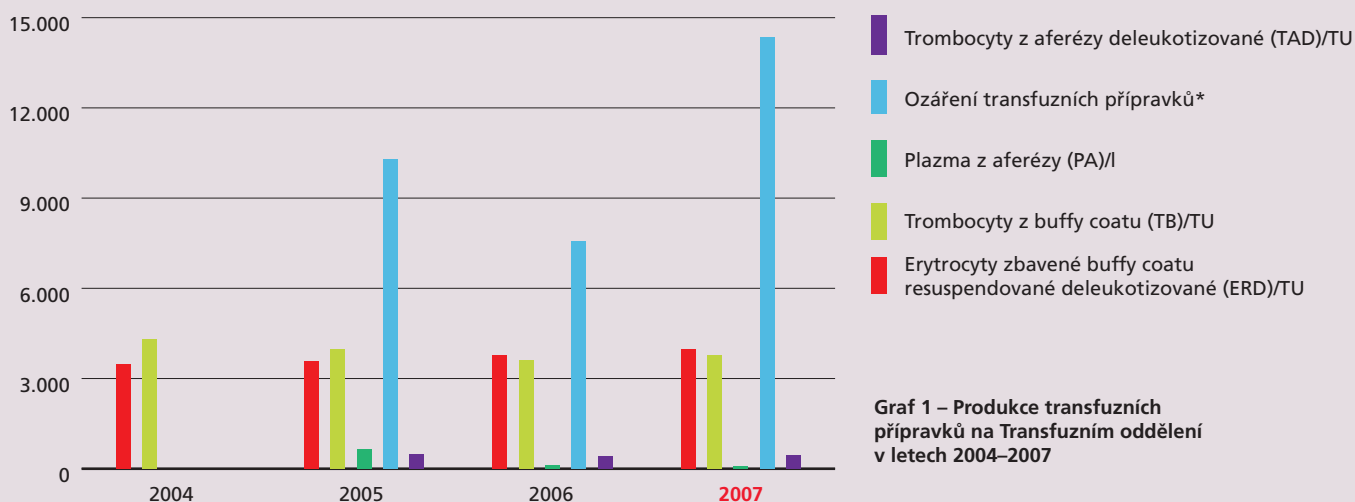
Na Transfuzním oddělení se provádějí odběry a zpracování krve, přístrojové separace plazmy a multikomponentní odběry krevních složek od dobrovolných dárců – nejčastěji to jsou kombinované odběry trombocytů a plazmy. Dárci krve a plazmy jsou bezplatní. Transfuzní přípravky jsou především určené pro nemocné, kteří se léčí v ÚHKT.

Transfuzní přípravky se ozařují ionizujícím zářením (pro prevenci potransfuzní GVHD) nejčastěji pro nemocné z ÚHKT a z VFN v Praze, dále se provádějí manipulace a ozařování mononukleárních buněk pomocí UV-A pro extrakorporální fotochemoterapii.

Na Transfuzním oddělení působí Laboratoř prevence virových nákaz, kde se vyšetřují transfuzí přenosné choroby – hepatitida B, hepatitida C, HIV a syphilis.

Transfuzní oddělení spravuje sklad transfuzních přípravků a centrální sklad krevních derivátů.

Na Transfuzním oddělení se připravují vysoce kvalitní de leukotizované erytrocytové koncentráty, trombocyty z buffy coatu, trombocyty z aferézy a plazma. Plazma z odběrů plné krve se průmyslově zpracovává (ve spolupráci se společností Grifols) na koncentráty



Graf 1 – Produkce transfuzních přípravků na Transfuzním oddělení v letech 2004–2007

	2004	2005	2006	2007
Erytrocyty zbavené buffy coatu resuspendované de leukotizované (ERD)/TU	3.459	3.575	3.758	3.962
Trombocyty z buffy coatu (TB)/TU	4.298	3.980	3.609	3.774
Plazma z aferézy (PA)/l		663	123	80
Ozáření transfuzních přípravků*		10.282	7.568	14.350
Trombocyty z aferézy de leukotizované (TAD)/ TU		482	421	436

Pozn.: * ÚHKT provádí ozáření transfuzních přípravků také pro VFN v Praze; TU = transfuzní jednotka, l = litr

Tabulka 1 – Produkce transfuzních přípravků na Transfuzním oddělení v letech 2004–2007



faktorů VIII, IX, albumin, intravenosní imunoglobuliny a antitrombin III. Plazma, která je určena ke klinickému podání, se používá až po šestiměsíční karanténě. Pro terapii nemocných s TTP se připravuje kryosupernatantní plazma očištěná o kryoprotein – „K“ plazma. Na Transfuzním oddělení se také připravují z krve dárců granulocytové koncentráty, které se podávají neutropenickým dětským nemocným z FN Motol v Praze.

Transfuzní oddělení spolupracuje s Aferetickým oddělením při přípravě trombocytů z aferézy a při zajištění extrakorporální fotochemoterapie.

Transfuzní oddělení ÚHKT vyrobilo v roce 2007 3.962 TU de-leukotizovaných erytrocytů a 3.774 TU trombocytů připravených z buffy coatu a následně de-leukotizovaných.

Produkce trombocytů z aferézy je uvedena u Aferetického oddělení. ■

	2004	2005	2006	2007
Dárci krve (HIV Ag/Ab, HBsAg, HCV Ag/Ab, anti Treponema)	6.140	6.345	5.565*	6.211
Pacienti				
HIV Ag/Ab	1.538	1.744	1.502	1.480
HBsAg	1.606	1.832	1.554	1.535
HCV Ag/Ab	2.052	2.367	2.016	1.835
anti Treponema	1.451	1.668	1.450	1.493
HBV panel				
HBsAb	751	882	752	756
HBeAg	472	614	449	478
HBeAb	462	611	435	448
HBCAb	466	613	448	476

Pozn.: * ukončena činnost Odběrového střediska nemocnice Říčany

Tabulka 2 – Počty vyšetření prováděných v Laboratoři prevence virových nákaz v letech 2004–2007

AFERETICKÉ ODDĚLENÍ

Vedoucí oddělení: MUDr. Zdenka Gašová, CSc.

Zástupce vedoucího: MUDr. Martina Böhmová

Počet zaměstnanců: 16
 Lékaři: 4
 VŠ: 1
 Všeobecné sestry: 7
 Laboranti: 1
 SŠ ostatní: 1
 Ostatní zaměstnanci: 2

Vrchní sestra Aferetického oddělení: Vlasta Tomečková
 Zástupce: Jitka Špičková



Na Aferetickém oddělení se provádějí dárcovské a terapeutické hemaferetické výkony. Pracovníci Aferetického oddělení připravují dárce k aferetickým výkonům a provádějí odběry krevních komponent za pomoci separátorů pracujících na centrifugačním principu.

Nejčastějším typem **dárcovských** přístrojových odběrů jsou separace krevních destiček – *trombocytů*. Tyto přípravky mají vysokou kvalitu, deleukotizují se již při separaci a podávají se nemocným s nedostatkem krevních destiček. Připravují se buď od náhodných dárců nebo se výběr dárců provádí na základě výběru v HLA znacích. Na Aferetickém oddělení se provádějí separace trombocytů také do roztoku T-sol, který z větší části nahrazuje standardně používanou plazmu. Touto technikou lze omezit nežádoucí reakce příjemce na plazmatické proteiny v přípravku. Příprava trombocytů probíhá především v pohotovostním režimu.

Na Aferetickém oddělení se také připravují koncentráty *granulocytů* pro nemocné s nedostatkem leukocytů a koncentráty *lymfocytů* pro DLI (Donor Lymphocyte Infusion), které se používají v potransplantační léčbě nemocných.

Další činnosti jsou specializované separace kmenových krevetvorných buněk z periferní krve (PBPC) pro alogenní (příbuzen-

skou a nepříbuzenskou) nebo autologní transplantaci. Tyto buňky se separují po předchozí mobilizaci jak od zdravých dárců, tak i od nemocných s hematologickými onemocněními. PBPC se separují buď v standardním nebo ve velkoobjemovém režimu. Aferetické oddělení zavedlo jako první pracoviště v České republice vysoce účinnou velkoobjemovou separační techniku.

Aferetické oddělení připravuje pro Český registr dárců krevetvorných buněk štěpy PBPC k transplantaci a sleduje bezpečnost mobilizace a separace těchto dárců.

U nemocných se provádějí hemaferetické **terapeutické** výkony jako je *výměnná plazmaferéza*, *deplece leukocytů*, *erythrocytů a trombocytů* a *extrakorporální fotochemoterapie* (ECP, fotoféze). ECP se indikuje v léčbě nemocných s potransplantační reakcí štěpu proti hostiteli (GVHD) a u nemocných s lymfomy z T lymfocytů s kožním postižením (Mycosis fungoides/Sezaryho syndrom).

Aferetické oddělení zavedlo techniku mimotělní *imunoadsorpce*, pomocí které lze velmi účinně odstranit protilátky, inhibitory a imunokomplexy z cirkulace nemocných. Metoda umožňuje eliminaci IgG pomocí stafylokového proteinu A a je účinná v terapii nemocných

	2004	2005	2006	2007
Výměnná plazmaferéza	347	128	176	72
Depleční aferéza	98	107	173	143
– erythrocytaferéza	30	34	51	66
– leukocytaferéza	59	68	99	67
– trombocytaferéza	9	5	23	10
Fotoféze	66	37	12	64
Separace PBPC autologní	155	150	148	138
Separace PBPC alogenní	60	40	35	23
Imunoadsorpce IgG		10	22	11
Celkem	98	726	107	462
			173	544
				143
				451

Tabulka 1 – Léčebné výkony 2004–2007



s myasthenia gravis, s hemofilii A s inhibitorem proti faktoru VIII a u nemocných s refrakterní TTP. Efekt techniky se v současné době ověřuje v redukcí hladin anti A a anti B u imunitních komplikací po transplantaci kmenových krvetvorných buněk.

Aferetické oddělení spolupracuje s Transfúzním oddělením při přípravě trombocytů z aferézy a při manipulaci mononukleárních buněk pro extrakorporální fotochemoterapii.

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

- optimalizaci separačních technik při přípravě štěpů kmenových krvetvorných buněk (PBPC) pro transplantace
- na bezpečnost mobilizace a separace u dárců PBPC
- na ověření imunomodulačního a klinického efektu extrakorporální fotochemoterapie (ECP) se zavedením metody do terapie nemocných s chronickou GVHD (c-GVHD) a s CTCL (lymfomy z T lymfocytů v kožní lokalizaci)
- na sledování účinnosti techniky extrakorporální imunoadsorpce pomocí stafylokokového proteinu A
- na řešení projektu individuálních nádorových vakcín z dendritických buněk (s Ústavem imunologie UK). ■

Graf 1 – Depleční výkony v letech 2004 – 2007



	2004	2005	2006	2007
Trombocyty z aferézy deleukotizované (TAD)	982	1.291	1.379	1.903
Granulocyty z aferézy	12	23	7	4
Lymfocyty pro DLI	2	6	9	11
Produkce přípravků z aferézy Aferetického oddělení celkem	1.388	1.299	1.395	1.918
Produkce přípravků z aferézy Aferetického a Transfúzního oddělení celkem	1.388	1.773	1.800	2.354

Tabulka 2 – Produkce Aferetického oddělení v roce 2007

ODDĚLENÍ BUNĚČNÉ TERAPIE

Vedoucí oddělení: MUDr. Petr Kobyłka, CSc.

Zástupce vedoucího: MUDr. Ivan Fales

Počet zaměstnanců: 17

Lékaři: 4

Vš ostatní: 3

Laboranti: 8

SŠ ostatní: 2



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

Kromě redukce objemu urychlenou sedimentací či centrifugací, zmražení a rozmražení, jsou k dispozici techniky pro CD34+ selekci a T-depleci, CD133+ selekci (CliniMACS), i pro experimentální selekce a deplece (SuperMACS). Stejně tak je oddělení schopno využívat techniky čištění štěpů *ex-vivo*. Pro alogenní transplantaci oddělení připravuje KD pro kmenové klinické oddělení a pro pracoviště ve FN Motol. Alogenní PBPC pro obě tyto kliniky se připravují buď na separátorech ÚHK, nebo jsou přiváženy kurýry z mimopražských odběrových center. Vyhodnocení a expedici transplantačním centřům zabezpečuje odd. zpracování štěpů. Připravené autologní štěpy se používají v ÚHK, na I. interní klinice VFN, ve FN Motol, případně i na dalších pracovištích (zvláště u speciálně manipulovaných štěpů). Pracovníci oddělení buněčné terapie zajišťují expedici, rozmražení a podání buněk transplantátu u lůžka pacienta.

Oddělení buněčné terapie se v oblasti výzkumu zaměřuje na potenciální využití hemopoetických kmenových buněk kostní dřeně pro reparační procesy v nehematologické tkáni. Především se jedná o spolupráci s Ústavem experimentální medicíny ČAV a Ústavem neurověd 2. LF UK v oblasti ovlivnění hojení míšních lezí u akutních a subakutních pacientů.

Oddělení je zapojeno v probíhajících klinických studiích odběrů autologní kostní dřeně a separace MNC pro aplikace u pacientů s poraněním míchy a s ICHDK (spolupráce s Ústavem neurověd 2. LF Motol a I. a II. Interní klinika VFN a Oddělení klinické hematologie FNKV). Na základě grantu společnosti CPN byl studován vliv derivátů kyseliny hyaluronové na kmenové buňky.

Oddělení je vedoucím pracovištěm projektu **Banka pupečnickové krve České republiky (BPK ČR)**, který je podporován nadačním fondem *Kapka naděje*. Banka pupečnickové krve se také podílí na aplikovaném výzkumu v oblasti manipulace kmenových buněk získaných z krvetvorné tkáně. Štěpy pupečnickové krve jsou po vyšetření a typizaci pravidelně zařazovány (s půlroční karanténou)

do mezinárodního registru dárců BMDW. Manipulace se štěpy krvetvorné tkáně se provádí i mimo pracovní dobu, pro případ odběru i podání o víkendy je udržována telefonická příslužba.

V roce 2006 bylo v rámci projektu ve spádové oblasti laboratoří našeho oddělení odebráno 980 pupečnickových krvinek a z toho bylo 252 štěpů zpracováno od nepřibuzenských dárců a 11 štěpů nepřibuzenských. 375 štěpů bylo zařazeno do Českého registru dárců kostní dřeně (celkový počet štěpů PK v registru je 2.804).

K transplantaci bylo v roce 2007 předáno 9 štěpů do zahraničí. 7. 12. 2007 proběhlo 7. pracovní společenské setkání BPK ČR pro všechna zpracovatelská, odběrová a další spolupracující centra, tradičně spojené se společenským programem. ■



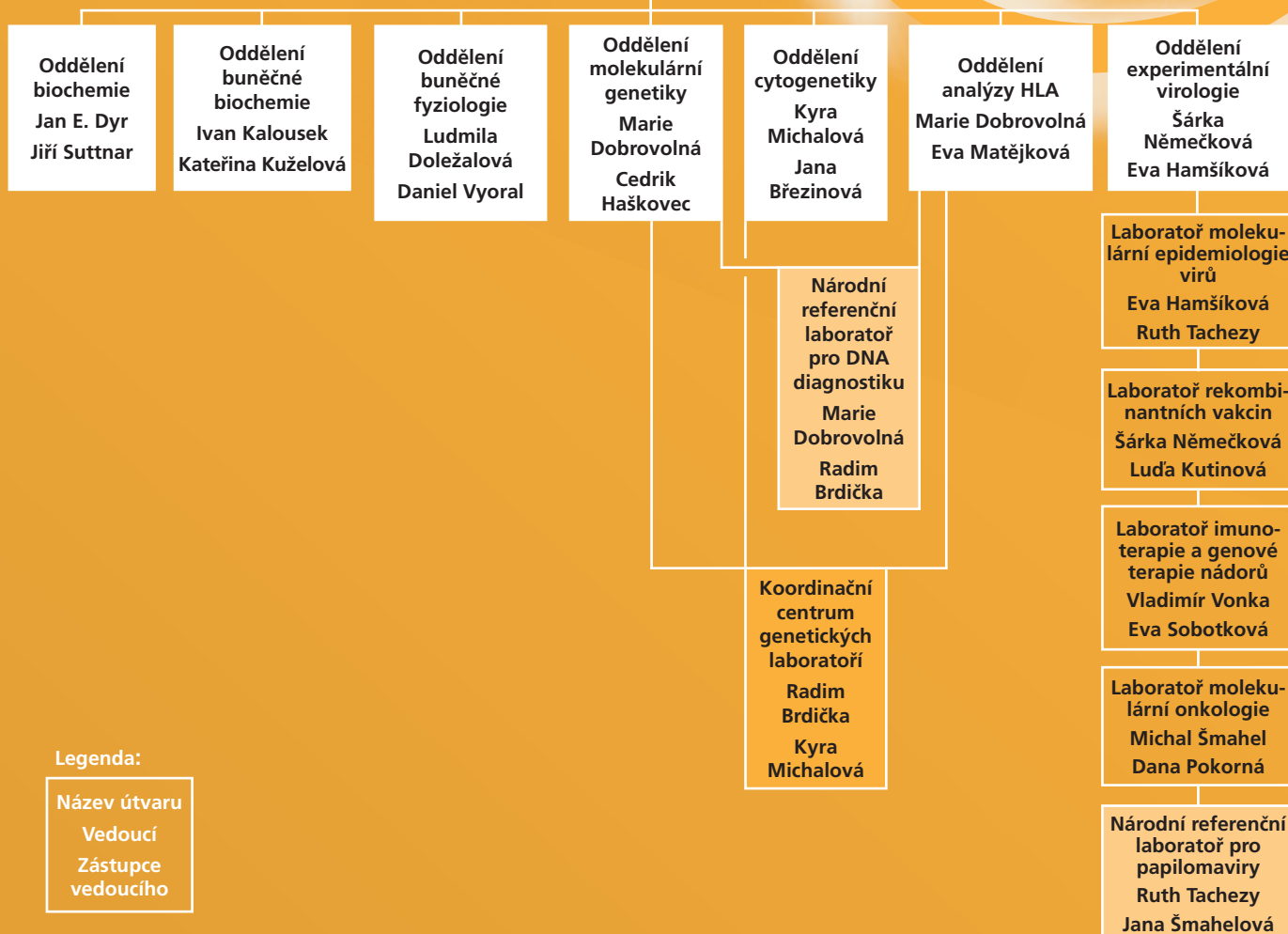
VÝZKUMNÝ ÚSEK

Přednosta: Prof. Ing. Jan E. Dyr, DrSc.
 Zástupce přednosta: RNDr. Šárka Němečková, DrSc.

Počet zaměstnanců: 129
 Lékaři: 7
 VŠ ostatní: 77
 Laboranti: 29
 SŠ ostatní: 9
 Ostatní personál: 7

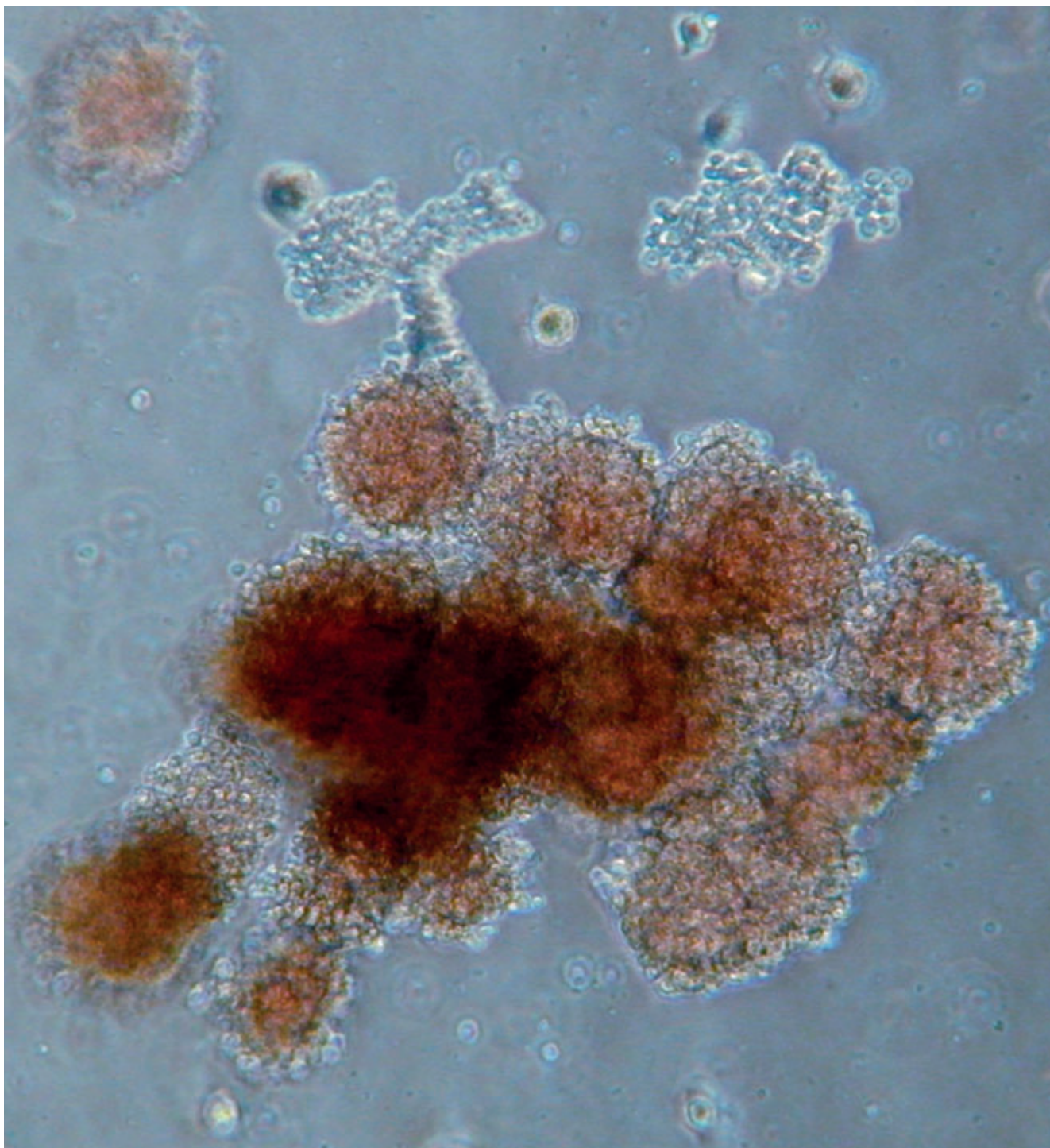


VÝZKUMNÝ ÚSEK
 Jan E. Dyr
 Šárka Němečková



Legenda:

Název útvaru
 Vedoucí
 Zástupce vedoucího



Kolonie erytroidních buněk (BFU-E) *in vitro*. Fotografie dodalo oddělení Buněčné fyziologie.

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

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

- Studium struktury a funkce krevních destiček a krevních bílkovin účastnících se hemostázy (zástavy krvácení) a trombózy
- Sledování genové exprese u onkohematologických onemocnění
- Studium proteinové exprese (proteomu) leukemických buněk a jejich změn ve vztahu k leukemickým procesům
- Vrozené defekty hematopoezy
- Analýza molekulárních mechanismů leukemogeneze a možnosti cílené regulace
- Studium patogeneze myelodysplastického syndromu
- Studium vstřebávání a zpracování železa v lidském těle
- Úloha cytokinů v rozvoji nemoci štěpu proti hostiteli po alogenní transplantaci hemopoetických kmenových buněk
- Výzkum problematiky nádorů indukovaných DNA viry
- Vývoj terapeutických protinádorových vakcín
- Studium nádorových markerů, které jsou asociovány s resistencí vůči imunitním mechanismům a s progresí tumorogenosti
- Biosenzory s povrchovými plasmony a proteinové čipy pro lékařskou diagnostiku
- Proteomika v hematologii ■

ODDĚLENÍ BIOCHEMIE

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

Zástupce vedoucího: Ing. Jiří Suttnar, CSc.

Počet zaměstnanců:	14
Lékaři:	1
Vš ostatní:	11
Laboranti:	2
Studenti:	4



Obecná charakteristika oddělení

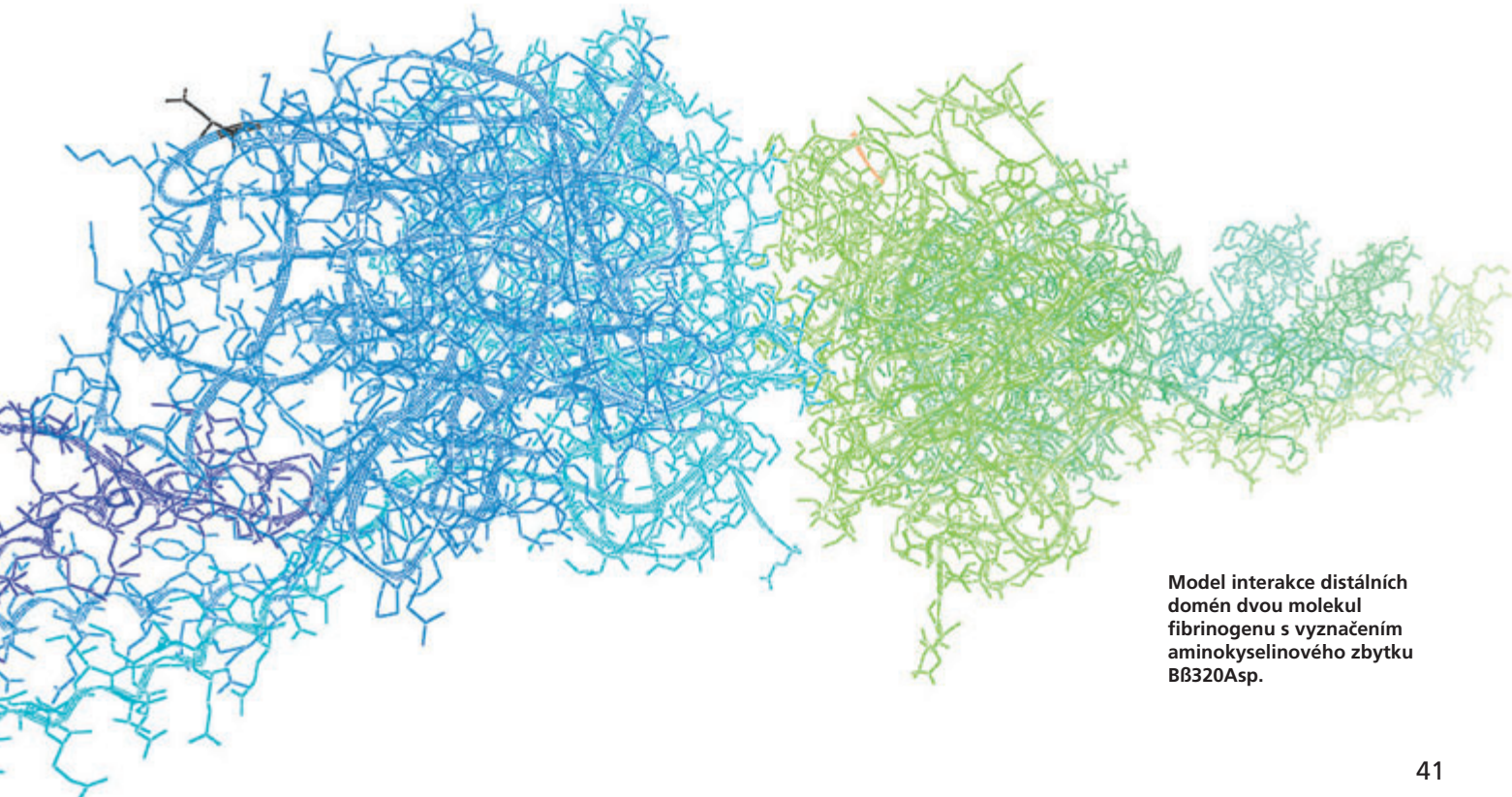
Oddělení biochemie se zabývá studiem struktury a funkce krevních destiček a krevních bílkovin účastnících se hemostázy (zástavy a regulace krvácení) a trombózy. Je studován mechanismus tvorby trombu, komplexního systému desítek vzájemně propojených reakcí s mnoha zpětnými vazbami. Cílem je rozšířit naše znalosti o funkci tohoto systému s vazbou na zlepšení diagnostických metod charakterizujících vrozené a získané poruchy tohoto systému a navrhnout metody specifických zásahů do tohoto procesu.

Oddělení biochemie se rovněž zabývá vlivem oxidačního stresu na vlastnosti lidských krevních destiček a krevních bílkovin. Ke sledování antioxidačních vlastností krevní plazmy jsou rozvíjeny vysoceúčinné chromatografické metody (HPLC), které jsou používány mimo jiné pro stanovení vitamínů A, E a C, malondialdehydu, serotoninu a kyseliny močové. Stanovení serotoninu je využíváno také při diagnostice heparinem indukované trombocytopenie (HIT). Na oddělení se provádí některá speciální DNA diagnostika pro imunohematologii a krevní koagulaci a denaturační vysoce účinná kapalinová chromatografie (DHPLC), která slouží

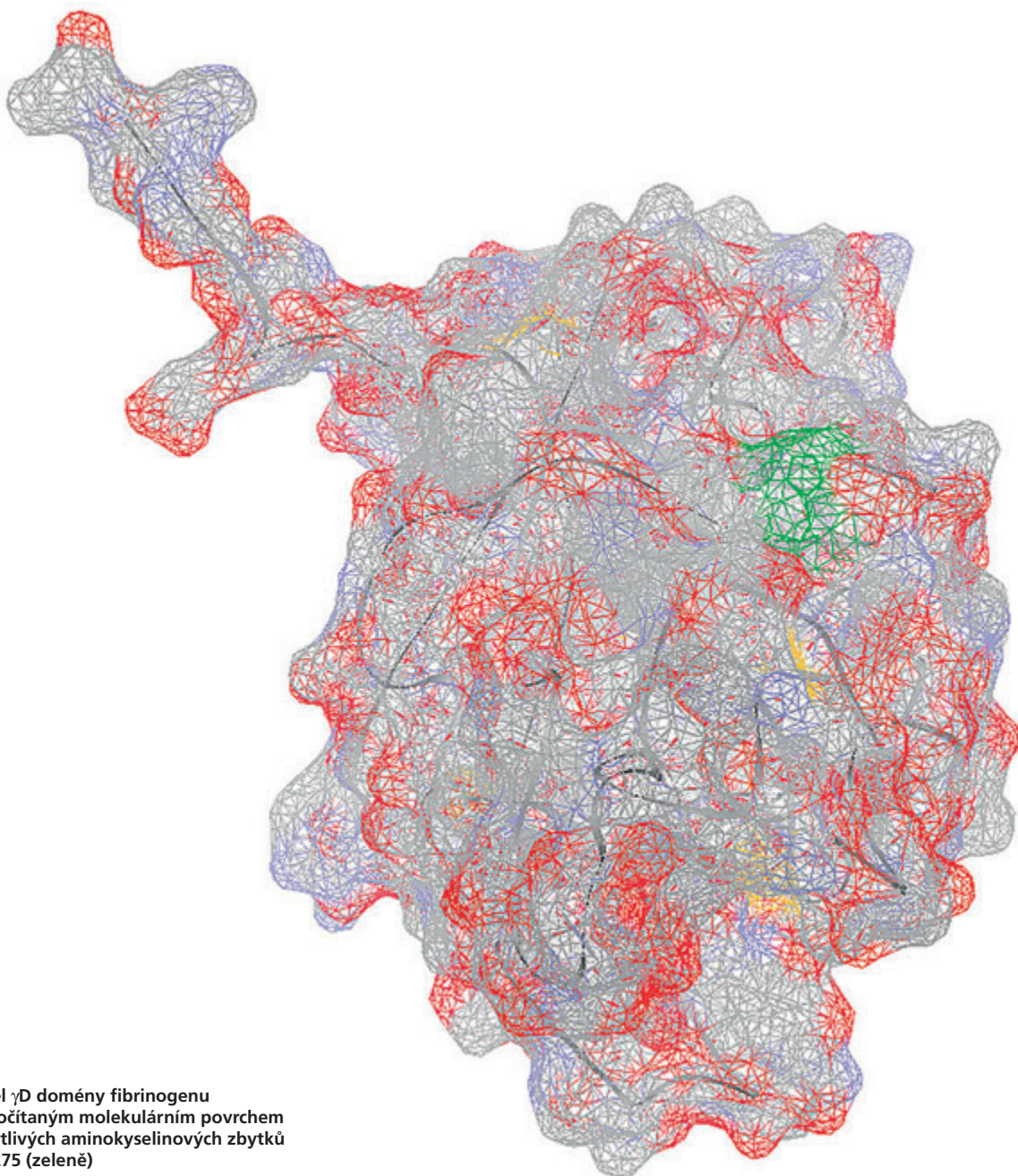
jako skrínigová metoda pro vyhledávání mutací v DNA. Jsou rozvíjeny proteomické metodiky, zvláště dvourozměrné chromatografické (PF2D) a konstrukce proteinových biočipů s optickou detekcí (založené na resonanci povrchových plasmonů). Na oddělení biochemie jsou pomocí metod molekulární biologie a hmotnostní spektrometrie soustavně sledovány hypofibrinogenemie a vrozené i získané dysfibrinogenemie.

Řešená problematika v roce 2007

Byla sledována úloha reaktivních kyslíkových látek v lidských krevních destičkách. Byl studován vliv nízkomolekulárních látek obsahujících thiolové skupiny na funkci resp. agregační odezvu krevních destiček, které byly aktivovány kolagenem, nebo trombinem. Při vzrůstající koncentraci thiolů docházelo k podstatnému snížení agregability destiček přidávkem kolagenu. Při aktivaci krevních destiček trombinem neměl přírůstek thiolů kromě cysteinu signifikantní vliv na agregační odezvu. Přírůstek cysteinu zesiloval v závislosti na přidané koncentraci agregační odpověď destiček na trombin. Z výsledků je zřejmá významná úloha nízkomolekulárních thiolů při aktivaci krevních destiček.



Model interakce distálních domén dvou molekul fibrinogenu s vyznačením aminokyselinového zbytku BB320Asp.



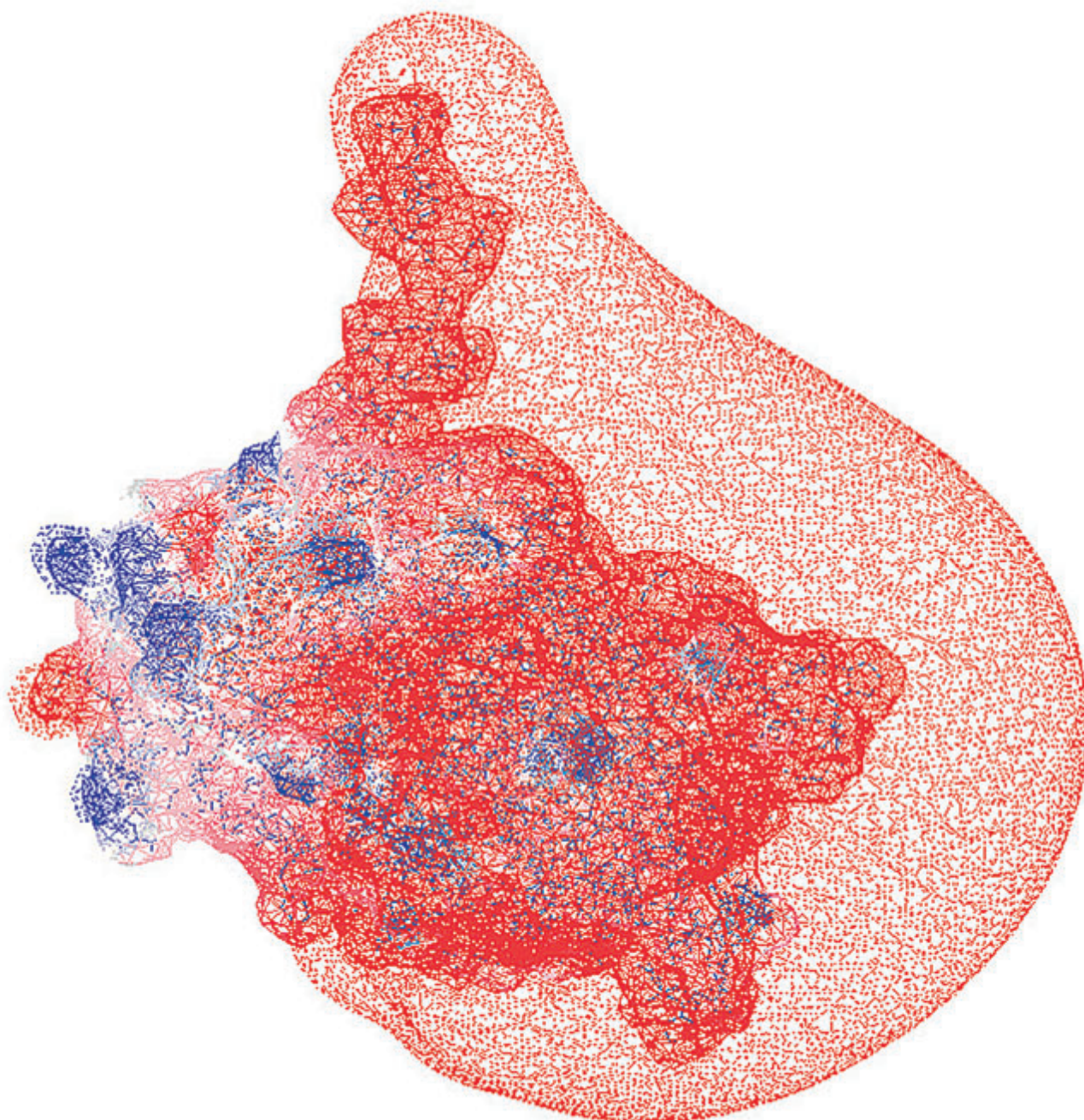
Model γ D domény fibrinogenu s vypočítaným molekulárním povrchem jednotlivých aminokyselinových zbytků s His275 (zeleně)

Byl sledován vliv antioxidantu resveratrolu a troloxu na funkci resp. agregační odezvu krevních destiček, které byly aktivovány kolagenem, trombinem, ADP, TRAPem a kyselinou arachidonovou. Byly sledovány hladiny tromboxanu B_2 a malondialdehydu během aktivace. Zjistili jsme, že během aktivace kolagenem, trombinem a kyselinou arachidonovou vznikají oxidované bílkoviny, které byly identifikovány pomocí hmotnostní spektrometrie. Tyto bílkoviny jsme následně identifikovali jako vinkulin (trombin, kolagen), talin (trombin) a glykoprotein IIb (trombin, kyselina arachidonová). Kromě proteomu krevních destiček byl studován také jejich sekret, neboli soubor proteinů, které jsou během aktivace krevních destiček uvolňovány do prostředí. Další sledovanou modifikací byla nitrace tyrosinových zbytků během destičkové aktivace. Výsledky z těchto separací jsou reprodukovatelné.

Dynamické adheze v přítomnosti antioxidantů byly měřeny pomocí přístroje *Cone and Plate*.

Byl sledován růst cévních endoteliálních buněk na fibrinových vrstvách vytvářených na různých typech polymerů.

Byly sledovány další vzorky pacientů s podezřením na dysfibrinogenemii či hypofibrinogenemii. Po vyizolování DNA byly identifikovány bodové mutace v genech pro jednotlivé řetězce fibrinogenu u některých pacientů pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) a sekvenace produktů PCR. Vzorky plasmy těchto pacientů byly analyzovány SDS-PAGE, byla stanovena přítomnost faktoru XIII, klotabilita fibrinogenu a reptilázový čas. Vlastnosti fibrinogenu vzhledem k dynamické adhezi destiček byly sledovány pomocí přístroje *Cone and Plate*. Struktura fibrinových sítí, vytvořených z plasm sledovaných pacientů s nalezenou genovou mutací, byla zjišťována ve spolupráci s Ústavem makromolekulární chemie AV ČR. Ve spolupráci s Ústavem biochemie a mikrobiologie Vysoké školy chemicko-technologické v Praze byla hledána přítomnost mutovaných molekul fibrinogenu v plasmě a jejich inkorporace do fibrinové sítě pomocí hmotnostní spektroskopie na principu MALDI-TOF. Byly charakterizovány molekulární defekty fibrinogenu u nových případů dysfibrinogenemie v ČR. Byly nalezeny dvě nové bodové mutace a nově objeveny dvě rodiny s již dříve popsány mutacemi.



Model γ D domény fibrinogenu s vypočítaným molekulárním povrchem jednotlivých aminokyselinových zbytků a elektrostatickým potenciálem (vnější obal)

Byl sledován vliv plasmatických koagulačních faktorů na aktivaci krevních destiček oxidovanou celulosou. Oxidovaná celulóza je lokální hemostyptikum hojně používané zejména v chirurgii k zástavě krvácení. Celulóza obsahuje hydroxylové skupiny, jejichž modifikací lze upravovat její vlastnosti (biostabilitu či biodegradabilitu). Není dosud znám mechanismus jejího hemostyptického účinku. Znalosti mechanismu působení celulózy by pomohly k cílené úpravě jejích hemostyptických vlastností. Používali jsme mikrodisperzní vápenato-sodnou sůl oxidované celulózy s obchodním názvem Altracell.

V rámci spolupráce s klinickým úsekem byla vypracována metoda kapalinové chromatografie na stanovení antimykotik v plasmě onkohematologických pacientů.

Na pracovišti Biochemie ÚHKT bylo započato se sběrem vzorků plasmy pacientů s myelodysplastickým syndromem (MDS) a se sběrem kontrolních vzorků normální plasmy. Cílem je pomocí proteomických technik zjistit signifikantní rozdíly v kvalitě přítomných bílkovin a v jejich kvantitativním zastoupení a tak identifikovat nové markery nádorového onemocnění krve tvorby. ■

ODDĚLENÍ BUNĚČNÉ BIOCHEMIE

Vedoucí oddělení: RNDr. Ivan Kalousek, CSc.
Zástupce vedoucího: RNDr. Kateřina Kuželová, PhD.

Počet zaměstnanců: 15
VŠ: 10
Laboranti: 3
Ostatní personál: 2



Oddělení buněčné biochemie se zabývá studiem struktury krevních buněk a zkoumáním poruch a oprav jejich vnitřních biochemických procesů. Výzkum je prováděn s cílem pochopit co nejdělejší spleť mechanizmů vzniku a rozvoje hematologických onemocnění se záměrem využití nových poznatků ke zlepšení prevence, diagnostiky a léčby. Nemalá část práce je rovněž věnována zkoumání vlivu chemopreventivních látek a cytotoxických léčiv na viabilitu a funkci zdravých leukocytů s cílem odhalit biochemickou podstatu nechtěných vedlejších účinků a možnosti jejich minimalizace. K výzkumné práci jsou používány nejmodernější metody z oblasti biochemické a proteomové analýzy, buněčné a molekulární biologie a imunofluorescenčního zobrazení buněčných bílkovin a struktur. K výstavě oddělení přísluší banka hematopoetických buněčných linií, pokrývající nejdůležitější diferenační stadia a fenotypy leukemických, lymfomových a myelomových buněk. Součástí pracovního kolektivu oddělení jsou dva doktorandi, kteří se v rámci postgraduálního studia podílejí na společné výzkumné práci.

Řešená problematika v roce 2007

- Byl studován mechanismus účinků inhibitoru kinázové aktivity onkoproteinu BCR-ABL imatinib mesylátu, inhibitoru histoneacetyláz SAHA, inhibitorů proteasomu bortezomibu a inhibitoru chaperonu HSP90 17-AAG na adhezní vlastnosti buněk odvozených od chronické myeloidní leukémie a na buněčnou expresi integrinů.
- Byl studován účinek imatinib mesylátu, SAHA a 17-AAG na regulaci cytoskeletu signální drahou RhoA/ROCK/LimK/kofilin v buňkách odvozených od chronické myeloidní leukémie.

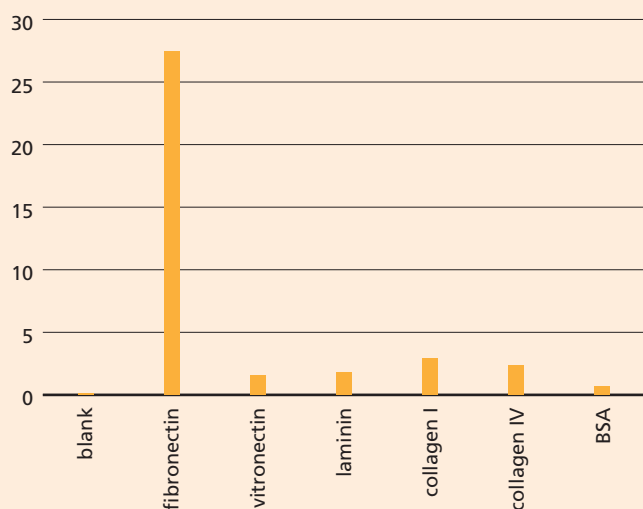
- Byl studován účinek imatinib mesylátu, SAHA a 17-AAG na regulační vlastnosti proteinů 14-3-3 v buňkách odvozených od chronické myeloidní leukémie.
- Byl studován účinek chemopreventivního agens butyrátu a léčiva SAHA na normální lymfocyty izolované z periferní krve zdravých dárců.
- Byl studován účinek monoklonální protilátky proti antigenu lidských kmenových buněk CD34 na vybrané leukemické buněčné linie a synergismus jejího účinku s histoneacetylázovými inhibitory butyrátem, kyselinou valpronovou a SAHA.
- Byla prováděna dlouhodobá kultivace a transdiferenciace leukemických a myelomových buněk a ustavování permanentních buněčných linií.

Výsledky v roce 2007

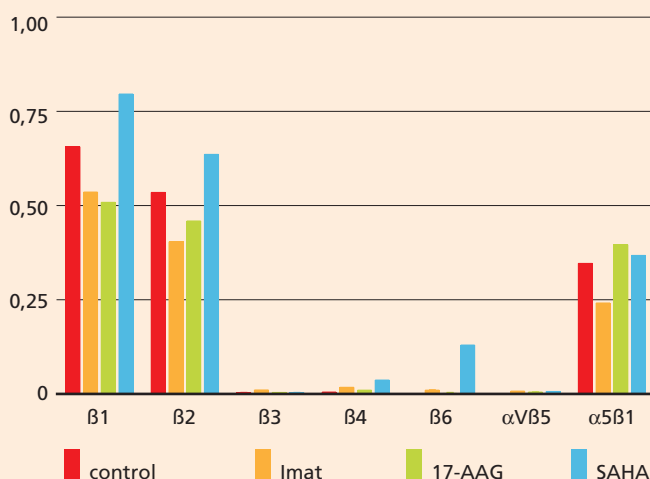
Studium adheze buněk JURL-MK1 a K562 ke komponentám extracelulární matrice (fibronectin, vitronectin, laminin, collagen I a collagen IV) a její ovlivnění efekty

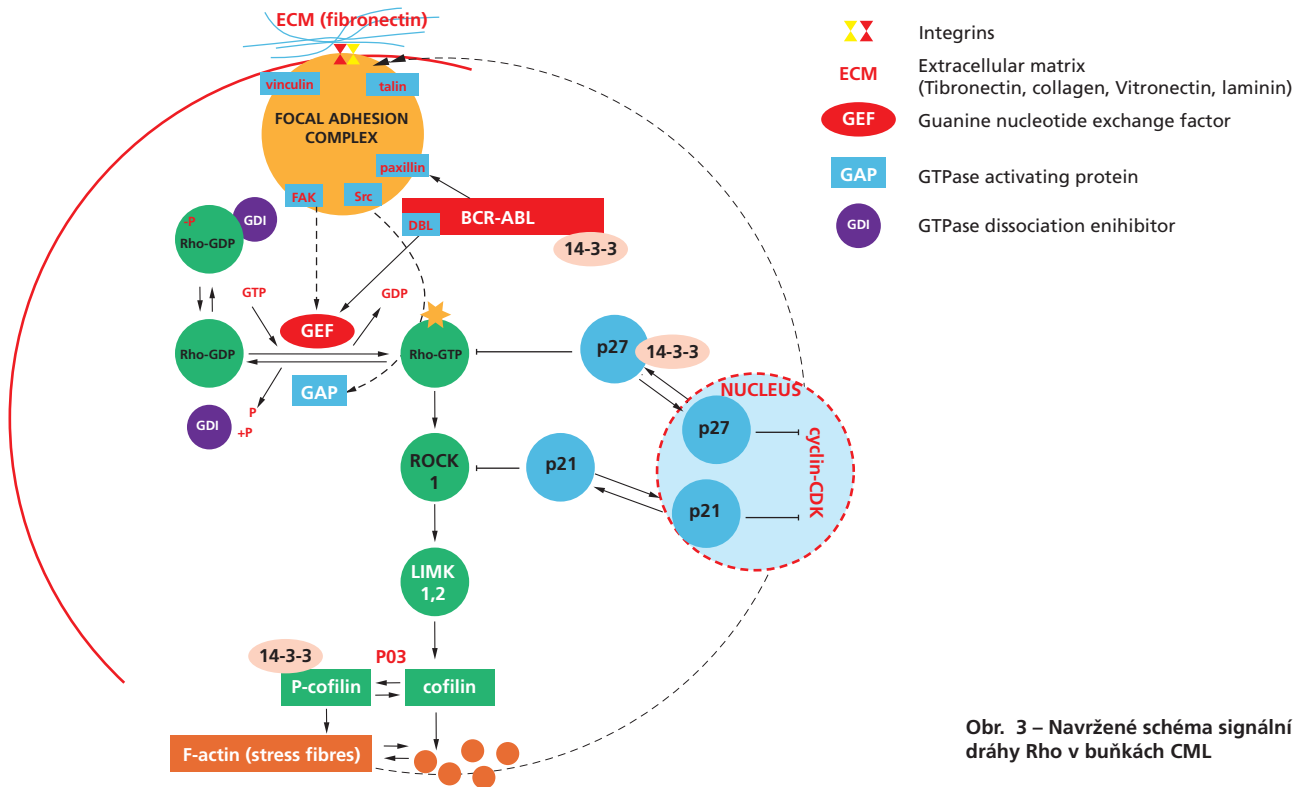
Alterované adhezní vlastnosti CML buněk vedou zřejmě k jejich předčasnému uvolnění do krevního řečiště a přispívají tak k fenotypu tohoto onemocnění. Jako model CML byly zvoleny buněčné linie JURL-MK1 a K562 odvozené od leukocytů pacientů s CML. Obě buněčné linie obsahují abnormální chromosom Ph, obsahující fúzní gen *bcr-abl*, který kóduje chimerní onkokinázu BCR-ABL. Deregulovaná kinázová aktivita proteinu BCR-ABL (permanentní a lokalizo-

Obr. 1 – Adheze buněk JURL-MK1 k proteinům extracelulární matrice (ECM)



Obr. 2 – Adheze buněk JURL-MK1 k anti-integrinovým protilátkám a její ovlivnění efekty





Obr. 3 – Navržené schéma signální dráhy Rho v buňkách CML

vaná výhradně v cytoplasmě) je pokládána za molekulární příčinu CML. Genom buněk JURL-MK1 obsahuje dvě kopie genu *bcr-abl*, v buňkách K562 je přítomno více než dvacet kopií tohoto genu. Předpokládáme, že výrazně rozdílná exprese onkokinázy BCR-ABL se projeví též odlišným adhezním chováním uvedených typů CML buněk. Užitím screeningu kytu CytoMatrix™ byla studována adheze buněk k povrchům pokrytým imobilizovanými komponentami extracelulární matrice. Výrazná byla interakce buněk JURL-MK1 s fibronektinem ($22,5 \pm 5$ % adhezujících buněk), naproti tomu adheze k ostatním uvedeným typům povrchů byla velmi nízká (≤ 3 % adhezujících buněk). Následně byl studován účinek efektorů imatinib mesylátu, SAHA (suberoylanilid hydroxamová kyselina), 17-AAG, (17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin) a bortezomibu na adhezi buněk JURL-MK1 a K562 k imobilizovanému fibronektinu. Imatinib mesylát (1 μM) i 17-AAG (1 μM) snižují adhezi JURL-MK1 buněk během 26 hodin v průměru o 28 resp. 30 %. Naproti tomu SAHA zvyšuje adhezi těchto buněk o 63 % a bortezomib o 44 %. U buněk K562 je adheze k fibronektinu účinkem imatinib mesylátu, 17-AAG i bortezomibu významně snížena oproti neošetřeným kontrolám (o 36 %, 53 % a 32 %, po 26 hodinách). Oproti tomu SAHA zvyšuje adhezi těchto buněk o ≥ 58 %.

Studium podtypů a exprese integrinů buněk JURL-MK1 a K562 a jejich ovlivnění efektorů

Užitím imobilizovaných anti-integrinových protilátek (Beta Integrin-Mediated Cell Adhesion Array Kit) byla stanovována relativní exprese integrinů $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$, $\beta 4$, $\beta 6$, $\alpha V\beta 5$, $\alpha 5\beta 1$ na buňkách JURL-MK1 a K562 kontrolních, resp. ošetřených imatinib mesylátem, SAHA a 17-AAG. U buněk JURL-MK1 adherovalo 67 % buněk

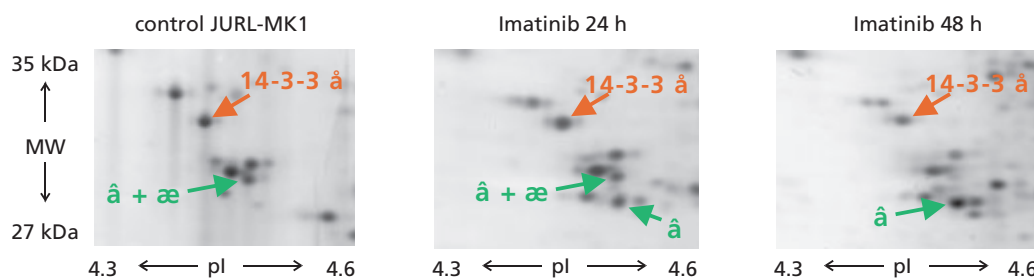
k anti- $\beta 1$, 53 % k anti- $\beta 2$ a 34 % k anti- $\alpha 5\beta 1$ integrinům; adheze k ostatním typům byla nepatrná. Imatinib a 17-AAG snížily adhezi buněk k anti- $\beta 1$ a k anti- $\beta 2$ integrinům přibližně o 20 %, zatímco SAHA frakci adhezujících buněk k anti- $\beta 1$ a k anti- $\beta 2$ integrinům mírně zvýšila. U buněk K562 byla nalezena vysoká úroveň adheze k anti- $\beta 1$, $\alpha V\beta 5$ a $\alpha 5\beta 1$ integrinům.

Studium regulace cytoskeletu signální drahou RhoA/ROCK/LimK/kořilin

Užitím luminescenční soupravy G-LISA RhoA Activation Assay byl studován účinek efektorů (imatinib mesylát, SAHA a 17-AAG) na hladinu aktivní „malé“ GTPázy RhoA v buňkách JURL-MK1 a K562. Ošetření buněk JURL-MK1 imatinib mesylátem (1 μM) po dobu 24–26 hodin vedlo ke snížení hladiny aktivní RhoA na 61 ± 17 %, zatímco u buněk K562 k ovlivnění hladiny nedošlo. SDS elektroforézou a Western blottingem užitím specifických protilátek byla dále studována exprese jednotlivých proteinů signální dráhy Rho a jejich ovlivnění efektorů. Imatinib mesylát vyvolal štěpení ROCK1, pokles hladiny LIMK1, fosfokořilinu a částečnou depolymerizaci F-aktinu. Naproti tomu SAHA způsobila zvýšení hladiny LIMK1 i LIMK2 a fosfokořilinu, nedošlo však k ovlivnění polymeračního stavu F-aktinu. Tyto výsledky ukazují na odlišný mechanismus účinků inhibitoru kinázové aktivity BCR-ABL imatinib mesylátu a inhibitoru histonacetyláz SAHA na signální dráhu Rho a adhezni vlastnosti CML buněk.

Studium regulačních vlastností proteinů 14-3-3

Proteiny 14-3-3 jsou rodinou nízkomolekulárních proteinů (28-33 kDa), jež jsou hojně zastoupeny ve všech eukaryotních buňkách. V savčích

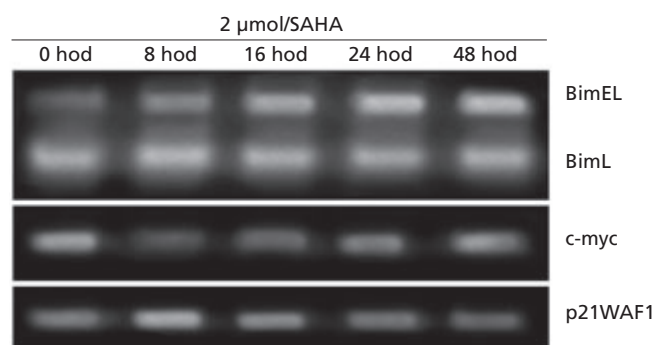


Obr. 4 – Ovlivnění skladby proteinů 14-3-3 v buňkách JURL-MK1 imatinib mesylátem

buňkách bylo dosud popsáno sedm isoformů 14-3-3 (β/α , γ , ϵ , ζ/δ , η , σ , τ/θ), kodovaných rozdílnými geny. Proteiny 14-3-3 asociují prostřednictvím motivu RSXpS/pTXP s více než 200 proteiny, jež se podílejí na regulaci buněčného cyklu, apoptózy, buněčné proliferace a adheze. Sekvestrace klientních proteinů včetně BCR-ABL do specifických buněčných kompartmentů, vedoucí k modulaci jejich funkcí, je nejčastější funkcí proteinů 14-3-3. Cytoplasmatická lokalizace onkokinázy BCR-ABL, zprostředkovaná její interakcí s 14-3-3, a její permanentní aktivace jsou příčinou deregulace signálních drah v buňkách CML a molekulární podstatou patologie CML. Dvojměrnou elektroforézou a hmotnostní spektrometrií MALDI-MS jsme odhalili změny v proteinovém obrazci proteinů 14-3-3 (Obr. 4), jež jsme dále detailně studovali SDS elektroforézou a Western blottingem užitím specifických protilátek proti jednotlivým isomerům 14-3-3. Prokázali jsme, že účinkem imatinib mesylátu (1 μM , 24–48 h) a 17-AAG (1 μM) dochází v buňkách JURL-MK1 ke štěpení proteinů 14-3-3 β , 14-3-3 ϵ , ζ , a 14-3-3 θ , jež má zřejmě za následek porušení jejich sekvestračních funkcí. V důsledku štěpení je patrně perturbována cytoplasmatická lokalizace proapoptického promotoru BAX, vedoucí k jeho uvolnění a aktivaci mitochondriální apoptotické dráhy. Pozorované štěpení 14-3-3 ζ , jež je proteinem bránícím defosforylaci kofilinu fosfatázami, má zřejmě za následek defosforylaci kofilinu vedoucí k depolymerizaci F-aktinu v buňkách CML. V souladu s touto teorií dochází k depolymerizaci aktinu účinkem imatinib mesylátu a 17-AAG, nikoliv však SAHA, jak jsme zjistili pomocí průtokové cytometrie měřením fluorescence buňek barvených FITC-faloidinem.

Studium účinku butyrátu a SAHA na normální lymfocyty z periferní krve

Byl studován účinek chemopreventivního metabolitu butyrátu a protinádorového léčiva SAHA na normální lymfocyty, izolované z periferní krve zdravých dárců. Oba efektorů patří podle základního účinku mezi inhibitory histondeacetyláz, tedy látky schopné ovlivnit genovou expresi a tím i syntézu bílkovin, buněčný růst a proliferaci. Butyrát vzniká v tlustém střevě bakteriálním kvašením cereálních potravin a chrání tlusté střevo proti vzniku rakoviny. SAHA (Vorinostat, či Zolinza) je nové léčivo, současně ve stavu klinických zkoušek, určené k léčení hematologických a jiných nádorových one-

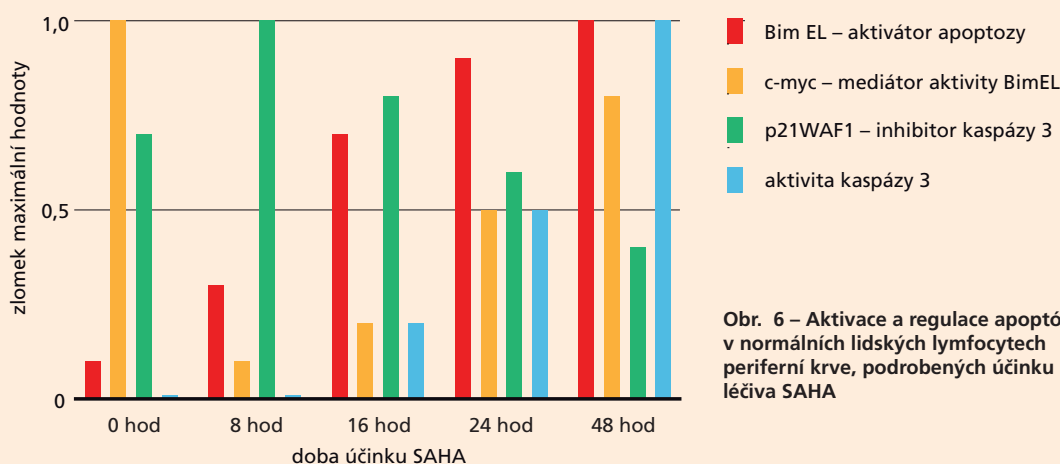


Obr. 5 – Expresí genu kódujícího aktivátor apoptózy BimEL, mediátor jeho aktivity onkogen c-myc a inhibitor buněčného cyklu a kaspázy 3 p21WAF1 v lymfocytech periferní krve, podrobených účinku léčiva SAHA.

mocnění. Znalost nevíтанých vedlejších účinků butyrátu a zejména pak léčiva SAHA na lidské krevní buňky bezesporu pomůže při optimalizaci postupů léčby rakoviny. Výsledky testů buněčné viability (MTT) ukázaly, že lymfocyty periferní krve odolávají v buněčných kulturách nejméně 8 hodin destrukční aktivitě 2 mmol/l butyrátu či 2 mmol/l SAHA, avšak nakonec, v průběhu 72 hodin, 30 % buněk zahyne. Měření mobilizace aktivátoru kaspáz cytochromu c, (translokace detekované Western blotem po izolaci mitochondrií) a měření hladiny aktivních kaspáz metodou průtokové cytometrie odhalila mitochondriální cestu apoptózy. Po aplikaci každého z protinádorových efektorů rychle roste hladina proteinu BimEL, zprostředkujícího poruchu membrán mitochondrií interakcí s membránovým proteinem Bax. Průběh apoptózy je kontrolován aktivitou onkoproteinu c-myc a inhibitoru buněčného cyklu p21WAF1. Expresí c-myc, který je nezbytný pro interakci BimEL s Bax, po přidavku efektoru prudce klesá a v čase prochází křivkou ve tvaru U s minimem okolo 8 hodin. Expresí p21WAF1, který působí též jako inhibitor kaspáz po přidavku efektoru roste a v čase prochází zvonovitou křivkou s maximem okolo 8 hodin (Obr. 5 a Obr. 6). Tyto variace v expresi c-myc a p21WAF1 chrání tedy pravděpodobně, po krátký časový interval, periferní lymfocyty proti apoptotické smrti indukované přidavkem efektoru. V případě rychle metabolizovaného butyrátu, vznikajícího v tlustém střevě, usměrňuje tato prodlela, spolu s antiproliferativní specifitou, jeho účinek na maligně transformované enterocyty. V případě protinádorového léčiva SAHA nelze při zvažování způsobu aplikace opominout jeho vedlejší účinky na lymfocyty periferní krve.

Studium účinků monoklonální protilátky proti CD34 na leukemické buněčné linie a synergismus účinku s butyrátem, kyselinou valpronovou a SAHA

Byl studován účinek monoklonální protilátky proti antigenu lidských kmenových buněk CD34, vyvinuté a připravené v imunochemické laboratoři oddělení, na leukemické buněčné linie MOLM-9, ÚHKT-130, ML-2 a HL-60 a rovněž synergismus antiproliferačního účinku této protilátky s účinkem látek ovlivňujících genovou expresi histondeacetyláz: butyrátu, kyseliny valpronové a SAHA. Bylo zjištěno, že antiproliferační účinek monoklonální protilátky CD34 je částečně potencionován působením butyrátu sodného, kyseliny valpronové a SAHA. ■



Obr. 6 – Aktivace a regulace apoptózy v normálních lidských lymfocytech periferní krve, podrobených účinku léčiva SAHA

ODDĚLENÍ MOLEKULÁRNÍ GENETIKY

Vedoucí oddělení: RNDr. Marie Dobrovolná
Zástupce: RNDr. Cedrik Haškovec, CSc.

Počet zaměstnanců: 28
Lékaři: 0
VŠ ostatní: 23
SŠ: 5



Skupina pod vedením RNDr. Zuzany Siegllové, CSc. zabývající se vyšetřením **buněčného chimerizmu po HSCT a problematikou identifikace osob (SOP 01 a SOP 02 NRL pro DNA diagnostiku)** pokračovala ve výzkumu komponent teloméro-telomerázového komplexu pomocí metod TRF, TRAP a real time RT-PCR (délka telomér, telomerázová aktivita, expresní profily 5 regulačních genů) v rámci dvou grantů IGA MZ ČR a výzkumného záměru ÚHK. Délka telomér a exprese genu hTERT se ukázaly jako prognosticky nejvýznamnější pro rutinní vyšetřování pacientů s MDS, akutní leukémií a snad i B-CLL, při sledování metodami TRF a real time RT-PCR pro gen hTERT. Bylo prováděno i stanovování intenzity metylace genu *CDKN2B* (*p15INK4b*) metylově specifickou mPCR po modifikaci DNA bisulfidem sodným a byl prokázán prognostický význam tohoto vyšetření pro pacienty s MDS. Výsledky výzkumné činnosti byly prezentované na čtyřech významných kongresech v zahraničí (2x Florencie, Vídeň, New York).

Skupina ing. Evy Otáhalové zabývající se vyšetřením **přítomnosti genu BCR-ABL (SOP 03 NRL pro DNA diagnostiku)** se dále věnuje studiu molekulární podstaty somatických mutací klonálních hematologických onemocnění se zaměřením na polycythemia vera (PV).

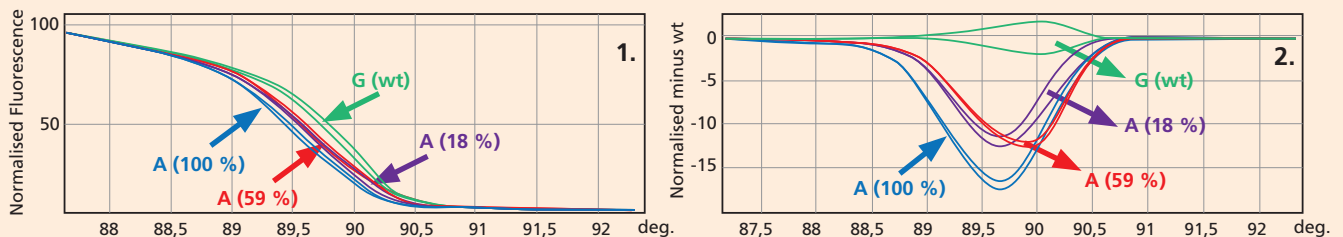
V rámci rutinní diagnostiky CML byl v roce 2007 charakterizován pacient s vzácnou atypickou přestavbou e6a2. Výsledek akreditované zkoušky byl následně potvrzen nezávislými vyšetřeními a na toto téma je připravována publikace v recenzovaném časopise.

Skupina pod vedením dr. Moravcové zabývající se **molekulárním monitorováním transkriptu BCR-ABL (SOP 04 NRL pro DNA diagnostiku)** se věnuje molekulárnímu vyšetření stavu pacientů s chronickou myeloidní leukémií (CML) pomocí monitorování hladiny transkriptů BCR-ABL. V roce 2007 provedla 994 vyšetření, což je navýšení o 23 % oproti roku 2006. Skupina byla vybrána evropskou společností Leukemia Net jako referenční laboratoř pro externí kontrolu kvality a standardizaci metody kvantifikace transkriptu BCR-ABL v České republice.

V rámci grantového projektu zabývajícího se studiem mechanismu vzniku rezistence k léčbě imatinibem byla u 245 vzorků provedena metodou přímé sekvenace detekce a kvantifikace mutací v DNA oblasti kódující kinázovou doménu fúzního proteinu BCR-ABL. Tyto mutace mohou být příčinou rezistence k léčbě cílenými inhibitory tyrozinkinázové aktivity proteinu BCR-ABL. Vedle metody přímé sekvenace byla zavedena a optimalizována metoda pro rychlý screening mutací. Jedná se o metodu High Resolution Melting (HRM) analysis, která byla ve své obecné podobě vyvinuta teprve v nedávné době. Obě metody v současné době slouží výzkumu.

Skupina pod vedením Mgr. Moniky Beličkové zabývající se stanovením klonality (SOP 04 NRL pro DNA diagnostiku) úzce spolupracovala s kolektivem Laboratoře biočipových technologií a podílela se na řešení grantu IGA MZd *Význam studia expresního profilu u nemocných s myelodysplastickým syndromem* byla vyšetřena kostní dřeň 40 pacientů s MDS a 6 hematologicky zdravých kontrol. Z kostní dřene pacientů s různým stádiem MDS byly izolovány CD34+ progenitorové buňky, u nichž byl stanoven expresní profil pomocí biočipů. Byly použity HumanRef-8 v2 Expression BeadChips od firmy Illumina, které umožňují sledovat expresi ve 24.000 genech v jednom vzorku během jedné analýzy. V současné době jsou průběžně výsledky zpracovávány a statisticky vyhodnocovány. Zjištěné výsledky budou nezávisle ověřeny metodou kvantitativní PCR v reálném čase (qRT-PCR) u vybraných genů. Pro normalizaci bude použit house-keeping gen β 2-mikroglobulin (B2M). Cílem bude identifikovat geny rozdílně exprimované u jednotlivých subtypů MDS. Dále také definovat geny, u kterých bude pozorován postupný nárůst či pokles exprese během progresu onemocnění u jednotlivých pacientů.

V rámci řešení výzkumného záměru ÚHK byly vyhodnoceny a statisticky zpracovány expresní profily pacientů s MDS detekované pomocí nylonových membrán Atlas Human Cancer cDNA Arrays (Clontech). Celkový počet 41 testovaných pacientů byl snížen na 28 v důsledku slabého signálu vzorku na čipu, špatné kvality čipu nebo



Obr. 1 – Detekce bodových mutací v kinázové doméně proteinu BCR-ABL pomocí metody High Resolution Melting analysis (HRM). 1. Příklady normalizovaných křivek teplot tání, 2. diferenční grafy kvantitativně vyjadřující míru deviace sledované teploty tání PCR produktu vzorku relativně k referenčnímu materiálu. Grafy znázorňují HRM detekci mutace E255K s různým procentuálním zastoupením v jednotlivých vzorcích. 0 % (wt, referenční vzorek, zelená barva – G), 18 % (A – fialová barva), 59 % (A – červená barva), 100 % (A – modrá barva) mutovaných buněk leukemického klonu.

kvůli nejisté diagnóze pacienta. Získaná data byla hodnocena s ohledem na různé subtypy MDS s cílem nalézt takové geny, jejichž expresní hladiny by korelovaly s progresí onemocnění. Celkem byly vytipovány 4 geny (*NME4*, *FLT1*, *PCNA* a *ERCC1*) z celkového počtu 588, které vykazovaly narůstající tendenci v pokročilejších subtypech MDS (RAEB, RAEB-T). Expze těchto 4 genů byla též sledována u pacientů s AML, přičemž byla ve všech případech potvrzena jejich výrazná over-expze.



Obr. 2 – Illumina Bead Scanner

Tři ze čtyř výše uvedených genů byly již dříve asociovány s hematologickými onemocněními. Data byla ověřena nezávislou metodou kvantitativní real-time PCR (qRT-PCR). Výsledky byly zpracovány a 31. 10. 2007 zaslány do Leukemia Research k publikaci.

Laboratoř biočipových technologií (vedoucí RNDr. Hana Bruchová, PhD.)

MicroRNAs (miRNAs) představují skupinu malých nekódujících RNAs o délce 22nt, které negativně regulují genovou expresi. Řada studií již prokázala, že miRNAs hrají důležitou roli v regulaci hematopoézy a také v patogenezi některých hematologických onemocnění. V prvním roce řešení grantu „Endogenní post-transkripční regulace genové funkce prostřednictvím miRNA“ jsme se zaměřili na charakterizaci miRNA expresních profilů buněk z periferní krve zdravých jedinců, které doposud nebyly detailně popsány, a dále na identifikaci dysregulovaných miRNAs u pacientů s polycytémií vera.

Pomocí Combimatrix mikročipů jsem stanovili miRNA expresní profily mononukleárních buněk, granulocytů, destiček a retikulocytů izolovaných z periferní krve zdravých jedinců a klastrovací analýza definovala miRNA klastry specifické pro jednotlivé buněčné linie, na základě kterých bylo možné zmíněné buňky rozlišit (např. nízká expze *miR-23a*, *miR-23b*, *miR-342*, *miR-27a*, *miR-150* v retikulocytech; vysoká expze *miR-338*, *miR-148a*, *miR-424*, *miR-143*, *miR-199b* v granulocytech; vysoká expze *miR-199a*, *miR-221*, *miR-130a* v destičkách atd.). Tyto výsledky ukazují, že miRNAs jsou specificky exprimovány v jednotlivých buněčných liniích, a tak se podílejí na regulaci buněčné diference.

Polycytémií vera (PV) je myeloproliferativní onemocnění způsobené somatickou mutací (či mutacemi) v kmenové hematopoetické buňce, což vede ke klonální hematopoéze. Typickým symptomem PV je zvýšená produkce a hromadění erytrocytů, a proto jsme studovali expresi miRNAs během *in vitro* erythropoezy s cílem identifikovat možnou dysregulaci těchto regulačních molekul v PV buňkách. Erythropoeza byla indukována pomocí vybraných cytokinů z erytroidních progenitorů získaných od zdravých dárců a pacientů s PV. V definovaných časových intervalech (den 1,7,9,11,14,16,19,21) byly buňky charakterizovány na buněčné úrovni (stádium diference, morfologie, růst, apoptóza) a z hlediska genové expze miRNAs. Podle transkripčních hladin bylo možné rozdělit studované miRNAs do čtyř skupin: 1) miRNAs zvyšující expresi během diference: *miR-451*, *miR-16*; 2) miRNAs snižující expresi během diference: *miR-150*, *miR-155*, *miR-221*, *miR-222*; 3) miRNAs vykazující nejvyšší expresi v intermediálních fázích diference: *miR-339*, *miR-378* a 4) miRNAs se stabilní (neměnicí se) expresí během diference: *miR-21*, *miR-140*, *miR-149*, *miR-27a*, *miR-26b*. Porovnání erytroidních buněk zdravých jedinců a PV pacientů ukázalo, že *miR-150* je exprimována na nižší úrovni u PV pacientů ve všech stádiích diference a tato dysregulace může hrát roli v patogenezi PV.

Laboratoř expze genů (vedoucí RNDr. Cedrik Haškovec, CSc.)

se zabývá vyhledáváním a testováním nových molekulárních markerů reziduální nemoci u pacientů s akutní myeloidní leukémií (AML) a myelodysplastickými syndromy (MDS).

V rámci studia molekulárních markerů reziduální nemoci u leukemických pacientů (převážně AML) se pracovníci zabývali studiem expze několika genů, genů Wt-1, PRAME, BAALC apod.

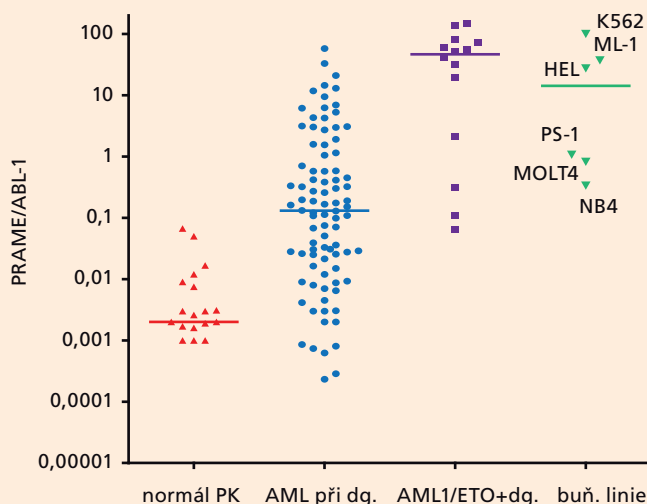
metodou kvantitativní reverzní řetězové polymerázové reakce (RT-RQ-PCR). Výsledky sledování kvantitativní expze především genu Wt-1 v buňkách pacientů s AML ukázaly, že míra expze genu Wt-1 v průběhu léčby těchto pacientů zcela koreluje s klinickým průběhem nemoci. U řady pacientů se monitorováním expze genu Wt-1 podařilo predikovat hematologický relaps v předstihu týdnů až měsíců. Tyto výsledky ukazují, že gen Wt-1 a kvantitativní určování jeho expze jsou vhodným markerem ke sledování reziduální nemoci u pacientů AML. Ve vzorcích pacientů s AML při diagnóze byla stanovena relativní hladina expze genů: PRAME, BAALC a RHAMM. Nejvyšší expze genu BAALC byla zjištěna u CBF+ leukemií a PRAME u AML1/ETO leukemií.

Sledování MRN u testovaných pacientů AML ukázalo dobrou shodu v expresi genů Wt-1 na jedné straně a genů PRAME a BAALC na druhé straně. Dále kvantitativní sledování expze genu Wt-1 u pacientů s myelodysplastickými syndromy potvrzuje vztah mezi progresí této choroby a mírou expze tohoto genu.

Kvantitativní sledování expze genu Wt-1 v buňkách pacientů s CML kultivovaných s Imatinibem, ukázalo inhibici expze tohoto genu u Imatinib-senzitivních pacientů. Imatinib dále inhiboval expresi sedmi ze čtyřiceti testovaných tyrozinových kináz (TK) a stimuloval čtyři TK.

V roce 2007 bylo pro zdravotní pojišťovny vyšetřeno metodou Kvantitativní RT-PCR celkem 344 vzorků pacientů AML na expresi genu Wt-1. ■

Obr. 3 – Expze genu PRAME v periferní krvi pacientů AML a u zdravých dárců



ODDĚLENÍ BUNĚČNÉ FYZIOLOGIE

Vedoucí oddělení: RNDr. Ludmila Doležalová, CSc.

Zástupce vedoucího: MUDr. Daniel Vyoral, CSc.

Počet zaměstnanců:	18
Lékaři:	1
VŠ ostatní:	12
Laboranti:	4
Ostatní personál:	1



Činnost oddělení buněčné fyziologie je zaměřena na teoretické i praktické aspekty regulace krvetvorby.

Výzkumná činnost je soustředěna na objasnění molekulárních mechanismů, které se uplatňují v regulaci krvetvorby a při vzniku a vývoji krevních chorob. Od roku 2006 participuje oddělení buněčné fyziologie na činnosti Centra experimentální hematologie (CEH), které sdružuje pracoviště Ústavu hematologie a krevní transfuze s Ústavem patologické fyziologie 1. LF UK v Praze. Obě pracoviště mají dlouhou tradici výzkumu v oblasti experimentální hematologie a jsou komplementární z hlediska výzkumného zaměření a užití výzkumných metod. CEH vzniklo za finanční podpory programu *Centra základního výzkumu* MŠMT ČR.

Na oddělení je zavedena metodika tkáňové kultivace krvetvorných buněk *in vitro*, která je využívána při provádění speciálních vyšetření pro klinické účely.

V roce 2007 byla výzkumná aktivita oddělení zaměřena na následující tématické okruhy:

1. Vrozené defekty hematopoézy
2. Regulace krvetvorby, analýza molekulárních mechanismů leukemogeneze
3. Studium metabolismu železa v lidském těle proteomickými metodami
4. Studium diferenciací krevních buněk proteomickými metodami
5. Mechanizmy protinádorového působení látek biologické povahy

1. Vrozené defekty hematopoézy:

Molekulární podstata Diamondovy-Blackfanovy anémie

Diamondova-Blackfanova anémie (DBA) je vrozeným onemocněním, které se obvykle projevuje defektem erythropoézy během prvního roku života. U 40 % pacientů bývají přítomné také nejrozličnější fyzické anomálie. Hlavní příčinou DBA je velmi pravděpodobně nedostatečná translace, která je důsledkem mutací v genech pro ribosomální proteiny malé ribosomální podjednotky (RPS17, RPS19 a RPS24) i velké ribosomální podjednotky (RPL5, RPL11 a RPL35a). U více jak 50 % pacientů s DBA je genetická podstata onemocnění dosud neznámá, lze však předpokládat, že pacienti budou nést mutace v některých dalších proteinech souvisejících s proteosyntetickou aktivitou buňky. Náš výzkum se proto zaměřuje na pochopení principů vzniku DBA a návrhu cílené léčby pro pacienty.

Již dříve jsme experimentálně prokázali, že hlavní příčinou vzniku DBA je nejspíše významné snížení úrovně translace. Translační účinnost může být snížena nejen z důvodů mutací v genech pro proteiny translačního aparátu, ale také umlčením exprese těchto genů, například metylací jejich promotorových oblastí.

Metylace promotorových oblastí je často spojena se zablokováním transkripce. Ve spolupráci s MUDr. J. Jelínkem (University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, USA) jsme prověřili, zda tento mechanismus není zodpovědný za snížení exprese RPS19 u pacientů s DBA, kteří nesou mutaci v tomto proteinu. Sledovali jsme rovněž úroveň metylace genu JAK2, který je důležitý v signalizaci při erytroidní diferenciaci. Tato analýza však neprokázala významnou úlohu metylace promotorových oblastí těchto genů při vzniku DBA.

Pokud je příčinou vzniku DBA narušená translace, lze hledat látky, které by translaci zvyšovaly. Mezi takovéto látky patří i přirozeně se vyskytující aminokyselina leucin, která se používá u fyzicky náročných aktivit jako doplněk stravy. Účinek leucinu jsme testovali nejprve *in vitro*, kde jsme prokázali jeho stimulační efekt na translaci u buněk pacientů s DBA. Na základě experimentálních výsledků byl vyzkoušen účinek leucinu rovněž klinicky u pacientů s DBA. Podávání leucinu a sledování pacientů koordinovala doc. MUDr. Dagmar Pospíšilová, PhD. z Fakultní nemocnice v Olomouci. Předběžné výsledky naznačují, že dochází ke zlepšení zdravotního stavu pacientů, které se projevuje postupným zlepšováním erythropoézy, snížením závislosti na steroidech, prodloužením doby mezi transfúzemi, zlepšením kondice pacientů, snížením úrovně sérového feritinu a tím i omezením chelatační terapie.

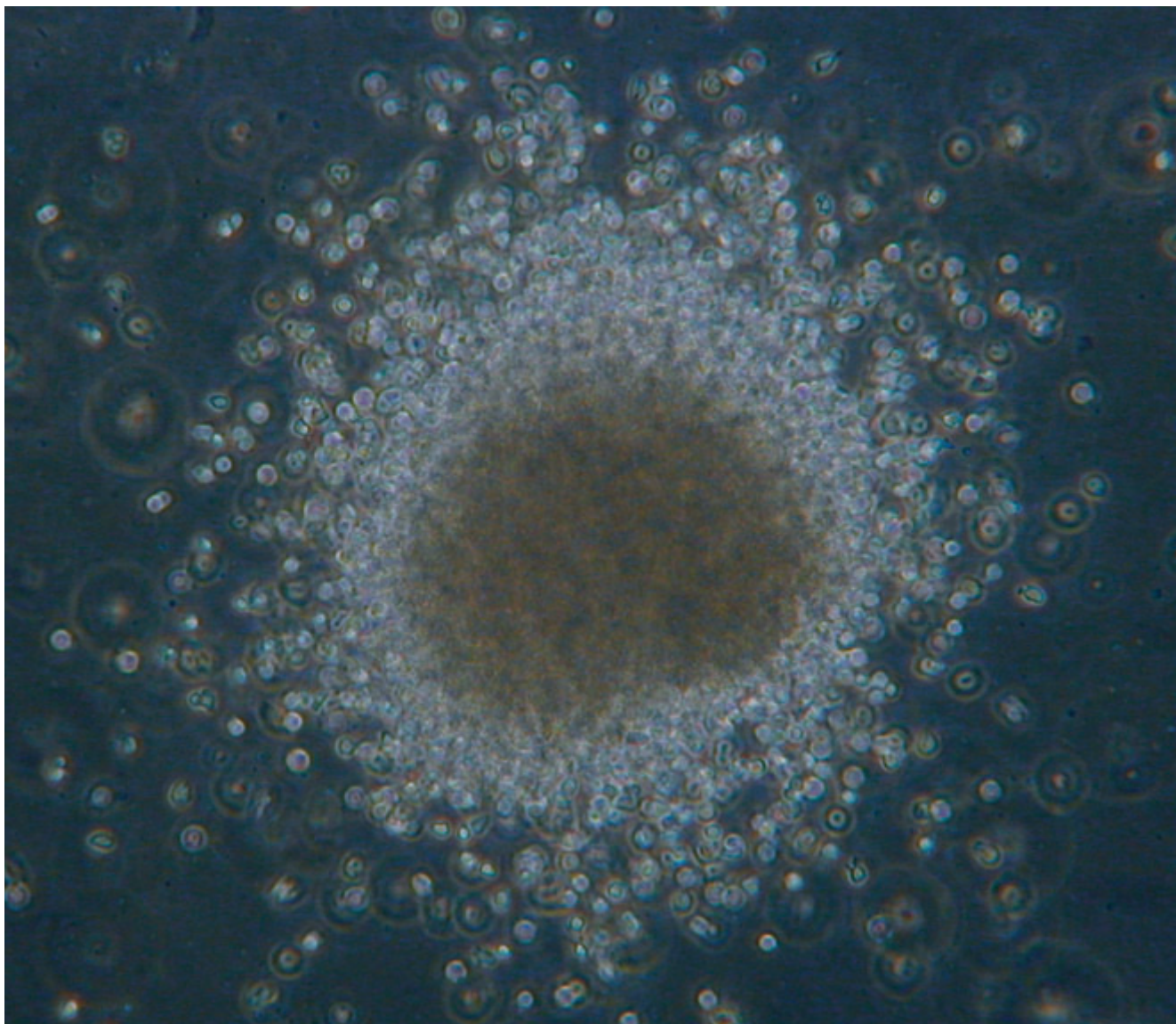
Dosažené výsledky naznačují, že naše teorie vzniku DBA v důsledku snížené translace je správná a může mít širší souvislosti nejen ve vztahu k potenciální léčbě, ale i k obecným aspektům hematopoézy. Jako nejzásadnější poznatek lze označit možnost případné léčby DBA pomocí přirozené aminokyseliny leucinu. Lze si rovněž představit, že leucin by mohl být podáván i pacientům s vrozenými syndromy selhání kostní dřeně, které jsou také asociovány s defektem translačního aparátu (např. dyskeratosis congenita, cartilage-hair hypoplasia a Shwachman-Diamond syndrom). V neposlední řadě lze i zmínit 5q- syndrom, subtyp myelodysplastického syndromu (MDS), jehož projevy byly teprve nedávno asociovány s haploinsuficiencí ribosomálního proteinu S14 (RPS14), a u kterého se předpokládá analogický mechanismus vzniku jako u DBA.

Výsledky přispějí rovněž k pochopení dalších aspektů erythropoézy, kde, jak se zdá, bude úroveň translace hrát významnou úlohu.

2. Regulace krvetvorby:

Analýza molekulárních mechanismů leukemogeneze

Transkripční faktor C/EBP α (CCAAT/enhancer binding protein alpha) reguluje přechod lymfoidních-myeloidních progenitorů na granulocyto-monocytární progenitory během hematopoézy. Akutní myeloidní leukémie (AML) je charakterizována akumulací prekurzorů granulocytů a monocytů v kostní dřeni. Leukemické blasty se vyznačují blokem diferenciací a zvýšenou proliferací. Transkripční faktor



Obr. 1 – Kolonie granulocytů a monocytů (CFU-GM) *in vitro*

C/EBP α hraje úlohu v regulaci buněčného cyklu, v přechodu buněk z G1 do S fáze, a to různými mechanismy. Mutace v genu *CEBPA* pro tento transkripční faktor jsou důležitým, i když nikoliv postačujícím zásahem podléjícím se na leukemogenezi.

Provedli jsme analýzu přítomnosti mutací v genu *CEBPA* u 41 zdravých dárců kostní dřeně nebo periferní krve a u 390 pacientů (152 pacientů s AML, 143 pacientů s MDS, 39 pacientů s mnohočetným myelomem a 56 pacientů s neHodgkinským lymfomem). Nalezli jsme 4 druhy polymorfismu a 25 mutací (z toho 22 nových dosud nepopsaných mutací) v kódující oblasti genu *CEBPA*. U zdravých dárců byly nalezeny 3 druhy z uvedených čtyř druhů polymorfismu, ale žádná mutace v genu *CEBPA*. U pacientů byly mutace rozloženy: 9,2 % z analyzovaných případů u pacientů s AML, 4,2 % u pacientů s MDS, 5,1 % u pacientů mnohočetným myelomem a 3,6 % u pacientů s neHodgkinským lymfomem.

Transkripční faktor Runx1/AML1 je nezbytný pro definitivní hematopoezu v embryu. Je často mutován nebo se podílí na fúzních proteinech (výsledek chromozomálních přestaveb) u AML, MDS a dalších hematologických malignit. Pokračovali jsme v sekvenaci exonů genu *RUNX1* u pacientů MDS a AML a detekovali jsme 4 mutace v exonech uvedeného genu (dvě mutace v exonu 4, jedna mutace v exonu 6 a jedna mutace v exonu 7).

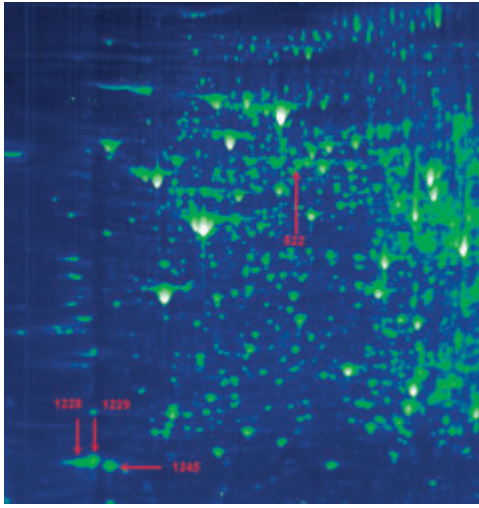
Pokračovali jsme rovněž v analýze hladiny mRNA pro transkripční faktor Evi1 (*ecotropic viral integration site 1*), K expresi genu *EV11*

nedochází v normálních krevních buňkách a v kostní dřeni, jeho exprese je však detekovatelná (v případech s horší prognózou dokonce silně zvýšena) v mononukleárních buňkách izolovaných z kostní dřeně nebo periferní krve pacientů s MDS, AML a blastickou krizí u CML.

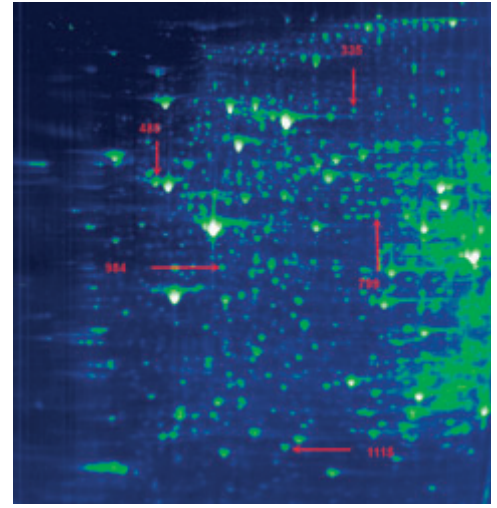
3. Proteomické přístupy v hematologii: Metabolismu železa a s ním související onemocnění

Řada krevních chorob je spojena s poruchami příjmu, zpracování nebo ukládání železa v organismu. Železo, pro všechny formy života naprosto nezbytný prvek, je funkční součástí mnoha enzymů v širokém spektru metabolických drah. Jako součást hemoglobinu zabezpečuje železo přenos kyslíku z vdechovaného vzduchu do tkání. Železo je známo svou schopností produkovat volné radikály – reaktivní látky schopné poškodit různé buněčné komponenty. Volné radikály jsou pak spouštěcím nebo rizikovým faktorem vzniku mnoha chorob. Pochopení mechanismů absorpce kovů je důležité pro vývoj nových léků a léčebných postupů pro ovlivnění řady chorob, například některých anémií či hemochromatózy – dědičného přetížení železem.

Při výzkumu buněčného metabolismu železa používáme proteomických, biochemických a molekulárně biologických metod. Pro zachování vazby kovů k bílkovinám je nutno využívat nedenedaturující (nativní) separační techniky. S využitím tohoto přístupu jsme v roce 2007 ve spolupráci s Ústavem patologické fyziologie 1. LF UK a University of Sydney studovali mecha-



Obr. 2a (vlevo) a 2b – Identifikace rozdílů v expresi bílkovin mezi zdravými 2a a nemocnými 2b játry pomocí dvojrozměrné elektroforézy



nizmy působení hepcidinu – nově objeveného peptidového hormonu. Tato molekula se uplatňuje v signalizaci a integraci metabolismu železa v organismu a nabízí velký potenciál pro léčbu anémie chronických onemocnění, chronického selhání ledvin a hemochromatózy.

Objasnění molekulárních principů hemochromatózy – dědičného přetížení železem je jedním z hlavních cílů projektů řešených v hemato-proteomické laboratoři. Snažíme se nalézt bílkoviny podílející se na vzniku a rozvoji tohoto onemocnění. Za použití moderních proteomických a molekulárně-biologických technik, spočívajících například v dvojrozměrném, vysoce citlivém rozdělení kompletních sad tkáňových bílkovin, lze získat *proteinové profily* zahrnující tisíce bílkovin. Proteinové profily ze zdravých a nemocných tkání jsou navzájem porovnávány a bílkoviny s odlišnou expresí jsou identifikovány pomocí hmotnostní spektrometrie. Touto metodou jsme v roce 2007 odhalili několik bílkovin, které se podílejí na vzniku či rozvoji dědičné hemochromatózy. Úloha těchto molekul je nyní předmětem dalších funkčních studií.

4. Výzkum diferenciací krevních buněk a vlastností leukemických buněk metodami proteomiky

Proteomické metody využíváme rovněž ke studiu krvetvorby. Naším hlavním cílem je nalézt klíčové bílkoviny, které se podílejí na regulaci množení a zrání krvetvorných buněk. Pomocí dvojrozměrné elektroforézy a hmotnostní spektrometrie jsme v roce 2007 identifikovali několik regulačních bílkovin, které se účastní regulace diferenciací krvetvorných buněk červené řady. Tyto bílkoviny jsou dále zkoumány jako potenciální cíle ovlivňování diferenciací krevních buněk.

V rámci činnosti Centra experimentální hematologie a řešení výzkumného záměru ÚHKT jsme provedli proteomickou charakterizaci lidských leukemických buněk rezistentních k cytokinu TRAIL (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand), který je schopen specificky indukovat apoptózu nádorových buněčných linií i primárních nádorů, zatímco normální zdravé buňky jsou k jeho účinku rezistentní. Vzhledem ke specifické cytotoxicitě vůči nádorovým buňkám je TRAIL považován za slibné protinádorové agens. U studovaných leukemických TRAIL-rezistentních buněk jsme objevili zásadní změny v expresi několika bílkovin, což naznačuje možné „Achillovy paty“ těchto buněk. Terapie cílená na tyto slabiny by měla selektivně eliminovat leukemické buňky rezistentní vůči protinádorovému účinku cytokinu TRAIL.

5. Studium protinádorových účinků látek biologické povahy

Při hledání nových léků proti zhoubným nádorům je věnována pozornost látkám biologické povahy.

Mezi látky s farmakologickým potenciálem patří i seminální ribonukleáza a pankreatická ribonukleáza, enzymy, které mají schopnost potlačovat imunologické děje a ničit nádorové buňky. V předchozích studiích jsme se věnovali zejména studiu účinků monomerní a dimerické formy RNázy A a jejich konjugátů s molekulami sperminu a polysperminu. Prokázali jsme, že RNáza A i její dimer v kombinaci s preparáty sperminu a polysperminu působí synergicky a vykazují vysokou protinádorovou účinnost. Naše současné experimenty jsou zaměřeny především na sledování imunosupresivní a protinádorové aktivity nukleáz izolovaných z různých rostlinných zdrojů, např. pylu černé bobovice. Protinádorové účinky byly testovány na buněčných liniích leukemických buněk ML-2 a K-562, zatímco imunosupresivní efekt byl testován na smíšených lymfocytárních kulturách lidských lymfocytů (MLC).

Seznam a struktura vyšetření prováděných pro klinické účely

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

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

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

Testování růstu progenitorů CFU-GM + BFU-E: využíváno především ke kontrole kvality buněk určených pro transplantaci krvetvorné tkáně.

V roce 2007 bylo provedeno celkem 1.427 kultivačních vyšetření.

Test blastické transformace: Vyšetření je prováděno jako kontrola imunologické reaktivity lymfocytů v průběhu extrakorporální fotoferézy. V roce 2007 provedeno 204 vyšetření. ■

ODDĚLENÍ CYTOGENETIKY

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

Zástupce vedoucího: RNDr. Jana Březinová, PhD.

Počet zaměstnanců: 9

VŠ ostatní: 4

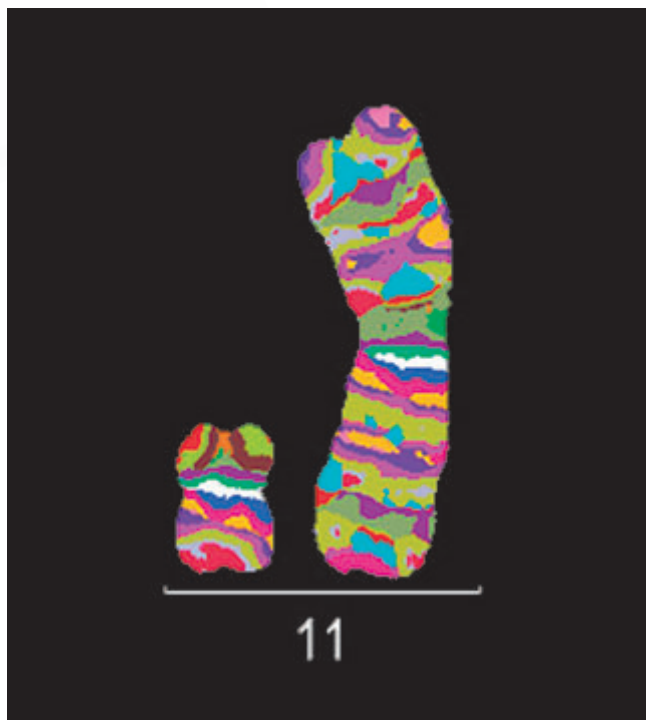
Laboranti: 5



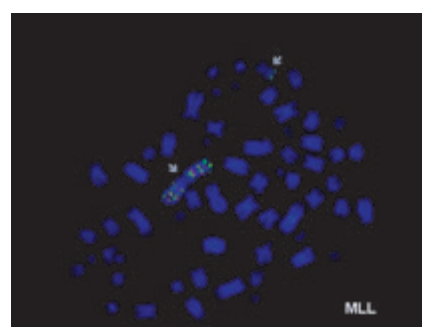
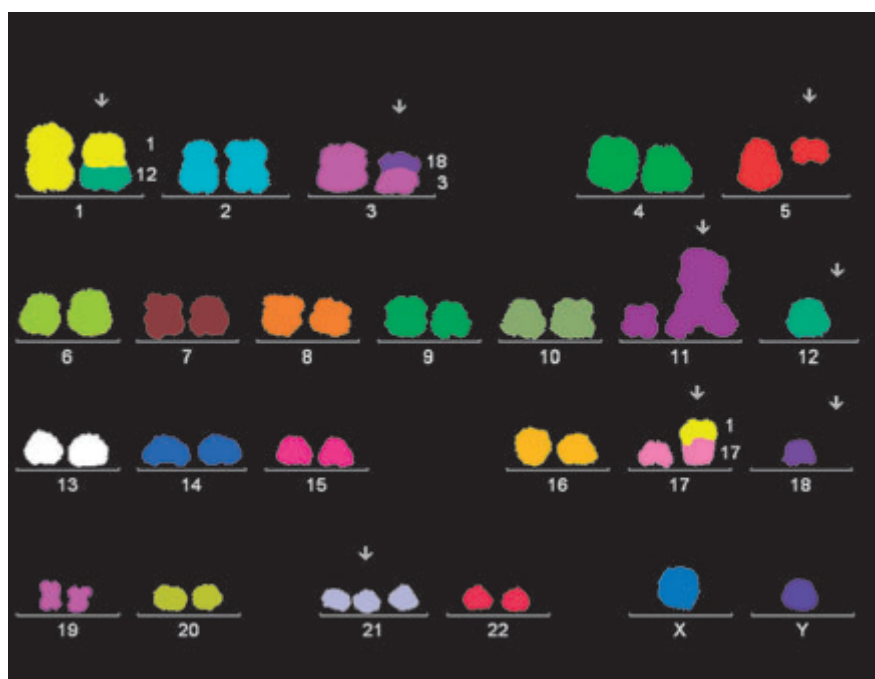
Cytogenetické oddělení provádí vyšetření chromosomů buněk kostní dřeně nemocných s krevními chorobami. Toto vyšetření je nezbytné pro stanovení diagnózy, prognózy i ke sledování průběhu terapie. Chromosomové změny jsou identifikovány metodami klasické cytogenetické analýzy, rutinně jsou rovněž používány metody molekulárně cytogenetické (fluorescenční in situ hybridizace FISH a její modifikace). Vyhodnocení chromosomů a určování karyotypů se provádí pomocí mikroskopu a počítačové analýzy obrazu. Všechny patologické nálezy, odhalené na základě klasické cytogenetické analýzy jsou ověřovány metodou FISH. Ta umožňuje identifikaci početních i strukturních chromosomových změn a odhalení složitých přestaveb, které nelze metodou klasické cytogenetiky přesně určit.

Seznam a struktura prováděných vyšetření

- Zpracování buněk kostní dřeně a periferní krve – přímé a s kultivací
- Pruhování chromosomů standardními pruhovacími technikami
- Vyhodnocení mitóz v mikroskopu a počítačovou analýzou obrazu
- Různé modifikace metody FISH:
 - FISH s lokus specifickými sondami
 - FISH se sondami v umělých bakteriálních chromosomech (BAC)
 - FISH s celochromosomovými malovacími sondami
 - mnohobarevná FISH (mFISH)
 - mnohobarevné pruhování (mBAND)
 - komparativní genomová hybridizace (CGH)
 - izolace DNA z periferní krve
 - izolace DNA z kostní dřeně ■



Obr. 1 – Přestavba chromosomu 11 u nemocného s akutní myeloidní leukémií, prokázaná metodou mnohobarevného pruhování (mBAND)



Obr. 2 – FISH se sondou pro MLL gen. Šipka nahoře označuje chromosom 11 s jednou kopií MLL genu (normální nález), uprostřed chromosom s amplifikací MLL genu

Obr. 3 – Komplexní přestavby karyotypu u téhož nemocného potvrzené metodou mnohobarevné FISH. Přestavby chromosomů 1, 3, 5, 11, 12, 17, 18 a trisomie chromosomu 21 jsou nepříznivým prognostickým faktorem

ODDĚLENÍ HLA ANALÝZY

Vedoucí oddělení: RNDr. Marie Dobrovolná
Zástupce vedoucího: Ing. Milena Vraná

Počet zaměstnanců: 13
 Lékaři: 2
 VŠ ostatní: 5
 Laboranti: 6



Oddělení HLA analýzy sestává ze serologické laboratoře a laboratoře HLA genotypizace, která je součástí Národní referenční laboratoře pro DNA diagnostiku.

Serologická laboratoř odd. HLA analýzy (vedoucí: MUDr. Eva Matějková, CSc.) se zabývá detekcí povrchových antigenů HLA (hlavního histokompatibilního systému člověka) a detekcí a identifikací HLA protilátek. Základní používanou metodou je standardní mikrolymfocytotoxický test (LCT-NIH).

Typizace povrchových HLA antigenů se používá k HLA typizaci dobrovolných dárců kostní dřeně rekrutujících se z dárců krve (spolupráce s Národním registrem dárců kostní dřeně v Praze), k HLA typizaci dárců krve (kterých bylo v roce 2007 provedeno 279), k typizaci jednotlivých HLA antigenů – zejména B27 (57 vyšetření), ke sledování asociace HLA znaků s vybranými chorobami a ke sledování frekvence HLA antigenů v populaci.

Detekce HLA protilátek lymfocytotoxickým testem se používá ke sledování vzniku aloimunizace po podání transfúzních přípravků (ve spolupráci s odd. imunohematologie – v roce 2007 v průměru 230 vyšetření/měs.) a při výběru vhodného dárce trombocytů refrakterním nemocným – pomocí lymfocytární křížové zkoušky (crossmatch – provedeno v roce 2007 1.674x).

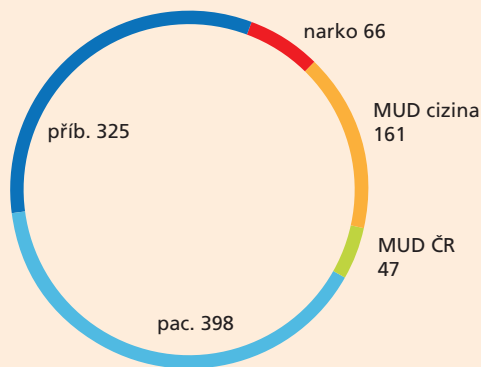
V rámci řešení výzkumného záměru se laboratoř HLA serologie odd. HLA analýzy podílela na zlepšování metod pro optimální výběr vhodného dárce kmenových hematopoetických buněk: Byly zdokumentovány rozdíly v distribuci HLA antigenů a HLA haplotypů u leukemických nemocných ÚHKT ve srovnání se zdravou kaukazoidní populací.

V rámci zavádění senzitivních metodik při diagnostice alosensibilizace krevními přípravky byly ve spolupráci s odd. imunohematologie vybrány a zavedeny metody detekce a identifikace antiHLA protilátek (IgG +IgM) pomocí ELISA testu Quickscreen (QS12G), fy GTI Diagnostics (USA). Byla započata příprava na zavedení nejmodernějšího typu detekce anti-HLA protilátek čipovou technikou.

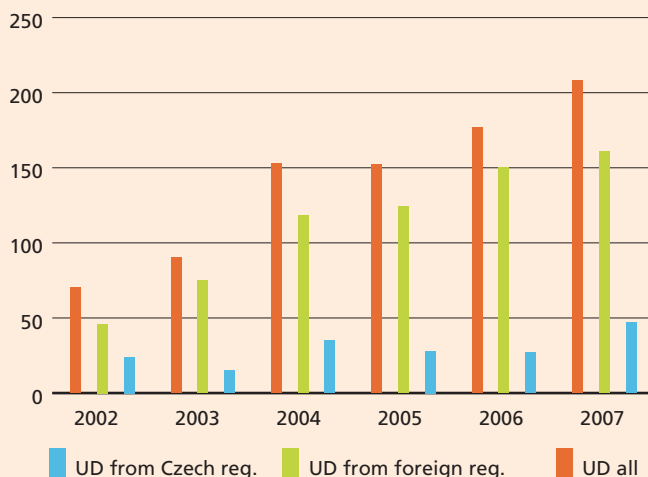
Laboratoř HLA genotypizace je součástí Národní referenční laboratoře pro DNA diagnostiku (Standardní Operační Postup 05).

HLA systém (Human Leukocyte System) je hlavní histokompatibilní systém člověka. Určení přesného genotypu HLA u pacienta a jeho dárce je jednou ze základních podmínek pro úspěšnost allogevní transplantace hematopoetických kmenových buněk. Neshoda v HLA oblasti mezi dárce a příjemcem transplantátu může navodit odhojení tohoto štěpu, popřípadě způsobit nemoc štěpu proti hostiteli GvHD (Graft Versus Host Disease), která je vážnou, popřípadě

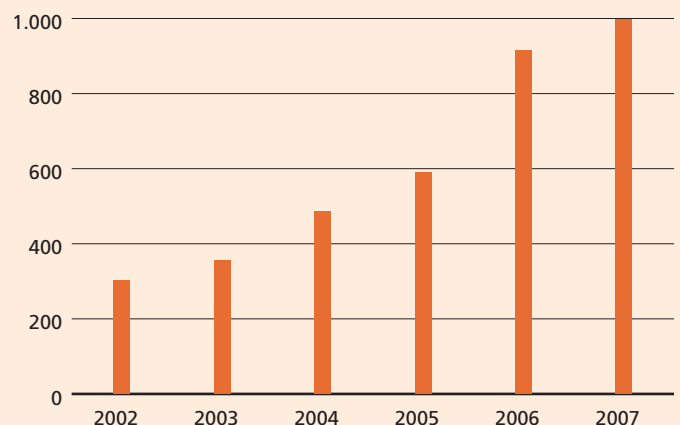
Graf 1 – Skladba vyšetřovaných dle SOP 05 v roce 2007



Graf 2 – Skladba dárců (UD = nepříbuzní dárci)

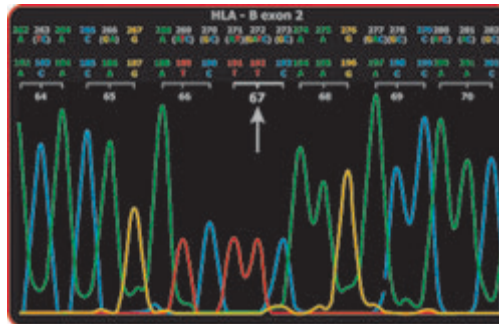


Graf 3 – Počet primárních vzorků





Obr. 1 – Příklad typizace HLA-A metodou PCR-SS



Obr. 2 – Vyhodnocení metody SBT

fatální komplikací. V současné době laboratoř provádí rutinně genotypizaci nejdůležitějších transplantačních lokusů HLA I. a II. třídy: HLA -A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 u pacientů indikovaných k allogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk a jako konfirmační vyšetření pro ně vybraných nepříbuzných dárců z českých i zahraničních registrů. Po dohodě provádí také genotypizaci vybraných lokusů HLA systému jako doplňující informaci pro stanovení diagnózy některých s HLA znaky asociovaných chorob.

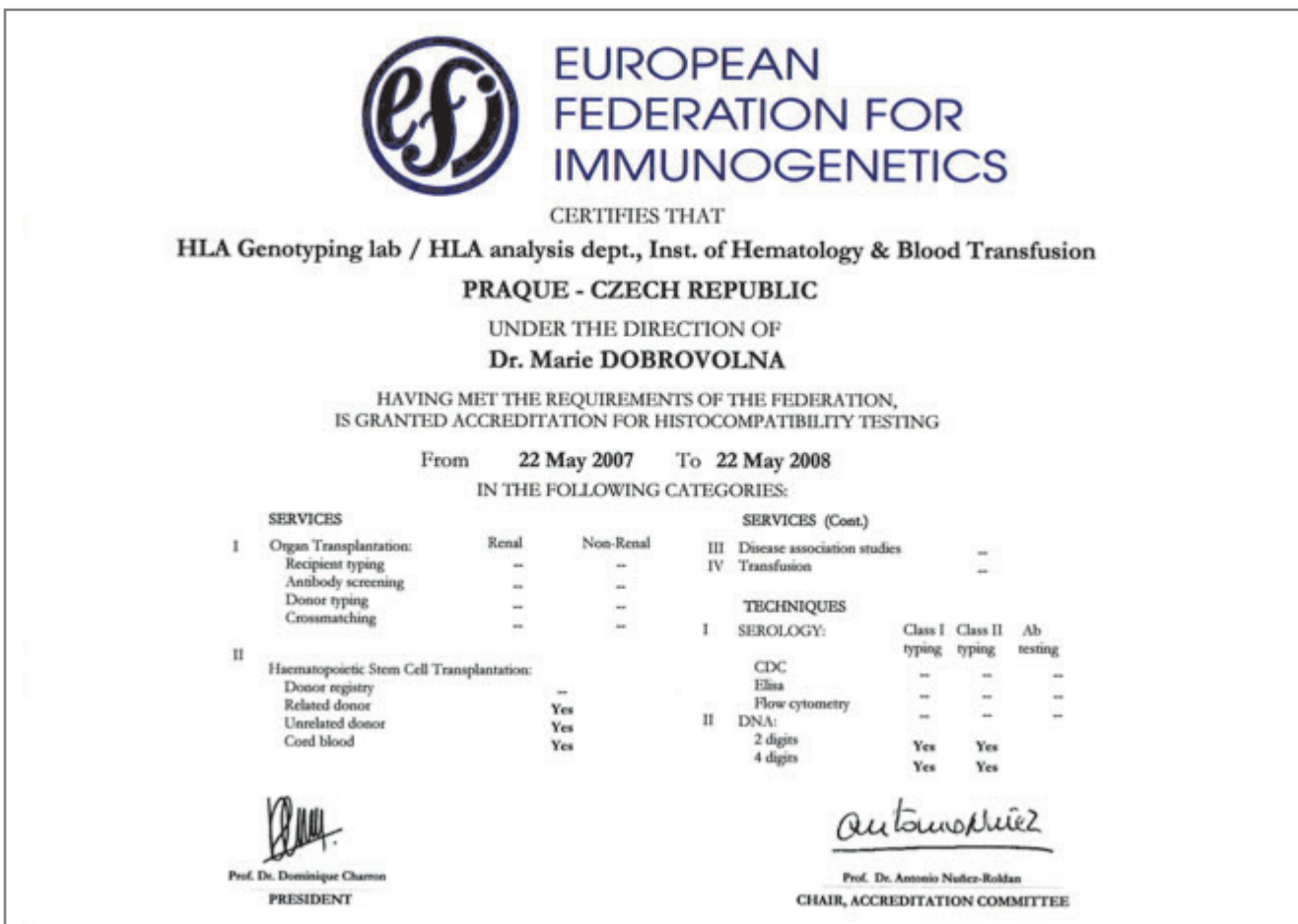
Pro genotypizaci je používána polymerázová řetězová reakce se sekvenčně specifickým primery (PCR-SSP) – metoda akreditovaná ČIA o.p.s. v Praze (obr. 1) a přímé sekvenování (SBT) – metoda akreditovaná ČIA o.p.s. v Praze (obr. 2).

V roce březnu 2007 proběhlo paralelní posouzení SOP 05 posuzovateli ČIA a inspektory EFI s následným získáním mezinárodní akreditace European Federation for Immunogenetics pro Testování histokompatibility.

V rámci řešení výzkumných úkolů byly analyzovány možnosti testování dalších genetických systémů (HLA-DPB1 a KIR) před HSCT

pro zlepšení potransplantačního průběhu. Byla navázána spolupráce s HLA laboratoří Olomouc pro dotestování non-HLA polymorfismů a hodnocení společného souboru transplantovaných pacientů a jejich nepříbuzných dárců z hlediska úspěšnosti provedené HSCT. Ve spolupráci s vídeňskou HLA laboratoří prof. Fischera byly shrnuty výsledky DPB1 studie a připraveny do tisku. Pokračovala spolupráce HLA genotypizační skupiny s Neurologickou klinikou VFN při sledování asociace HLA znaků u českých pacientů s narkolepsií (vyšetřeno 66), což bylo shrnuto v diplomové práci a po rozšíření souboru je plánováno publikování výsledků. Alikvoty vybraných anonymizovaných vzorků těchto pacientů a zdravých kontrol byly poskytnuty do celosvětové asociace studie k analýze na biočipech Affymetrix v Institutu lidské genetiky Národního výzkumného centra v Mnichově, SRN. Zkušenosti z těchto testů by v budoucnu mohly rozšířit možnost rutinního testování i v NRL pro DNA diagnostiku.

V roce 2007 bylo v laboratoři přijato 997 primárních vzorků, z toho 398 pacientů, 325 jejich příbuzných, 161 nepříbuzných dárců ze zahraničních registrů a 46 nepříbuzných dárců z českých registrů. ■



Obr. 3 – Osvědčení o mezinárodní akreditaci EFI

ODDĚLENÍ EXPERIMENTÁLNÍ VIROLOGIE

Vedoucí oddělení: RNDr. Šárka Němečková, DrSc.

Zástupce vedoucího: RNDr. Eva Hamšíková

Počet zaměstnanců:	36
Lékaři:	3
Vš ostatní:	21
Laboranti:	7
SŠ ostatní:	1
Ostatní personál:	4



Oddělení se zabývá problematikou vztahu mezi virovými infekcemi a rozvojem nádorových onemocnění a některých aspektů chronické myeloidní leukemie. Výzkum je zaměřen na:

- Vývoj protinádorových vakcín na myších modelech.
- Studium nádorových markerů spojených s progresí nádorů a resistencí k imunitním mechanismům, které se na likvidaci nádorově pozměněných buněk podílejí.
- Epidemiologické studie na bázi molekulárně-biologických a sérologických markerů infekce papillomaviry ve vztahu k nádorovým onemocněním člověka, studie prevalence těchto markerů ve vztahu k očkování preventivními vakcínami proti HPV.

Součástí oddělení je *Národní referenční laboratoř pro papillomaviry*.

Laboratoř rekombinantních vakcín

Vedoucí laboratoře RNDr. Šárka Němečková, DrSc.

Hlavním cílem laboratoře je vývoj rekombinantních vakcín využitelných pro léčbu nádorů vyvolaných lidskými papillomaviry (HPV) a chronické myeloidní leukémie.

Připravovali jsme vakcíny odvozené od živého viru vakcinie, od proteinového nosiče zkonstruovaného na základě toxoidu bakterie *Bordetella pertussis* (CyaA) a DNA vakcíny. Studovali jsme vlastnosti vyvolané imunitní odpovědi a zkoušeli jsme její protinádorový efekt.

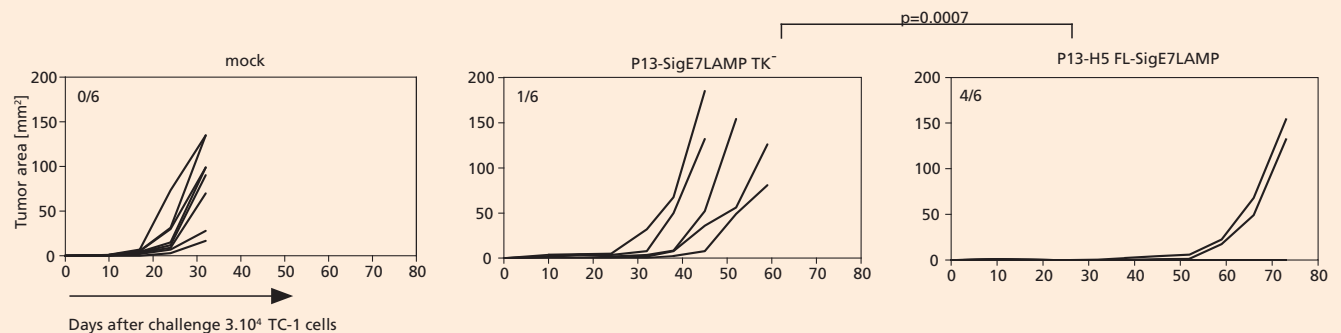
Rekombinantní viry vakcinie

Analyzovali jsme úlohu faktorů virulence (inhibitor CC chemokinů-35k u viru P13, 3 β -hydroxysteroid dehydrogenáza u viru MVA, *host range gene* C7L) při množení viru vakcinie a při vy-

volání imunitní odpovědi a jejich účinek na protinádorový efekt vakcín. Nalezli jsme způsob jak zvýšit účinnost virové vakcíny při léčbě myši s nádory vyvolanými papilomavirem typu 16 (*Obr. 1*) vložením genů pro molekuly Flt3 ligand a rozpustný receptor TGF β a studovali jsme mechanismus působení jejich produktů při infekci.

Heterologní prime boost strategie při očkování proti nádorům

V minulosti jsme zkonstruovali virové vakcíny vyvolávající u části myši imunitu proti jedné oblasti proteinu Bcr-Abl, který je specifický pro chronickou myeloidní leukemii. Vedle toho jsme připravili ve spolupráci s Laboratoří molekulární biologie bakteriálních patogenů MBÚ AV ČR vakcíny proti proteinům Bcr-Abl a WT1 hojným v buňkách chronické myeloidní leukemie založené na spojení antigenního polypeptidu s molekulou proteinového nosiče odvozeného od adenylátcyklázového toxinu bakterie *Bordetella pertussis* (CyaA). V tomto roce jsme prověřili protinádorovou účinnost imunizace kombinací tří heterologních vakcín namířených proti spojové 25 aminokyselinové oblasti Bcr-Abl b3a2. Použili jsme vakcíny v různém pořadí (DNA vakcína L2-CP-bcr/abl_{25AA}, rekombinantní protein CyaA336/E5-bcr/abl_{25AA} a rekombinantní virus vakcinie MVA-H5-bcr/abl_{25AA}-HSP70). Imunogennost očkování jsme se pokoušeli posílit přidáním adjuvantních látek i zvýšením počtu imunizací a množství vakcíny na dávku. Výsledkem statistické analýzy několika opakovaných pokusů je závěr, že 25 aminokyselinový úsek není v námi použitým myším modelu (u myši Balb/c) dostatečně imunogenní a že žádná z kombinací vakcín nevyvolává imunitu proti růstu leukemických buněk 12B1, ani buněčnou imunitu detekovatelnou *in vitro*.



Obr. 1 – Inhibice tvorby a zpomalení růstu nádorů vyvolaných papillomavirem u myši, které byly imunizovány rekombinantním virem vakcinie. První graf ukazuje růst nádorů i neimunních myši. Na druhém grafu je vidět růst nádorů po imunizaci nádorovým antigenem SigE7LAMP. Na třetím obrázku je vidět, že současná produkce Flt3 ligandu zvýšila účinek imunizace SigE7LAMP do té míry, že u 4 myši ze 6 nádory vůbec nevyrostly.

WT1 protein

Protože vakcína proti bcr/abl fragmentu byla v našem modelu neúčinná, rozhodli jsme se využít jiný nádorový antigen, jímž je WT1 protein, který je často přítomen v leukemických buňkách. Zkonstruovali jsme DNA vakcínu pBSC/GUS-WT1 a po imunizaci myši jsme pozorovali mírný inhibiční efekt preventivní imunizace touto vakcínou na růst nádorů vyvolaných podáním buněk FBL3. Naše výsledky ukázaly, že po imunizaci vakcínou CyaA-WT1 a DNA vakcínou pBSC/GUS-WT1 je velmi obtížné *in vitro* detekovat T-buňčnou imunitní odpověď specifickou pro protein WT1.

Laboratoř molekulární onkologie

Vedoucí laboratoře: RNDr. Michal Šmahel, PhD.

Hlavním cílem laboratoře je vývoj protinádorových vakcín zaměřených na léčbu chronické myeloidní leukémie (CML) a nádorů vyvolaných lidskými papillomaviry (HPV). Největší pozornost je přitom věnována DNA vakcínám podávaným genovou pistolí. Testování vakcín probíhá na myších modelech příslušných maligních onemocnění.

Vakcína proti CML

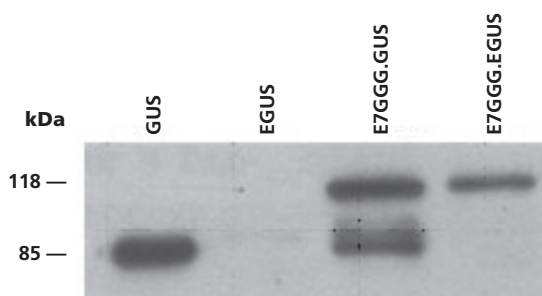
Pro testování imunitní odpovědi proti fúznímu proteinu Bcr-Abl (b3a2) na myších BALB/c (H-2^d) jsme zavedli *in vitro* test ELISPOT, který u splenocytů detekuje buňky produkující IFN- γ specificky po stimulaci syntetickými peptidy představujícími epitopy odvozené z Bcr-Abl pomocí počítačové predikce epitopů.

Na myším modelu jsme testovali možnost posílení imunogenosti DNA vakcín namířených proti jednotlivým epitopům Bcr-Abl. DNA vakcíny byly tvořeny genem pro beta-glukuronidázu *E. coli* (GUS), ke kterému byly připojeny sekvence kódující jednotlivé epitopy Bcr-Abl (spojový epitop BA obsahující nově vzniklou aminokyselinu lysin a epitop Abl1, který je zcela homologní s myší sekvencí Abl). Imunizaci jsme se snažili posílit: (1) přidáním genu pro cytokin GM-CSF, který se nám osvědčil na modelu nádorů vyvolaných lidským papillomavirem HPV16, (2) aplikací látek stimulujících imunitu přes receptory TLR (*toll-like receptors*; polyI:C vázající se na TLR-3 a oligonukleotid s CpG motivem vázající se na TLR-9), (3) aplikací cyklofosfamidů v nízké dávce, která by měla stimulovat imunitu potlačením aktivity regulačních buněk T_{reg} a (4) odstraněním T_{reg} *in vivo* podáním protilátky proti CD25. Pouze poslední postup se však zdál být částečně účinný při ochraně myši imunizovaných genem GUS-Abl1 před nádorovými buňkami 12B1. V dalším pokuse s deplecí T_{reg} však nádory u myši vakcinovaných GUS-Abl1 rostly po podání anti-CD25 rychleji. Rozdílné výsledky uvedených dvou pokusů by mohly být způsobeny načasováním podávání protilátky proti CD25 – zatímco v prvním pokuse byla aplikována až 2 dny před injekcí nádorových buněk, ve druhém pokuse byla podána nejen před nádorovými buňkami, ale také před zahájením imunizace. Uvedené vlivy anti-CD25 jsme nezaznamenali po imunizaci proti epitopu BA.

Vakcína proti HPV

DNA vakcína proti HPV16, který je nejčastějším typem přispívajícím ke vzniku lidských malignit, je založena na vyvolání imunitní odpovědi proti virovým onkoproteinům E6 a E7. Provádíme modifikace příslušných onkogenů, jejichž cílem je zvýšit bezpečnost a účinnost vakcíny.

Onkogenní vlastnosti E6 jsme redukovali vnesením dvou bodových mutací, které snížily vazbu proteinu E6 s p53 a tím degradaci p53.



Obr. 2 – Změna exprese fúzního genu E7GGG.GUS po odstranění iniciačního kodónu GUS mutagenézí (konstrukt E7GGG.EGUS). Mutace byla provedena i u kontrolního genu GUS.

Dále jsme gen E6 připojili na 5' a 3' konec genu pro GUS a prokázali jsme tvorbu fúzních proteinů. Protože u konstruktu E6.GUS vzniká ve velké míře také protein odpovídající velikosti samotnému proteinu GUS, odstranili jsme v tomto fúzním genu iniciační kodón GUS. Tím jsme sice zamezili tvorbě samotného proteinu GUS, ale došlo i k poklesu množství modifikovaného proteinu E6.EGUS (patrně v důsledku záměny methioninu za kyselinu glutamovou) v porovnání s E6.GUS.

Podobně jako u genu E6.GUS, i z genu E7GGG.GUS, který jsme sestrojili již dříve, se produkuje protein GUS. Vytvořili jsme proto modifikovaný gen E7GGG.EGUS, ve kterém je iniciační kodón GUS odstraněn. Účinek byl obdobný jako u E6.EGUS – samotný GUS se přestal tvořit, ale hladina proteinu E7GGG.EGUS byla nižší než u E7GGG.GUS (Obr. č.2).

Účinnost DNA vakcín může být zvýšena změnou buněčné lokalizace produkovaného imunogenu. U cytoplazmatických nebo jaderných proteinů se takto podařilo zlepšit imunogenost DNA vakcín přidáním signální sekvence (SS) způsobující přenos proteinu do endoplazmatického retikula (ER). Připojili jsme proto SS adenovirového proteinu E3 ke konstruktu GUS.E7GGG (SS.GUS.E7GGG). Analýza produkce proteinu SS.GUS.E7GGG stanovením enzymatické aktivity GUS v lyzátech transfekovaných buněk a v médiu, imunoblotingem a kolokalizační konfokální mikroskopií ukázala, že protein se dostává do ER, ale nedochází k jeho následnému přenosu do Golgiho aparátu (Obr. č.3) a k sekreci.

Imunogenost modifikovaných genů obsahujících E7 jsme testovali po imunizaci myši C57BL/6 genovou pistolí. Podobně jako původní gen E7GGG.GUS, ani modifikované geny E7GGG.EGUS a SS.GUS.E7GGG neindukovaly významnou hladinu protilátek proti E7. Testy buněčné imunity *in vitro* ukázaly, že pouze gen SS.GUS.E7GGG aktivoval CD8⁺ lymfocyty T specifické pro E7 více než E7GGG.GUS. Tento výsledek jsme potvrdili i terapeutickou imunizací proti nádorovým buňkám TC-1 produkujícím antigen E7.

Produkce antigenů HPV16 v rostlinách

Ve spolupráci s Ústavem experimentální botaniky AV ČR v Praze jsme testovali imunogenost částic složených z obalového proteinu rostlinného potyvirusu a epitopů odvozených z proteinů E7 a L2 HPV-16. Po podkožní imunizaci myši se nám nepodařilo prokázat tvorbu protilátek specifických k jednotlivým složkám částic. Buněčná imunita proti onkoproteinu E7 byla slabá a nedokázala tak zabránit vzniku nádorů z buněk TC-1. Pokusili jsme se proto zesílit účinek imunizace aplikací částic pomocí tetovacího zařízení a přidáním syntetických oligonukleotidů nesoucích imunostimulační CpG motivy. Ke zvýšení imunitních reakcí však nedošlo ani při využití obou modifikací imunizace současně. Přítom u kontrolních imunizací syntetickými peptidy odvozenými z proteinů E7, E6 a L2 byly imunitní reakce významně zvýšeny jak motivy CpG, tak také aplikací vakcín tetováním.

Studium úniku myších nádorových buněk TC-1 imunitnímu systému hostitele

Při studiu mechanismů, kterými nádorové buňky unikají imunitnímu systému hostitele, jsme v nedávném období u jedné linie získané z nádoru indukovaného buňkami TC-1 zjistili výskyt mutace N53S v imunodominantním epitopu onkoproteinu E7. Dále jsme ukázali,

že tato mutace vede ke ztrátě imunogennosti E7. Abychom prokázali, že mutace N53S je skutečně zodpovědná za nádorový únik a že ve hře není jiný únikový mechanismus, ukázali jsme, že linie s mutací N53S, která ztratila citlivost k imunizaci proti E7, je stále citlivá k imunizaci proti E6. Navíc jsme obnovili citlivost této linie k imunizaci proti E7 vnesením nemutovaného genu E7.

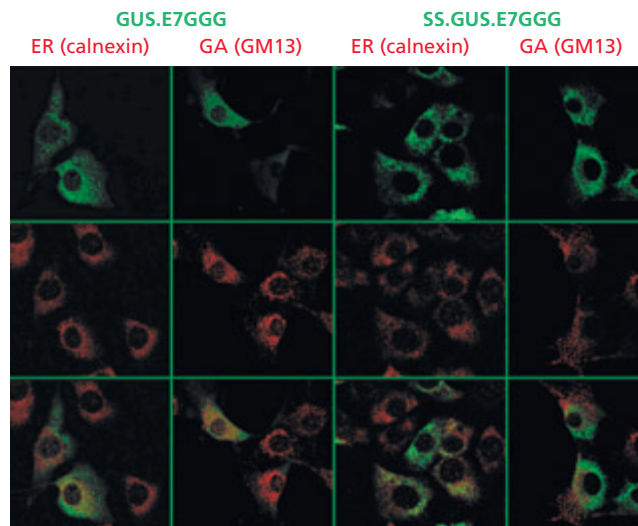
Sledovali jsme také, jak častým jevem je u buněk TC-1 eliminace imunodominantního epitopu. Z 10 nádorů vyrostlých u myši imunizovaných proti E7 jsme připravili buněčné linie, které jsme dále rozklonovali *in vitro* a u klonů jsme osekvenovali gen E7. V žádném z 52 testovaných klonů jsme však v tomto genu mutaci nenalezli. Analýza linií izolovaných z nádorů TC-1 pak svědčí o tom, že hlavním únikovým mechanismem je snížení exprese molekul MHC I. třídy.

Laboratoř imunoterapie a genové terapie nádorů Vedoucí laboratoře: prof. MUDr. Vladimír Vonka, DrSc.

Pokračovali jsme ve snahách vyvinout vakcínu proti buňkám transformovaným fúzním genem bcr-abl v myším systému. Bylo vyzkoušeno několik typů genetických vakcín zaměřených proti fúzní zóně o délce 25 aminokyselin. Tyto preparáty zahrnují DNA vakcíny, rekombinantní vakcíny a vakcíny na bázi hybridních částic podobných virům (tzv. virus-like particles (VLP), připraveny ve spolupráci s Doc. Forstovou z Přírodovědecké fak. UK)). Přesto, že jsme opakovaně současně s vakcínami použili geny pro imunostimulační faktory a různé kombinace vakcín, nepodařilo se nám přesvědčivě prokázat jejich schopnost vyvolat imunitu proti nádorovým buňkám. Naproti tomu DNA vakcíny založené na celém fúzním genu bcr-abl takovou imunitu vyvolávaly. Pokročili jsme v lokalizaci epitopů fúzního proteinu BCR-ABL, které za ni zodpovídají. Předběžné výsledky naznačují, že ve hře je několik rozptýlených epitopů.

Při vývoji buněčných vakcín jsme dokončili (a publikovali) studii s geneticky modifikovanými buňkami, které jsme předtím transformovali papillomavirem HPV16. Buňky, které exprimují kostimulační molekulu B7.1 nebo cytokin GM-CSF, ztratily onkogenní vlastnosti a vyvolaly resistenci k nádorům vyvolaným rodičovskými buňkami. Podobně modifikované buňky jsme odvodili v minulosti od buněk B210 (transformovaných fúzním genem bcr-abl), které zavedením genů pro interleukin 2 (IL2), IL12 nebo GM-CSF ztratily onkogenní vlastnosti. Takto modifikované buňky jsme použili k léčbě myši, kterým byly předtím podány vysoce agresivní buňky 12B1 (rovněž transformované fúzním genem bcr-abl). V kombinaci s podáním cyklofosfamidů se nám podařilo buňkami produkujícími IL2 u převážné části zvířat zabránit vzniku nemoci. V kostní dřeni, játrech a slezinách přeživších myši jsme pátrali pomocí PCR po transformovaných buňkách. Nepodařilo se je zjistit, což znamená, že myši můžeme pokládat za vyléčené. Budeme pokračovat v pokusech, jejichž cílem bude optimalizovat kombinaci chemo- a imunoterapie.

Genově modifikované buňky jsme získali i od buněk 12B1 s využitím bicistronických plasmidů, které kromě genu pro zvolený imunostimulační faktor obsahovaly gen pro resistenci k blastidinu. Buňky, které produkovaly IL2, měly téměř 1000x nižší onkogenní



Obr. 3 – Analýza buněčné lokalizace produktu genu SS.GUS.E7GGG stanovením kolokalizace antigenů konfokální mikroskopií. Antigen E7 je obarven zeleně, endoplazmatické retikulum (ER) nebo Golgiho aparát (GA) červeně.

potenciál než buňky rodičovské. Cílem připravovaných pokusů je využití těchto a podobných buněk k imunoterapii.

Pokračovali jsme ve studiu inhibitorů angiogeneze, o kterých uvažujeme jako o dalším doplňku imunoterapie. Od dvou buněčných linií transformovaných HPV16, tj. MK16 a TC-1, jsme izolovali linie, které produkují endostatin. U linií, které byly odvozeny od buněk MK16, byla produkce endostatínu spojena buď s úplnou ztrátou onkogenních vlastností anebo s jejich významným snížením, včetně ztráty schopnosti metastazovat, a s výrazným snížením produkce interleukinu 1 α . U linií odvozených od buněk TC-1 byly tyto změny daleko méně patrné.

Provedli jsme též první pokus s buňkami produkujícími endostatin, které jsme odvodili od leukemických buněk 12B1. Obě buněčné linie měly jen mírně snížený onkogenní potenciál.

Zkoušeli jsme účinnost reoviru jako onkolytického agens v systému buněk transformovaných virem HPV16. Reovirus se v tkáňových kulturách nádorových buněk velmi dobře množí. Jeho intramurální aplikace vedla ke zpomalení růstu, nikoli však k odhojení nádorů. Jeho onkolytický efekt se výrazně zvýšil současným podáním cyklofosfamidů, kdy došlo dokonce u části zvířat k úplnému odhojení nádorů.

Ve spolupráci s pracovníky Anatomického ústavu 1. LF UK (Prof. K. Smetana, Jr a spol.) jsme zahájili zkoumání buněk nádorového stromatu. Cílem je identifikovat mechanismy, které brání uplatnění protinádorové imunity v místě nádoru.

Pokračovali jsme ve spolupráci s pracovníky Imunologického ústavu 1. LF UK (Prof. Šterzl, Dr. Humlová a spol.) ve sledování 15 parametrů nespecifické imunity u pacientů s chronickou myeloidní leukemií. Předběžné výsledky ukazují, že u pacientů léčených hydroxyureou nedochází k výraznému ovlivnění stavu humorální a buněčné imunity zjištěné na počátku onemocnění. Takové změny jsou daleko výraznější u pacientů léčených imatinib mesylátem a interferonem α . V této studii pokračujeme.

Laboratoř molekulární epidemiologie virů Vedoucí laboratoře: RNDr. Eva Hamšíková

Hlavním cílem laboratoře je zkoumání vztahu virových infekcí k nádorovým onemocněním člověka. Detekci virových infekcí provádíme jednak metodami molekulární biologie, jednak testováním přítomnosti virově-specifické protilátkové odpovědi. Výzkum je zaměřen především na studium vlivu infekce vysoce rizikovými typy lidských papillomavirů na vznik nádorových onemocnění, v jejichž etiologii se předpokládá působení těchto virů. Vedle karcinomu děložního hrdla jsou to další malignity ženského a mužského anogenitálního traktu (karcinom anální a perianální oblasti, vulvární karcinom) a v neposlední řadě i karcinomy hlavy a krku.

Druhým směrem výzkumu této laboratoře je využití HPV testace, případně jiných markerů diagnostikovaných molekulárně-biologickými metodami, pro usnadnění rozhodování o managementu žen s abnormálními klinickými nálezy na hrdle děložním a pacientek po chirurgické léčbě prekanceróz ve stejné lokalitě. Dále

se zabýváme porovnáváním citlivosti a specifity metod detekce a typizace HPV pro klinickou praxi. Výběr vhodné metody je základem podmínkou eventuální implementace HPV testace do rutinního screeningu pacientek.

Zavádíme nové metody typizace širokého spektra HPV typů a detekce neutralizačních protilátek. Detekci papillomavirové DNA ve sčtu z děložního hrdla a detekci protilátek proti vakcinálním typům HPV chceme využít pro sledování účinnosti preventivních HPV vakcín, z nichž jedna je v České republice aplikována dívkám a mladým ženám ve věku 9–26 let od roku 2006 a druhá od podzimu 2007.

Při odběru vzorků laboratoř spolupracuje s řadou klinických pracovišť a s řadou dalších výzkumných laboratoř.

HPV a riziko vzniku karcinomu orální dutiny a orofaryngu

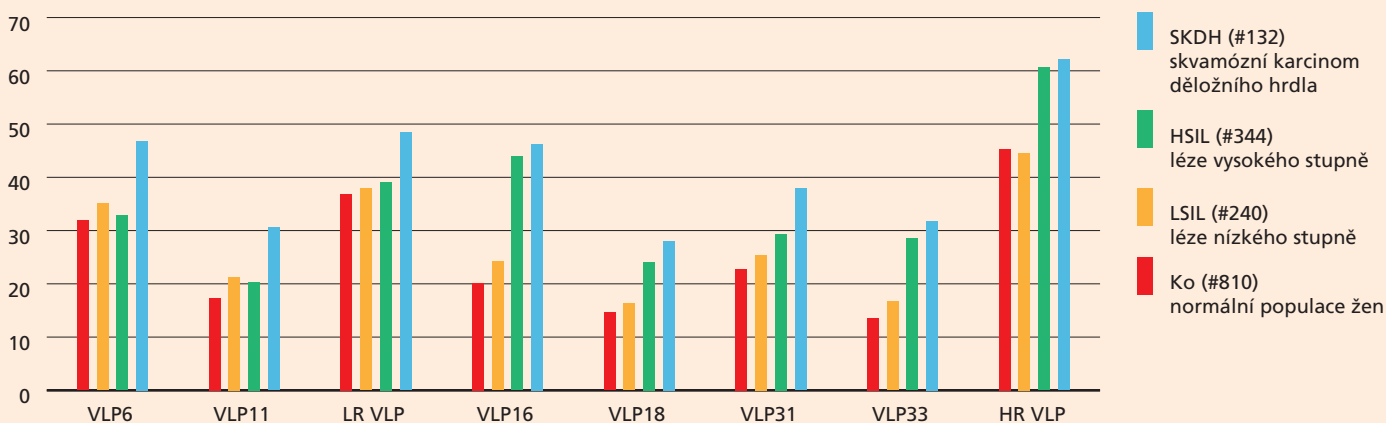
Ve spolupráci s Klinikou ORL a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FN Motol a s College of Public Health, Department of Epidemiology, University of Iowa, USA, provádíme dlouhodobou studii vztahu mezi papillomaviry a vznikem nádorů orální dutiny a orofaryngu. Výsledky naší studie ukazují, že pacienti s HPV DNA pozitivními nádory bývají spíše mladší, nekuřáci a abstinenti. Oproti tomu pacienti s HPV DNA negativními nádory se chovají značně rizikověji ve smyslu kouření a spotřeby alkoholu. Nádory hlavy a krku jsou zřejmě vyvolány různými mechanismy a nádory vyvolané infekcí vysoce rizikovými typy (HR) HPV, které byly s jistotou usvědčeny jako nutná podmínka rozvoje karcinomu děložního hrdla, tvoří etiologicky samostatnou skupinu. Z výsledků studie je dále zřejmé, že pacienti s HPV pozitivními nádory mají výrazně vyšší pravděpodobnost přežití po léčbě. Další z faktorů, které jsme identifikovali jako rizikové z hlediska přežívání pacientů, je mužské pohlaví, klasifikace nádoru a přítomnost ruptury lymfatických uzlin. Dlouhodobé sledování pacientů též ukázalo, že po léčbě dochází k vymizení HR HPV virů ve výplachu z dutiny ústní a také poklesu HPV16 E6/E7–specifických protilátek. Další sledování by mělo ukázat, zda by tyto markery mohly být markery rekurence onemocnění. Další výzkum zaměřujeme na rozšíření studovaného souboru, sledování prognózy pacientů s HPV DNA pozitivními a negativními nádory, eventuálně sledování odpovědi těchto pacientů na léčbu.

HPV vakcíny – předvakační studie (typově specifická prevalence HPV infekcí v České republice)

Cílem projektu je provést studii, která ukáže typově specifickou prevalenci HPV a HPV–specifických protilátek v naší populaci. Studie je nezbytným předpokladem pro preventivní vakcinaci proti lidským papillomavirům. HPV vakcíny, které jsou protinádorovými vakcínami, by měly zabránit infekci vakcinálními typy HPV, a tím vzniku většiny lidských nádorových onemocnění s nimi spojených. Obě HPV vakcíny, prodávané také v České republice, obsahují kapsidy (viru podobné částice, VLP) HR typů 16 a 18, které jsou zodpovědné za vznik asi 70 % karcinomů děložního hrdla. Vakcína Silgard firmy Merck&Co. navíc obsahuje kapsidy nízkorizikových (LR) typů HPV6 a 11, které vyvolávají více než 90 % případů genitálních bradavic a rovněž velice obtížnou až život ohrožující rekurentní laryngeální papillomatózu. Naše předběžné výsledky ukazují, že nejčastěji se vyskytujícím typem v prekancerózách a všech typech vyšetřovaných karcinomů je HPV16. Zatímco jeho prevalence ve skvamózních karcinomech hrdla děložního (SKDH) v české populaci je 60,8 %, v karcinomech análních, vulvárních a karcinomech hlavy a krku je téměř výhradním typem s prevalencí téměř 90 %. Ve SKDH jsme našli dále v 6,9 % HPV18, v 7,8 % HPV45 a v 8,8 % HPV33. Oproti tomu v nádorech jiné anatomické lokalizace byl nalezen pouze typ HPV33 (7,9 %) a HPV45 (1,1 %). V souhlase s publikovanými výsledky studií prováděných ve světě bylo spektrum typů HPV detekovaných v prekancerózách a kondylomatech anogenitálního traktu širší. Po nejčastěji zastoupeném HPV6 (40,7 %) to byl typ HPV16 (31,4 %), HPV11 (11,9 %), HPV33 (8,5 %), HPV45 (2,5 %) a HPV18 (1,7 %). Prevalence HPV stoupá se závažností onemocnění. U lehkých prekanceróz je prevalence 61,8 %, u těžkých 87,2 % a u skvamózních karcinomů cervixu 95,3 %. Ukázali jsme, že zdravé ženy i pacientky s lézemi nízkého stupně jsou současně infikovány více typy HPV. Se stoupající závažností onemocnění pak počet nalezených typů klesá a klesá i multiplicita infekce. Ve všech případech (zdravé ženy/léze nízkého stupně/těžké léze/SKDH) je většina žen infikována HR typy HPV. Typově specifickou prevalenci přehledně znázorňuje *Tabulka 1*. Se závažností onemocnění roste prevalence HPV16, 18 a 45. Typy HPV31 a 33 se vyskytují velmi často v lézích vysokého stupně, ale méně již v SKDH.

	HPV6	HPV16	HPV18	HPV31	HPV33	HPV39	HPV45	HPV52	HPV53	HPV56	HPV58	HPV73
LSIL	4,7	32,1	6,0	9,4	7,7	0,3	5,0	2,3	0,0	4,0	5,0	0,0
HSIL	0,8	50,4	4,1	9,6	10,9	0,5	3,4	2,8	0,3	2,6	3,9	0,0
SKDH	1,0	60,8	6,9	5,9	8,8	1,0	7,8	1,0	1,0	2,0	2,9	1,0

Tabulka 1 – Prevalence typů HPV v závislosti na závažnosti onemocnění



Obr. 5 – Prevalence HPV-specifických protilátek v sérech žen s různými klinickými nálezy

Naše výsledky ukazují, že procento lézí na hrdle děložním jejichž vzniku může zabránit vakcinace v ČR bude minimálně 34 % pro lehké a 63 % pro těžké prekancerózy a 80 % pro skvamózní karcinomy hrdla děložního. Vakcíny by dále mohly zabránit rozvoji až 90 % karcinomů jiné anatomické lokalizace které jsou etiologicky spojené s infekcí HPV. Aplikace vakcíny Silgard by navíc zabránila vzniku 91 % kondylomat vulvy a anální oblasti a 84 % vulvárních intraepiteliálních neoplázií.

Detekce specifické protilátkové odpovědi v lidských sérech

Provádíme detekci protilátek proti VLP odvozeným od HR typů (16, 18, 31, 33) a LR typů (6, 11) HPV. Takové protilátky vznikají po infekci HPV a jejich prevalence stoupá se závažností onemocnění pravděpodobně v důsledku persistující produkce virionů. Příslušné antigeny (VLP) připravujeme v rekombinantním bakulovirovém systému na hmyzích buňkách. Kromě toho detekujeme u osob se závažnými lézemi spojenými s infekcí HPV16 protilátky proti onkoproteinům HPV16 E6 a E7 připraveným v bakteriálním expresním systému. Takové protilátky se totiž tvoří poté, kdy dojde k deregulaci životního cyklu viru a oba onkoproteiny se v infikovaných buňkách neomezeně syntetizují. K usnadnění kontaktu s imunitním systémem navíc dochází po prolomení bazální membrány v důsledku invaze změněných – nádorových – buněk, což může podpořit produkci specifických protilátek. Ve studiích, kdy sledujeme pacienty po odstranění lézí, se zajímáme o případné změny v hladině těchto protilátek a vztah takových změn ke klinickému stavu pacientů. Výskyt protilátek proti oběma časným onkoproteinům je u zdravých osob vzácný.

Zavádíme neutralizační test na permisivních buňkách, který využívá schopnosti specifických neutralizačních protilátek zabránit vstupu pseudovirionů tvořených hlavním a minoritním obalovým proteinem HPVa nesoucím gen pro sekretorickou alkalickou fosfatázu. V nepřítomnosti protilátek pseudoviriony vstupují do buněk, které poté vytvořenou fosfatázu sekretují do média, kde ji lze detekovat pomocí luminiscenčního nebo kolorimetrického stanovení. Chceme porovnat výsledky získané v neutralizačním testu a v enzymoimunoanalýze (ELISA). Pokud by byly srovnatelné, je ELISA díky jednoduchosti provedení testem první volby.

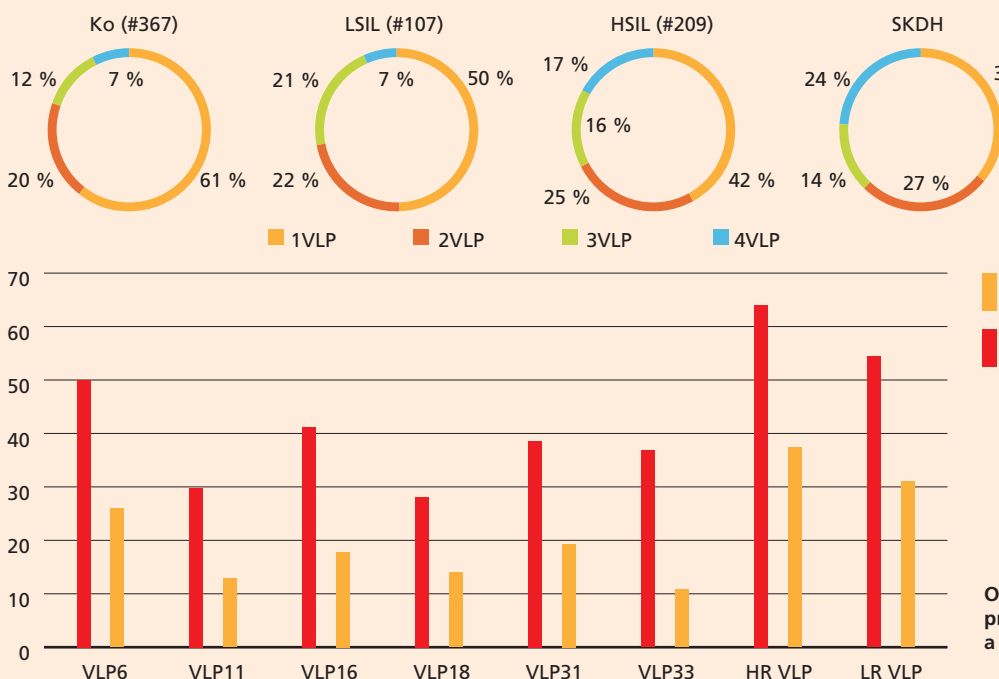
Vyšetřili jsme séra zdravých žen a žen s různě závažným nálezem na děložním hrdle na přítomnost protilátek proti VLP odvozeným od výše uvedených typů HPV (Obr. 5).

Z výsledků je zřejmé, že ženy s těžkými lézemi (HSIL) a SKDH mají významně vyšší prevalenci protilátek proti HR typům než ženy zdravé a ženy s lézemi nízké závažnosti (LSIL). Také jsme ukázali, že skupiny žen, které mají protilátky proti některému z HR typů HPV (VLP), mají rozdílnou distribuci protilátek proti jednomu až všem typům testovaných VLP (Obr. 6).

Porovnali jsme prevalenci protilátek proti HPV ve skupině sexuálních pracovnic a kontrolních žen ve stejném věku. Z obr. 7 je zřejmé, že prevalence všech protilátek je v kontrolní skupině významně nižší než u žen provozujících prostituci. Tato analýza jasně ukázala přímou souvislost mezi rizikovým sexuálním chováním a promořeností papillomaviry.

Detekce protilátek proti viru Torque teno (TT) v populaci České republiky

Zabýváme se též studiem velmi rozšířeného TT viru, jenž doposud nebyl přiřazen k žádnému známému lidskému onemocnění. Jako antigen pro detekci protilátek proti TT viru budeme používat virový kapsidový protein ORF1 připravený v rekombinantním systému, protože se do současné doby nepodařilo připravit buněčnou kulturu pro množení TT viru. V roce 2007 jsme připravili nové konstrukty ORF1 genu vytvořené pro expresi v bakulovirovém a zároveň v bakteriálním systému. Konstrukty byly vytvořeny amplifikačním genem ORF1 genotypu G1 pro expresi celého ORF1 proteinu nebo jeho fragmentů. Exprese genu v bakteriích byla indukována izopropyl β-D-thiogalaktosidázou (IPTG) a ověřena metodou Western-blotu. K expresi virového proteinu o očekávané velikosti došlo u vektorů s N-koncovou nebo C-koncovou částí ORF1 proteinu. U některých konstruktů byly exprimovány proteiny o velikosti nižší než je velikost očekávaná na základě analýzy sekvence připravených konstruktů. Pro detekci TTV protilátek mohou být použity oba krátké proteiny, tj. N-koncový a C-koncový protein odvozený z ORF1. Ve stadiu přípravy jsou proteiny produkovány bakulovirovým expresním systémem. ■



Obr. 6 – Prevalence HPV-specifických protilátek proti jednomu či více typům HPV VLP v sérech žen s různými klinickými nálezy (Ko – normální populace žen, LSIL – léze nízkého stupně, HSIL – léze vysokého stupně, SKDH – skvamózní karcinom děložního hrdla)

■ kontrola (342)
■ sexuální pracovnice (114)

Obr. 7 – Prevalence HPV-specifických protilátek v sérech sexuálních pracovnic a vybraných kontrol

REFERENČNÍ LABORATOŘE

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

Vedoucí laboratoře: RNDr. Ingrid Hrachovinová



NRL pro poruchy hemostázy prováděla supervize nad pořádáním externí kontroly kvality práce v koagulačních metodikách v České republice organizovanou SEKK (www.sekk.cz) včetně připomínek k výsledkům v jednotlivých cyklech. Vzhledem neustálým problémům se stanovením D-dimérů, které vyplývaly z výsledků EQA, zorganizovala NRL ve spolupráci se SEKK seminář o stanovení D-dimérů, který se setkal s velkým ohlasem. Výsledkem semináře byl též návrh spojit se při EQA D-dimerů s mezinárodní EQA – Holandskou ECAT a tím zvětšit množství uživatelů v jednotlivých skupinách D-dimerů. Zaslouhou naší NRL byla spolupráce navázána a od roku 2007 EQA D-dimerů probíhala 4x ročně již společně s ECAT. EQA-SEKK v České a Slovenské republice byla rozšířena o specializované metodiky (FVIII, FIX, FXI, FXII, VWF, PS, PC,

APCR, FII, FV, FVII, FX). Vzorky pro tuto EQA připravuje NRL a jsou zoselány 2x ročně. V roce 2007 proběhly první dva cykly.

Pro Národní referenční laboratoř DNA metodik jsme organizovali a připravovali vzorky pro každoroční kontrolu kvality práce v DNA metodikách pro stanovení FV Leiden, protrombinové mutace 20210A, MTHFR 677T. EQA se zúčastnilo více než 20 DNA laboratoř z České i Slovenské republiky.

Referenční laboratoř testovala kvalitu koagulačních reagensů, které se zavádějí na český trh. Byla jednou z 20 světových laboratoř, které v roce 2007 testovaly mezinárodní standardy pro vyšetření trombofilních markerů a jiných markerů. ■

Referenční laboratoř pro imunohematologii

Vedoucí laboratoře: MUDr. Martin Písačka



Hlavní náplní laboratoře je řešení nesrovnalostí a obtížných případů při stanovení krevních skupin, předtransfuzních vyšetření a vyšetření protilátek ze všech imunohematologických laboratoř České i Slovenské republiky. Jsou řešeny obtížné případy imunohematologických komplikací v těhotenství. Imunohematologická diagnostika je rozšiřována o molekulárně-biologické metody. V laboratoři je udržována banka zmražených vzácných erytrocytů a protilátek (jako člen mezinárodní výměnné skupiny SCARF) a též trombocytů se vzácným HPA genotypem. Laboratoř také koordinuje národní registr vzácných dárců krve. Spolupracuje s bankou vzácných zmražených krvinek v ÚVN. Přispívá do Mezinárodního registru vzácných dárců v Bristolu, UK, má přímý počítačový přístup do tohoto registru s možností koordinovat získání vhodného transfuzního přípravku.

Spolupracuje s International Blood Group Reference Laboratory v Bristolu a řadou dalších světových imunohematologických pracovišť při ověřování neobvyklých nálezů. V laboratoři jsou ověřovány nově zaváděné reagenty a systémy na stanovení krevních znaků a protilátek. Rovněž je ověřován systém na genotypování krevních skupin pomocí microarray (BloodChip) a laboratoř pracuje v rámci konsorcia BloodGen na rozšiřování jeho diagnostického záběru. Provádí se příprava vzorků a dozor nad systémem externí kontroly kvality imunohematologických vyšetření v České republice (se zahraniční účastí – SR, Rusko) – SEKK cykly Imunohematologie. Dále jsou v laboratoři vyšetřovány trombocytární, granulocytární a HLA protilátky a následně identifikovány specifické trombocytární protilátky a detekovány trombocytární antigeny. ■

Akreditovaná národní referenční laboratoř pro DNA diagnostiku

Vedoucí laboratoře: RNDr. Marie Dobrovolná
Zástupce vedoucí laboratoře: Prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.
Manažerka jakosti: Ing. Milena Vraná
Metroložka: Ing. Eva Otáhalová



Techničtí vedoucí :

SOP 01 a SOP 02: RNDr. Zuzana Siegllová, CSc.
 SOP 03: Ing. Eva Otáhalová
 SOP 04: RNDr. Jana Moravcová, CSc.
 SOP 05: RNDr. Marie Dobrovolná
 SOP 06: Mgr. Monika Beličková

V roce 2007 byla Národní referenční laboratoř pro DNA diagnostiku ÚHKT reakreditována podle normy ČSN EN ISO/IEC 17025:2005 a současně podle ČSN EN ISO 15189:2004 u Českého institutu pro akreditaci ops. pro následující zkoušky:

- SOP 01: vyšetření buněčného chimerismu po HSCT
- SOP 02: stanovení DNA polymorfismů pro identifikaci a určení příbuznosti osob
- SOP 03: stanovení přítomnosti genu BCR-ABL
- SOP 04: molekulární monitorování transkriptu BCR-ABL
- SOP 05: určení genotypu HLA systému člověka – viz odd. HLA analýzy
- SOP 06: stanovení klonality

Činnosti spojené se statutem akreditované laboratoře

SOP 01 – RNDr. Zuzana Siegllová, CSc. organizovala činnost pilotního pracoviště pro mezilaboratorní porovnávání zkoušek (MPZ): Kvantitativní vyšetření buněčného chimerismu po alogenní transplantaci krvetvorných buněk a pro Stanovování pohlaví.

SOP 02 – V roce 2007 se opětovně skupina zúčastnila mezinárodních kontroly kvality pořádané ISFG (již po 11. – příloha č. 9). Pokračovala činnost pilotního pracoviště pro MPZ: DNA – paternitní expertízy, identifikace a určování příbuznosti osob na základě testů DNA, které se zúčastnilo 18 laboratoř. Mezinárodní i národní MPZ proběhly pro pracoviště úspěšně.

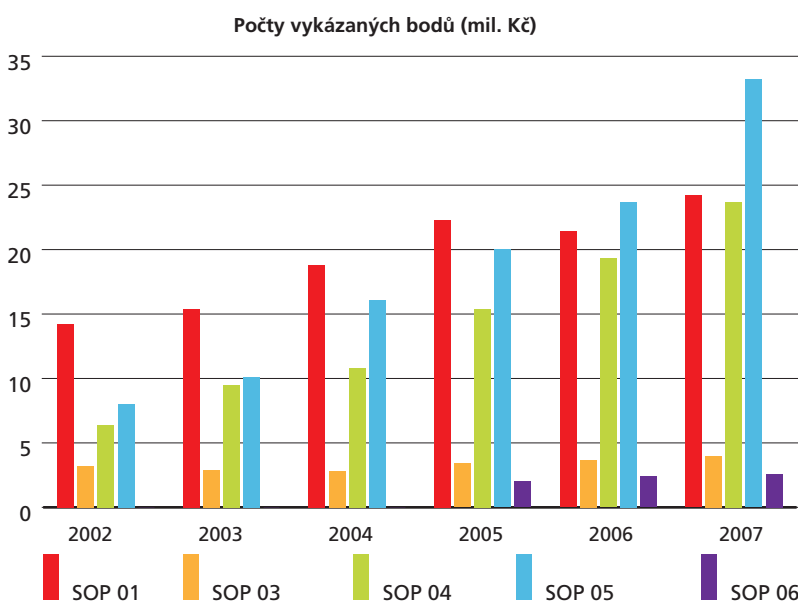
SOP 03 – Organizovala mezilaboratorní porovnání vzorků: Diagnostické vyšetření fúzního genu BCR-ABL – varianta major, zúčastnilo se 8 laboratoř.

SOP 04 – Byla zavedena metody real-time RT-PCR pro monitorování hladiny transkriptů BCR-ABL v rámci celosvětové standardizace tohoto vyšetření. Závěrem roku byla tato pracovní skupina vybrána a pověřena evropskou strukturou European LeukemiaNet provádět činnost referenční laboratoř pro Českou republiku.

SOP 05 – proběhlo paralelní posouzení posuzovateli ČIA a inspektory EFI s následným získáním mezinárodní akreditace European Federation for Immunogenetics pro Testování histokompatibility.

SOP 06 – v roce 2007 bylo rozšířeno spektrum zadavatelů požadujících toto vyšetření a pracovnice této SOP se podílely na společného pracoviště ÚHKT a ÚEM AVČR v Laboratoři genomiky.

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



Osvědčení o akreditaci



Národní referenční laboratoř pro papillomaviry

Vedoucí laboratoře: RNDr. Ruth Tachezy, PhD.



NRL pro papillomaviry provádí klinickou diagnostiku anogenitálních HPV infekcí standardní detekcí HPV DNA v klinických vzorcích metodou Hybrid Capture II firmy DIGENE (Dynex), metodou AmpliCor (PCR) firmy ROCHE a metodou INNOLipa (PCR) firmy INNOGENETICS. Kromě toho provádí i vyšetření různorodých materiálů pomocí jiných PCR metod doplněných typizací prováděnou reverzní hybridizací či sekvenací. Detekci HPV v histologických materiálech provádíme in situ hybridizací (próby značené digoxigeninem, DAKO). Detekce PV provádíme v širokém spektru klinických materiálů. Vyšetřujeme materiály na přítomnost kožních typů papillomavirů a zvířecích papillomavirů metodou, která umožňuje detekovat i vzdáleně příbuzné izoláty PV.

Laboratoř též zavádí a testuje metody sérologické diagnostiky HPV-specifických protilátek. Tyto metody využívá pro výzkumné účely, ale nově i pro účely diagnostické v souvislosti s aplikací vakcín proti HPV.

NRL testuje komerční soupravy pro stanovení HPV infekcí, připravuje vzorky pro externí hodnocení kvality (EHK) terénních laboratoř a poskytuje konzultační a školicí služby. V roce 2007 laboratoř vypracovala 2 expertizní zprávy a připravila vzorky EHK pro 31 laboratoř. Jednou do roka pořádá konzultační dny pro pracovníky terénních laboratoř. V roce 2007 bylo předneseno na této konferenci 10 přednášek a zúčastnilo se 150 posluchačů. Pracovníci laboratoře přednášejí na Katedře mikrobiologie, Katedře gynekologie IPVZ a Katedře dermatovenerologie IPVZ. NRL je od roku

2004 úspěšně zapojena do mezinárodního EHK a v roce 2007 se zapojila do druhé mezinárodní EHK zaměřené na velmi přesné typizační techniky určené pro specializované laboratoře. Velmi intenzivně spolupracuje laboratoř s European Cervical Cancer Association (www.eccce-cervical-cancer.org/contents/Home/index.asp), jejíž je ÚHKT reprezentované NRL od roku 2005 členem. Z angličtiny jsme přeložili jsme další informační materiály a aktivně se účastníme v procesu zavedení organizovaného screeningového programu v ČR.

V roce 2007 se pracovníci laboratoře účastnili aktivně vzdělávacích kampaní laické i odborné veřejnosti zaměřené na prevenci karcinomu hrdla děložního (viz. publikační aktivita). ■

Brožura pro laickou veřejnost o očkování proti lidským papillomavírům



Koordinační centrum genetických laboratoř

**Vedoucí centra: Prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.
Prof. Ing. Kyra Michalová, DrSc.**



V roce 2007 se Koordinační centrum systematicky věnovalo udržování registru molekulárně genetických a cytogenetických laboratoř a jeho zdokonalování, aby uživatelům poskytoval co nejčerstvější a zevrubnější informace. Bylo započato s uváděním literárních odkazů s údaji o výskytu alel příslušnou laboratoř testovaných genů v ČR.

Pravidelně byly na základě získaných údajů do registru zařazovány další laboratoře, t.č. je v registru cytogenetických laboratoř evidováno 26 subjektů a v registru molekulárně genetických laboratoř 50.

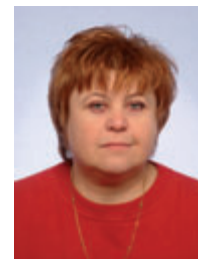
Seznam zkoušek s vypracovanými postupy správné laborořní praxe nebyl od roku 2006 nadále rozšiřován v důsledku ukončení finanční podpory Projektu kvalita ze strany MZ ČR, pouze stávající návrhy byly částečně novelizovány.

Koordinační centrum se v roce 2007 podílelo na realizaci 11. Celostátní konference DNA diagnostiky s mezinárodní účastí, které se účastnilo téměř 150 pracovníků oboru. Na závěr konference byly předneseny výsledky mezilaborořní kontroly kvality organizované domácími laborořemi. Koordinační centrum se rovněž podílí na přípravách navrhovaného zákona o DNA. ■

ODBORNÁ ČINNOST NELEKAŘSKÝCH ZDRAVOTNICKÝCH PRACOVNÍKŮ (NLZP)

Sestry a ostatní NLZP

Hlavní sestra ÚHKT: Mgr. Lucie Vylitová
Zástupce: Mgr. Simona Brixiová



Celkem všeobecných sester:	88
Registrovaných podle zákona 96/2004 Sb:	86
Se specializací ARIP:	12
Fyzioterapeut:	1
Nutriční terapeut:	1
Zdravotně-sociální pracovník:	0,3
Biomedicínský technik:	1
Ošetřovatel:	8
Sanitář:	25
Ostatní:	1

Ošetřovatelský personál Klinického a Transfuziologického úseku se podílí na poskytování komplexní základní a specializované zdravotní péče pacientům ÚHKT, dárčům krevních složek je věnována zvláštní péče. Naším cílem je poskytování kvalitní a bezpečné ošetřovatelské péče, která je v souladu s moderním pojetím této péče nejen v EU. Snažíme se, aby pacient trávil v našem ústavu jen dobu nezbytně nutnou pro léčbu a v maximální možné míře se snažíme vycházet vstříc potřebám nemocných. Ošetřovatelský personál se podílí na procesu kontinuálního zvyšování kvality poskytované péče. Značnou měrou tak přispěl k získání mezinárodního certifikátu JCI.

Profesní rozvoj ošetřovatelského personálu probíhá v návaznosti na potřeby pacientů léčených v ambulantní i lůžkové části ÚHKT. Sestry jsou do specializačního vzdělávání zařazovány průběžně s ohledem na provozní možnosti pracovišť. Účast na krátkodobých vzdělávacích a odborných akcích je pracovníkům umožňována v závislosti na organizačních a finančních možnostech. Při zařazování jednotlivých pracovníků je vždy zohledněna účast na vzdělávacích aktivitách v předchozím kalendářním roce.

Vzdělávací aktivity

Klinický úsek

- Sympozium: Využijme výsledky hygienických kontrol v praxi (MOÚ Brno, 1 sestra)
- Akreditovaný kvalifikační kurz: Biomedicínská technika (IPVZ, Praha, biomedicínský technik)
- Vzdělávací program: Diagnostika a terapie funkčních poruch (fyzioterapeutka)
- Kurz: Hojení ran (VFN Praha, 2 sestry)
- Certifikovaný kurz: Specifická ošetřovatelská péče o chronické rány a defekty (NCO NZO Brno, 1 sestra)
- Odborná konference: Sestra a pacient se selháváním životních funkcí (NCO NZO Brno, 3 sestry)
- Kurz: EKG v praxi (NCONZO Brno, 1 sestra)

- Odborná konference: Sepse v intenzivní medicíně z pohledu sestry (NCO NZO Brno, 4 sestry)
- Kurz: Péče o nemocné v terminálním stadiu života (NCO NZO Brno, 2 sestry)
- Odborná konference: Ošetřování nemocných v intenzivní a resuscitační péči (NCONZO Brno, 2 sestry)
- Kurz: Péče o periferní žilní vstupy (FN Motol, 4 sestry)
- Školící program: Management zaměřený na pacienta (Centrum dohody s.r.o. Praha, 1 sestra)
- Inovační kurz: Podpůrná léčba v hematologii, (ÚHKT, firma Amgen, 16 sester)

Transfuziologický úsek

- Odborná konference vrchních sester transfuzních oddělení (NCONZO Brno, 2 sestry)
- Sympozium GAMBRO – separační techniky (15 sester)
- Kurz: EKG v praxi (NCO NZO Brno, 2 sestry)

Účast na odborných akcích

Klinický úsek

- XXXI. Brněnské onkologické dny (2 sestry)
- XXI. Olomoucké hematologické dny (Olomouc, 5 sester, 3x aktivní účast)
- EBMT, Lyon, Francie, (4 sestry, 3x aktivní účast)
- VIII. Sesterský seminář EDIPO (FN Plzeň, 3 sestry)
- XIII. Královéhradecké ošetřovatelské dny (Hradec Králové, 2 sestry)
- Kongres: Cesta k modernímu ošetřovatelství (FN Motol, 4 sestry)
- Pražský hematologický den 2007 (Praha, 12 sester)
- Sympozium: Mapa technických rizik v nemocnici (Praha, biomedicínský technik)

Transfuziologický úsek

- XXXI. Brněnské onkologické dny (2 sestry)
- Celostátní pracovní konference laborantů a sester (Špindlerův Mlýn, 8 sester)
- XXI. Olomoucké hematologické dny (Olomouc, 4 sestry)
- Pražský hematologický den 2007 (Praha, 11 sester)
- Odborná konference: Ošetřovatelský proces u pacientů s hematologickým onemocněním (ÚHKT Praha, 15 sester)
- Odborná konference: Vybrané kapitoly z ošetřovatelské péče u pacientů s hematologickým onemocněním (ÚHKT Praha, 5 sester, aktivní účast 6 sester)
- Národní aferetický seminář (ÚHKT Praha, 15 sester, aktivní účast 2 sestry)

Dosažení vyšší kvalifikace

Klinický úsek

- Kurz: Všeobecný sanitář (VFN, 3 sanitáři)
- VŠ: bakalářské studium ošetrovatelství – studuje 5 sester
- VŠ: magisterské studium FHS UK – Řízení a supervize ve zdravotnických zařízeních – ukončila 1 sestra
- Vyšší zdravotnická škola: ukončil 1 ošetrovatel
- Vyšší zdravotnická škola: ukončily 2 sestry
- Střední zdravotnická škola – ukončili 3 sanitáři + 1 ošetrovatelka
- PSS obor ARIP – studuje 1 sestra
- PSS obor ARIP – ukončily 2 sestry
- PSS obor onkologie – studují 2 sestry
- PSS obor onkologie – ukončily 2 sestry

Transfuziologický úsek

- VŠ: bakalářské studium ošetrovatelství – studuje 1 sestra

Organizace odborných konferencí a seminářů

Klinický a Transfuziologický úsek

- „Ošetrovatelský proces u pacientů s hemato-onkologickým onemocněním“ (registrace u ČAS pod číslem ČAS/KK/4031/2007 (dle vyhl. MZČR č. 423/2004)
Termín konání: 3. 10. 2007
Místo konání: Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha (aktivní účast 7 sester, pasivní účast 26 sester)

- „Vybrané kapitoly z ošetrovatelské péče u pacientů s hemato-onkologickým onemocněním“ (registrace u ČAS pod číslem ČAS/KK/4030/2007 (dle vyhl. MZČR č. 423/2004)
Termín konání: 28. 11. 2007
Místo konání: Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha (aktivní účast 7 sester, pasivní účast 24 sester)

Výuka

Klinický úsek

- Mgr. S. Brixiová
 - VZŠ, Praha 2, Ječná 33 – vedení 2 absolventských prací
 - VZŠ, Praha 2, Ječná – vedení odborné praxe studentek
- sestry JIP, LO, A
 - VZŠ, Praha 2, Ječná 33 – vedení odborné praxe studentek
 - VZŠ, Praha 5, MEDEA – vedení odborné praxe studentek

Transfuziologický úsek

- sestry Transfuzního oddělení
 - VZŠ, Praha 2, Ječná 33 – vedení odborné praxe studentek
- sestry Aferetického oddělení
 - VZŠ, Praha 2, Ječná 33 – vedení odborné praxe studentek ■

Laboranti

Vedoucí laborantka ÚHKT:

Jitka Němcová

Celkem laborantů:	86
Registrovaných podle zákona 96/2004 Sb:	58
Zdravotnických pracovníků:	70
Laborantů ve výzkumu:	16



V roce 2007 získalo ÚHKT mezinárodní akreditaci Joint Commission International (JCI) na tři roky. Na přípravě k akreditaci se také nemalou měrou podíleli všichni pracovníci laboratoří ÚHKT, patří jim zasloužený dík.

Vzdělávací aktivity laborantek a laborantů ÚHKT v roce 2007 byly podřízeny náplni jednotlivých laboratoří, a současně směřovaly k novým poznatkům vědy a výzkumu, tak aby bylo možno tyto využít v laboratorní praxi ÚHKT. Cílem je zkvalitnit laboratorní postupy, aby odpovídaly mezinárodním standardům.

V roce 2007 byl poprvé akreditován Pražský hematologický den také pro laboranty a sestry z hematologických pracovišť, seznámil SZP s novými poznatky v onkohematologii a transplantaci kostní dřeně.

V roce 2008 nás čekají akreditace Komplementu laboratoří ÚHKT a laboratorních metod, tak aby byly splněny požadavky na zvyšování kvality, efektivitu a účinnosti zdravotní péče, které vyplývají z doporučení EU, WHO, světových i evropských organizací a společností laboratorní medicíny.

Vzdělávací aktivity

- Konference: Imunohematologie, registry, statistika – Lékařský dům, Praha

- Pracovní den – Autoimunitní imunopatologické choroby, imunopatogeneze a laboratorní diagnostika – Lékařský dům, Praha
- Konference: Pracovní den laboratorní medicíny – FN KV
- Konference pro zdravotní laboranty – ÚVN, Praha
- Celostátní pracovní konference – FN Motol
- Pracovní den – Nutriční problematika – Lékařský dům, Praha
- Pracovní konference – VFN, Praha
- Národní aferetický seminář – Lékařský dům, Praha
- Vybrané kapitoly z ošetrovatelské péče u pacientů s hemato-onkologickým onemocněním – ÚHKT, Praha

Účast na odborných akcích

- Pracovní dny zdravotních laborantů a všeobecných sester pracujících v hematologii a transfuzní službě – Špindlerův Mlýn
- XXXI. Brněnské onkologické dny, XXI. Konference pro sestry a laboranty – Brno
- XXI. Olomoucké hematologické dny – Olomouc
- 8. celostátní konference projektu BPK – slavnostní setkání – Praha
- Symposium Pražský hematologický den – Praha
- 2. hemofilický den s mezinárodní účastí – Praha

Odborná stáž

- Studijní pobyt členů ČSGLS – stáž pro genetické laboranty a sestry – Budapešť, Maďarsko (1 laborantka) ■



Vedoucí úseku:
Zástupce vedoucího:

Ing. Pavla Pintrová
Luba Brychová

Počet zaměstnanců: 17
VŠ celkem: 2
SŠ celkem: 13



Členění ekonomického úseku od 1. 1. 2006 do 31. 12. 2007

Obchodní oddělení – vedoucí Luba Brychová

Oddělení zajišťuje objednávky investic, materiálů a služeb včetně kontroly, zda byly objednávky splněny řádně a včas. K tomu využívá modul SKLAD a funkce EIS „generování příjemky z objednávky“. Pod obchodní oddělení je organizačně začleněn sklad všeobecného materiálu, který využívá stejný modul EIS. Dalšími uživateli modulu SKLAD jsou příruční sklady krevních derivátů a zdravotnického materiálu na klinickém a transfuzním úseku.

V roce 2007 bylo při nákupu investic realizovaném formou veřejné soutěže nově zavedeno zadávání na centrální adresu elektronickými formuláři a verifikování elektronickým podpisem. Jedna ze soutěží byla na základě vznesených námitek kontrolována Úřadem pro zadávání veřejných zakázek, v průběhu a zadání soutěže nebyly shledány žádné formální ani věcné chyby.

Oddělení účtáren – vedoucí Ing. Gabriela Mengrová

Oddělení zajišťuje veškeré činnosti finančního účetnictví. K tomu využívá modul ÚČETNICTVÍ. Pod oddělení účtáren je z toho dů-

vodu organizačně začleněna pokladna. Oddělení účtáren využívá i moduly SMLOUVY a ZAKÁZKY, kde se sleduje čerpání rozpočtů grantů a klinických studií a hospodaření se sponzorskými dary.

V roce 2007 prošlo oddělení sérií personálních obměn. Především byla vybrána nová hlavní účetní místo paní Michaely Strakové, která odešla do důchodu a s oddělením nyní spolupracuje v případě potřeby na základě dohody o pracovní činnosti. Dále došlo k obměně na postech dvou ze tří finančních účetních. Záslouhou obou hlavních účetních tyto personální změny nijak negativně neovlivnily práci účtáren. Koncem roku 2007 provedl Finanční úřad pro Prahu 2 plánovanou daňovou kontrolu za rok 2005. V účetnictví organizace nebyly shledány žádné nedostatky.

Od 1. 1. 2007 byl spuštěn ostrý provoz funkce párování faktur s příjemkami, která zajišťuje kontrolu a správné zaúčtování příjmků finanční účtárnou. Zároveň detekuje nevyfakturované doávky a materiál na cestě a usnadňuje jejich inventarizaci.

V roce 2007 bylo také poprvé v historii ÚHKT zavedeno kompletní střediskové účetnictví bez odděleného účetnictví grantů. Granty jsou nyní sledovány jak z hlediska čísla zakázky, tak z hlediska čísla

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Nemovitosti	110,7	125,9	106,2	133,4	135,1	133,2	168,3	162,6
Ostatní dlouhodobý majetek	60,3	39,3	51,2	30,9	46,9	76,7	66,1	90,8
Dlouhodobý majetek celkem	170,9	165,2	157,4	164,3	182,0	209,9	234,4	253,4
Pohledávky	51,7	49,2	47,9	67,8	96,4	142,1	57,0	63,7
Peníze	19,6	40,4	51,1	35,0	53,8	50,5	72,5	153,9
Prostředky financování celkem	71,3	89,6	98,9	102,8	150,2	192,6	129,6	217,6
Fond reprodukce majetku	-53,9	-65,3	-76,3	-70,3	-52,3	-43,4	-44,5	-44,2
Ostatní finanční fondy	-5,9	-5,6	-6,5	-10,7	-7,7	-7,0	-7,7	-5,7
Finanční fondy celkem	-59,8	-71,0	-82,8	-80,9	-60,0	-50,4	-52,2	-49,9
Zbytek prostředků financování na závazky	11,4	18,7	16,1	21,9	90,2	142,1	77,4	167,7
Závazky	-26,7	-44,4	-30,0	-47,0	-110,9	-165,9	-101,1	-126,3
Zásoby	7,3	20,1	10,4	22,3	20,9	27,6	35,2	33,3
Likvidní zástatek	-7,9	-5,6	-3,5	-2,8	0,2	3,9	11,5	74,8
Vlastní zdroje kromě dlouhodobého majetku	-7,9	-5,6	-3,5	-2,8	0,2	3,9	11,6	74,8

Tabulka 1 – Výsledky hospodaření ústavu (v milionech Kč)

všech zúčastněných středisek. Tato změna významně zkvalitnila střediskové účetnictví a usnadnila rozpočtování i hodnocení středisek. V EIS byla zapnuta kontrola, která nedovolí zaúčtovat náklady nebo výnosy (účetní třídy 5 a 6) bez uvedení čísla střediska.

Oddělení personální – vedoucí Pavlína Melicharová

Oddělení v sobě zahrnuje jak personální, tak mzdovou agendu. Společně využívají personální a mzdový modul VEMA. V personálním modulu je možné elektronicky sledovat všechny důležité lhůty, týkající se kvalifikačních a zdravotních předpokladů zdravotnických pracovníků pro výkon jejich povolání. To mělo v roce 2007 význam zejména pro získání akreditace JCI.

V roce 2007 byl nakoupen a zaveden nový archivační systém s přehledným barevným rozlišením spisů podle povolání zaměstnanců. V souvislosti s tím byly všechny spisy zaměstnanců přeprojektovány, jednotným způsobem uspořádány a doplněny o přehledné tabulky. Nově byl zaveden systém periodického hodnocení zaměstnanců a kontroly personálního plánu.

Do přímé řídicí působnosti ekonomického náměstka ještě spadá:

Agenda vyúčtování zdravotní péče příslušným zdravotním pojišťovnám, která využívá modul POJIŠŤOVNA klinického informačního systému. V roce 2007 bylo zahájeno elektronické předávání dat přes portál pojišťoven na základě dodatku k rámcovým smlouvám s pojišťovnami. Pracovnice oddělení verifikuje data elektronickým podpisem. Přes portál také pravidelně aktualizuje registry pojištěnců a číselníky IČP žadatelů o výkony v klinickém informačním systému.

Agenda majetková, kde se v modulu MAJETEK vedou záznamy o zařazování a vyřazování dlouhodobého majetku v účetní evidenci. Odpovědnost za účetní a technickou evidenci majetku je oddělená. Technická evidence využívá integrovaný modul EIS ÚDRŽBA a zajišťuje ji biomedicínský technik klinického úseku. Oba moduly sdílejí společnou databázi majetku a příslušné dokumenty.

V roce 2007 byla úspěšně zavedena plně elektronická inventarizace majetku pomocí čárových kódů. Veškerý majetek i místnosti proto byly nově označeny. Čárové kódy rovněž slouží k evidenci použitých zdravotnických prostředků v zdravotnické dokumentaci pacientů.

Výsledky hospodaření ústavu

O zlepšeném hospodaření organizace na začátku nového tisíciletí vypovídá tabulka a graf vývoje vlastních zdrojů na zajištění provozu ÚHKT od roku 2000 do současnosti. Ačkoliv se dlouhodobý majetek ve finančním vyjádření ve sledovaném období zvýšil zhruba o polovinu, cizí zdroje se podílejí jen na „financování“ oběžného majetku, hlavně pohledávek a peněz. Vlastní zdroje se od roku 2004 pohybují v kladných číslech (tabulka č. 1 s grafem). Znamená to, že dlouhodobý majetek ústavu již není sebeméně zadlužen. Z grafu je patrný bod zvratu v roce 2004 – od té doby vlastní zdroje i dlouhodobý majetek ústavu relativně rychle rostou. V roce 2007 dosáhl objem disponibilních vlastních zdrojů téměř 75 milionů Kč, 45 % těchto prostředků je vázaných v zásobách organizace. Dosažený zisk za rok 2007 před zdaněním činil 50 milionů Kč. Významně se na růstu vlastních zdrojů podílejí sponzorské dary, hlavním sponzorem ústavu je nadace Kapka naděje.

ÚHKT k 31. 12. 2007 disponoval finančními fondy ve výši 49,9 milionu Kč, které zůstatek bankovních účtů v plné výši po-

krývá. Celková suma disponibilních pohledávek a finančních prostředků převyšovala evidované závazky o 32,8 %. Stejně jako v roce 2006 ani v roce 2007 nezaznamenal ústav žádné problémy s likviditou, přestože v průběhu celého roku činilo prodloužení VZP s úhradami zálohových faktur 17–19 dnů. Koncem prosince se prodloužení zkrátilo na mínus 5 dnů. V souvislosti s přechodem na elektronické předávání dat byla původně smluvená lhůta splatnosti prodloužena z dvaceti na třicet dnů. Poslední zálohová platba byla pojišťovnou převedena na účet ÚHKT ještě před uplynutím lhůty splatnosti v posledních prosincových dnech. Všechny splatné závazky ÚHKT však byly v době připsání platby již uhrazeny. Na běžném účtu se tak koncem roku nakumuloval velký objem finančních prostředků, který z důvodu lhůt splatnosti faktur nejvýznamnějších dodavatelů (90–120 dnů) na účtu ÚHKT k 31. 12. zůstal.

Výnosy ÚHKT v roce 2007

V roce 2007 byla vyhláškou MZD ČR snížena cena bodu u nákladné péče z 0,89 Kč na 0,82 Kč, tj. o 7,9 %. Ústav však vykázal o 15,7 % větší objem bodů, protože na rozdíl od roku 2006 nebyl provoz lůžkového oddělení omezen z důvodu chřipkové epidemie. Všichni zaměstnanci klinického a transfuzního úseku byli preventivně očkovaní. Na zvýšení výnosů se podílel klinický úsek 9.146 tis. Kč, výzkumný úsek 7.550 tis. Kč a jenom na transfuzním úseku se projevila nižší cena bodu poklesem výnosů o 1.055 tis. Kč.

V roce 2006 byl ÚHKT poskytnut příspěvek zřizovatele ve výši 18.003 tis. Kč, v roce 2007 byl příspěvek zřizovatele nulový. Zvýšila se ale suma poskytnutých grantů o 18.848 tis. Kč, takže začátkem druhého pololetí po uzavření smluv bylo nutné o tuto sumu navýšit rozpočet ústavu na rok 2007.

Hlavní příčinou mimořádně příznivé změny v roce 2007 je však oprava vyúčtování za první a druhé pololetí roku 2006, které bylo dosaženo intenzivním jednáním se zdravotními pojišťovnami o uplatňovaných regulacích a dále splněním všech formálních podmínek, týkajících se odmítnutých dávek nákladné péče. Veškeré výnosy, o které bylo neoprávněně zkráceno vyúčtování roku 2006, byly pojišťovnami podle předpokladu uznány. Hospodářský výsledek roku 2006 tak byl dodatečně shledán kladným.

Zatímco v roce 2006 byly výnosy ze strany zdravotních pojišťoven kráceny o více než 25 milionů, v uplynulém roce byly o více než 45 milionů navýšeny. ÚHKT proto do státního rozpočtu formou daně z příjmu za rok 2007 vrací podstatnou část prostředků dotace na oddlužení, poskytnuté mu zřizovatelem v roce 2006.

Přímé náklady ÚHKT v roce 2007 a čistá produkce

Vzhledem k tomu, že zdravotní péče vyjádřená v bodech o 15,7 % vzrostla, objem přímých nákladů po odečtení ZÚM a ZÚLP také vzrostl. Neplatí to ale o všech úsecích stejně. Na klinickém úseku růst přímých nákladů způsobil pokles čisté produkce, úseky transfuzní a výzkumný naopak v roce 2007 dosáhly vyššího procenta čisté produkce na výnosech a to díky své menší závislosti na vlivech oceňování zdravotní péče a léků. Jednoznačně se tak opět potvrzuje důležitost symbiózy všech úseků v rámci jednoho celku, který pak lépe odolává vlivům nevyvážené ekonomie zdravotní péče. V bodovém ohodnocení specializované hematologické péče je totiž vysoký podíl léků. Jestliže cena bodu meziročně poklesne a reálná cena léků naopak vzroste, logicky zbývá méně finančních prostředků na vlastní provoz ústavu. Rozdíl do reálné ceny léků musí být dorovnán z jiných činností.

Změny v odměňování zaměstnanců v roce 2007

Rozpočet osobních nákladů pro rok 2007 byl na 100 % dodržen. Plánovaný celkový nárůst oproti roku 2006 – tj. 14 %, se však v jednotlivých profesních skupinách projevuje různě.

Zatímco na transfúzním a výzkumném úseku byl tento procentuální růst nižší než 14 %, na klinickém úseku došlo k růstu osobních nákladů o 20 % a to shodně v profesích lékařů i sester.

Změna vyvolaná novým zákoníkem práce a souvisejícími předpisy od počátku roku čerpala v plné výši plánované navýšení platů a teprve ke konci roku (v souvislosti s neplánovaně získanými granty) mohlo vedení ústavu zvýšit i nenárokové složky platu. Přípustný objem prostředků na platy nebyl vyčerpán, dosažená úspora činí 6,8 milionu Kč.

Průměrný plat zaměstnanců ÚHKT se meziročně zvýšil o 2.680 Kč (stejně jako o rok dříve – to byl nárůst platu 2.670 Kč) na výsledných 26.060 Kč. Třicet procent přírůstku zapříčinila změna tarifních platů k 1. 1. 2007, dalších 35 % změna rizikových příplatků a příplatků za vedení. Přepočtený evidenční počet zaměstnanců ÚHKT se o 3 % zvýšil. Nárůst souvisí s výše uvedeným protichřípkovým opatřením a došlo k němu především u personálu v ošetrovatelské péči, kde došlo také k nejvyššímu meziročnímu zvýšení průměrného tarifního platu. Náklady na ošetrovatelskou péči se zvýšily o 2,3 miliony Kč, což je v souvislosti se stále nižší úhradou pojišťovny (vzhledem ke klesající ceně bodu) příčinou finanční nerovnováhy. Tato skupina zaměstnanců je v každém zdravotnickém zařízení nejpočetnější. Kalkulace pojišťovny na jednu hodinu práce zdravotní sestry byla v roce 2007 včetně povinných odvodů 65 Kč. Skutečná průměrná hodinová sazba v ÚHKT činila 192 Kč. V roce 2006 byl tento poměr 70:169 Kč. Ztráta z jedné hodiny ošetrovatelské činnosti se meziročně zvýšila o 28 %.

Režijní náklady ÚHKT v roce 2007

Režie ústavu se meziročně zvýšila o 6,5 mil.Kč, více než polovinu zvýšení představují osobní náklady, i když podíl režijních platů na platech nositelů výkonů o 8 % klesl. Růst průměrných platů THP a dělníků v roce 2007 nedosáhl ani 10 %.

Vzhledem k třídění odpadu se zvýšily náklady na jeho likvidaci. Stouply i náklady na úklid v souvislosti s rozšířením plochy ambulančí v roce 2006. Růst cen elektrické energie byl kompenzován

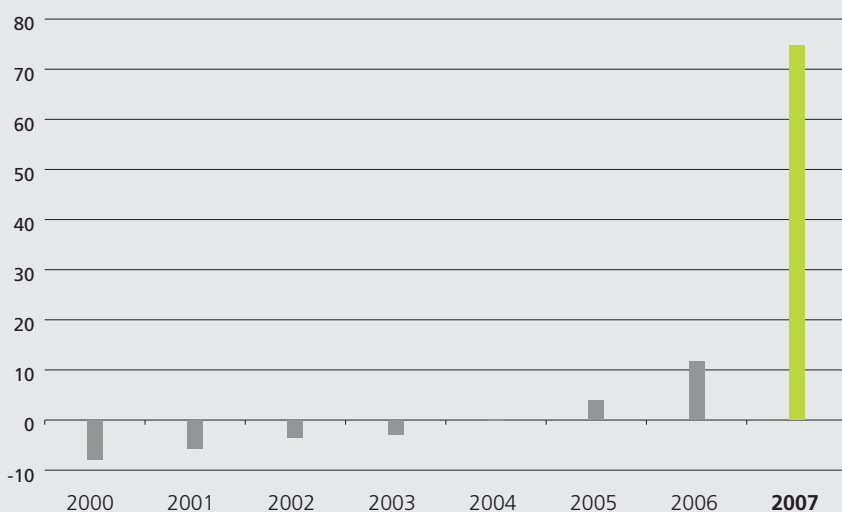
mimořádně teplým zimním obdobím. Celkové vynaložené náklady na energie, úklid a likvidaci odpadu se zvýšily o 1,5 milionu.

Náklady vynaložené na movitý a nemovitý majetek v roce 2007

Na majetek s pořizovací cenou vyšší než 40 tis. Kč byla kromě grantových prostředků a darů vynaložena plná roční suma odpisů tj. více než 18 milionů Kč. Celkem bylo investováno více než 37 milionů Kč. Nebyla zahájena plánovaná akce *Rekonstrukce komplexu ÚHKT*, která měla navazovat na akci *Rekonstrukce ambulancí ÚHKT* dokončenou v roce 2006. Účast státního rozpočtu na investicích (s výjimkou grantů) byla proto na rozdíl od roku 2006 nulová. Příímým důsledkem je růst nákladů na opravy přístrojů a to o 1,3 milionu Kč. Růst nákladů na údržbu nemovitostí o 1 milion Kč způsobila především havárie elektroinstalace a kanalizace v budově A. Pokračovala obnova výpočetní techniky – meziročně se náklady na tento majetek zvýšily o 800 tis. Kč. V souvislosti se zprovozněním čistých prostor ve FN Motol došlo ke zvýšení nájmu o 100 %, i když oproti původnímu návrhu bylo několikaměsíčním jednáním dosaženo pro ÚHKT výhodnějšího ujednání.

Kontrola rozpočtu

V roce 2007 pokračovaly systematické práce na zkvalitnění finanční kontroly a řízení likvidity rozvojem ekonomického informačního systému. Schválený rozpočet byl na 100 % dodržen v oblasti osobních nákladů, v dalších nákladových položkách nedošlo k podstatnému zvýšení přesto, že především první pololetí roku 2007 bylo ve znamení dokončování příprav na akreditační šetření komisařů JCI a jimi vyvolaných nákladů na zvelebování ústavu i odborné konzultace. Díky příznivému vývoji hospodářského výsledku a výraznému zlepšení platební morálky zdravotních pojišťoven nedošlo v průběhu roku ke zhoršení likvidity ÚHKT. ■



Graf 1 – Disponibilní vlastní zdroje (v mil. Kč)

SPRÁVA POČÍTAČOVÉHO INFORMAČNÍHO SYSTÉMU (SPIS)

Vedoucí oddělení:
Zástupce vedoucího:

Ing. Vladimír Tymář
Petr Ševčík

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



Odborná činnost

Oddělení SPIS zajišťuje komplexní správu ústavní počítačové infrastruktury. Pod tím rozumíme nejen správu síťové struktury a aktivních prvků sítě, ale i správu serverů a uživatelských stanic.

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

Další náplní je zajištění provozu a interoperability informačních systémů v rámci ústavu (klinický a laboratorní nemocniční informační systém UNIS, transfúzní systém Amadeus, ekonomický systém Helios Green, telekomunikační systémy, systémy Internetových služeb, systémy sdílení souborů) i mimoústavních (přenos laboratorních výsledků z VFN a FN Motol v elektronické formě, komunikace s Národním registrem vzácných a vyřazených dárců Transnet) a zajištění komunikace s dodavateli.

Výsledky v roce 2007

ÚHKT se stalo členem sítě ePACS (www.epacs.cz) sdružující zdravotnická zařízení, která mezi sebou mohou přenášet obrazovou dokumentaci pacientů v elektronické formě. Pro elektronický přenos a následné zobrazování obrazových dat (primárně RTG snímků pacientů pořízených ve Všeobecné fakultní nemocnici) byl implementován komunikační uzel sítě ePACS.

S tím bylo spojeno i vytvoření takzvaného PACS serveru sloužícího jako úložiště těchto dat.

Pro uživatelskou práci s těmito daty byl odd. SPIS vybrán klientský program nejvíce vhodný pro prostředí v ÚHKT. Na práci s archívem dat a rychlé náhledy bylo naprogramováno webové rozhraní k PACS serveru pacs.uhkt.cz. Toto rozhraní umožňuje prohledávání archivu dat a prohlížení obrazových dat v jakémkoliv webovém prohlížeči.

Z laboratoří VFN jsou nyní automaticky přenášeny výsledky mikrobiologických, RTG a patologických vyšetření a následně importovány do nemocničního systému UNIS.

Výrazně byl zlepšen stav v oblasti zálohování dat implementací sofistikovaného zálohovacího systému. Díky tomu je možné zálohovat větší objem dat než dříve a rychleji data ze záloh obnovit v případě jejich smazání či havárie HW.

Nemalá pozornost byla také věnována přípravě na akreditaci JCI tak, aby byly splněny požadavky kladené na IT oddělení.

V souladu s požadavky ústavní knihovny (odd. SVLI) byla provedena náhrada HW sloužícího k centrálnímu kopírování a tisku dokumentů. Nyní je možné nejenom kopírování a tisk, ale navíc i snímání předloh do elektronické podoby (skenování) a to vše věrně v barevném provedení. Možnost barevné reprodukce představuje s ohledem na zaměření fondu knihovny významné zvýšení kvality poskytovaných služeb a to nejen pracovníkům ústavu, ale všem uživatelům z řad veřejnosti.

Plánované aktivity

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

Nejbližším cílem je dokončení implementace bezdrátového datového připojení (pomocí technologie WiFi) do Internetu na transfúzní stanici pro všechny zde registrované dárce krve.

Další etapou tohoto „projektu“ je realizace připojení bezdrátového datového připojení k Internetu pro pacienty ústavu hospitalizované na lůžkovém oddělení a denním stacionáři.

Další úsilí bude věnováno doladění ekonomického systému, jeho vazba na nemocniční a zefektivnění vykazování léčebné péče pojišťovně. ■

STŘEDISKO VĚDECKÝCH LÉKAŘSKÝCH INFORMACÍ (SVLI)



Vedoucí:

Zástupce vedoucího:

Mgr. Jana Havelková

Hana Petrašková



Počet zaměstnanců:

6

VŠ celkem:

3

SŠ celkem:

3

Odborná činnost

Od roku 2003 je knihovna SVLI zaregistrována na ministerstvu kultury ČR ve smyslu nového knihovního zákona jako specializovaná knihovna.

V souladu se statutem ÚHKT, knihovním zákonem č. 257/2001 Sb. a platným knihovním řádem poskytovalo SVLI knihovnícké, bibliograficko-informační, rešeršní, grafické a reprografické služby klinickým, vědeckým i ostatním odborným pracovníkům ústavu a dalším uživatelům odborné zdravotnické veřejnosti v rámci ČR. Pro tuto činnost je SVLI od roku 1994 akreditováno Ministerstvem zdravotnictví ČR.

Řešená problematika a výsledky v roce 2007

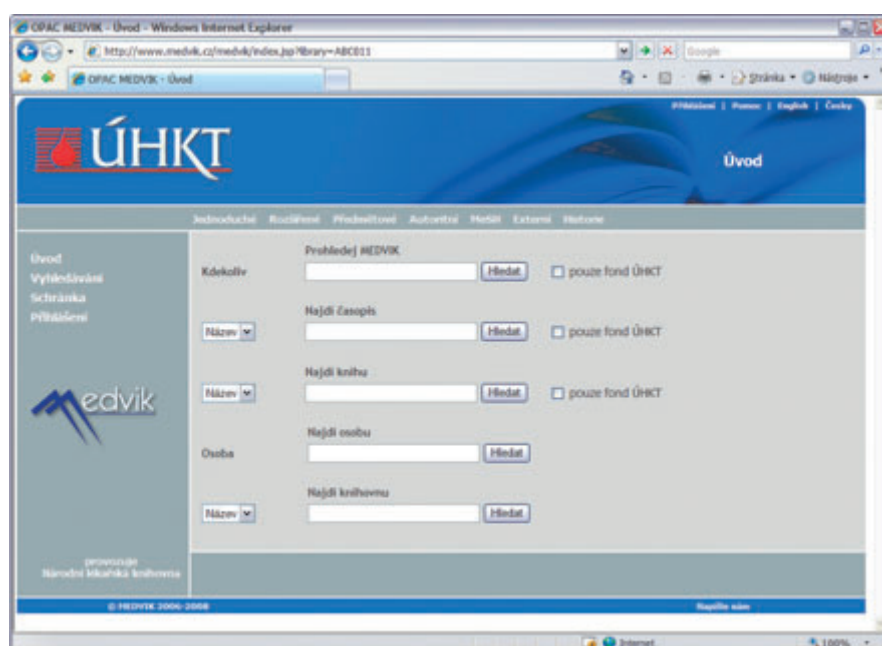
V lednu 2007 byl zahájen ostrý provoz automatizovaného knihovnického systému MEDVIK (*Medicínská virtuální knihovna*). Systém MEDVIK se průběžně upgraduje a zdokonaluje. Proběhla úspěšně integrace dat ÚHKT do báze MEDVIK. Nově je zpřístupněn on-line katalog OPAC Medvik (www.medvik.cz/medvik/index.jsp?library=ABC011), který provozuje Národní lékařská knihovna.

Stále větší důraz je kladen na zajištění kvalitní nabídky elektronických informačních zdrojů (EIZ). SVLI administruje a prostřednictvím ústavního intranetu na adrese (<http://intra.uhkt.cz/izdroje>) tyto zdroje zpřístupňuje. V roce 2006 oddělení SPIS vytvořilo mechanismus umožňující pracovníkům ÚHKT (autorizovaným uživatelům) vzdálený přístup k licencovaným EIZ odkudkoliv z internetu.

Ze 115 odebíraných titulů periodik je dostupných v online verzích 45 titulů časopisů.

Prostřednictvím ústavního intranetu byly přístupné databáze:

- velkoplošná multilicence *Web of Knowledge (Web of Science, JCR – Journal Citation Reports, Current Contents Connect)*
- bibliografická databáze *Bibliographia Medica Českoslovaca (BMČ)*
- OVID (*OVID Medline 1966+, EBM Reviews 1991+, Biomedical Core Collection*)



Systém MEDVIK (Medicínská virtuální knihovna)

- v rámci národní multilicence nám byl zachován volný přístup do databáze EBSCO – EIFL Direct

Celkové náklady na databáze činily 264.763 Kč.

V roce 2007 bylo pro zaměstnance ÚHKT zpracováno 65 retrospektivních i průběžných rešeršů z výše uvedených i dalších zdrojů.

Bylo předplaceno celkem 115 titulů periodik – 62 českých a slovenských, 53 zahraničních. Většinou se jednalo o specializované časopisy s vysokým Impact Factorem, šest titulů má I.F. > 25.

Knihovna odebírá 19 v ČR unikátních zahraničních titulů, náklady na tyto unikáty v roce 2007 činily 863.345 Kč. Celkové náklady na předplatné odborných časopisů pro rok 2007 byly 2.258.495 Kč.

Na nákup odborných monografií bylo vynaloženo 146.922 Kč.

V rámci meziknihovnických služeb MVS bylo celkem vyřízeno 488 externích požadavků, v elektronické podobě bylo poskytnuto 325 článků jako DDS (Document Delivery Service).



Pro zaměstnance ÚHKT SVLI zajistilo dodání 692 článků, z toho prostřednictvím mezinárodní služby *DDS SUBITO* celkem 56 článků a prostřednictvím Národní knihovny 13 článků.

SVLI i v roce 2007 evidovalo *publikační činnost* vědeckých pracovníků ústavu za předchozí rok 2006 a pokračovalo ve vytváření a údržbě ústavní *databáze* publikací, včetně jejich výstupů – od roku 2005 se publikační činnost zpracovává do automatizovaného knihovnického systému *Advanced Rapid Library (ARL)*.

Z intranetových i internetových stránek ÚHKT je přímý link na *on-line katalog ARL/EPCA* (<http://arl4.library.sk/i2/i2.entry.cls?ictx=uhtk&logout=1&language=2&skin=>).

SVLI zpracovalo a předalo údaje o publikační činnosti ústavu za rok 2006 do celostátního *Registru informací o výsledcích státem podporovaného výzkumu a vývoje (RIV)* radě vlády ČR. Předání těchto dat v přesně definované podobě je jednou ze základních podmínek pro poskytnutí institucionálních i účelových prostředků na výzkum a vývoj. Publikační aktivita pracovníků ÚHKT za rok 2007 byla zpracována během února 2008.

Pracovnice SVLI spravovaly a jedenkrát týdně provozovaly zaměstnaneckou **knihovnu odborů ÚHKT** s beletrií. Roční přírůstek zde v roce 2007 činil včetně darů 76 knih v ceně 15.000 Kč, 98 uživatelů knihovny si vypůjčilo celkem 835 knih.

Oddělení grafických služeb SVLI v roce 2007 zhotovilo celkem 25 posterů, 19 prezentačních prací různého rozsahu a složitosti (s průměrným počtem stran 30), 14 příprav publikací do tisku a 90 drobných DTP, ústavní novoročenku, jmenovky pro zaměstnance ÚHKT a jiné grafické práce pro zaměstnance ÚHKT i externí zákazníky.

Národní a mezinárodní spolupráce

Na ukončený projekt MŠMT ČR *LI00041 – Web of Knowledge – Velkoplošná multilicence bibliografické databáze* navazuje v letech 2004–2008 grantový projekt *IN04144 – Web of Knowledge*, který zaměstnancům ÚHKT umožňuje on line přístup do databází *Web of Science*, *Journal Citation Report* a *ISI Current Contents Connect*.

SVLI je zapojeno do projektu *MEDVIK* (medicínská virtuální knihovna), jehož cílem je síťové sdílení informačních zdrojů pro vědu a výzkum. V současné době se postupně do systému integrují data zapojených institucí (Národní lékařská knihovna, Oddělení vědeckých informací MZ ČR, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Institut klinické a experimentální medicíny, ÚHKT). On-line katalog *OPAC MEDVIK* umožňuje vyhledávání nejen ve zdrojích SVLI a ve zdrojích (katalozích) institucí zapojených do projektu *MEDVIK* (www.medvik.cz/medvik/institutions.jsp), ale i v dalších vybraných externích zdrojích. ■



Vedoucí úseku: Ing. Michal Procházka
Zástupce a vedoucí technického oddělení: Miloš Hobza

Počet zaměstnanců: 15
VŠ celkem: 1
SŠ celkem: 2



Technicko-správní úsek vznikl v dubnu 2005 rozdělením technicko-ekonomického úseku na ekonomicky výhodnější úseky dva a to technicko-správní a ekonomický. Hlavními úkoly úseku jsou zajištění technických činností ústavu, včetně údržby a správy budov a dalších nemovitostí, zajištění oprav a údržby dalšího majetku včetně přístrojového vybavení, komplexní zajišťování velkých investičních akcí, operativní evidence majetku a zajištění běžných právních a organizačních činností ústavu.

Do činnosti údržby kromě denní běžné práce patří odstraňování drobných závad v elektroinstalačních rozvodech a zařízení, zdravotně technické instalace, zámečnických a topenářských prací, tak i prací na opravách chladících zařízení.

Z legislativní části je to pak především příprava smluv uzavíraných s dodavateli. Důležitou činností je práce v oblasti revizí přístrojů a zařízení, BOZP a PO, řešení likvidace odpadů. Technické oddělení také řeší pojistné události.

V roce 2007 techničtí pracovníci pokračovali v přípravě na mezinárodní akreditaci JCI. Pracovní úsilí bylo korunováno úspěchem a v prosinci byl slavnostně předán certifikát JCI americkým vyslancem s chotí.

Byla dokončena příprava na opravu kanalizace a rozvodů vody v budově A (transfuzního oddělení a laboratoří). Realizace projektu se předpokládá v roce 2008.

Další zařízení ROTOMAT, první již slouží pracovníkům recepcí, byl nainstalován v říjnu 2007 a je jako další kartotéka.

Dále bylo pokračováno v přípravě investiční akce rekonstrukce komplementu, týkající se laboratoří v budově B (klinický úsek). Akce byla zaregistrována v systému ISPROFIN Ministerstvem zdravotnictví ČR v květnu 2007, které posléze v říjnu akci pozastavilo a následně zrušilo s odůvodněním, že finanční prostředky budou použity v rámci budoucích potřeb připravované transformace Ústavu hematologie a krevní transfuze a Všeobecné fakultní nemocnice Praha. Stavební povolení na akci bylo prodlouženo s nadějí, že dojde k realizaci.

Hlavní vchod do budovy B byl zkulturněn, betonová podlaha byla nahrazena protiskluzovou dlažbou a zeď zkrášlily obklady.

Nutností byla instalace klimatizace pro klinické a výzkumné laboratoře v budově A a v budově B (klinický úsek), protože za horkých letních dnů přesahovala teplota kritickou mez pro použití přístrojů i technologií.

V budově B byla provedena rekonstrukce elektroinstalace v laboratoři cytogenetiky.

V budově C (ředitelství, technicko-správní a ekonomický úsek) vznikla přestavbou kanceláře malá zasedací místnost s moderním zobrazovacím systémem. Starý neopravitelný strop chodby prvního patra byl nahrazen moderním podhledem.

Z důvodu snížení spotřeby tepelné energie a zvýšení komfortu pracovního prostředí byly namontovány v budově C nové ventily topení s termoregulačními hlavicemi. V budově C byly také vyměněny hlavní rozvody vody, protože docházelo k poruchám na tomto řádu a posílení elektrických rozvaděčů novými napájecími kabely. Rekonstrukce elektroinstalace proběhla v laboratořích molekulární genetiky.

V prostorech garáží a v technickém zázemí byla provedena rekonstrukce elektrických rozvodů včetně osvětlení a oprava zařízení na úpravu TUV pro oddělení JIP a OTDK včetně výměny pojišťovacích ventilů u třech boilerů na ohřev TUV.

Větší havárií byla kanalizace v prvním patře budovy B, kde musely být odstraněny podlahy až na úroveň klenby a výměna oběhového čerpadla VZT pro budovu B části OTDK. ■

Výzkumný záměr

Reg. č. MZO 0002373601

Název **Význam molekulárně biologických vyšetření pro objasnění patogeneze a pro diagnostiku poruch krvetvorby a využití krvetvorné buňky v léčbě onemocnění krvetvorby a jiných tkání.**

Trvání 2005–2011

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

Anotace Využití molekulárně biologických vyšetření pro objasnění patogeneze a pro diagnostiku a léčbu poruch krvetvorby. Sledování významu změn struktury a funkce genomu pro diagnosu, prognosu a léčbu vrozených a získaných onemocnění krvetvorby. Sledování významu aktivace jednotlivých složek koagulačního systému u nádorových onemocnění krvetvorby. Objasnění molekulární podstaty vzácných fenotypů crytocyty a některých vrozených poruch erythropoezy. Využití kmenové krvetvorné buňky v léčbě a onemocnění krvetvorby a jiných tkání, manipulace s kmenovými krvetvornými buňkami pro buněčnou terapii, sledování úlohy transplantace krvetvorných buněk v léčbě nádorových onemocnění krvetvorby, sledování bezpečnosti mobilizace a separace dárců krvetvorných buněk získaných z periferní krve, sledování genetických faktorů ovlivňujících úspěšnost transplantace krvetvorných buněk.

Grantové projekty

Mezinárodní granty

Reg. č. NIH 1R21DE017212-01A1

Název **International Collaborative HNC Research (planning grant)**

Trvání 2006–2008

Řešitel Elaine M Smith, Department of Epidemiology University of Iowa, College of Public Health

Spoluřešitel **RNDr. Eva Hamšířková**

Anotace Infekce vysokorizikovými typy HPV jako etiologický faktor částí nádorů hlavy a krku. Vypracování protokolů pro molekulárně-epidemiologickou a séroepidemiologickou studii, vztah markerů HPV infekce ke klinickému průběhu onemocnění (invaze, metastázy, rekurence, přežití)

Ministerstvo zdravotnictví ČR

Reg. č. 05-OZP/4

Název **Příspěvek ke standardizaci genetické diagnostiky vytvořením návrhů směrnic pro správnou laboratorní praxi a rozvíjením metod řízení jakosti**

Trvání 2005–2008

Řešitel Prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.

Anotace V roce 2005 byly vypracovány směrnice pro diagnostiku Huntingtonovy choroby, Fragilního X, mitochondriálních poruch, směrnice pro molekulární detekci koagulačních defektů – faktoru II a V a von Willebrandovy choroby a tři metodické směrnice z oblasti cytogenetického vyšetřování. Byl připraven návrh „Doporučení pro validaci molekulárně genetických metod vyšetřování lidského genomu“, který byl zaslán odborníkům k diskusi.

IGA MZ – Interní grantová agentura MZ ČR

Reg. č. IGA MZd NR9235

Název **Význam studia genového expresního profilu u nemocných s myelodysplastickým syndromem**

Trvání 2007–2009

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

Anotace 1. Analýza genového expresního profilu u nemocných s MDS pomocí biočipů, sledování mutačního stavu proliferačních genů a stupně metylace promotorů diferenciacních genů. 2. Porovnání nálezů získaných při vyšetření genového expresního profilu s vyšetřením stupně klonality, délky telomér, s analýzou karyotypu pomocí metod molekulární cytogenetiky a s klinickými daty. 3. Určení prognostických faktorů na molekulárně genetické úrovni, jež by pomohly identifikovat u časných fází MDS rizikové nemocné s potenciálně nepříznivou prognosou a indikovaných k transplantaci krvetvorných buněk. 4. Využití komplexu molekulárně genetických metodik k hodnocení klonální remise po chemoterapii či po podání látek cíleně ovlivňujících stupeň metylace diferenciacních genů a aktivitu proliferačních genů.

Reg. č. IGA MZd NR9236

Název **Endogenní post-transkripční regulace genové funkce prostřednictvím miRNA**

Trvání 2007–2009

Řešitel **RNDr. Hana Bruchová, PhD.**

Anotace Projekt vychází z naší dosavadní výzkumné práce, ve které jsme tlumením genové exprese pomocí siRNA analyzovali možnost ovlivnění funkce genů, jejichž změny aktivity byly spojeny s různými onko-hematologickými procesy. Na rozdíl od použití siRNA je tento projekt zaměřen na analýzu miRNA, která dovoluje i sledování dereprese genové funkce blokováním endogenních miRNA. Součástí projektu je 1) profilování miRNA čipovou technikou na buňkách buněčných linií a různých buněčných typech izolovaných z periferní krve zdravých osob a 2) sledování změn genové aktivity po blokaci vybraných miRNA s použitím anti-miRNA a to jak na úrovni transkripce tak translace. V práci budou použity buněčné linie K562, KU182, MOLM7, HL60 a HEL a celkové leukocyty získané z periferní krve zdravých dobrovolníků obojího pohlaví a různých věkových kategorií, případně monocytů a granulocytů a izolované buněčné typy CD34+, CD14+, CD3+. Sledovány budou v hemopoetických buňkách exprimované miRNA: miR15, miR16, miR142, miR155 a miR223.

Reg. č. IGA MZd NR9238

Název **Vektory pro genovou terapii zacílenou na buňky stromatu pevných nádorů**

Trvání 2007–2009

Řešitel **RNDr. Šárka Němečková, DrSc.**

Anotace Výzkum terapeutické protinádorové DNA vakcíny a vektorů pro genovou terapii zaměřených na nádorové fibroblasty na myším modelu nádorů vyvolaných papilomavirem HPV16. DNA vakcína bude namířena proti fibroblastovému aktivačnímu proteinu (FAP). Vakcína bude podávána v kombinaci s vakcínou specifickou pro onkoprotein HPV16-E7. Virové vektory z viru vakcínie budou v nádorech produkovat ektodoménu receptoru lidského TGF-beta typu II, geneticky fúzovanou k Fc fragmentu IgG1 nebo IGFBP-3 (IGF Binding Protein-3). Kombinovaná terapie zahrnující DNA imunizaci a lokální infekci virovými vektory, jež exprimují blokujiící faktory a cytokiny zvyšující imunitní odpověď, čímž budou posíleny protinádorové mechanismy, aniž by jednotlivé zásahy interferovaly.

Reg. č. IGA MZd NR9243

Název **Studium poruch regulace buněčné adheze u hematologických malignit**

Trvání 2007–2009

Řešitel **RNDr. Zbyněk Hrkal, DrSc.**

Anotace Budou studovány adhezní vlastnosti leukemických buněk a buněčných linií odvozených od chronické myeloidní leukemie (CML: K562, JURL-MK1) k modelové extracelulární matici kostní dřeni (fibronektin, kolagen, laminin, vitronektin). Diferenční proteomovou analýzou bude studován mechanismus účinků inhibitoru kinázové aktivity BCR-ABL, inhibitoru proteasomu, inhibitoru chaperonové aktivity HSP90, inhibitoru histonedeacetyláz, na komponenty adhezního aparátu CML buněk. Metodami interakční proteomiky budou identifikovány signální dráhy zodpovědné za porušenou adhezi leukemických buněk CML a bude navržen molekulární mechanismus na úrovni proteinů účinku uvedených látek na adhezní vlastnosti.

Reg. č. IGA MZd NR9244

Název **Kombinovaná molekulárně biologická a molekulárně cytogenetická analýza genomových změn u nemocných s chronickou lymfatickou leukémií**

Trvání 2007–2009

Řešitel **RNDr. Jana Březinová, PhD.**

Anotace Anotace I: Detekce specifických chromosomových aberací u nemocných s chronickou lymfatickou leukémií B typu metodami molekulární cytogenetiky, stanovení délky telomér a expresního profilu genu hTERT. Anotace II: Vyhodnocení korelace výsledků molekulárně genetických a molekulárně cytogenetických metod s mutačním stavem IgVH genů, s klinickými a imunofenotypickými nálezy a určení jejich diagnostického a prognostického významu.

Reg. č. IGA MZd NR9246

Název **Vývoj protinádorových DNA vakcín založených na fúzi imunogenu s beta-glukuronidázou E. coli a zvýšení jejich účinku stimulací nespecifické imunity**

Trvání 2007–2009

Řešitel **RNDr. Michal Šmahel, PhD.**

Anotace Zvýšení účinnosti terapeutických protinádorových vakcín založených na fúzi nádorového antigenu s beta-glukuronidázou E. coli. Modifikace genů směřující ke zvýšení produkce imunogenů, kterými budou onkoproteiny E7 a E6 HPV16 a fúzní onkoprotein Bcr-Abl. Stanovení mechanismů uplatňujících se při indukci imunitních reakcí po aplikaci fúzních genů intradermálně genovou pistolí nebo intramuskulárně injekcí. Testování účinků imunizací na myších nádorových modelech. Posílení protinádorového účinku DNA vakcín kombinací jednotlivých fúzních genů a dále kombinací s látkami stimulujícími vrozenou imunitu, a to zejména přes receptory TLR (Toll-like receptors). Sledování možnosti odstranění nádorových buněk vyznačujících se různými mechanismy úniku z hostitelské imunity, zejména poklesem tvorby molekul MHC-I a mutovaným imunodominantním epitopem nádorového antigenu

Reg. č. IGA MZd NR9258

Název **Konsumpční trombotické mikroangiopatie–etiologie, patofyziologie a diagnostika**

Trvání 2007–2009

Řešitel **RNDr. Ingrid Hrachovinová**

Anotace V rámci molekulárně-genetické diagnostiky atypického HUS budeme zavádět metodiky na stanovení hladiny H-faktoru, metodiky na DNA analýzu genu pro H-faktor a další ukazatele průběhu remise i onemocnění. V rámci mikroangiopatických syndromů v souvislosti s TKD budeme sledovat hladinu ADAMTS13 a jeho funkci, aktivaci endotelu a jejich vztah k léčbě.

Reg. č. IGA MZd NR8748

Název **Nové molekulární markery reziduální nemoci, progresu a rezistence leukemických pacientů a pacientů s myelodysplastickými syndromy**

Trvání 2006–2008

Řešitel **RNDr. Cedrik Haškovec, CSc.**

Anotace Nové molekulární markery minimální reziduální nemoci pacientů s akutní myeloidní leukémií, progresu nemoci pacientů s myelodysplastickými syndromy a rezistence pacientů s chronickou myeloidní leukémií k inhibitoru STI-571. Geny Wt-1, Survivin a s leukemiemi asociovaných antigenů (LAA). Kvantitativní reverzní řetězová polymerázová reakce v reálném čase. Western blotting. Krátkodobá kultivace leukemických buněk *in vitro*.

Reg. č. IGA MZd NR8754
Název **Cirkulující endotelové progenitory a cirkulující zralé endotelie u pacientů po alogenní nebo autologní transplantaci krvetvorných buněk**
Trvání 2006–2008
Řešitel **MUDr. Kateřina Benešová, CSc.**
Anotace Stanovení počtu endotelových prekurzorů (EPC) a zralých endotelových buněk (CEC) pomocí kultivace a průtokové cytometrie; a to v krvi pacientů v průběhu autologní a alogenní transplantace a v průběhu mobilizace zdravých dárců krvetvorných buněk. Korelace počtu CEP u pacientů po autologní transplantaci s aktivitou onemocnění. Zjištění vlivu G-CSF na mobilizaci těchto buněk do oběhu u zdravých dárců. Korelace počtu zralých endotelových buněk s potransplantačními komplikacemi. Měření cévní reaktivity dárců v průběhu mobilizace a pacientů v různých fázích léčby pomocí ultrazvuku. Bude zjištěno, zda cévní reaktivita koreluje s počtem CEP u pacientů a zdravých dárců stejně jako koreluje u osob s rizikem cévních chorob. Cílem projektu je dokázat možnost monitorace CEC a CEP jako prediktivního faktoru pro potransplantační komplikace či relaps a zjistit, zda aktivitu některých hematologických nádorů není možno měřit neinvazivním ultrazvukovým monitorováním.

Reg. č. IGA MZd NR8758
Název **Časné markery rezistence k imatinibu při léčbě chronické myeloidní leukemie**
Trvání 2006–2008
Řešitel **RNDr. Jana Moravcová, CSc.**
Anotace Cílem práce je nalézt možnosti časné identifikaci pacientů s vysokým rizikem vzniku rezistence na imatinib (Glivec, STI571). Bude zavedena metoda ASO PCR s citlivostí 0,01 % k detekci mutací v kinázové doméně BCR-ABL. Pomocí cytogenetických a molekulárně genetických metod budou hledány další časné markery rezistence.

Reg. č. IGA MZd NR8762
Název **Familiární trombocytopenie způsobené genetickou poruchou nesvalového myosinu (MYH9)**
Trvání 2006–2008
Řešitel **Mgr. Šimon Rittich, PhD.**
Anotace V této studii se zaměříme na DNA a proteinovou analýzu a na souvislost mezi mutacemi v genu MYH9 a klinickými projevy u pacientů s „MYH9 onemocněním“.

Reg. č. IGA MZd NR8852
Název **HPV vakcíny – předvakační studie (typově specifická prevalence HPV infekcí v České republice)**
Trvání 2006–2008
Řešitel **RNDr. Ruth Tachezy, PhD.**
Anotace Před započítím vakcinace proti HPV zjistit prevalenci HPV typů v závažných lézích genitálního traktu a dutiny ústní a krku asociovaných s HPV. Před započítím vakcinace proti HPV zjistit prevalenci HPV specifických protilátek v sérech náhodně vybraných zdravých jedinců, sbíraných pro účely sérologických přehledů, dárců krve a pacientů s lézemi asociovanými s HPV.

Reg. č. IGA MZd NR9045
Název **Úloha genů RUNX1, EVI1 a CEBPA při patogenezi leukémií a preleukémií**
Trvání 2006–2008
Řešitel **Ing. Ota Fuchs, CSc.**
Anotace Mutace v genu RUNX1 budou hledány u genomové DNA členů rodiny se znaky dědičné poruchy destiček s predispozicí k akutní myeloidní leukémii. Budou analyzovány mutace v genech pro transkripční faktor RUNX1 u pacientů s AML a MDS a transkripční faktor CEBPA u pacientů s AML. Zvýšená hladina mRNA pro transkripční faktor EVI1 je nepříznivým prognostickým znakem pro pacienty s AML a MDS. Stanovíme hladinu mRNA pro EVI1.

Reg. č. IGA MZd NR9075
Název **Imunoterapie chronické myeloidní leukemie: vývoj a testování experimentálních vakcín v myším systému a imunologická studie pacientů**
Trvání 2006–2008
Řešitel **Prof. MUDr. Vladimír Vonka, DrSc.**
Anotace Cílem projektu je prověřit imunogennost několika typů genetických a peptidových vakcín, a to samostatně, v různých kombinacích a rovněž v kombinaci s chemoterapií, a posléze navrhnout terapeutickou vakcínu vhodnou pro humánní aplikaci. Cílem prospektivní klinické studie bude určit imunologický profil pacientů s CML a jeho proměny v průběhu nemoci.

GA ČR – Grantová agentura ČR

Reg. č. GA ČR GA204/07/0830
Název **Cytoskelet a metabolismus železa: objasnění úlohy kinázy MRCK α**
Trvání 2007–2009
Řešitel **MUDr. Daniel Vyoral, CSc.**
Anotace Železo je nezastupitelný biogenní prvek, může však také iniciovat vznik patogenních volných radikálů. Tyto jsou spojovány s vznikem spektra chorob (ateroskleróza, záněty, nádory). Lidský organismus bývá často postižen poruchami transportu a skladování železa (hemochromatóza, některé anémie), tento proces je však na molekulární úrovni nedostatečně pochopen. V naší laboratoři byla nově popsána posttranskripční regulace železem u kinázy MRCK α . Předpokládáme, že se tato bílkovina podílí na regulaci endocytózy transferinu, klíčového zdroje buněčného železa. V tomto projektu objasníme působení bílkoviny MRCK α na endocytózu transferinu. Popíšeme vztah mezi expresí MRCK α a množstvím buněčného železa. Popíšeme bílkoviny funkčně asociované s MRCK α a identifikujeme spektrum cílových bílkovin MRCK α . Poznatky získané při řešení tohoto projektu rozšíří informace o regulaci endocytózy a o mechanismu buněčného transportu železa. Mohou také vést k účinnější léčbě řady chorob způsobených poruchou transportu a skladování železa.

Reg. č. GA ČR GP310/06/P421
Název **Prevalence protilátek proti TT viru v populaci České republiky**
Trvání 2006–2008
Řešitel **Mgr. Martina Saláková, PhD.**
Anotace V roce 1997 byl v séru pacienta s potransfúzní hepatitidou nejasného původu identifikován virus, nazvaný TT virus (TTV). TTV je malý DNA virus s kruhovým jednořetězcovým genomem o velikosti okolo 3.8 kb. Přestože se jedná o DNA virus, je TTV velmiheterogenní a do současné doby bylo identifikováno nejméně 40 genotypů, které lze rozdělit do pěti fylogenetických skupin. TTV je rozšířen po celém světě, prevalence dosahuje až 98 % u zdravé populace. V České republice je prevalence TTV v normální populaci, kterou reprezentují zdraví dárce krve, 52,6 %. V předchozím projektu, který byl řešen v ÚHK na oddělení experimentální virologie a podporován grantem GAČR 310/00/1060, jsme zjistili zastoupení TTV v ČR ve skupinách dárců, dětí a v rizikových skupinách pro sexuální, transplantární a parenterální přenos. TTV DNA jsme detekovali metodou PCR, která udává rozdílné výsledky v prevalenci, v závislosti na použitých primerech. Proto je potřebné vytvořit systém pro přípravu antigenu pro detekci protilátek proti TTV. Výsledky získané v předchozím projektu umožní 1) na souboru vzorků se známým genotypem určeným sekvenací zjistit, zda jsou TTV protilátky typově specifické, či zda reagují zkříženě i s dalšími genotypy, 2) porovnat prevalenci TTV vyjádřenou detekcí TTV DNA a detekcí TTV specifických protilátek, 3) zjistit, zda všichni infikovaní jedinci vytvářejí specifické protilátky.

Spolupráce na mimoústavních projektech

IGA MZ – Interní grantová agentura MZ ČR

Reg. č. IGA MZd NR9227

Název **Molekulárně cytogenetická analýza komplexních chromosomových aberací v buňkách kostní dřeně nemocných s myelodysplastickým syndromem (MDS) a akutní myeloidní leukemií (AML) a jejich prognostická význam**

Trvání 2007–2009

Řešitel RNDr. Zuzana Zemanová, CSc., Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Spoluřešitel RNDr. Jana Březinová, PhD.

Anotace Molekulárně cytogenetická analýza komplexních chromosomových aberací u nemocných s MDS a AML. Identifikace chromosomů a chromosomových oblastí zahrnutých v komplexních karyotypech. Zhodnocení prognostického významu komplexních přestaveb.

Reg. č. IGA MZd NR8317-3

Název **Studium lidských leukemických kmenových buněk a progenitorů**

Trvání 2005–2008

Řešitel MUDr. Jan Živný, PhD., 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze

Spoluřešitel RNDr. Ludmila Doležalová, CSc.

Anotace Projekt je zaměřen na objasnění mechanismů TRAILem indukované apoptózy a klíčových molekul využitelných pro regulaci TRAILem kontrolované signální dráhy u leukemických kmenových buněk a progenitorů.

Reg. č. IGA MZd NR8339-3

Název **Autologní transplantace kmenových buněk kostní dřeně u pacientů s transverzální míšní lézí**

Trvání 2005–2007

Řešitel Prof. MUDr. Eva Syková, DrSc., 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze

Spoluřešitel MUDr. Petr Kobyłka, CSc.

Anotace U významné části nemocných se spinálním poraněním přetrvávají těžké trvalé následky, které často vedou u pacientů k trvalé invaliditě. Ztráta většího množství neuronálních elementů, zjizvení tkáně a omezené možnosti regenerace vedou k procesu patologické remodelace míšní tkáně a k následné atrofii. Rozsáhlé preklinické studie na potkanech s míšním poraněním ukázaly, že transplantované kmenové buňky (KB) kostní dřeně v poraněné míše přežívají, migrují do místa léze, a vedou k regeneraci axonů a k zlepšení motorických a senzorických funkcí. Toho bylo u míšních lézí dosaženo jak implantací hematopoetických, tak hlavně implantací mesenchymových buněk kostní dřeně. Cílem naší klinické studie je: 1. podpořit regeneraci míšní tkáně přímo v ložisku poranění za pomoci KB kostní dřeně implantací jaderných buněk, 2. zavést kultivaci autologních mezenchymových buněk kostní dřeně pro klinické užití, ověřit jejich bezpečnost a vypracovat protokoly, odpovídající standardům GMP EU.

Reg. č. IGA MZd NR9418

Název **Využití metod genetické analýzy pro diagnostiku lidského cytomegaloviru (CMV) u imunodeficientních pacientů**

Trvání 2007–2009

Řešitel RNDr. Kateřina Roubalová, CSc., Státní zdravotní ústav

Spoluřešitel MUDr. Antonín Vítek

Anotace Genotypizace CMV u skupinových výskytů infekce u příjemců transplantátu krvetvorných kmenových buněk, léčených v UHKT v letech 2004-5, a následná epidemiologická analýza těchto případů, b) vypracování metod pro detekci mutací, spojených s rezistencí CMV na antivirotika, a jejich využití pro charakterizaci kmenů, získaných od pacientů s nedostatečnou odpovědí na antivirovou terapii. Genotypizace bude prováděna na základě analýzy virových glykoproteinů gB a gN pomocí polymorfismu fragmentů restriktivního štěpení genu UL55 (gB) a sekvenace N-koncové části genu UL73 (gN). Pro účely detekce rezistentních mutantů bude využita sekvenace funkčně důležitých lokusů genů UL97 a UL54. Porovnání výsledků genetické analýzy s klinickými údaji o léčbě a průběhu infekce.

Reg. č. IGA MZd NR9466

Název **Využití virologických markerů v léčbě a prevenci karcinomu orofaryngu a dutiny ústní**

Trvání 2007–2009

Řešitel Doc. MUDr. Jan Klozar, CSc., Fakultní nemocnice v Motole

Spoluřešitel RNDr. Ruth Tachezy, PhD.

Anotace Studie ověří, zda se z klinického hlediska skupina pacientů s HPV pozitivními nádory liší od nemocných s HPV negativními nádory. Výsledky studie přispějí k časnější diagnostice především recidiv a k přesnějšímu sledování po léčbě pomocí molekulárně biologických a sérologických metod a tím k prevenci recidiv. Mohou mít vliv i na volbu optimální léčebné metody a radikality léčby. Zlepšení základních ukazatelů výsledků onkologické léčby je evidentním přínosem z pohledu pacienta, ale i z hlediska socioekonomického. Zavedení biomarkeru pro včasnou diagnostiku těchto nádorů by mělo vliv i na snížení nákladů na léčbu. Výsledky budou významným příspěvkem k řadě výzkumů zjišťujících možnou roli HPV jako etiologického faktoru orofaryngeálního a orálního karcinomu. Studie též zjistí typovou specifitu HPV v české populaci, což představuje cennou informaci pro přípravu vakcinace v ČR. Umožní rovněž vyčíslit počet pacientů s HPV asociovanými nádory ORL oblasti v ČR.

Reg. č. IGA MZd NR9481
Název **Optimalizace nákladných vyšetřovacích a léčebných postupů s cílem zvýšení efektivity léčby a snížení mortality nemocných s AML vycházející z klinických a vysoce sofistikovaných prediktivních dat a jejich multifaktoriální analýzy v registru ALERT**
Trvání 2007–2009
Řešitel Prof. MUDr. Karel Indrák, DrSc., Univerzita Palackého v Olomouci

Spoluřešitel **MUDr. Jacqueline Maaloufová**

Anotace I. Pomocí hematologických, cytogenetických a molekulárně genetických metod vyšetřovat známé i nově odhalené prognostické faktory u AML, sledovat odpověď na různé typy indukční a konzolidační léčby se zvláštním zaměřením na transplantace krvetvorných buněk. II. Data nemocných s AML hlásit při diagnóze a v rámci sledování do databáze nemocných s AML v ČR (ALERT) a udržet kontinuitu projektu; dle dostupnosti molekulárně genetického markeru sledovat u nemocných v kompletní remisi minimální zbytkovou chorobu. III. Provést statistickou analýzu dostupných prognostických faktorů se speciálním zaměřením na genetiku a použitou konzolidační léčebnou strategii na sestavě cca 2.000 nemocných hlášených do studie ALERT v letech 1996–2009. IV. Výsledky analýz využít pro hodnocení kvality léčby AML v ČR a pro vytvoření návrhu stratifikace léčby nemocných dle prognostických faktorů se zvláštním zaměřením na transplantace a paliativní péči.

GA ČR – Grantová agentura ČR

Reg. č. GA ČR GA521/06/0973
Název **Expres antigenních papillomových virových epitopů v rostlinách pomocí rostlinného virového vektoru**
Trvání 2006–2008
Řešitel RNDr. Noemi Čerovská, CSc., Ústav experimentální botaniky AV ČR

Spoluřešitel **MUDr. Mgr. Dana Pokorná**

Anotace Cílem projektu je optimalizace produkce antigenních proteinů lidského papillomaviru viru 16 (HPV16) v rostlinách a jejich využití k vývoji experimentálních vakcín pro prevenci a terapii nádorů vyvolaných tímto virem. Rostlinný materiál obsahující antigeny HPV16 bude připraven pomocí rekombinantního rostlinného virového vektoru odvozeného od X viru bramboru (PVX), označeného pgR106. Ke zvýšení exprese heterologních proteinů bude zkoumán vliv nestrukturního potyvirového proteinu (HC-Pro), který je známý jako supresor "gene silencingu". Imunogennost antigenů syntetizovaných v rostlinách bude studována na myším modelu metodami detekce specifické protilátkové, buněčné a protinádorové imunity *in vitro* a *in vivo*. V plánovaných pokusech budou využity myšičky transformované HPV16.

Reg. č. GA ČR GD310/05/H533
Název **Studium infekčních chorob a jejich původců**
Trvání 2005–2008
Řešitel MUDr. Zora Mělková, PhD., 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze

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

Anotace V posledních desetiletích došlo k alarmujícímu nárůstu výskytu infekčních nemocí v rozvinutých zemích. Riziko šíření patogenů na nová území a riziko vzniku a šíření zcela nových infekčních onemocnění je ohroženo enormní mobilitou a migrací obyvatelstva v moderním světě a v neposlední řadě i hrozbou zneužití infekčních agens pro účely bioterorismu. Novým, důležitým aspektem problematiky infekčních nemocí je v současnosti poznání role infekčních agens v patogenezi chorob pokládáných za neinfekční, jakonapříklad maligních tumorů nebo aterosklerózy. V České republice je třeba zintenzivnit dosavadní výzkum infekčních nemocí a jejich původců a rovněž prohloubit spolupráci týmů, které se této problematice již věnují. V rámci navrhovaného projektu by mělo dojít k vytvoření společného týmu školitelů a posgraduálních studentů z 1.LF UK, ÚHKT, ÚMG AV ČR, kteří se zaměřují na základní i klinický výzkum infekčních nemocí a jejich původců. Členové doktorského týmu studují různé aspekty epidemiologie, etiologie, patogeneze, molekulární biologie, přenosu, kliniky, diagnostiky a vývoje nových léčebných a preventivních postupů u infekčních chorob a maligních onemocnění vyvolaných infekčními agens. Multidisciplinární složení týmu školitelů ze špičkových institucí umožní kvalitní a všestrannou vědeckou výchovu nových odborníků. Vytvoření mladého dynamického týmu, ve kterém budou významnou měrou zapojeni studenti doktorských studijních programů tak umožní vychovat odborníky připravené řešit závažnou problematiku infekčních chorob na úrovni obvyklé v rozvinutých zemích.

Reg. č. GA ČR GA301/05/2240
Název **Imunitní mechanismy v protinádorovém účinku onkolytického viru**

Trvání 2005–2007
Řešitel Prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc., 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze

Spoluřešitel **Prof. MUDr. Vladimír Vonka, DrSc.**

Anotace Onkolytické viry (OV) jsou viry, které infikují a následně lyzují nádorové buňky a nepostihují při tom normální buňky. Zpravidla jsou geneticky modifikované, ale vyskytují se i přirozené OV. K přirozeným OV patří i reoviry (RV). Preklinické studie prokázaly jejich účinnost proti řadě lidských nádorů. RV infikují a lyzují buňky s aktivací signální dráhy onkogenu ras. OV ničí buňky nejen replikací, ale i indukci protinádorové imunity. Na druhé straně protivirová imunita omezuje protinádorovou účinnost OV. Studie má dvě části. V první plánujeme potvrdit účinnost RV na lidské meduloblastomové linii a optimalizovat podmínky lytické infekce. Cílem je vytvořit podmínky pro možné použití RV v léčbě nádorů. V druhé části budeme studovat účinek RV namyšičky transformované HPV16 a aktivovaným H-ras. Porovnáme účinnost RV u myšičky neimunizovaných a preimunizovaných inaktivovaným virem a imunizační účinnost nádorové vakcíny infikované RV a neinfikované. Plánujeme posoudit účinnost terapie OV v kombinaci s imuno- a/nebo chemoterapií. Cíle studie:

- 1) získat údaje o interakcích OV s buňkami meduloblastomu,
- 2) určit role imunitních mechanismů v účinku OV,
- 3) zjistit, zda po vyléčení nádoru vzniká účinná protinádorová imunita,
- 4) posoudit, zda imuno-a/nebo chemoterapie potencuje protinádorový účinek OV.

Reg. č. GA ČR GA521/05/2092

Název **Produkce proteinů lidského papilomaviru v rostlinách a imunogenní vlastnosti tkání transgenních rostlin**

Trvání 2005–2007

Řešitel RNDr. Josef Vlasák, CSc., Biologické centrum AV ČR

Spoluřešitel **RNDr. Viera Ludvíková**

Anotace Cílem projektu je regenerovat transformované rostliny rajčete, brambor, mrkve a salátu, které by produkovaly ve svých tkáních velká množství modifikovaných proteinů L1 a E7 lidského papilomaviru 16. Je prokázáno, že infekce určitými typy lidských papilomaviru (HPV) jsou hlavním rizikovým faktorem pro vznik karcinomu děložního čípku, který je jednou z nejčastějších příčin úmrtí v rozvojových zemích. Transgenní rostliny představují jednu z možných cest pro přípravu vakcín proti rizikovým kmenům HPV. Hlavní kapsidový protein L1 bude používán ve formě fúze s onkogenním proteinem E7. O příslušném hybridním genu je známo, že se jen nepatrně exprimuje po jaderné transformaci. Bude tedy transformován do chloroplastů rajčete. Významnou součástí projektu je právě vypracování metodiky transformace chloroplastů, která principiálně umožňuje dosažení velmi vysokých hladin transgenního proteinu v tkáních, ale zatím se daří především u tabáku. Onkogenní protein E7 bude také používán ve formě vysoce imunogenní ale neonkogenní fúze E7GGG/GUS a bude transformován jednak do chloroplastů rajčete, jednak pomocí agrobakteria do genomu všech čtyř uvedených druhů plodin. V průběhu řešení projektu bude fúze ještě upravována podle navrženého postupu pro dosažení nejvyšší exprese rostlinách. Imunogennost fuzních proteinů budeme testovat na myších. Budeme sledovat jak produkci protilátek tak vznik specifické buněčné imunity.

Reg. č. GA ČR GD204/03/H066

Název **Molekulární mechanismy buněčných interakcí**

Trvání 2003–2007

Řešitel Doc. RNDr. Jitka Forstová, CSc., Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova v Praze

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

Anotace Cílem projektu je dosáhnout zvýšení vědecké kvality prací doktorského studijního programu i) rozšířením jejich myšlenkových a metodických přístupů o nekonvenční pohledy a řešení, jejichž inspirací často bývají diskuse na interdisciplinární úrovni ii) využitím "know-how" a přístrojových kapacit zúčastněných týmů pro potřeby vědecké výchovy. Uskupení 15 školitelů a 30 studentů (ze dvou fakult University Karlovy, VŠCHT, 4 ústavů AVČR a jednoho resortního ústavu Ministerstva zdravotnictví) vytvoří výzkumný rámec pro školení studentů v oborech molekulární, buněčné a vývojové biologie, biochemie, fyziky, virologie, mikrobiologie, parazitologie a imunologie.

Grantová agentura Akademie věd ČR

Reg. č. GA AV ČR KAN200670701

Název **Biosenzory s povrchovými plasmony a proteinové čipy pro lékařskou diagnostiku**

Trvání 2007–2011

Řešitel Ing. Jiří Homola, CSc., Ústav radiotechniky a elektroniky AV ČR, v.v.i.

Spoluřešitel **Prof. Ing. Jan Evangelista Dyr, DrSc.**

Anotace Cílem navrhovaného projektu je dosáhnout zásadního pokroku ve výzkumu fotonických nanostruktur a biofunkcionalizací a tím umožnit vývoj nové generace optických biosenzorů s povrchovými plasmony pro detekci molekulárních látek pro nanomedicínu. Výzkum fotonických nanostruktur bude zaměřen především na kovově-dielektrické nanostruktury s vedenými či lokalizovanými povrchovými plasmony využitelné pro optické senzory. V oblasti biologických nanostruktur bude výzkum zaměřen na soubory biologických a syntetických makromolekul s řízeným složením a architekturou. Významnou součástí navrhovaného projektu je vývoj nových typů biosenzorů s potenciálními aplikacemi v lékařské diagnostice, konkrétně multi-kanálových biosenzorů a multifunkčních proteinových čipů pro nové metody diagnostiky myelodysplastického syndromu, biosenzorů pro diagnostiku herpetických infekcí a detekci biomarkerů poškození zdraví člověka polycyklickými aromatickými uhlovodíky a endokrinními disruptory.

Reg. č. GA AV ČR IAA400500507

Název **Nanobiotechnologie pro vytváření rozhraní mezi biologickým prostředím a umělými objekty**

Trvání 2005–2007

Řešitel RNDr. Eduard Brynda, CSc., Ústav makromolekulární chemie AV ČR

Spoluřešitel **Prof. Ing. Jan Evangelista Dyr, DrSc.**

Anotace Postupná adsorpce bílkovin, polypeptidů, nabitých polysacharidů a přírodních nebo syntetických polyelektrolytů na pevné podložky řízená ovlivňováním fyzikálních interakcí mezi makromolekulami bude využívána k vytváření organizovaných molekulárních souborů tvořících funkční rozhraní mezi umělými povrchy a biologickými tekutinami nebo buňkami. Současně budou studovány mechanismy uplatňující se při kontaktu pevných povrchů s krevní plasmou a krví a adhezi a růstu buněk na podpůrných strukturách. Budou vyvíjeny soubory (i) složené hlavně z albuminu a polysacharidů zabraňující usazování látek z krevní plasmy, adhezi destiček a koagulaci krve, (ii) soubory obsahující protilátky imobilizované na povrchu optických (SPR) imunosenzorů a magnetických částic umožňující detekci nebo separaci specifických látek z krevní plasmy nebo krve a (iii) soubory obsahující složky mezibuněčné hmoty a modifikované fibrinové sítě podporující nebo regulující adhezi, proliferaci a diferenciaci buněk.

Grantová agentura Univerzity Karlovy

Reg. č. GA UK 257 928 928 07

Název **Studium molekulárních mechanismů Diamondovy -Blackfanovy anémie**

Trvání 2007–2010

Řešitel **Mgr. Helena Handrková**

Anotace Diamondova-Blackfanova anémie je charakterizována selektivní deficiencí erythroidních prekurzorů a dalšími přidruženými defekty. Jediná kauzální mutace popsána u pacientů s DBA se nachází v genu pro ribosomální protein S19 (RPS19). Tento gen je poškozen jen u 25% pacientů s DBA, u zbývajících 75% případů nebyla nalezena žádná mutace. Domníváme se, že příčinou onemocnění v těchto případech může být poškození dalších proteinů asociujících s RPS19. Tento projekt se proto zaměřuje na analýzu proteinů interagujících s RPS19. Jako model DBA byly v naší laboratoři již dříve vyvinuty lidské erythroidní buňky, které exprimují přirozený RPS19 nebo jeho dvě mutované varianty. Nativní komplexy RPS19 s asociovanými proteiny budeme izolovat pomocí protilátek imobilizovaných na magnetických nosičích. Proteiny, které interagují jen s přirozeným RPS19 nebo jeho mutovanými formami budeme identifikovat pomocí hmotnostní spektroskopie. Pomocí dalšího expresního systému následně ověříme interakci těchto kandidátních proteinů s RPS19. Nakonec provedeme screening pacientů s DBA, geny kódující tyto kandidátní budeme sekvenovat a pátrat po jejich mutacích. Porozumění podstatě DBA pak umožní vyvinutí lepších diagnostických a léčebných přístupů.

Ministerstvo školství, mládeže a tělovýchovy

Reg. č. MŠMT 2B06088

Název **Využití toxikogenomiky při studiu mechanismů působení cizorodých látek v životním prostředí na lidské zdraví**

Trvání 2006–2011

Řešitel MUDr. Radim Šrám, Dr.Sc., Ústav experimentální medicíny AV ČR, v.v.i.

Spoluřešitel Prof. MUDr. Radim Brdička, Dr.Sc.

Anotace Projekt se zabývá objasněním mechanismů negativních účinků expozice člověka cizorodým látkám v životním prostředí se zvláštním zřetelem na atmosférické polutanty a tabákový kouř. Budou identifikovány hlavní změny v genové expresi v placentě a lymfocytechmatek exponovaných znečištěnému ovzduší a tabákovému kouři v průběhu těhotenství. K identifikaci genů jejichž transkripce je ovlivněna těmito expozicemi bude použito biočipů a RNA z lymfocytů izolovaných z mateřské a pupečnickové krve a RNA z centrální oblasti placenty. Studie umožní identifikaci nových genů důležitých z hlediska studia vlivu znečištěného ovzduší na lidské zdraví a lepší porozumění jejich funkci. Důležitým aspektem navrhovaného projektu je objasnění transplacentárního přenosu pozorovaných změn z matky na plod a zcela prioritní využití nejnovějších technologií biočipů v oblasti studia vlivu životního prostředí na zdraví.

Reg. č. MŠMT 1M0538

Název **Centrum buněčné terapie a tkáňových náhrad**

Trvání 2005–2009

Řešitel Prof. MUDr. Eva Syková, DrSc., 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze

Spoluřešitel MUDr. Petr Kobylka, CSc.

Anotace Buněčná terapie je alternativou pro léčení degenerativních a civilizačních chorob, včetně nervových. Cílem buněčné terapie, zvl. pomocí kmenových buněk, je nahradit, opravit a zlepšit funkci poškozené tkáně. Toho chceme dosáhnout pomocí implan-tace izolovaných a dobře charakterizovaných buněk do cílového orgánu v dostatečném počtu a kvalitě tak, aby byly schopny navodit návrat funkce. Součástí projektu je výzkum biokompatibilních hydrogelů a jejich schopností podpořit obnovu a nahradit poškozenoutkáň a zvýšit možnost regenerace. Cílem projektu je provedení klinických zkoušek a uplatnit ověřené postupy pro užití v klinické praxi.

Reg. č. LC06044 MŠMT ČR

Název **Centrum experimentální hematologie**

Trvání 2005–2010

Řešitel Prof. MUDr. Eduard Nečas, DrSc., 1. LF UK, Ústav patologické fyziologie

Spoluřešitel RNDr. Ludmila Doležalová, CSc.

Anotace Identifikovat a popsat molekulární mechanismy normální a patologické krvetvorby. Integrovat dvě vědecká hematologická pracoviště, kvalitativně zvýšit jejich metodickou úroveň a možnosti zahraniční spolupráce. Zkvalitnit výchovu studentů. Zvýšit počet a kvalitu publikací.

Ministerstvo životního prostředí

Reg. č. MŽP SL/5/160/05

Název **Faktory životního prostředí ve vztahu ke zdraví**

Trvání 2005–2007

Řešitel MUDr. Radim Šrám, Dr.Sc., Ústav experimentální medicíny AV ČR

Spoluřešitel Prof. MUDr. Radim Brdička, Dr.Sc.

Anotace Dopady znečištění ovzduší na výsledky těhotenství a na infekční onemocnění u dětí s alergiemi. Studium genotoxicity a mutagenity komplexních směsí organických látek v ovzduší.

Klinické studie

1. EORTC 06011 – podávání decitabinu nemocným s pokročilými stadii MDS, kteří nejsou indikováni k intenzivní léčbě a transplantaci krvetvorných buněk.
2. Pilotní randomizovaná studie s přípravkem Lonafarnib (SCH66336) versus placebo v léčbě nemocných s myelodysplastickým syndromem nebo chronickou myelomonocytární leukémií, kteří jsou závislí na substituci trombocytárními koncentráty s nebo bez anémie.
3. Otevřená multicentrická studie zpřístupňující a hodnotící léčbu perorálním přípravkem AMN 107 u dospělých pacientů s chronickou myeloidní leukémií v chronické fázi, akcelero- vané fázi nebo blastické krizi, kteří jsou rezistentní na léčbu imatinibem (Glivec) či léčbu imatinibem (Glivec) netolerují CAMN107A2109.
4. Randomizovaná, multicentrická, otevřená studie, 2. fáze BMS-354825, při perorálním podávání 70 mg 2× denně, nebo 140 mg 1× denně u pacientů s chronickou myeloidní leukémií v akcelerované fázi či lymfoidním nebo myeloidním blastickém zvratu, nebo u Ph+ akutní lymfoblastovou leukémií resistentních či netolerujících Imatinib mesylát (Glivec).
5. Randomizovaná, multicentrická, otevřená studie, 3. fáze BMS-354825, při perorálním podávání 50 mg nebo 70 mg 2× denně, nebo 100 mg a 140 mg 1× denně u pacientů s chronickou fází Ph+ či BCR/ABL + chronickou myeloidní leukémií, resistentních k Imatinib mesylátu.
6. Multicentrická, randomizovaná, dvojitě slepá srovnávací studie přípravku Caspofungin v léčbě invazivní kandidázy u dospělých.
7. Prospektivní, otevřené, komparativní, multicentrické klinické hodnocení porovnávací Voriconazol s Itraconazolem za účelem primární profylaxe invazivních mykotických infekcí u pacientů po alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk.
8. Dvě studie „posouzení *in vitro* diagnostik“, systémy CellBind (Sanguin, Amsterdam–Exbio, Olomouc) a FreeLys (Diagast, Lille–Hebios, Ostrava).
9. Randomizovaná studie fáze 3 s podpůrnou léčbou Decitabinem, nebo nízkými dávkami Cytarabinu pro starší nemocné s dg AML (DACO 016).
10. Antihemofilický faktor (rekombinantní) ADVATE, metoda bez použití plazmy a albuminu (ADVATE rAHF-PFM): Klinická studie fáze 4 srovnávající dva profylaktické režimy u pacientů s těžkou až středně těžkou hemofilií A.
11. RAISE (Randomizovaná placebem kontrolovaná ITP studie s Eltrombopagem).
12. Fáze II – multicentrická, randomizovaná kontrolovaná studie k vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti záchranné monoterapie micafunginem (FK463) ve srovnání s kontrolní intravenózní záchrannou monoterapií u nemocných s invazivní aspergilózou.
13. PRIMA STUDIE – EudraCT number 2004-001756-36. Hodnocení úspěchu chemoterapie s Rituximabem a udržovací terapie Rituximabem ve srovnání s chemoterapií s Rituximabem a bez udržovací terapie u pacientů s pokročilým folikulárním lymfomem reagující na úvodní léčbu.
14. CLL-8 německé studijní skupiny (German CLL Study Group, GCLLSG). Klinické hodnocení fáze III prováděné za účelem porovnání kombinované imunochemoterapie fludarabinem, cyklofosfamidem a rituximabem (FCR) a chemoterapie fludarabinem podávaného pouze v kombinaci s cyklofosfamidem (FC) u dosud neléčených pacientů s chronickou lymfocytární leukémií (CLL).
15. Studie MCL ELDERLY. Účinnost udržovací terapie Rituximabem po indukční terapii (R-CHOP vs. R-FC) u starších pacientů s MCL nevhodných pro ASCT.
16. Španělsko-holandská studie PETHEMA LPA2005 / HOVON 79 u pacientů s nově diagnostikovanou akutní promyelocytární leukémií. Konzolidace tretinoinem + antracykliny na základě stratifikace pacientů podle rizika relapsu, s přidáním cytarabinu u pacientů s vysokým rizikem.

SPOLUPRÁCE

Mezinárodní spolupráce

Klinický úsek

- Baxter BioScience, Biomedical Research Center, Orth/Donau, Austria
- EORTC – podílí se na molekulární studii pro léčbu akutní myeloidní leukémie – protokol EORTC – léčba MDS přípravky Decitabine a Remicade – studie č. 06023 a 06011
- European LeukemiaNet (v roce 2005 spolupracující organizací, řádné členství od roku 2006)
- MDS Foundation – uznáním kvality diagnostické a léčebné péče o nemocné s MDS je jmenován ÚHKT Evropským centrem excellence – MUDr. Jaroslav Čermák, CSc. je vedoucím tohoto centra
- The CBR Institute for Biomedical Research, Harvard Medical School, Boston
- European Working Group for Ph- Myeloproliferative Disorders (se sídlem v Rotterdamu)
- Leibnitz Institute of Polymer Research, Germany
- OECD – Steering Group for Genetic Testing
- Panacea Pharmaceuticals
- Prof. Gottfried Fischer, Dept. for Blood Group Serology, University of Vienna
- Prof. MUDr. Josef T. Prchal, University of Utah v Salt Lake City, USA
- Rega Institute for Medical Research, University of Leuven, Laboratory of Clinical and Epidemiological Virology, Leuven, Belgium
- Research Program Infection and Cancer, Department of Genome Modifications and Carcinogenesis, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany
- Rudjer Boskovic Institute, Zagreb, Croatia
- University of Southampton, Cancer Sciences Division, United Kingdom
- University of Toronto, Canada
- Wisconsin Univ., Madison, USA

Transfuziologický úsek

- spolupracuje s mezinárodní skupinou SCARF pro výměnu vzácných erytrocytů a trombocytů se vzácným HPA genotypem
- International Blood Group Reference Laboratory v Bristolu: koordinace národního registru vzácných dárců krve, komunikace s Mezinárodním registrem vzácných dárců v Bristolu (UK) s přímým počítačovým přístupem do tohoto registru

Výzkumný úsek

- Bone Marrow Donors Worldwide (BMDW) prostřednictvím Českého registru dárců kostní dřeně IKEM, Praha
- College of Public Health, Department of Epidemiology, University of Iowa, USA
- Dept. Cell and Developmental Biology, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, USA
- Dept. Leukemia, University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, USA
- Dept. Cell Physiol., Albert Einstein College of Medicine (AECOM), New York, USA
- Dept. Nutritional Sciences & Toxicology, University of California, Berkeley, CA, USA
- Dept. Neurological and Vision Sciences, Medical Faculty, University of Verona, Italy
- Dept. Molecular Hematology, University Torino, Turín, Itálie
- Dept. Hematology, Univ. Hosp. Gasthuisberg, Leuven, Belgie
- European Leukemia Network
- EMQN – European Molecular Genetics Quality Network
- Children's Cancer Institute Sydney, Australia

Domácí spolupráce

Klinický úsek

- I. interní klinika VFN, která svým zaměřením (lymfoproliferativní onemocnění, autologní transplantace) představuje komplementární oblast hematologie. Výrazem spolupráce bylo i zřízení registru transplantací umístěném na I. interní klinice.
- Pediatrická AML skupina při Klinice dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty UK a FN Motol (vedoucí Prof. MUDr. Jan Starý, DrSc.)
- Ústav patologie a molekulární medicíny UK 2. lékařské fakulty UK, Praha
- V rámci České leukemické skupiny CELL spolupráce s nejvýznamnějšími hemato-onkologickými centry ČR

Transfuziologický úsek

- I. interní klinika VFN, pro kterou připravuje štěpy PBPC pro autologní transplantace
- Centrum buněčné terapie u tkáňových náhrad
- Český registr dárců krvetvorných buněk, Praha IKEM, FN Motol
- Český registr dárců krvetvorných buněk, Ústav imunologie 2. LF UK
- IKEM při tvorbě Českého registru dárců kostní dřeně
- Klinika dětské hematologie 2. LF FN Motol při přípravě štěpů PBPC pro alogenní transplantace a při přípravě koncentrátů granulocytů
- SEKK Pardubice při organizaci externí kontroly imunohepatologických laboratoří
- UK Praha, Projekt č. 1 M 0538
- ÚEM AV ČR v rámci Centra buněčné terapie
- VFN, pro kterou zajišťuje terapeutické aferetické výkony a provádí ozařování transfuzních přípravků
- všechna transfuzní oddělení v ČR a mnohá ze Slovenska

Výzkumný úsek

- I. interní klinika 1. lékařské fakulty UK, Praha
- Archeologický ústav AV ČR
- Biofyzikální ústav 1. lékařské fakulty UK, Praha
- Centrum gynekologické a onkologické prevence, Praha 2
- Centrum nádorové cytogenetiky ÚKBLED, VFN a 1. LF UK
- CLIP, FN Motol Praha
- Český registr dárců kostní dřeně (CBMD), IKEM Praha
- Český národní registr dárců dřeně (ČNRDD), Plzeň
- Gynekologicko-porodnická klinika, 2. LF UK Motol
- HLA laboratoř FN Olomouc
- HLA pracoviště v ČR (IKEM Praha, Olomouc, Plzeň, Brno, Ostrava, Hradec Králové)
- Katedra antropologie a genetiky člověka PřF UK
- Katedra parazitologie PřF UK, Praha

- Klinika dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty UK a FN Motol
- Klinika chirurgie, FNKV, Praha
- Klinika ORL, 2. lékařské fakulty UK, Motol
- Lékařská fakulta UK, Praha
- MBÚ AV ČR
- Neurologická klinika 1. lékařské fakulty UK Praha – Spánková laboratoř – Prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc., spolupráce na problematice HLA asociace s diagnózou s narkolepsií u českých pacientů
- Oddělení leukocytárních antigenů, Ústav molekulární genetiky Akademie věd ČR, Praha
- Oddělení molekulární virologie, Ústav molekulární genetiky Akademie věd ČR, Praha
- Oddělení pediatrie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc
- Přírodovědecká fakulta UK
- Ústav biologie a lékařské genetiky UK 2. lékařské fakulty a FN Motol – RNDr. Daniel Chudoba, spolupráce při kultivaci fibroblastů pro HLA typizace pacientů v aplázii či s diagnózou fetomaternálního engraftmentu
- Ústav experimentální botaniky AV ČR, Praha
- Ústav experimentální medicíny AV ČR, Praha
- Ústav imunologie a mikrobiologie, 1. LF UK
- Ústav makromolekulární chemie AV ČR, Praha
- Ústav molekulární genetiky AV ČR, Praha
- Ústav molekulární biologie rostlin AV ČR, České Budějovice
- Ústav patologie FNKV
- Ústav patologické fyziologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha
- Ústav patologie 2. lékařské fakulty UK, Motol
- Ústav pro péči o matku a dítě, pracoviště Imunobiologie (MUDr. Jindřich Madar, CSc.)
- Ústav radiotechniky a elektroniky AV ČR, Praha
- Ústav živočišné fyziologie a genetiky AV ČR, Liběchov
- Vysoká škola chemicko-technologická, Praha

OCENĚNÍ/VYZNAMENÁNÍ

RNDr. Hana Bruchová, PhD.

Čestné uznání Ministra Zdravotnictví MUDr. T. Julínka za mimořádně úspěšné řešení výzkumného projektu „Cílené tlumení genové aktivity pomocí siRNA v primárních kulturách pacientů s CML a leukemických buněčných liniích (K562, MOLM-7, KU-812)“ (NR/7989-3, IGA ČR)

Prof MUDr. Pavel Klener, DrSc.

Nejvyšší vyznamenání Akademie věd ČR od předsedy AV ČR Prof. MUDr. V. Pačese, DrSc. na návrh vědecké rady AV – Čestná medaile DE SCIENTIA ET HUMANITATE OPTIME MERITIS

Prof. MUDr. Vladimír Vonka, DrSc.

Cena Nadace Jana B. Horáčka – Praemium Bohemiae, za významný přínos v objasnění účasti virů při vzniku nádorových onemocnění a jejich možné prevence.

Ceny za nejlepší prezentace

Ing. Eva Otáhalová

Vítězná přednáška „Role of Human Aspartyl (Asparaginy) B-Hydroxylase in Leukemia“, Sborník str. 34, XI. Pracovní setkání biochemiků a molekulárních biologů, Sekce mladých v angličtině, 31. 1.–1. 2. 2007, ÚSKM MU Brno

Ing. Eva Otáhalová

Finalista VII. Setkání mladých chemiků, biologů a biochemiků. 12.–15. 6. 2007, Žďárské vrchy s prezentací „Overexpression of Human Aspartyl (Asparaginy) B-Hydroxylase in Leukemia“, Chem. Listy Vol. 101, no. 5 (2007), s. 451.

T. Riedel, E. Brynda, E. Filová, L. Bačáková, J. E. Dyr

Diplom za nejlepší poster na XIV. Česko-Slovenské konferenci o hemostáze a trombóze s mezinárodní účastí, 17.–19. 5. 2007, Hradec Králové

VĚDECKO-PEDAGOGICKÉ TITULY, VĚDECKÉ HODNOSTI, ATESTACE

Habilitace

Doc. – RNDr. Petr Stöckbauer CSc.

obhajoba habilitační práce na téma „Povrchové molekuly, dlouhodobá kultivace, diferenciacie a apoptóza lidských leukemických buněk“, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Získání vědecké hodnosti PhD.

Ing. Martina Chytilová

obhajoba disertační práce na téma „Fibrinogen a krevní destičky“ Ústav biochemie a mikrobiologie, VŠCHT Praha

Ing. Petra Křížová

obhajoba disertační práce na téma „Adheze a aktivace krevních destiček“, VŠCHT, Ústav biochemie a mikrobiologie, Praha

Ing. Michaela Merkerová

obhajoba disertační práce na téma „siRNA-zprostředkované tlumení exprese deregulovaných genů u chronické myeloidní leukemie“, Ústav biochemie a mikrobiologie, VŠCHT Praha

Mgr. Jana Macková

obhajoba disertační práce na téma „Vývoj terapeutické vakcíny proti nádorům vyvolaným lidským papilomavirem 16 – vliv modifikace antigenu E7 na buněčnou imunitní odpověď“, Katedra genetiky a mikrobiologie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Praha

Získání akademického titulu

Mgr. Petra Barešová

obhajoba diplomové práce na téma „Intenzita metylace v oblasti promotoru genu p15Ink4B u pacientů s myelodysplastickým syndromem a sekundární akutní myeloidní leukémií“. Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova v Praze

Mgr. Andrea Dočkalová

obhajoba diplomové práce na téma „Vzdělávání nelékařského personálu – systém vzdělávání sester ve zdravotnické organizaci“, Katedra řízení a supervize v sociálních a zdravotnických organizacích, Fakulta humanitních studií, Univerzita Karlova v Praze

Mgr. Kateřina Jirásková

obhajoba diplomové práce na téma Genetický polymorfismus u českých pacientů s narkolepsií a dalšími spánkovými poruchami, Katedra genetiky a mikrobiologie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Praha

Mgr. Tereza Lopotová

obhajoba diplomové práce na téma „Změny v hladinách transkriptů WT1, Bcl-2, p21Cip, Ki-67 a mBCR-ABL“, Katedra genetiky a mikrobiologie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Praha

Mgr. Eva Ouředníková

obhajoba diplomové práce na téma „Vývoj vakcíny proti nádorovému antigenu WT1“, Katedra buněčné biologie a imunologie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Praha

RNDr. Martina Saláková PhD.

Rigorózní práce: „Epidemiologie TT viru v České republice“, Katedra genetiky a mikrobiologie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Praha

Atestace

Mgr. Darina Moučková

atestace v oboru Vyšetřovací metody v lékařské genetice – molekulární genetika, IPVZ, Praha

MUDr. Martina Böhmová

atestace v oboru Hematologie a transfúzní služba, IPVZ, Praha

Pregraduální výuka

V rámci 1. LF UK

V roce 2007 probíhala již pátým rokem výuka mediků v rámci Ústavu klinické a experimentální hematologie 1. LF pod vedením Prof. MUDr. Pavla Klenera, DrSc. Toto společné pracoviště ÚHK a 1. lékařské fakulty UK významně přispělo ke zkvalitnění pregraduální výuky hematologie a transfuziologie. Výuka je zajišťována i v anglickém jazyce a podílejí se na ní tito pracovníci s částečným pracovním úvazkem na 1. LF:

Pracovníci ÚKEH

- Doc. MUDr. Petr Cetkovský, PhD.
- Doc. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.
- MUDr. Zdenka Gašová, CSc.
- MUDr. Petr Kobylka, CSc.
- MUDr. Markéta Marková, CSc.
- MUDr. Martin Písačka
- MUDr. Antonín Vítek

Do výuky povinně volitelného předmětu Transfuzní lékařství na 1. LF UK v Praze se v roce 2007 zapojili tito pracovníci Transfuziologického úseku:

- MUDr. Martina Böhmová
- MUDr. Jana Žlabová

Na jiných fakultách

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

Pracovníci vyučující studenty

- Prof. Ing. Jan E. Dyr, DrSc.
- RNDr. Jana Březinová, PhD.
- Mgr. Silvia Izáková
- Ing. Leona Mášová, PhD.
- Prof. Ing. Kyra Michalová, DrSc.
- RNDr. Šárka Němečková, DrSc.
- Mgr. Jiří Petrák, PhD.
- Doc. RNDr. Petr Stöckbauer, CSc.
- Ing. Jiří Suttner, CSc.
- RNDr. Michal Šmahel, PhD.
- MUDr. Daniel Vyoral, CSc.

Postgraduální profesní vzdělávání

V rámci IPVZ

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

Subkatedra organizuje postgraduální vzdělávání v návazném oboru hematologie a transfuzní služba a v oboru vyšetřovací metody v klinické hematologii určené pro jiné odborné pracovníky ve zdravotnictví. Subkatedra se podílí na vzdělávání v hematologii a transfuzním lékařství v dalších lékařských i nelékařských

oborech (zejm. vnitřní lékařství, chirurgie, klinická biochemie, molekulární genetika aj.). Na přednáškové činnosti v rámci IPVZ se podílí mnoho pracovníků ze všech úseků ÚHK.

Vedoucím subkatedry je Doc. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc. Dalšími pracovníky katedry jsou z ÚHK MUDr. Hana Klamová, CSc. a MUDr. Jana Sajdová. Zúčastňují se i výukových aktivit Katedry klinické onkologie IPVZ, jejíž vedoucím je Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc. Součástí výuky je též prezentace problematiky jednotlivých laboratoří ústavu.

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

Jiné formy postgraduálního vzdělávání

V ÚHK

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

- Semináře klinického úseku (organizuje MUDr. Jiří Schwarz, CSc.)
- Semináře transfuziologického úseku (organizují MUDr. Ivan Fales, MUDr. Šárka Vodvářková, MUDr. Zdenka Gašová, CSc.)
- Praktický kurz moderní metody v hematologii (organizuje Prof. Ing. Jan E. Dyr, DrSc.) Evropský sociální fond, Senzory a biosenzory pro biotechnologie
- Praktický kurz moderní metody v molekulární genetice (organizuje Prof. Ing. Jan E. Dyr, DrSc.) Evropský sociální fond, Senzory a biosenzory pro biotechnologie
- Základy DNA diagnostiky v molekulární genetice
- TROMBÓZA A HEMOSTÁZA, Věda a výzkum, (organizuje Prof. Ing. Jan E. Dyr, DrSc.) společné semináře ÚHK a České společnosti pro trombózu a hemostázu České lékařské společnosti JEP
- Praktický kurz biočipových technologií
- Kvantitativní RT-PCR
- Molekulární základy medicíny
- Základní kurz DNA diagnostiky (organizují RNDr. Marie Dobrovolná a Ing. Milena Vraná), kurz v rámci 1. LF UK
- Kurz molekulární biologie – Kvantitativní PCR (organizuje RNDr. Jana Moravcová, CSc.)
- Metody molekulární genetiky – Kvantitativní RT-PCR (organizuje RNDr. Cedrik Haškovec, CSc.)

Na jiných fakultách

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

- Kurzy DNA diagnostiky v molekulární genetice, Ústav lékařské chemie a biochemie, 1. LF UK (Mgr. Soňa Včelíková)
- Imunologie a hematologie, VŠCHT Praha, FPBT (organizuje Oddělení biochemie)
- Biomedicínská instrumentace a robotika, VŠCHT Praha, FPBT (organizuje Oddělení biochemie)

- Hemokompatibilita, ČVUT, FBI (organizuje Oddělení biochemie)
- Poruchy hemokoagulace a metody používané pro jejich vyšetřování a v anglické verzi Disorders of hemocoagulation and techniques used in their laboratory investigation, 1. LF UK Praha (organizuje Oddělení biochemie)

Oddělení molekulární genetiky se účastní v rámci Institutu pro další vzdělávání lékařů a farmaceutů výuky i v Brně a přednáškových kurzů pro postgraduální studenty AV ČR organizované Prof. J. Jonákem, DrSc.

Oddělení cytogenetiky zajišťuje školení vysokoškolských pracovníků v nových metodách (fluorescenční in situ hybridizace FISH a její modifikace).

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

- sestry
- sestry – operátorky separátorů na aferetické jednotce
- laboranty
- pracovníky krevních skladů

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

Postgraduální vědecká příprava

ÚHKT se intenzivně věnuje přípravě postgraduálních studentů, kterých se v současnosti na ústavu školí 34. Kromě toho prostřednictvím Institutu dalšího vzdělávání lékařů a farmaceutů využívají zázemí jednotlivých oddělení ÚHKT další zájemci ke krátkodobým pobytům. ÚHKT rovněž nabízí několik typů zdokonalovacích praktických týdenních kurzů, o které je značný zájem.

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

Školitelé:

- Prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.
- RNDr. Hana Bruchová, PhD.
- RNDr. Jana Březinová, PhD.
- Doc. MUDr. Petr Cetkovský, PhD.
- RNDr. Marie Dobrovolná
- Prof. Ing. Jan E. Dyr, DrSc.
- Ing. Ota Fuchs, CSc.
- MUDr. Zdenka Gašová, CSc.
- RNDr. Cedrik Haškovec, CSc.
- RNDr. Zbyněk Hrkal, DrSc.
- RNDr. Ivan Kalousek, CSc.
- MUDr. Petr Kobylka, CSc.
- RNDr. Jana Moravcová, CSc.
- Prof. Ing. Kyra Michalová, DrSc.
- RNDr. Šárka Němečková, DrSc.
- Mgr. Jiří Petrák, PhD.
- MUDr. Jiří Schwarz, CSc.
- RNDr. Zuzana Siegllová, PhD.
- Doc. RNDr. Petr Stöckbauer, CSc.
- Ing. Jiří Suttner, Csc
- RNDr. Michal Šmahel, PhD.
- RNDr. Ruth Tachezy, PhD.
- Prof. MUDr. Vladimír Vonka, DrSc.
- MUDr. Daniel Vyoral, CSc.

Doktorandi:

- RNDr. Katarína Babiarová
- RNDr. Marie Dobrovolná
- Mgr. Jana Dvořáková
- Mgr. Klára Elknerová
- Mgr. Karel Fišer
- MUDr. Pavel Gabriel
- Mgr. Hana Hájková
- Mgr. Helena Handrková
- RNDr. Ingrid Hrachovinová
- Mgr. Tarik Khaznadar
- Mgr. Alžběta Kráčmarová
- Ing. Roman Kotlín
- Mgr. Zuzana Lacinová
- Mgr. Monika Lakatošová
- Mgr. Tereza Lopotová
- Mgr. Vincent Lučanský
- Mgr. Darina Moučková
- Mgr. Denisa Myslivcová
- Mgr. Hančí Novotná
- Ing. Eva Otáhalová
- Mgr. Eva Ouředníková
- Mgr. Petr Páral
- Mgr. Gabriela Pešlová
- Mgr. Martina Petráčková
- MUDr. Martin Písačka
- Mgr. Jaroslav Polák
- Mgr. Ingrid Poláková
- MUDr. Renata Procházková
- Mgr. Dana Provazníková
- Mgr. Pavlína Ptáčková
- Ing. Tomáš Riedel
- MUDr. Peter Salaj
- Ing. Alžběta Sobotková
- Mgr. Eva Štodůlková
- Ing. Jana Štikarová
- Ing. Pavla Tejklová
- Mgr. Eva Vajdová
- MUDr. Kateřina Želiszevská
- Mgr. Hana Žižková
- Mgr. Kamila Žůrková

Diplomanti:

- Petra Gajdošová
- Martina Hladíková
- Kateřina Jirásková
- Kristýna Kneřová
- Andrea Kestlerová
- Petra Kolbeková
- Josef Komárek
- Tereza Kopincová
- Tomáš Kučera
- Lucie Lorková
- Pavel Májek
- Jan Musil
- Zuzana Reicheltová
- Zuzana Samková
- Iveta Šárová
- Jana Štikarová
- Lucie Víchová
- Lenka Vlková
- Bc. Václava Zmeková

Stážisté na Klinickém úseku:

- MUDr. Renata Kleinová Krajská nemocnice Pardubice
- MUDr. Marie Rusínová Nemocnice Jilemnice
- MUDr. Jana Cerelová Masarykova nemocnice Ústí nad Labem
- MUDr. Marie Bäumelová Interní klinika 1. LF a ÚVN Střešovice
- MUDr. Kateřina Veselá Interní klinika 1. LF a ÚVN Střešovice
- MUDr. Martina Chvátalová Interní klinika 1. LF a ÚVN Střešovice
- MUDr. Věra Fetterová Ústav onkologie Na Pleši
- MUDr. Milan Chovanec Interní klinika Nemocnice Na Homolce
- MUDr. Pavlína Malíková Transfuziologický úsek ÚHKT
- MUDr. David Zogala Oddělení nukleární medicíny 1. LF a ÚVN Střešovice
- MUDr. Hana Veselská Mikrobiologický ústav AV ČR
- MUDr. Sabina Strachotová Nemocnice Strakonice

Stážisté na Transfuziologickém úseku:

- MUDr. Jana Cerelová Masarykova nemocnice Ústí nad Labem
- MUDr. Renata Kleinová Krajská nemocnice Pardubice

Studenti na Výzkumném úseku:

- Mgr. Khaznadar Tarik
- Balounová Renata
- Kestlerová Andrea
- Kopincová Tereza

ČLENSTVÍ V RADÁCH A KOMISÍCH

MUDr. Kateřina Benešová, CSc.

- Člen European Society for Blood and Marrow Transplantation

Prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.

- Člen oborových rad PDSB:
 - Molekulární a buněčná biologie, genetika a virologie
 - Biochemie a patobiochemie
 - Antropologie
- Antropologie
- Zástupce ČR v EMQN (European Molecular Genetic Quality Network)
- Člen (expert) pracovní skupiny pro zajištění kvality v molekulárně genetickém testování Biotechnologické sekce při OECD
- Člen redakční rady Časopisu lékařů českých
- Soudní znalec ve zdravotnictví – obor genetika

Doc. MUDr. Petr Cetkovský, PhD.

- Člen Vědecké rady University Karlovy v Praze
- Člen Oborové rady a zkušební komise pro státní doktorské zkoušky v oboru onkologie Masarykovy University v Brně
- Člen redakčních rad časopisů:
 - Transfúze a hematologie Dnes
 - The Lancet Oncology (české vydání)
- Člen Transplantační sekce České hematologické společnosti a České onkologické společnosti
- Člen American Society for Blood and Marrow Transplantation
- Člen European Group for Blood and Marrow Transplantation
- Místopředseda České leukemické skupiny CELL

Doc. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.

- Předseda výboru České hematologické společnosti ČLS JEP
- Čestné členství v České hematologické společnosti ČLS JEP
- Člen MDS Foundation
- Člen redakční rady Transfúze a hematologie dnes
- Člen redakční rady Hematologica
- Člen American Society of Hematology
- Člen řídicí komise pro vzdělávání v hematologii EHA

Bc. Andrea Dočkalová

- Člen European Society for Blood and Marrow Transplantation

Prof. Ing. Jan E. Dyr, DrSc.

- Člen Rady programu Nanotechnologie pro společnost
- Člen Vědecké rady 1. lékařské fakulty UK Praha
- Člen Oborové rady doktorského studijního programu „Chemie“ pro obor „Biochemie“ na Fakultě potravinářské a biochemické technologie VŠCHT v Praze
- Člen Oborové rady studijního oboru „Biochemie“ na Přírodovědecké fakultě University Karlovy v Praze
- Člen stálé Komise pro obhajoby doktorských disertací v oboru „Biochemie, biofyzika a molekulární biologie“ AV ČR
- Člen Komise pro obhajoby na Ústavu biochemie a mikrobiologie VŠCHT Praha
- vedoucí vědecko-výzkumné sekce ČSTH

MUDr. Zdenka Gašová, CSc.

- President elect European Society for Haemapheresis and Haemotherapy
- Vědecký sekretář Společnosti pro transfúzní lékařství JEP
- Člen společnosti International Society for Blood Transfusion
- Člen redakční rady časopisu Transfúze a hematologie dnes
- Člen European Society for Haemapheresis and Haemotherapy

RNDr. Eva Hamšíková

- Vědecký sekretář výboru Společnosti pro genovou a buněčnou terapii a protinádorové vakcíny ČLS JEP
- Vědecký sekretář Pracovní skupiny pro očkování proti lidským papillomavírům při ČLS JEP

RNDr. Cedrik Haškovec, CSc.

- Člen oborové rady Molekulární a buněčné biologie, genetiky a virologie v rámci sekce Biomedicína při PřF UK
- Člen oborové rady Biologie a patologie buňky, LF UK
- Člen oborové rady Biofyziky, MFF UK
- Oponent grantů IGA MZČR, GAAV a MŠMT

RNDr. Ingrid Hrachovinová

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

RNDr. Zbyněk Hrkal, DrSc.

- Člen Swiss Proteomic Society; European Society for Photobiology

Ivana Karlachová

- Člen European Society for Blood and Marrow Transplantation

Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.

- Člen Vědecké rady AV ČR
- Člen Vědecké rady MZ ČR
- Předseda správní rady Nadačního fondu Paula Janssena
- Předseda akreditační komise MZ pro onkologii
- Místopředseda Správní rady IGA MZ ČR
- Člen správní rady Národního vzdělávacího fondu
- Člen Učené společnosti ČR
- Člen Academia Medica Praeagensis
- Člen redakčních rad časopisů:
 - Hematological Oncology (Wiley Chichester)
 - Hematology (Harwood Academic Press)
 - Časopis lékařů českých
 - Klinická onkologie
- Člen American Association of Medical Oncology (ASCO) a dalších zahraničních odborných společností
- Soudní znalec v obou zdravotnictví – hematologie, klinická onkologie
- Čestný předseda České leukemické skupiny CELL

MUDr. Petr Kobylka, CSc.

- Člen Oborové komise OK 05 IGA MZ ČR
- Člen European Society for Blood and Marrow Transplantation

RNDr. Šárka Němečková, CSc.

- Člen vědecké rady 1. LF UK
- Člen oborové rady pro doktorské studium v oborech genetika a molekulární biologie a mikrobiologie
- Člen rady „Centra experimentální hematologie“
- Člen komisí pro udělování titulu DrSc. v oboru imunologie a mikrobiologie
- Člen redakční rady Acta Virologica

MUDr. Jacqueline Maaloufová

- Člen výboru České leukemické skupiny CELL

MUDr. Markéta Marková, CSc.

- Člen European Society for Blood and Marrow Transplantation

Prof. Ing. Kyra Michalová, DrSc.

- Člen katedry lékařské genetiky při IPVZ
- Člen oborové rady pro molekulární genetiku a biologii UK

- Člen oborové rady Genetika a plemenitba zvířat Veterinární a farmaceutická univerzita Brno
- Člen oborové komise IGA MZČR 10/I, GAČR subkomise Lékařské vědy,
- Člen Akreditační komise lékařská genetika, MZ ČR

MUDr. Martin Písačka

- Člen výboru Společnosti pro transfuzní lékařství ČLS
- Člen Vědecké rady SEKK
- Zástupce STL v Radě pro akreditaci klinických laboratoří
- Člen International Society of Blood Transfusion
- Člen American Association for Blood Banks
- Člen užší redakce Transfuze a hematologie dnes
- Člen akreditační komise Ministerstva zdravotnictví

MUDr. David Pohreich

- Člen European Society for Blood and Marrow Transplantation

MUDr. Peter Salaj

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

MUDr. Jiří Schwarz, CSc.

- Člen European Working Group for Myeloproliferative Disorders
- Významný podíl na tvorbě guidelines pro diagnostiku a léčbu Ph-myeloproliferativních onemocnění s trombocytémií ČHS ČLS JEP
- Člen výboru České skupiny pro chromickou lymfocytární leukemii v rámci ČHS ČLS JEP

RNDr. Zuzana Siegllová, PhD.

- Člen zkušební komise pro doktorské zkoušky a komise pro obhajoby disertačních prací doktorského studijního programu biologie, obory: molekulární a buněčná biologie, genetika a virologie
- Člen oborové rady studijního programu antropologie a genetika člověka
- Člen zkušební komise pro státní závěrečné zkoušky (rigorózní a magisterské) a komise pro obhajoby disertačních prací doktorského studijního programu biologie, specializace antropologie
- Člen The Myelodysplastic Syndromes Foundation
- Člen The International Society of Forensic Genetics
- Člen výboru Společnosti soudních znalců ze zdravotnictví a příbuzných oborů
- Člen etické komise ÚHKT
- Člen komise pro zkoušení a obhajoby prací PhD.: Oborová rada Molekulární genetiky PŘF UK, Biologie a patologie buňky LF UK a Biofyziky MFF UK

Prof. MUDr. Karel Smetana, DrSc.

- Předseda Oborové rady 02 – Biologie a patologie buňky pro postgraduální doktorské studium při Universitě Karlově
- Předseda komise pro obhajoby doktorských dizertací a pro státní zkoušku z oboru Biologie a patologie buňky při Universitě Karlově
- Předseda komise pro atestaci z oboru Vyšetřovací metody v klinické hematologii IPVZ
- Místopředseda České histochemické společnosti
- Člen Koordinační rady postgraduálního doktorského studia biomedicíny na Universitě Karlově
- Člen rady Centra funkční organizace buňky (UMG AV ČR)
- Člen mezinárodního výboru pracovní skupiny International Workshop on the Cell nucleus
- Ko-editor časopisu Journal of Applied Biomedicine
- Člen redakční rady časopisu Hematology

Bc. Markéta Sochorková

- Člen European Society for Blood and Marrow Transplantation

Doc. RNDr. Petr Stöckbauer, CSc.

- Člen European Haematology Association

RNDr. Michal Šmahel, PhD.

- Člen komise pro státní doktorské zkoušky a obhajoby disertačních prací studijního programu molekulární a buněčná biologie, genetika a virologie, UK Praha
- Vědecký sekretář výboru Společnosti pro genovou a buněčnou terapii a protinádorové vakcíny ČLS JEP

RNDr. Ruth Tachezy, PhD.

- Člen Komise pro prevenci karcinomu hrdla děložního, GSK
- Člen Pracovní skupiny pro očkování proti lidským papillomavirům při ČLS JEP
- Zástupce ÚHKT, NRL pro papillomaviry v European Cervical Cancer Association

MUDr. Veronika Válková, CSc.

- Člen European Society for Blood and Marrow Transplantation

MUDr. Antonín Vítek

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

Prof. MUDr. Vladimír Vonka, DrSc.

- Člen vědecké rady 3. lékařské fakulty UK
- Člen bioetické komise při Radě vlády pro vědu a výzkum
- Člen České lékařské akademie a Učené společnosti České republiky
- Člen American Academy of Microbiology
- Člen Academia Scientiarum et Artium Europea

- Člen redakční rady Central Europ. J. Publ. Health
- Člen redakční rady „Revue České lékařské akademie“
- Předseda Pracovní skupiny pro očkování proti lidským papillomavirům při ČLS JEP
- Předseda výboru Společnosti pro genovou a buněčnou terapii a protinádorové vakcíny ČLS JEP do VI.2007, od července 2007 člen výboru
- Člen rady „Centra buněčné terapie a tkáňových náhrad“

Většina zaměstnanců ÚHKT je členy některé nebo několika následujících odborných společností:

- Česká lékařská společnost J. E. Purkyně (ČLS JEP)
- Česká hematologická společnost ČLS JEP
- Společnost transfuzního lékařství ČLS JEP
- Česká onkologická společnost ČLS JEP

Vědecká rada ÚHKT

Ústavní členové

- Prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.
- Prof. Ing. Jan E. Dyr, DrSc.
- Doc. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.
- RNDr. Ingrid Hrachovinová
- MUDr. Hana Klamová, CSc.
- MUDr. Petr Kobylka, CSc.
- RNDr. Šárka Němečková, DrSc.
- MUDr. Martin Písačka
- MUDr. Jiří Schwarz, CSc.
- MUDr. Daniel Vyoral, CSc.

Externí členové

- Prof. MUDr. Jan Bubeník, DrSc. Ústav molekulární genetiky AV ČR
- Prof. RNDr. Milan Kodíček, DrSc., VŠCHT
- Prof. MUDr. Emanuel Nečas, DrSc., Ústav patologické fyziologie 1. LF UK
- RNDr. Kateřina Roubalová, CSc., SZÚ, laboratoř pro herpetické viry
- Prof. MUDr. Jan Starý, DrSc., 2. dětská klinika FN Motol

Etická komise

Předseda

- MUDr. Markéta Marková, CSc.

Členové

- Doc. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.
- MUDr. Zdenka Gašová, CSc.
- JUDr. Josef Holoubek
- Mgr. Lenka Havlová
- MUDr. Hana Klamová, CSc.
- Libuše Nedomová
- RNDr. Šárka Němečková, CSc.
- MUDr. Peter Salaj
- RNDr. Zuzana Siegllová, PhD.
- MUDr. Antonín Vítek

ORGANIZACE KONFERENCÍ A ŠKOLÍCÍCH AKCÍ

Prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.

- Organizace praktických kurzů pro postgraduální studenty „Základy DNA diagnostiky“ a „Čipové technologie“
- Celostátní sjezd Společnosti lékařské genetiky ČLS JEP a 40. výroční cytogenetická konference Praha, 19.–21. 9. 2007 (člen výboru)
- Celostátní konference DNA diagnostiky SLG ČLS JEP, Praha 6.–7. 12. 2007 (koordinátor)

Mgr. Simona Brixiová

- Organizace odborných konferencí, seminářů a inovačních kurzů s tematikou ošetrovatelské péče v hematologii

Doc. MUDr. Petr Cetkovský, PhD.

- Pražský hematologický den, 18. 10. 2007, Praha

MUDr. Zdenka Gašová, CSc.

- Národní aferetický seminář, 22. 11. 2007, Praha
- Organizace seminářů Transfuziologického úseku

Prof. Ing. Kyra Michalová, DrSc.,

RNDr. Jana Březinová, PhD.

- Celostátní sjezd Společnosti lékařské genetiky ČLS JEP a 40. výroční cytogenetická konference, 19.–21. 9. 2007, Praha
- Stáže pro zaměstnance a školence ÚHKT, kteří se připravují na atestace v IPVZ
- Organizace stáží pro NCO NZO Brno

RNDr. Šárka Němečková, DrSc.

- Organizace seminářů Molekulární základy medicíny

MUDr. Šárka Rahmatová

- Organizace celostátního 10. výročního pracovního setkání projektu Banka pupečnickové krve ČR, 1. 12. 2006, Praha

MUDr. Peter Salaj

- Organizace 2. hemofilického dne s mezinárodní účastí, 29. 11. 2007, Praha

MUDr. Jiří Schwarz, CSc.

- Organizace seminářů Klinického úseku

RNDr. Zuzana Siegllová, PhD.

- Organizace seminářů oddělení molekulární genetiky

RNDr. Ruth Tachezy, PhD.

- Organizace Odborné konference věnované diagnostice a prevence STD dne 22. 5. 2007

PÉČE O ZAMĚSTNANCE

Péče o zaměstnance je zajišťována Kolektivní smlouvou uzavřenou na základě dohody Základní organizace Odborového svazu zdravotnictví a sociální péče ČR s vedením ÚHKT.

Odborová organizace zajišťuje nebo se podílí na následujících aktivitách:

Rekreace

- příspěvek z FKSP na prázdninovou rekreaci dětí zaměstnanců (3.000 Kč na jedno dítě)
- pořádání zimního lyžařského tábora pro děti zaměstnanců
- zajišťování finančně dotované zimní i letní rekreace v horské chalupě v Bedřichově v Jizerských horách
- pořádání jednodenních sportovních a poznávacích zájezdů finančně dotovaných z FKSP

Kulturně společenské akce

- zajišťování vstupenek do divadel s příspěvkem z FKSP
- každoroční pořádání srazu bývalých zaměstnanců ÚHKT – důchodců
- poskytování darů u příležitosti pracovních a životních výročí

Ostatní

- finanční příspěvek na zdravotní rehabilitaci
- finančně dotované stravování v závodní jídelně nebo nákup stravenek GASTROTUR
- příspěvek na penzijní připojištění se státním příspěvkem (200 Kč měsíčně)
- příspěvek na životní pojištění (100 Kč měsíčně)
- půjčování knih z beletristické knihovny odborové organizace, která je odborně vedena pracovníky SVLI (roční nákupy v ceně více než 12.000 Kč)
- finanční podpora zájmové činnosti zaměstnanců ve sportovním a fotografickém klubu
- finanční příspěvek na zdravotní rehabilitaci
- péče o odborný rozvoj zaměstnanců (prohlubování a zvyšování kvalifikace, pořádání jazykových a jiných kursů v prostorách ústavu)
- půjčování sportovního inventáře
- zajišťování provozu a údržby horské chalupy v Bedřichově v Jizerských horách

Fotoklub

Fotoklub Třináctá komora oslavil v roce 2007 již šestý rok svého působení při ÚHKT. Pro potřeby ÚHKT jsme připravili snímky z jednotlivých pracovišť pro výroční zprávu. Fotografovali jsme během návštěvy akreditační komise a při slavnostním předávání certifikátu o udělené akreditaci. Dále jsme během roku pořídili dokumentaci evakuace při požárních cvičeních, shromáždění zaměstnanců. Fotografovali jsme budovu a různé dokumentační snímky do prezentací pro potřeby zaměstnanců.

Činnost na schůzkách jsme v tomto roce zaměřili na přípravu portfolií jednotlivých členů. Snímky jsme promítali a společně diskutovali na schůzkách. Vybrané fotografie jsme umístili na své internetové stránky www.13komora.cz. Na internetových stránkách se začaly rovněž průběžně objevovat aktualizované zprávy o našich aktivitách, zajímavé odkazy i jiné užitečné informace.

Již nedílnou součástí programu schůzek zůstává hodnocení kolekcí fotografií fotoklubů, zapojených do celorepublikové soutěže *Mapový okruh Nekázanka*. V loňském roce jsme se umístili na pěkném 7. místě. Nejlépe se z našich členů dařilo Mgr. Viktoru Sýkorovi a ing. Petře Křížové.

Připravili a zorganizovali jsme dvě fotografické soutěže. V soutěži *Fotomaratón Třinácté komory* a *Fotomaratón Salvátor* jsme se během jedné jarní soboty utkali v soutěži o nejzajímavější vyfotografování 12 témat, předem neznámých, na film o 12 snímcích. Fotografie jsme vyhodnotili a vítězné obrázky byly vystaveny v galerii kostela Nejsv. Salvátora na Křížovnickém náměstí. Dále jsme pořádali již třetí ročník soutěže *Fotomaratón Praha* (www.fotomaratonpraha.cz) a ve Faustově domě připravili výstavu vítězných snímků.

Pro své členy a příznivce jsme uspořádali jarní a podzimní fotografický víkend na Šumavě a v Krkonoších. ■

Původní práce v recenzovaných časopisech – řazeno podle IF

1. Pěnička, M.; Horák, J.; **Kobylka, P.**; Pytlík, R.; Kozák, T.; Bělohávek, O.; Lang, O.; Skalická, H.; Šimek, S.; Paleček, T.; Linhart, A.; Aschermann, M.; Widimský, P. Intracoronary injection of autologous bone marrow-derived mononuclear cells in patients with large anterior acute myocardial infarction: a prematurely terminated randomized study. *J.Am.Coll.Cardiol.* Vol. 49, no. 24 (2007), s. 2.373–2.374. Impact Factor: 9.701
2. Rector, A.; Lemey, P.; **Tachezy, R.**; Mostmans, S.; Ghim, S.; Van Doorslaer, K.; Roelke-Parker, M.; Bush, M.; Montali, R. J.; Joslin, J.; Burk, R.; Jenson, A. B.; Sundberg, J.; Shapiro, B.; Van Ranst, M. Ancient papillomavirus-host co-speciation in Felidae. *Genome Biol.* [online]. Vol. 8, no. 4 (2007), s. R57. Dostupný z WWW: www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1896010 Impact Factor: 7.172
3. Cruciani, F.; La Fratta, R.; Trombetta, B.; Santolamazza, P.; Sellitto, D.; Colomb, E.; Dugoujon, J.; Crivellaro, F.; Benincasa, T.; Pascone, R.; Moral, P.; Watson, E.; Melegh, B.; Barbujani, G.; Fuselli, S.; Vona, G.; Zagradisnik, B.; Assum, G.; **Brdička, R.**; Kozlov, A.; Efreimov, G.; Coppa, A.; Novelletto, A.; Scozzari, R. Tracing past human male movements in northern/eastern Africa and western Eurasia: new clues from Y-chromosomal haplogroups E-M78 and J-M12. *Mol.Biol.Evol.* Vol. 24, no. 6 (2007), s. 1.300–1.311. Impact Factor: 6.726
4. Durkin, M.; **Ullmannová, V.**; Guan, M.; Popescu, N. Deleted in liver cancer 3 (DLC-3), a novel Rho GTPase-activating protein, is downregulated in cancer and inhibits tumor cell growth. *Oncogene.* Vol. 26, no. 31 (2007), s. 4.580–4.589. Impact Factor: 6.582
5. **Čmejla, R.**; **Čmejlová, J.**; **Handrková, H.**; **Petrák, J.**; Pospíšilová, D. Ribosomal protein S17 gene (RPS17) is mutated in Diamond-Blackfan anemia. *Hum.Mutat.* Vol. 28, no. 12 (2007), s. 1.178–1.182. Impact Factor: 6.473
6. Pospíšilová, H.; Baens, M.; Michaux, L.; Stul, M.; Van Hummelen, P.; Van Loo, P.; Vermeesch, J.; Jarošová, M.; Zemanová, Z.; **Michalová, K.**; Van den Berghe, I.; Alexander, H.; Hagemeijer, A.; Vandenberghe, P.; Cools, J.; De Wolf-Peeters, C.; Marynen, P.; Wlodarska, I. Interstitial del(14)(q) involving IGH: a novel recurrent aberration in B-NHL. *Leukemia.* Vol. 21, no. 9 (2007), s. 2.079–2.083. Impact Factor: 6.146
7. Babušiak, M.; Man, P.; **Petrák, J.**; **Vyoral, D.** Native proteomic analysis of protein complexes in murine intestinal brush border membranes. *Proteomics.* Vol. 7, no. 1 (2007), s. 121–129. Impact Factor: 5.735
8. Hubáček, P.; **Maaloufová, J.**; **Zajíčková, M.**; **Kouba, M.**; Cinek, O.; Hynčicová, K.; **Fales, I.**; **Cetkovský, P.** Failure of multiple antivirals to affect high HHV-6 DNAemia resulting from viral chromosomal integration in case of severe aplastic anaemia. *Haematologica/Hematol. J.* [online]. Vol. 92, no. 10 (2007), s. e98–e100. Dostupný z WWW: www.haematologica.org/cgi/reprint/92/10 Impact Factor: 5.032
9. Pospíšilová, D.; **Čmejlová, J.**; Hak, J.; Adam, T.; **Čmejla, R.** Successful treatment of a Diamond-Blackfan anemia patient with amino acid leucine. *Haematologica/Hematol.J.* [online]. Vol. 92, no. 5 (2007), s. e66–e67 [cit. 2008–02–12]. Dostupný z WWW: www.haematologica.it/cgi/reprint/92/5/e66 Impact Factor: 5.032
10. **Petrák, J.**; **Myslivcová, D.**; Halada, P.; **Čmejla, R.**; **Čmejlová, J.**; **Vyoral, D.**; Vulpe, C. Iron-independent specific protein expression pattern in the liver of HFE-deficient mice. *Int.J.Biochem.Cell B.* Vol. 39, no. 5 (2007), s. 1006–1015. Impact Factor: 4.804
11. Brožová, M.; Kleibl, Z.; Netíková, I.; Ševčík, J.; Scholzová, E.; **Březinová, J.**; Chaloupková, A.; Veselý, P.; Dunder, P.; Zadinová, M.; Krásná, L.; Matoušková, E. Establishment, growth and in vivo differentiation of a new clonal human cell line, EM-G3, derived from breast cancer progenitors. *Breast Cancer Res.Tr.* Vol. 103, no. 2 (2007), s. 247–257. Impact Factor: 4.671
12. **Šmahel, M.**; **Tejtklová, P.**; **Šmahelová, J.**; **Poláková, I.**; **Macková, J.** Mutation in the immunodominant epitope of the HPV16 E7 oncoprotein as a mechanism of tumor escape. *Cancer Immunol.Immunother.* [online]. (2007) [cit. 2008–02–12]. Dostupný z WWW: www.springerlink.com/content/ml51j62507860632 Impact Factor: 4.313
13. Škapa, P.; Zámečník, J.; **Hamšířková, E.**; **Saláková, M.**; **Šmahelová, J.**; Jandová, K.; Robová, H.; Rob, L.; **Tachezy, R.** Human papillomavirus (HPV) profiles of vulvar lesions: possible implications for the classification of vulvar squamous cell carcinoma precursors and for the efficacy of prophylactic HPV vaccination. *Am.J.Surg.Pathol.* Vol. 31, no. 12 (2007), s. 1834–1843. Impact Factor: 4.144
14. Poučková, P.; Morbio, M.; Vottariello, F.; Laurents, D.; Matoušek, J.; **Souček, J.**; Gotte, G.; Donadelli, M.; Constanzo, C.; Libonati, M. Cytotoxicity of polyspermine-ribonuclease A and polyspermine-dimeric ribonuclease A. *Bioconjugate Chem.* Vol. 18, no. 6 (2007), s. 1946–1955. Impact Factor: 3.823
15. Pěnička, M.; Lang, O.; Widimský, P.; **Kobylka, P.**; Kozák, T.; Vaněk, T.; Dvořák, J.; Tintěra, J.; Bartůněk, J. One-day kinetics of myocardial engraftment after intracoronary injection of bone marrow mononuclear cells in patients with acute and chronic myocardial infarction. *Heart.* Vol. 93, no. 7 (2007), s. 837–841. Impact Factor: 3.708

16. **Petrák, J.; Myslivcová, D.;** Man, P.; **Čmejla, R.; Čmejlová, J.; Vyoral, D.;** Elleder, M.; Vulpe, C.
Proteomic analysis of hepatic iron overload in mice suggests dysregulation of urea cycle and impairment of fatty acid oxidation, and changes in the methylation cycle. *Am.J.Physiol.-Gastr.L.* Vol. 292, no. 6 (2007), s. G1.490–G1.498.
Impact Factor: 3.681
17. Greinix, H.; **Pohlreich, D.;** **Maaloufová, J.; Soukup, P.;** Supper, V.; Kalhs, P.; Knobler, R.
A single-center pilot validation study of a new chronic GVHD skin scoring. *Biol. Blood Marrow Transplant.* Vol. 13, no. 6 (2007), s. 715–723.
Impact Factor: 3.458
18. **Bruchová, H.;** Yoon, D.; Agarwal, A.; Mendell, J.; Prchal, J. T.
Regulated expression of miRNAs in normal and polycythemia vera erythropoiesis. *Exp.Hematol.* Vol. 35, no. 11 (2007), s. 1.657–1.667.
Impact Factor: 3.408
19. **Petrák, J.; Myslivcová, D.;** Man, P.; **Čmejlová, J.; Čmejla, R.; Vyoral, D.**
Proteomic analysis of erythroid differentiation induced by hexamethylene bisacetamide in murine erythroleukemia cells. *Exp.Hematol.* Vol. 35, no. 2 (2007), s. 193–202.
Impact Factor: 3.408
20. **Kuželová, K.; Grebeňová, D.; Hrkal, Z.**
Labeling of apoptotic JURL-MK1 cells by fluorescent caspase-3 inhibitor FAM-DEVD-fmk occurs mainly at site(s) different from caspase-3 activity site. *Cytom.Part A.* Vol. 71A, no. 8 (2007), s. 605–611.
Impact Factor: 3.293
21. **Smetana, K.**
Harris Busch: obituary. *Eur.J.Cell Biol.* Vol. 86, no. 1 (2007), s. 1–2.
Impact Factor: 3.039
22. Černý, V.; Salas, A.; Hájek, M.; Žaloudková, M.; **Brdička, R.**
A bidirectional corridor in the Sahel-Sudan belt and the distinctive features of the Chad Basin populations: the history told by the mitochondrial DNA genome. *Ann.Hum.Genet.* Vol. 71, no. 4 (2007), s. 433–452.
Impact Factor: 2.727
23. **Marková, M.;** Barker, J.; Miller, J.; Arora, M.; Wagner, J.; Burns, L.; MacMillan, M.; Douek, D.; DeFor, T.; Tan, Y.; Repka, T.; Blazar, B.; Weisdorf, D.
Fludarabine vs cladribine plus busulfan and low-dose TBI as reduced intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective randomized trial. *Bone Marrow Transpl.* Vol. 39, no. 4 (2007), s. 193–199.
Impact Factor: 2.621
24. **Křížová, P.; Mášová, L.; Suttnar, J.;** **Salaj, P.; Dyr, J. E.;** Homola, J.; Pecka, M.
The influence of intrinsic coagulation pathway on blood platelets activation by oxidized cellulose. *J. Biomed. Mater. Res. Part A.* Vol. 82A, no. 2 (2007), s. 274–280.
Impact Factor: 2.497
25. Babická, L.; **Ransdorfová, Š.;** **Březinová, J.;** Zemanová, Z.; Šindelářová, L.; Šišková, M.; **Maaloufová, J.; Čermák, J.;** **Michalová, K.**
Analysis of complex chromosomal rearrangements in adult patients with MDS and AML by multicolor FISH. *Leukemia Res.* Vol. 31, no. 1 (2007), s. 39–47.
Impact Factor: 2.483
26. **Merkerová, M.; Bruchová, H.;** **Brdička, R.**
Expression analysis of PCNA gene in chronic myelogenous leukemia: combined application of siRNA silencing and expression arrays. *Leukemia Res.* Vol. 31, no. 5 (2007), s. 661–674.
Impact Factor: 2.483
27. Michiels, J. J.; De Raeve, H.; Hebeda, K.; Lam, K. H.; Berneman, Z.; Schroyens, W.; **Schwarz, J.**
WHO bone marrow features and European clinical, molecular, and pathological (ECMP) criteria for the diagnosis of myeloproliferative disorders. *Leukemia Res.* Vol. 31, no. 8 (2007), s. 1.031–1.038.
Impact Factor: 2.483
28. **Rulcová, J.; Zmeková, V.;** Zemanová, Z.; **Klamová, H.; Moravcová, J.**
The effect of total-ABL, GUS and B2M control genes on BCR-ABL monitoring by real-time RT-PCR. *Leukemia Res.* Vol. 31, no. 4 (2007), s. 483–491.
Impact Factor: 2.483
29. **Kalousek, I.; Brodská, B.;** **Otevřelová, P.; Röslová, P.**
Actinomycin D upregulates proapoptotic protein Puma and downregulates Bcl-2 mRNA in normal peripheral blood lymphocytes. *Anti-Cancer Drug.* Vol. 18, no. 7 (2007), s. 763–772.
Impact Factor: 2.245
30. Luca, F.; di Giacomo, F.; Benincasa, T.; Popa, L.; Banyko, J.; **Kráčmarová, A.;** Malaspina, P.; Novelletto, A.; **Brdička, R.**
Y-chromosomal variations in the Czech Republic. *Am.J.Phys.Anthropol.* Vol. 132, no. 1 (2007), s. 132–139.
Impact Factor: 2.136
31. Malý, M.; Tomašov, P.; Hájek, P.; Blaško, P.; **Hrachovinová, I.; Salaj, P.;** Veselka, J.
The role of tissue factor in thrombosis and haemostasis. *Physiol.Res.* Vol. 56, no. 6 (2007), s. 685–695.
Impact Factor: 2.093
32. **Kotlín, R.; Chytilová, M.;** **Suttnar, J.;** **Riedel, T.; Salaj, P.;** Blatný, J.; Šantrůček, J.; **Klener, P.; Dyr, J. E.**
Fibrinogen Nový Jičín and Praha II: cases of hereditary A alpha 16 Arg to Cys and A alpha 16 Arg to His dysfibrinogenemia. *Thromb.Res.* Vol. 121, no. 1 (2007), s. 75–84.
Impact Factor: 2.058
33. Janda, J.; Sedláček, P.; Mejstříková, E.; Zdráhalová, K.; Hrušák, O.; Kalina, T.; **Siegllová, Z.; Žížková, H.;** Formánková, R.; Keslová, P.; Hubáček, P.; Šedivá, A.; Bartůňková, J.; Dlásk, K.; Starý, J.
Unrelated partially matched lymphocyte infusions in a patient with complete DiGeorge/CHARGE syndrome. *Pediatr.Transplant.* Vol. 11, no. 4 (2007), s. 441–447.
Impact Factor: 2.004
34. Sedláček, P.; Formánková, R.; Mejstříková, E.; Keslová, P.; Hubáček, P.; **Dobrovolná, M.; Vraná, M.;** Kupková, L.; Pittrová, H.; Starý, J.
Allogeneic stem cell transplantation in children with leukemia using human leukocyte antigen-mismatched unrelated donors. *Pediatr.Transplant.* Vol. 12, no. 1 (2007), s. 24–31.
Impact Factor: 2.004
35. **Tachezy, R.;** Jirásek, T.; **Saláková, M.;** **Ludvíková, V.;** Kubecová, M.; Horák, L.; Mandys, V.; **Hamšíková, E.**
Human papillomavirus infection and tumours of the anal canal: correlation of histology, PCR detection in paraffin sections and serology. *APMIS.* Vol. 115, no. 3 (2007), s. 195–203.
Impact Factor: 1.875

36. **Kotlín, R.; Chytilová, M.; Suttnar, J.; Salaj, P.; Riedel, T.; Šantrůček, J.; Klener, P.; Dyr, J. E.**
A novel fibrinogen variant – Praha I: hypofibrinogenemia associated with gamma Gly351Ser substitution. *Eur.J.Haematol.* Vol. 78, no. 5 (2007), s. 410–416.
Impact Factor: 1.863
37. **Kramář, F.; Zemanová, Z.; Michalová, K.; Babická, L.; Ransdorfová, Š.; Hrabal, P.; Kozler, P.**
Cytogenetic analyses in 81 patients with brain gliomas: correlation with clinical outcome and morphological data. *J.Neuro-Oncol.* Vol. 84, no. 2 (2007), s. 201–211.
Impact Factor: 1.848
38. **Ullmannová, V.; Popescu, N.**
Inhibition of cell proliferation, induction of apoptosis, reactivation of DLC-1, and modulation of other gene expression by dietary flavone in breast cancer cell lines. *Cancer Detect.Prev.* Vol. 31, no. 2 (2007), s. 110–118.
Impact Factor: 1.622
39. **Marková, J.; Průková, D.; Volková, Z.; Schwarz, J.**
A new allelic discrimination assay using locked nucleic acid-modified nucleotides (LNA) probes for detection of JAK2 V617F mutation. *Leuk. Lymphoma.* Vol. 48, no. 3 (2007), s. 636–639.
Impact Factor: 1.559
40. **Merkerová, M.; Bruchová, H.; Kráčmarová, A.; Klamová, H.; Brdička, R.**
Bmi-1 over-expression plays a secondary role in chronic myeloid leukemia transformation. *Leuk. Lymphoma.* Vol. 48, no. 4 (2007), s. 793–801.
Impact Factor: 1.559
41. **Březinová, J.; Zemanová, Z.; Ransdorfová, Š.; Pavlišťová, L.; Babická, L.; Houšková, L.; Melicherčíková, J.; Šišková, M.; Čermák, J.; Michalová, K.**
Structural aberrations of chromosome 7 revealed by combination of molecular cytogenetic techniques in patients with myeloid malignancies. *Cancer Genet.Cytogen.* Vol. 173, no. 1 (2007), s. 10–16.
Impact Factor: 1.544
42. **Melicherčíková, J.; Březinová, J.; Zemanová, Z.; Čermák, J.; Michalová, K.**
Molecular cytogenetic analysis of complex karyotypes with derivative chromosome der(1)t(1;5) found in two patients with myeloid leukemia. *Cancer Genet.Cytogen.* Vol. 176, no. 2 (2007), s. 150–155.
Impact Factor: 1.544
43. **Lacina, L.; Dvořánková, B.; Smetana, K. jr.; Chovanec, M.; Plzák, J.; Tachezy, R.; Kideryová, L.; Čada, Z.; Bouček, J.; Kodet, R.; André, S.; Gabius, H. J.**
Marker profiling of normal keratinocytes identifies the stroma from squamous cell carcinoma of the oral cavity as a modulatory microenvironment in co-culture. *Int. J. Radiat. Biol.* Vol. 83, no. 11–12 (2007), s. 837–848.
Impact Factor: 1.312
44. **Doubek, M.; Mužík, J.; Sztokowski, T.; Koza, V.; Cetkovský, P.; Kozák, T.; Žák, P.; Voglová, J.; Štruncová, S.; Dušek, L.; Indrák, K.**
Is FLT3 internal tandem duplication significant indicator for allogeneic transplantation in acute myeloid leukemia?: an analysis of patients from the Czech Acute Leukemia Clinical Register (ALERT). *Neoplasma.* Vol. 54, no. 1 (2007), s. 89–95.
Impact Factor: 1.247
45. **Elknerová, K.; Lacinová, Z.; Souček, J.; Marinov, I.; Stöckbauer, P.**
Growth inhibitory effect of the antibody to hematopoietic stem cell antigen CD34 in leukemic cell lines. *Neoplasma.* Vol. 54, no. 4 (2007), s. 311–320.
Impact Factor: 1.247
46. **Faber, E.; Koza, V.; Vítek, A.; Mayer, J.; Sedláček, P.; Žák, P.; Zapletalová, J.; Benešová, K.; Krejčová, H.; Steinerová, K.; Marešová, I.; Cetkovský, P.**
Reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation in patients with chronic myeloid leukemia is associated with better overall survival but inferior disease-free survival when compared with myeloablative conditioning: a retrospective study of the Czech National Hematopoietic Stem Cell Transplantation Registry. *Neoplasma.* Vol. 54, no. 5 (2007), s. 443–446.
Impact Factor: 1.247
47. **Houšková, L.; Zemanová, Z.; Babjuk, M.; Melicherčíková, J.; Pešl, M.; Michalová, K.**
Molecular cytogenetic characterization and diagnostics of bladder cancer. *Neoplasma.* Vol. 54, no. 6 (2007), s. 511–516.
Impact Factor: 1.247
48. **Merkerová, M.; Bruchová, H.; Brdička, R.**
JNK2 and p38 MAPK over-expressions do not represent key events in chronic myeloid leukemia transformation. *Neoplasma.* Vol. 54, no. 6 (2007), s. 503–510.
Impact Factor: 1.247
49. **Němečková, Š.; Šmahel, M.; Hainz, P.; Macková, J.; Žůrková, K.; Gabriel, P.; Indrová, M.; Kutinová, L.**
Combination of intratumoral injections of vaccinia virus MVA expressing GM-CSF and immunization with DNA vaccine prolongs the survival of mice bearing HPV16 induced tumors with downregulated expression of MHC class I molecules. *Neoplasma.* Vol. 54, no. 4 (2007), s. 326–333.
Impact Factor: 1.247
50. **Smetana, K.; Pilcová, H.; Pluskalová, M.; Hrkal, Z.**
A karyometric study on ageing and butyrate or imatinib treated human leukemic myeloblasts represented by K562 cells originated from chronic myeloid leukaemia. *Neoplasma.* Vol. 54, no. 5 (2007), s. 359–364.
Impact Factor: 1.247
51. **Trnková, Z.; Bedrlíková, R.; Marková, J.; Michalová, K.; Stöckbauer, P.; Schwarz, J.**
Semi-quantitative RT-PCR evaluation of the MDR1 gene expression in patients with acute myeloid leukemia. *Neoplasma.* Vol. 54, no. 5 (2007), s. 383–390.
Impact Factor: 1.247
52. **Navrátil, O.; Fischer, L.; Čmejlová, J.; Linhart, M.; Vacek, J.**
Decreased amount of reducing sugars in transgenic potato tubers and its influence on yield characteristics. *Biol.Plant.* Vol. 51, no. 1 (2007), s. 56–60.
Impact Factor: 1.198
53. **Smetana, K.; Kuželová, K.; Zápotocký, M.; Starková, J.; Hrkal, Z.; Trka, J.**
Mean diameter of nucleolar bodies in cultured human leukemic myeloblasts is mainly related to the S and G2 phase of the cell cycle. *Eur.J.Histochem.* Vol. 51, no. 4 (2007), s. 269–274.
Impact Factor: 1.191
54. **Jelínek, J.; Issa, J.; Čmejla, R.; Čmejlová, J.; Pospíšilová, D.**
RPS19 and JAK2 genes are not silenced by DNA methylation in Diamond Blackfan anemia. *J.Pediatr.Hematol.Oncol.* Vol. 29 no. 3 (2007), s. 207–208.
Impact Factor: 1.170
55. **Smetana, K.; Zápotocký, M.; Starková, J.; Trka, J.**
Effect of histone deacetylase inhibitors on the cell nucleus and nucleolus of leukemic myeloblasts in vitro: a cytochemical study. *Acta Histochem.* Vol. 109, no. 5 (2007), s. 413–419.
Impact Factor: 1.167

56. **Gašová, Z.**; Špířsek, R.; **Doležalová, L.**; **Marinov, I.**; **Vítek, A.**
Extracorporeal photochemotherapy (ECP) in treatment of patients with c-GVHD and CTCL.
Transfus.Apher.Sci. Vol. 36, no. 2 (2007), s. 149–158.
Impact Factor: 1.090
57. Vráblík, M.; Štulc, T.; Kasalová, Z.; **Marinov, I.**; Malík, J.; Šimek, J.; Svobodová, H.; Žídková, K.; Češka, R.
Folic acid does not improve surrogate markers of early atherosclerosis in atorvastatin-treated patients.
Nutr.Res. Vol. 27, no. 3 (2007), s. 181–185.
Impact Factor: 0.728
58. **Merkerová, M.**; **Klamová, H.**; **Brdička, R.**; **Bruchová, H.**
Targeting of gene expression by siRNA in CML primary cells.
Mol.Biol.Rep. Vol. 34, no. 1 (2007), s. 27–33.
Impact Factor: 0.712
59. **Fuchs, O.**
Growth-inhibiting activity of transcription factor C/EBPalpha, its role in haematopoiesis and its tumour suppressor or oncogenic properties in leukaemias.
Folia Biol. (Prague). Roč. 53, č. 3 (2007), s. 97–108.
Impact Factor: 0.387
60. Banzetová, H.; Bystřická, D.; Černá, O.; **Písačka, M.**; Poole, J.; Svobodová, J.; Trubač, P.
První nález fenotypu Gy(a-) v České republice od jeho objevu v r. 1967: možné příbuzenství s původními nositeli tohoto fenotypu v USA v letech 1967–1968.
Transfuz.Hemat.dnes. Roč. 13, č. 2 (2007), s. 88–93.
Impact Factor: 0.000
61. Bartáková, H.; **Cetkovský, P.**; Drgoňa, L.; Haber, J.; Hamal, P.; Kocmanová, I.; **Kouba, M.**; Koukalová, D.; Lengerová, M.; Mallátová, N.; Mayer, J.; Mencl, K.; Ráčil, Z.; Tesařová, M.
Invazivní aspergilóza: současné možnosti diagnostiky.
Vnitř.Lék. Roč. 53, č. 5 (2007), s. S1–S26.
Impact Factor: 0.000
62. Binder, T.; **Salaj, P.**; Zima, T.
Intrahepatická cholestáza: doporučené postupy léčby, vedení těhotenství a porodu.
Čes.Gynek. Roč. 72, č. 2 (2007), s. 94–98.
Impact Factor: 0.000
63. Bláhová, L.; Machovcová, A.; **Campr, V.**; Pock, L.
Pemphigus erythematosus.
Dermatol.Praxi. Roč. 1, č. 2 (2007), s. 74–76.
Impact Factor: 0.000
64. **Brdička, R.**; Černý, V.
O genetické vzdálenosti.
Čas.Lék.čes. Roč. 146, č. 12 (2007), s. 955–956.
Impact Factor: 0.000
65. **Bruchová, H.**; Prchal, J. T.
MicroRNAs: small molecules with a pleiotropic regulatory function.
Hematologist. Vol. 4, no. 5 (2007), s. 1.
Impact Factor: 0.000
66. **Cetkovský, P.**
Horečka neznámého původu u granulocytopenických nemocných (tzv. febrilní neutropenie).
Klin.Farmakol.Farm. Roč. 21, č. 2 (2007), s. 67–73.
Impact Factor: 0.000
67. **Cetkovský, P.**
Invazivní houbové infekce u nemocných po transplantaci kmenových buněk krvetvorby: vývoj v diagnostice, prevenci a léčbě v posledním desetiletí: editorial.
Vnitř.Lék. Roč. 53, č. 9 (2007), s. 931–933.
Impact Factor: 0.000
68. **Čermák, J.**
Myelodysplastický syndrom, MKN klasifikace a Národní onkologický registr České republiky.
Klin.Onkol. Roč. 20, č. S2007 (2007), s. 152–155.
Impact Factor: 0.000
69. **Fuchs, O.**
Nukleofosmin s aktivitou stimulující proliferaci nebo naopak potlačující růst nádoru.
Klin.Onkol. Roč. 20, č. 6 (2007), s. 390–398.
Impact Factor: 0.000
70. **Fuchs, O.**
Úloha genů kódujících rodinu transkripčních faktorů Runx při vzniku nádorů.
Klin.Onkol. Roč. 20, č. 1 (2007), s. 4–12.
Impact Factor: 0.000
71. **Hamšířková, E.**; **Tachezy, R.**
Infekce HPV: epidemiologické a klinické souvislosti.
Farmakoterapie. Roč. 3, č. S1 (2007), s. 4–6.
Impact Factor: 0.000
72. **Hamšířková, E.**
Papilomaviry a jejich role v patogenezi karcinomu děložního hrdla.
Remedia. Vol. 17, č. 5 (2007), s. 470–475.
Impact Factor: 0.000
73. Indrák, K.; Papajík, T.; Faber, E.; Hájek, R.; **Čermák, J.**; Raida, L.; Hubáček, P.; Sztokowski, T.; Mužík, J.; Dušek, L.
Návrh populační registrace hematologických diagnóz vycházející z WHO klasifikace nádorových chorob z roku 1999, z hodnocení základních
- léčebných přístupů a z požadavků Národního onkologického registru ČR.
Klin.Onkol. Roč. 20, č. S2007 (2007), s. 156–160.
Impact Factor: 0.000
74. **Klener, P.**
Aktuální informace o dasatinibu.
Med.Tribune. Roč. 3, č. 20 (2007), s. A6.
Impact Factor: 0.000
75. **Klener, P.**
Maligní lymfomy: od historie k současnosti.
Farmakoterapie. Roč. 3, č. S2 (2007), s. 3–5.
Impact Factor: 0.000
76. Klozar, J.; Zábrodský, M.; Kodet, R.; **Saláková, M.**; **Šmahelová, J.**; **Ludvíková, V.**; **Hamšířková, E.**; **Tachezy, R.**
Humánní papilomaviry v etiologii karcinomu ústní dutiny a orofaryngu.
Otorinolaryng. a Foniatic.(Prague). Roč. 56, č. 2 (2007), s. 73–81.
Impact Factor: 0.000
77. **Koubek, K.**
Genealogie a genetika: 7. část: rodokmen vizitka člověka.
Geneal.her.listy. Roč. XXVII, č. 3 (2007), s. 39–49.
Impact Factor: 0.000
78. **Koubek, K.**
Genealogie a genetika: 5. část: dvojčata v rodokmenech.
Geneal.her.listy. Roč. XXVII, č. 1 (2007), s. 45–59.
Impact Factor: 0.000
79. **Koubek, K.**
Genealogie a genetika: 6. část: suché větve v rodokmenech.
Geneal.her.listy. Roč. XXVII, č. 2 (2007), s. 36–57.
Impact Factor: 0.000
80. **Koubek, K.**
Genealogie a genetika: 8. část: postavení rodiny v rodokmenech.
Geneal.her.listy. Roč. XXVII, č. 4 (2007), s. 52–77.
Impact Factor: 0.000
81. **Machová, K.**
Ohlédnutí za 12. ročníkem kongresu Evropské hematologické asociace: Vídeň, 7. – 10. června 2007.
Čas.Lék.čes. Roč. 146, č. 9 (2007), s. 723–724.
Impact Factor: 0.000

82. Mayer, J.; **Schwarz, J.**; Doubek, M.; Brychtová, Y.; Břejcha, M.; Pospíšilová, Š.; Trbušek, M.; Kuhrová, V.

Co nám v každodenní praxi skutečně říkají tzv. moderní prognostické faktory u chronické lymfatické leukemie? Transfuz.Hemat.dnes. Roč. 13, č. 3 (2007), s. 106–116.
Impact Factor: 0.000

83. Mayer, J.; **Klamová, H.**; Žáčková, D.; Doubek, M.; **Cetkovský, P.**; Krejčí, M.; Dvořáková, D.

Rezistence na imatinib a možnosti využití vyššího dávkování léku u pacientů s chronickou myeloidní leukemií. Transfuz.Hemat.dnes. Roč. 13, č. 3 (2007), s. 133–141.
Impact Factor: 0.000

84. Mayer, J.; **Cetkovský, P.**; Krejčí, M. Steroid-rezistentní akutní reakce štěpu proti hostiteli (GVHD).

Transfuz.Hemat.dnes. Roč. 13, č. 4 (2007), s. 192–199.
Impact Factor: 0.000

85. Penka, M.; **Schwarz, J.**; Pavlík, T.; Pytlík, R.; Doubek, M.; Dulíček, P.; Pospíšilová, D.; Kissová, J.; Hluší, A.; Schützová, M.; Černá, O.; Brychtová, Y.; Sztokowski, T.; **Volková, Z.**; Seghetová, J.; Vozobulová, V.; Hadačová, I.; Hochová, I.; Voglová, J.; Lhotanová, T.; Bubeník, B.; Zapletal, O.; Vránová, M.; Mičaníková, M.; Dušek, L.

Esenciální trombocytémie a další myeloproliferace s trombocytémií v údajích registru pacientů léčených Thromboreductinem® do konce roku 2006. Vnitř.Lék. Roč. 53, č. 6 (2007), s. 663–661.
Impact Factor: 0.000

86. Sedláček, P.; Formánková, R.; Keslová, P.; Mejstříková, E.; **Kobylka, P.**; **Hrubá, A.**; **Fales, I.**; **Rahmatová, Š.**; **Sieglová, Z.**; Hubáček, P.; Vávra, V.; Šrámková, L.; Komrská, V.; Trka, J.; Starý, J. Program transplantací kmenových buněk krvetvorby u dětí na Klinice dětské hematologie a onkologie FN Motol: od fetálních jater k pupečníkové krvi. Čes.-slov.Pediat. Roč. 62, č. 9 (2007), s. 510–518.
Impact Factor: 0.000

87. **Smetana, K.**; **Otevřelová, P.**; **Kalousek, I.** Heterochromatin density in the course of cell „dedifferentiation“ represented by blastic transformation of human mature T lymphocytes. J.Appl.Biomed. Roč. 5, č. 4 (2007), s. 189–193.
Impact Factor: 0.000

88. **Tachezy, R.**; Rob, L. Cervical cancer screening in the Czech Republic. Coll.Antropol. Vol. 31, no. S2 (2007), s. 27–29.
Impact Factor: 0.000

89. **Tachezy, R.**; **Šmahelová, J.** Quality assurance of human papillomavirus testing. Coll.Antropol. Vol. 31, no. S2 (2007), s. 61–65.
Impact Factor: 0.000

90. **Tachezy, R.**; Rob, L. Skríniink pro prevenci karcinomu děložního hrdla v České republice. Čas.Lék.čes. Roč. 146, č. 12 (2007), s. 939–944.
Impact Factor: 0.000

91. Trněný, M.; **Klener, P.** Deset let od úspěšného zavedení prvé monoklonální protilátky (rituximab) do léčby lymfomů. Čas.Lék.čes. Roč. 146, č. 7 (2007), s. 578–585.
Impact Factor: 0.000

92. Trněný, M.; Vášová, I.; Pytlík, R.; Belada, D.; Jankovská, M.; Kubáčková, E. K.; Šálková, J.; Kolešková, E.; Hofmanová, Ž.; Hrabětová, S.; Kajaba, V.; Sýkorová, A.; Pirmos, J.; Příbylová, J.; Švecová, J.; Číberová, J.; Bolomská, I.; Skácelíková, E.; Břejcha, M.; Adamová, D.; Fraňková, H.; Barsová, L.; **Benešová, K.**; Šenigl, V.; **Campr, V.**; Boudová, L.; Stříteský, J.; Petrová, M.; Krejčová, H.; Procházka, B.; **Klener, P.** Distribuce podtypů non-hodgkinského lymfomu v České republice a jejich přežití. Klin.Onkol. Roč. 20, č. 5 (2007), s. 340–348.
Impact Factor: 0.000

93. **Válková, V.**; **Benešová, K.**; **Vítek, A.**; **Schwarz, J.**; **Marková, M.**; **Pohlreich, D.**; **Sieglová, Z.**; **Cetkovský, P.** Alogenní transplantace krvetvorných buněk po přípravném režimu redukované intenzity v léčbě lymfoproliferací (výsledky ÚHKT 1999–2005). Transfuz.Hemat.dnes. Roč. 13, č. 2 (2007), s. 67–72.
Impact Factor: 0.000

94. **Vonka, V.**; **Hamšíková, E.** Usnesení Pracovní skupiny pro očkování proti lidským papillomavirům ze dne 12. 12. 2006. Epidemiol.Mikrobiol.Imunol. Vol. 56, č. 2 (2007), s. 94–98.
Impact Factor: 0.000

95. **Vonka, V.**; **Hamšíková, E.** Vaccines against human papillomaviruses: a major breakthrough in cancer prevention. Cent.Eur.J. Public Health. Vol. 15, no. 4 (2007), s. 131–139.
Impact Factor: 0.000

96. **Vonka, V.**; **Hamšíková, E.** Vakcína proti lidským papillomavirům: co jí předcházelo, jaká je a co nás čeká v budoucnosti. Vakcinologie. Roč. [1], č. 1 (2007), s. 6–7.
Impact Factor: 0.000

Monografie

1. **Kačírková, P.**; **Campr, V.**; Karban, J.; **Mikulenková, D.** Hematoonkologický atlas krve a kostní dřene. Praha: Grada, 2007. XIV, 285 s. ISBN 978–80–247–1853–8.

Kapitoly v monografiích

1. **Klener, P.**; Malbohan, I. M.; Zima, T. Nádorové markery. In Zima, T. (ed.). Laboratorní diagnostika. Praha: Galén-Karolinum, 2007, s. 379–390. ISBN 978–80–7262–372–3.

2. **Michalová, K.** Cytogenetika. In Zima, T. (ed.). Laboratorní diagnostika. Praha: Galén-Karolinum, 2007, s. 701–717. ISBN 978–80–7262–372–3.

3. **Provazníková, D.**; **Pešlová, G.**; **Marinov, I.**; **Babušiak, M.**; **Vyoral, D.**; **Fuchs, O.** The increased expression of SnoN and undetectable levels of important cell cycle regulators, proteins p21Waf1/Cip1 and p27Kip1 as probable causes of the resistance of ML-2 cells proliferation to transforming growth factor-βETA1. In Yanson, B. R. (ed.). New research on signal transduction. New York: Nova Science, 2007, s. 189–209. ISBN 1–60021–379–0.

Původní práce ve sbornících

1. **Klamová, H.** Nové možnosti léčby pro pacienty s CML rezistentní na imatinib: kazuistiky pacientů léčených dasatinibem. In Nové možnosti léčby pro pacienty s CML rezistentní na imatinib: symposium. Olomouc: Bristol-Myers Squibb, 2007, s. 16–23.

2. **Klamová, H.** Problematika těhotenství při léčbě CML. In Satelitní symposium společnosti Novartis: XXI. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí. Olomouc: Novartis, 2007, s. 11–18.

3. **Kotlín, R.; Chytilová, M.; Suttnar, J.; Sobotková, A.; Reicheltová, Z.; Salaj, P.; Dyr, J. E.**

Dysfibrinogenemie gama 363 Tyr na Asn: nový případ trombofilní mutace. In Malý, J.; Pecka, M. (ed.). Trombóza a hemostáza 2007.

Hradec Králové: HK Credit, 2007, s. 116–117. ISBN 9788086780023.

4. **Víchová, L.; Suttnar, J.; Dyr, J. E.**

Blood platelets aggregation and adhesion in the presence of low molecular weight thiols. In Malý, J.; Pecka, M. (ed.). Trombóza a hemostáza 2007.

Hradec Králové: HK Credit, 2007, s. 140–141. ISBN 9788086780023.

Abstrakta z časopisů, sborníků, posterů

1. **Babiarová, K.; Mocová, K.;**

Kutinová, L.; Hainz, P.; Kryštofová, J.; Gabriel, P.; Němečková, Š.

Effect of viral 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase on immunogenicity of MVA virus. In 3rd European congress of virology: programme and abstracts. Nürnberg: European Virology, 2007, s. 184.

2. **Babiarová, K.; Mocová, K.;**

Kutinová, L.; Hainz, P.; Kryštofová, J.; Gabriel, P.; Němečková, Š.

Effect of viral 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase on immunogenicity of MVA virus. Bull. ČSSM. Roč. XXXVIII, č. A (2007), s. 261. Poster: 24. kongres Československé společnosti mikrobiologické. Liberec, 2. 10.–5. 10. 2007.

3. Babická, L.; Zemanová, Z.; **Březinová, J.;**

Ransdorfová, Š.; Pavlišťová, L.; Šišková, M.; Maaloufová, J.; Čermák, J.; Michalová, K.

Complex chromosomal rearrangements in adult patients with AML are independent prognostic factor.

Haematologica/Hematol.J. Vol. 92, no. S1 (2007), s. 360.

4. Babická, L.; Zemanová, Z.; **Březinová, J.;**

Ransdorfová, Š.; Pavlišťová, L.; Šišková, M.; Maaloufová, J.; Čermák, J.; Michalová, K.

Molecular cytogenetic study of complex chromosomal rearrangements in adult patients with acute myeloid leukemia (AML). Chromosome Res. Vol. 15, no. 1 (2007), s. 173–174.

5. Babická, L.; Zemanová, Z.; Malinová, E.;

Berková, A.; Tajtlová, J.; **Michalová, K.**

Molekulárně cytogenetická analýza leukemických buněk u dětských T-ALL. In Celostátní sjezd Společnosti lékařské genetiky ČLS JEP a 40. výroční cytogenetická konference [CD/ROM].

Praha: Biologická společnost ČAV, 2007, s. 17.

6. Babická, L.; Zemanová, Z.; Malinová, E.;

Berková, A.; Tajtlová, J.; Zuna, J.;

Mejstříková, E.; Starý, J.; **Michalová, K.**

Molekulární cytogenetika v diagnostice dětských T-ALL. In XVII. konference dětských hematologů a onkologů České a Slovenské republiky s mezinárodní účastí.

Špindlerův Mlýn: Nucleus HK, 2007, s. 37.

7. **Barešová, P.; Čermák, J.;** Cuchalová, L.;

Žižková, H.; Neuwirtová, R.; **Skalová, M.;**

Michalová, K.; **Siegllová, Z.**

An increase of aberrant p15INK4b gene methylation in myelodysplastic syndromes correlates with the number of bone marrow blasts and with the progression of the disease.

Leukemia Res. Vol. 31, no. S1 (2007), s. S73–S74.

8. **Benešová, K.;** Trnková, M.; Mikulášová, P.;

Marešová, I.; Doskočilová, K.;

Karlachová, I.; Hrabětová, S.; Vrzalová, A.;

Kořístková, V.; Nepomucká, J.

Report on the activities of the Czech National SCT Registry.

Bone Marrow Transpl. Vol. 39, no. S1 (2007), s. S230.

9. Berková, A.; Pavlišťová, L.; Babická, L.;

Houšková, L.; Tajtlová, J.; Cmunt, E.;

Karban, J.; Trněný, M.; **Březinová, J.;**

Schwarz, J.; Zemanová, Z.; **Michalová, K.**

Studie chromosomových aberací u B-CLL metodou I-FISH. In Celostátní sjezd Společnosti lékařské genetiky ČLS JEP a 40. výroční cytogenetická konference [CD/ROM].

Praha: Biologická společnost ČAV, 2007, s. 20.

10. Berková, A.; Pavlišťová, L.; Babická, L.;

Houšková, L.; Tajtlová, J.; Cmunt, E.;

Karban, J.; Trněný, M.; **Březinová, J.;**

Zemanová, Z.; **Michalová, K.**

Studie strukturálních aberací IgH genu metodou I-FISH. In XXI. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt.

Olomouc: Rubico, 2007, s. 41. ISBN 978–80–7346–078–5.

11. **Bolcková, H.;** **Kovářová, P.;**

Kořínková, P.; **Matějková, E.**

Selecting of the most optimal method for the detection of HLA class I antibodies.

Vox Sang. Vol. 93, no. S1 (2007), s. 201.

12. Bosch, F. X.; **Vonka, V.;** et al.

HPV contribution and genotype distribution in invasive cancer of the vulva and the vagina in 14 countries. In 24th international papillomavirus conference and clinical workshop: abstract book.

Peking: IPS, 2007, s. 9.

13. **Bruchová, H.;** **Merkerová, M.;**

Otáhalová, E.; Prchal, J. T.

Differential expression of miRNAs in polycythemia vera peripheral blood cells. Blood. Vol. 110, no. 11Pt1 (2007), s. 84a.

14. **Bruchová, H.;** Yoon, D.; Agarwal, A.;

Otáhalová, E.; Kim, H.; Prchal, J. T.

Erythropoiesis in polycythemia vera is hyper-proliferative and has accelerated differentiation during in vitro erythroid expansion and is associated with higher expressions of cMYB and EPOR at early erythroid progenitors.

Blood. Vol. 110, no. 11Pt1 (2007), s. 463a.

15. **Březinová, J.;** Zemanová, Z.;

Babická, L.; **Melicherčíková, J.;**

Čermák, J.; Šišková, M.; **Michalová, K.**

Complex chromosomal aberrations in myelodysplastic syndrome. In 3rd ELN Workshop Genetics of MDS.

Wien: European Leukemia Net, 2007, s. 7.

16. **Březinová, J.;** Zemanová, Z.;

Babická, L.; **Melicherčíková, J.;**

Houšková, L.; Tajtlová, J.; **Čermák, J.;**

Šišková, M.; **Michalová, K.**

Chromosome 3 aberrations in myeloid malignancies revealed by molecular cytogenetic techniques and their prognostic significance.

Haematologica/Hematol.J. Vol. 92, no. S1 (2007), s. 47.

17. **Březinová, J.;** Zemanová, Z.;

Babická, L.; **Izáková, S.;** **Čermák, J.;**

Šišková, M.; **Michalová, K.**

Komplexní přestavby chromosomů u myelodysplastického syndromu. In Celostátní sjezd Společnosti lékařské genetiky ČLS JEP a 40. výroční cytogenetická konference [CD/ROM].

Praha: Biologická společnost ČAV, 2007, s. 18.

18. **Březinová, J.;** Zemanová, Z.;

Babická, L.; **Melicherčíková, J.;**

Houšková, L.; Tajtlová, J.; **Čermák, J.;**

Šišková, M.; **Michalová, K.**

Molecular cytogenetic mapping of the chromosome 3 rearrangements in patients with hematological malignancies.

Chromosome Res. Vol. 15, no. 1 (2007), s. 174.

19. **Březinová, J.;** Zemanová, Z.;

Babická, L.; **Melicherčíková, J.;**

Houšková, L.; Tajtlová, J.; **Čermák, J.;**

Šišková, M.; **Michalová, K.**

Význam strukturálních přestaveb chromosomu 3 u nemocných s myeloidními malignitami. In XXI. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt.

Olomouc: Rubico, 2007, s. 21–22.

ISBN 978–80–7346–078–5.

20. **Campr, V.**
Patologie folikulárního lymfomu. In XIV. jihočeské onkologické dny: diagnostika a léčba maligních lymfomů: sborník přednášek. Český Krumlov: Nemocnice České Budějovice, 2007, s. 44–46. ISBN 978–80–254–0231–3.
21. **Campr, V.**; Kalinová, M.; Axmannová, E.; Gattnarová, Z.; Starostka, D. T-cell lymphoma with strong CD20 expression acquired in a relaps: a case report. *Virchows Arch.* Vol. 451, no. 2 (2007), s. 358.
22. Cilloni, D.; Renneville, A.; Hermitte, F.; Hills, R.; Daly, S.; Jovanovic, J.; Gottardi, E.; Fava, M.; Schnittger, S.; Izzo, B.; Nomdedeu, J.; van der Heijden, A.; Van der Velden, V.; Rohon, P.; Ommen, H.; **Polák, J.**; Jansen, J.; Preudhomme, C.; Saglio, G.; Grimwade, D. Real-time quantitative PCR (RQ-PCR) detection of minimal residual disease (MRD) by optimized WT1 assay to enhance risk stratification in acute myeloid leukemia (AML): a European LeukemiaNet study. *Blood.* Vol. 110, no. 11Pt1 (2007), s. 167a.
23. **Čermák, J.**; **Fuchs, O.**; **Provazníková, D.**; **Michalová, K.**; **Mikulenková, D.**; **Březinová, J.**; **Klener, P.** A lack of correlation between EVI1 expression, MDS subtype and karyotype abnormalities suggests multiple pathways involved in EVI1 impact on hematopoietic cells in MDS patients. *Blood.* Vol. 110, no. 11Pt1 (2007), s. 720a.
24. **Čermák, J.**; **Kačírková, P.**; **Mikulenková, D.**; **Michalová, K.** A prognostic impact of transfusion dependency on survival of patients with early myelodysplastic syndrome. *Blood Rev.* Vol. 21, no. S1 (2007), s. S78.
25. **Čermák, J.**; **Vítek, A.**; **Marková, M.**; **Cetkovský, P.**; **Klener, P.** Combination chemotherapy in MDS: a limited impact on survival as a single therapy a beneficial effect on outcome of subsequent transplantation. *Haematologica/Hematol.J.* Vol. 92, no. S1 (2007), s. 359.
26. **Čermák, J.**; **Kačírková, P.**; **Mikulenková, D.**; **Michalová, K.** The number of red blood cell transfusions is a significant but not an independent factor affecting in early MDS patients. *Leukemia Res.* Vol. 31, no. S1 (2007), s. S96.
27. **Čermák, J.**; **Vítek, A.**; **Cetkovský, P.**; **Marková, M.**; **Klener, P.** Význam chemoterapie v léčbě myelodysplastického syndromu. In XXI. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2007, s. 20–21. ISBN 978–80–7346–078–5.
28. De Witte, T.; Brand, R.; Van Biezen, A.; Muftić, G.; Ruutu, T.; Finke, J.; Von dem Borne, P.; **Vítek, A.**; Delforge, M.; Alessandrino, P.; Harlahakis, N.; Russell, N.; Carreras, E.; Verdonck, L.; Niederwieser, D. Allogeneic stem cell transplantation for patients with refractory anaemia: delayed SCT (>12months) results in worse outcome. *Bone Marrow Transpl.* Vol. 39, no. S1 (2007), s. S10.
29. **Dobrovolná, M.**; Jirásková, K.; Šonka, K.; Vávrová, J.; **Vraná, M.** HLA association with narcolepsy in Czech patients. *Tissue Antigens.* Vol. 69, no. 5 (2007), s. 453.
30. **Dobrovolná, M.**; **Vraná, M.** Naše zkušenosti s akreditačními řízeními v Národní referenční laboratoři pro DNA diagnostiku Ústavu hematologie a krevní transfuze, Praha, Česká republika. In VIII. slovensko-české dni laboratornej hematológie a transfuziologie: zborník abstraktov. Dunajská Streda: Slovenská lekárska spoločnosť, 2007, s. 3. ISBN 978–80–89305–03–2.
31. Doubek, M.; Cmunt, E.; **Schwarz, J.**; Břejcha, M.; **Michalová, K.**; Heidekerová, M.; **Marinov, I.**; Karban, J.; Trbušek, M.; Brychtová, Y.; Šálková, J.; **Březinová, J.**; Klabusay, M.; Pospíšilová, Š.; Pavlišťová, L.; Trněný, M.; Mayer, J. Co nám dnes v každodenní hematologické praxi říkají nové prognostické znaky u chronické lymfatické leukémie? In XXI. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2007, s. 40. ISBN 978–80–7346–078–5.
32. Doubek, M.; Cmunt, E.; **Schwarz, J.**; Břejcha, M.; Heidekerová, M.; Trbušek, M.; Brychtová, Y.; Klabusay, M.; Pospíšilová, Š.; Mayer, J. What can we currently learn from new prognostic markers of chronic lymphocytic leukemia (CLL) in the everyday haematological practice? *Haematologica/Hematol.J.* Vol. 92, no. S1 (2007), s. 40–41.
33. Doubek, M.; Cmunt, E.; **Schwarz, J.**; Břejcha, M.; Brychtová, Y.; Trbušek, M.; **Marinov, I.**; **Michalová, K.**; Pospíšilová, Š.; Trněný, M.; Mayer, J. What can we currently learn from new prognostic markers of chronic lymphocytic leukemia (CLL) in the everyday haematological practice? *Leuk. Lymphoma.* Vol. 48, no. S1 (2007), s. S44.
34. Dvořánková, B.; Smetana, K. jr.; Lacina, L.; **Sobotková, E.**; **Vonka, V.** Different phenotype of keratinocytes from hair-follicle and interfollicular epidermis. In 28th meeting of European cell proliferation society: abstract book. Warsaw: b.n., 2007, s. 48.
35. **Dyr, J. E.**; **Kotlín, R.**; **Riedel, T.**; **Salaj, P.**; **Suttar, J.**; **Klener, P.** Abnormal fibrin formation secondary to multiple myeloma. *Thromb.Res.* Vol. 120, no. S2 (2007), s. S166.
36. Flegel, W.; Von Zabern, I.; Doescher, A.; Wagner, F.; **Vytisková, J.**; **Písačka, M.** DCS-1, DCS-2 and DFV share amino acid substitutions at the RhD protein vestibule. *Transfusion.* Vol. 47, no. 3S (2007), s. 11A.
37. **Fuchs, O.**; **Provazníková, D.**; **Kočová, M.**; **Kostečka, A.**; Neuwirtová, R.; **Kobylka, P.**; **Čermák, J.**; **Březinová, J.**; **Schwarz, J.**; **Salaj, P.**; **Benešová, K.** Acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndrome, multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma carrying mutated CCAAT/enhancer-binding protein alpha. *Leukemia Res.* Vol. 31, no. S2 (2007), s. S65.
38. **Fuchs, O.**; **Provazníková, D.**; **Kočová, M.**; **Benešová, K.** Mutace transkripčního faktoru C/EBPalfa na C-konci a její možná úloha v patogenezi hematologických malignit. In XXI. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí. Olomouc: Rubico, 2007, s. 84. ISBN 978–80–7346–078–5.
39. **Gašová, Z.** Neočekávané situace v průběhu dárcovských a terapeutických hemaferéz. In IXX. celostátní pracovní konference laborantů a sester: Špindlhorky 2007: sborník přednášek: abstrakta. Praha: Vesmír, 2007, s. 16–17. ISBN 80–85977–62–1.
40. **Gašová, Z.**; **Lerlová, A.**; **Bhuiyan-Ludvíková, Z.**; **Böhmová, M.**; **Želiszewská, K.** PBPC collections and follow up in donors after mobilization and collection. *Vox Sang.* Vol. 93, no. S1 (2007), s. 252.

41. Gohring, G.; **Michalová, K.**; Beverloo, H.; Betts, D.; Harbott, J.; Haas, O.; Kendrup, G.; Sainati, L.; Bergstraesser, E.; Hasle, H.; Starý, J.; Trebo, M.; Van den Heuvel-Einbrink, M.; Zecca, M.; Fischer, A.; Noellke, P.; Locatelli, F.; Schlegelberger, B.; Niemeyer, C. A complex karyotype but not monosomy 7 is an independent prognostic factor in advanced childhood MDS. *Blood*. Vol. 110, no. 11Pt1 (2007), s. 723a.
42. Grosová, L.; Houšková, L.; Zemanová, Z.; Babjuk, M.; Pešl, M.; **Michalová, K.** Komparativní genomová hybridizace (CGH) a její využití při studiu nádorů močového měchýře. In Celostátní sjezd Společnosti lékařské genetiky ČLS JEP a 40. výroční cytogenetická konference [CD/ROM]. Praha: Biologická společnost ČAV, 2007, s. 22.
43. **Hamšířková, E.**; **Ludvíková, V.**; **Šmahelová, J.**; **Tachezy, R.** Anti-HPV capsid antibodies in sexual workers and controls in the Czech Republic. In EUROGIN 2007: new strategies of cervical cancer prevention: the reality of HPV vaccines: final program and abstracts. Monte Carlo: EUROGIN, 2007, s. 63.
44. **Haškovec, C.**; **Polák, J.**; **Marková, J.**; **Volková, Z.**; **Maaloufová, J.**; **Schwarz, J.** Monitoring of residual disease of AML patients by quantitative estimation of Wt-1 expression. In 3rd International Conference on WT1 in Human Malignancies. Berlin: b.n., 2007, nestr.
45. **Haškovec, C.**; **Polák, J.**; **Moravcová, J.**; **Sieglová, Z.**; **Klamová, H.**; **Schwarz, J.** Uplatnění genomiky (molekulární genetiky) v onkohematologii. In III. dny diagnostické, prediktivní a experimentální onkologie: sborník příspěvků. Olomouc: Solen, 2007, s. 28. ISBN 978-80-244-1824-7.
46. **Havlíčková, J.**; Franková, D.; **Kouba, M.**; **Pohlreich, D.**; Kolářová, Z.; Řeháková, Z.; **Cetkovský, P.** Impact of different antibacterial treated central venous catheters on catheter-related bloodstream infections in haematological patients: a prospective comparative study. *Bone Marrow Transpl.* Vol. 39, no. S1 (2007), s. S264.
47. **Hrachovinová, I.**; **Švorcová, V.**; **Salaj, P.** Inhibitor faktoru FVIII a laboratorní diagnostika získané hemofilie A. In XIII. Pařížkovy dny: diagnostika a léčba krvácení v praxi: sborník abstrakt. Nový Jičín: b. n., 2007, s. 18.
48. **Hrachovinová, I.**; **Hladířková, M.**; Habart, D.; **Rittich, Š.**; **Salaj, P.** Use thrombin generation assay and thrombelastography in monitoring of response to DDAVP in patients with type 1 and 2A Von Willebrand disease. *J.Thromb.Haemost.* Vol. 5, no. S2 (2007), s. P-W-159.
49. **Hrkal, Z.**; **Grebeňová, D.**; **Kuželová, K.**; **Pluskalová, M.**; Halada, P. Analysis of 14-3-3 protein changes in chronic myelogenous leukemia-derived cells JURL-MK1 following Imatinib mesylate treatment. In Proteomics: pushing the limits: proceedings of the 2007 congress of the SPS. Lausanne: SPS, 2007, s. 92-93.
50. **Hrubá, A.**; **Rahmatová, Š.**; **Fales, I.**; **Langkramer-Konrádová, Š.**; **Kobylka, P.** Nehemopoetické kmenové buňky. In IX. celostátní pracovní konference laborantů a sester: Špindlhoroky 2007: sborník přednášek: abstrakta. Praha: Vesmír, 2007, s. 40-41. ISBN 80-85977-62-1.
51. Hrudková, M.; Smolej, L.; Peková, S.; **Schwarz, J.**; Kučerová, L.; Belada, D.; Žák, P.; Malý, J. Combination of IgVH mutational status and genetic abnormalities may further refine prognostic stratification in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma*. Vol. 48, no. S1 (2007), s. S83.
52. Hrudková, M.; Smolej, L.; Malý, J.; Belada, D.; Žák, P.; Peková, S.; **Schwarz, J.**; Kučerová, L.; Holubová, V.; Sobotka, J. Kombinace mutačního stavu IgVH a cytogenetických odchylek může zpřesnit prognózu u pacientů s chronickou lymfocytární leukémií. In XXI. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2007, s. 84-85. ISBN 978-80-7346-078-5.
53. **Hřebačková, J.**; **Koubek, K.** Detection of chemokine receptors on the human normal and leukaemic cells by flow cytometry. In Analytical cytometry IV: book of abstracts. Brno: ČSAC, 2007, s. 102.
54. Humlová, Z.; **Klamová, H.**; Janatková, I.; Šandová, P.; Šterzl, I.; **Vonka, V.** Changes of immunological parameters in patients with chronic myeloid leukemia depending on therapy. *Tumor Biol*. Vol. 28, no. S1 (2007), s. P6_6.
55. Humlová, Z.; **Klamová, H.**; Janatková, I.; Šandová, P.; Šterzl, I.; **Vonka, V.** Vliv terapie interferonem a imatinib-mesylatem na vybrané imunologické parametry u pacientů s chronickou myeloidní leukémií. *Klin.Imunol.Alergol.* Vol. 17, no. 3 (2007), s. 30.
56. **Kalousek, I.**; **Brodská, B.**; **Otevřelová, P.**; **Röselová, P.** Apoptosis in normal peripheral blood lymphocytes treated with low concentration of actinomycin D. *FEBS J.* Vol. 274, no. S1 (2007), s. 157.
57. **Kalousek, I.**; **Brodská, B.**; **Otevřelová, P.**; **Röselová, P.** Expresí růstového inhibitoru p21waf1 a tumorového supresoru p53 v normálních lymfocytech po aplikaci n-butyrátu. In XXI. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2007, s. 95-96. ISBN 978-80-7346-078-5.
58. **Kalousek, I.**; **Brodská, B.**; **Otevřelová, P.**; **Röselová, P.** N-butyric acid induces p21waf1 controlled caspase-3 activity in peripheral blood lymphocytes. *FEBS J.* Vol. 274, no. S1 (2007), s. 158.
59. **Klamová, H.** Complete cytogenetic response after 12 months of treatment and within 1 year of imatinib therapy in patients with late chronic phase chronic myeloid leukemia Ph+. *Haematologica/Hematol.J.* Vol. 92, no. S1 (2007), s. 531.
60. Klug, S. J.; **Tachezy, R.**; et al. Pooled analysis on the association between TP53 polymorphism and cervical cancer. In 24th international papillomavirus conference and clinical workshop: abstract book. Peking: IPS, 2007, s. 64.
61. **Kotlín, R.**; **Sobotková, A.**; **Suttnar, J.**; **Salaj, P.**; **Riedel, T.**; **Dyr, J. E.** Acquired dysfibrinemia associated with multiple myeloma. *Blood Rev.* Vol. 21, no. S1 (2007), s. S101.
62. **Kotlín, R.**; **Sobotková, A.**; **Reichelová, Z.**; **Riedel, T.**; **Suttnar, J.**; **Salaj, P.**; Šantrůček, J.; **Klener, P.**; **Dyr, J. E.** Analysis of abnormal fibrinogens with MALDI-TOF MS. In 1st Central and Eastern European proteomic conference, Prague. Praha: Czech Proteomics Society, 2007, s. 51-52.

63. **Kotlín, R.; Chytilová, M.; Suttnar, J.; Riedel, T.; Salaj, P.; Dyr, J. E.** New hereditary dysfibrinogenemia Aalpha Asn160Asp associated with thrombosis. *J.Thromb.Haemost.* Vol. 5, no. S2 (2007), s. P-S-214.
64. **Kotlín, R.; Sobotková, A.; Veselá, B.; Suttnar, J.; Chytilová, M.; Reicheltová, Z.; Salaj, P.; Dyr, J. E.** Pathophysiology of 363 Tyr/Asn: a new thrombophilic mutation. *Acta Physiol.* Vol. 190, no. S656 (2007), s. 72–73.
65. **Kotlín, R.; Sobotková, A.; Chytilová, M.; Riedel, T.; Reicheltová, Z.; Dyr, J. E.** Vrozená hypofibrinogenemie v B beta řetězci. In XXI. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2007, s. 71. ISBN 978–80–7346–078–5.
66. **Kouba, M.; Cetkovský, P.; Čermák, J.; Maaloufová, J.; Marková, M.; Pohlreich, D.; Smělá, G.; Soukup, P.; Válková, V.; Vítek, A.** Incidence of invasive aspergilosis (IA) in tertiary hematological centre in Czech Republic: evaluation of galactomannan monitoring. *Haematologica/Hematol.J.* Vol. 92, no. S1 (2007), s. 369.
67. **Koubek, K.; Hřebačková, J.;** Niederlová, J. Detection of chemokine receptors on the human leukocyte population. In 13th international congress of immunology. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Imunologia, 2007, s. P1897.
68. **Koubek, K.** Johann Gregor Mendel (1822–1884). *Geneal.her.listy.* Roč. XXVII, č. 3 (2007), s. 49.
69. **Koubek, K.; Hůlková, H.; Ledvinová, J.; Asfaw, B.; Hřebačková, J.; Elleder, M.** Preparation of monoclonal antibody anti-lactosylceramide (lacCer) and their presence in lysosomal storage disorders. In Analytical cytometry IV: book of abstracts. Brno: ČSAC, 2007, s. 53.
70. **Kráčmarová, A.; Bruchová, H.; Beličková, M.; van Delft, J.; Čermák, J.; Brdička, R.** Gene expression profiling in the myelodysplastic syndrome: patients with intermediate 1 versus higher risk. *Leukemia Res.* Vol. 31, no. S1 (2007), s. S79–S80.
71. Krejčí, M.; Hájek, R.; Vacková, B.; Maisnar, V.; Faber, E.; Gregora, E.; **Vítek, A.;** Svobodník, A.; Špička, I.; Ščudla, V. Outcomes of autologous transplantation in multiple myeloma: an analysis of 408 patients from the Czech Transplant Registry. *Bone Marrow Transpl.* Vol. 39, no. S1 (2007), s. S156.
72. **Kuželová, K.; Grebeňová, D.; Hrkal, Z.** Cleavage of 14–3–3 proteins in leukemic cells. In 1st Central and Eastern European proteomic conference, Prague. Praha: Czech Proteomics Society, 2007, s. 40.
73. Lacina, L.; Dvořánková, B.; Smetana, K. jr.; Čada, Z.; Chovanec, M.; **Vonka, V.;** Gabius, H. J. Microenvironmental influence of tumor stromal fibroblasts on phenotype of normal keratinocytes. In Stem Cells 2007: program and abstract book. Punta Cana: abcam, 2007, s. 60.
74. **Lakatošová, M.; Dušková, M.; Poláková, I.; Vonka, V.** Properties of gene-modified, endostatin expressing HPV16–transformed mouse cells. Poster: Vascular targeted therapies in oncology. Mandelieu, 4.10–6.10.2007.
75. **Lopotová, T.; Machová, K.; Zmeková, V.; Vlčanová, K.; Rulcová, J.;** Zemanová, Z.; **Klamová, H.; Moravcová, J.** Prognostický význam exprese genu WT1 u pacientů s CML. In XXI. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2007, s. 97. ISBN 978–80–7346–078–5.
76. Ludajic, K.; **Pohlreich, D.;** Greinix, H.; Kahls, P.; Rosenmayr, A.; **Cetkovský, P.;** Fischer, G. Effects of HLA-DPB mismatches in haematopoietic stem cell transplantation with unrelated donors. In East-West immunogenetics conference: final programme and book of abstracts. Praha: IKEM, 2007, s. 34.
77. **Machová, K.; Lopotová, T.; Rulcová, J.; Zmeková, V.; Vlčanová, K.;** Zemanová, Z.; **Klamová, H.; Moravcová, J.** BCR-ABL mutated clone progression and elimination in CML patients treated with ABL kinase inhibitors. *Haematologica/Hematol.J.* Vol. 92, no. S1 (2007), s. 366.
78. **Machová, K.; Lopotová, T.; Rulcová, J.; Zmeková, V.; Vlčanová, K.;** Zemanová, Z.; **Klamová, H.; Moravcová, J.** Sledování kinetiky mutací v BCR-ABL u pacientů s CML léčených inhibitory tyrozin kináz. In XXI. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2007, s. 61–62. ISBN 978–80–7346–078–5.
79. **Májek, P.; Sobotková, A.; Suttnar, J.; Kotlín, R.; Dyr, J. E.** Proteom klidových a aktivovaných destiček sledovaný elektroforetickými a chromatografickými metodami. In XXI. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2007, s. 70. ISBN 978–80–7346–078–5.
80. Mališ, J.; Šmelhaus, V.; Hudečková, G.; Stejskalová, E.; Vícha, A.; Malinová, E.; Kynčl, M.; **Michalová, K.;** Pýcha, K.; Sedláček, P.; Kodetová, D.; Starý, J. Léčba neuroblastomů vysokého rizika podle protokolu SIOPEN-R-NET. In XVII. konference dětských hematologů a onkologů České a Slovenské republiky s mezinárodní účastí. Špindlerův Mlýn: Nucleus HK, 2007, s. 79.
81. Mandáková, P.; Kamarádová, K.; Kortánková, H.; **Šiftancová, J.;** Stránská, E.; **Campr, V.** Proliferace markerů v ZAP70+ a ZAP70– B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Virchows Arch.* Vol. 451, no. 2 (2007), s. 432.
82. **Marková, J.;** Michková, P.; Starý, J.; **Schwarz, J.** JAK2 V617F mutation screening in patients with chronic myeloproliferative disorders and core binding factor acute myeloid leukemias (CBF-AML). *Haematologica/Hematol.J.* Vol. 92, no. S1 (2007), s. 393.
83. **Marková, J.;** Klásková, K.; Polívka, J.; Zikavská, L.; Foglová, M.; Hynková, L.; Vernerová, Z.; Skopalová, M.; Bělohávek, O.; Dědečková, K.; **Campr, V.;** Kamarádová, K.; Kozák, T. PET scan after four cycles of BEACOPP in therapy of advanced stage of Hodgkin's lymphoma (treated within HD15 study of German Hodgkin Lymphoma Study Group). *Haematologica/Hematol.J.* Vol. 92, no. S5 (2007), s. 71.
84. **Marková, M.; Čermák, J.; Vítek, A.; Lukášová, M.; Cetkovský, P.** A limited impact of chemotherapy when not followed by stem cell transplantation on prolonged survival in patients with myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transpl.* Vol. 39, no. S1 (2007), s. S73–S74.

85. **Marková, M.; Vítek, A.; Váľková, V.; Šponerová, D.; Cetkovský, P.** Tacrolimus with high-dose dexamethasone pulses for chronic graft-versus-host disease management. *Bone Marrow Transpl.* Vol. 39, no. S1 (2007), s. S116.
86. **Matějková, E.; Kovářová, P.; Dobrovolná, M.; Vraná, M.; Vítek, A.;** Sedláček, P. HLA and leukemia patients. *Vox Sang.* Vol. 93, no. S1 (2007), s. 201.
87. **Matějková, E.** HLA-A,B haplotypes in leukemia patients. *Tissue Antigens.* Vol. 69, no. 5 (2007), s. 457–458.
88. **Matějková, E.; Kovářová, P.; Dobrovolná, M.; Vraná, M.; Vítek, A.;** Sedláček, P. HLA-A,B haplotypes in leukemia patients. In East-West immunogenetics conference: final programme and book of abstracts. Praha: IKEM, 2007, s. 40.
89. **Matějková, E.; Kovářová, P.; Dobrovolná, M.; Vraná, M.; Vítek, A.;** Sedláček, P. Leukémie a HLA. In XXI. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2007, s. 101. ISBN 978–80–7346–078–5.
90. **Merkerová, M.; Bruchová, H.; Bruchová, H.; Brdička, R.** Expresní analýza genů PCNA, JNK2, p38 a BMI-1 potenciálně přispívajících k neoplastické transformaci u chronické myeloidní leukemie. In XXI. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2007, s. 96. ISBN 978–80–7346–078–5.
91. **Michalová, K.;** Zemanová, Z.; **Březinová, J.;** Babická, L.; **Melicherčíková, J.;** Šišková, M.; **Čermák, J.** Complex chromosomal aberrations in myelodysplastic syndrome. In 4th international congress on myeloproliferative diseases and myelodysplastic syndromes. New York: Imedex, 2007, s. P0023.
92. **Mikulenková, D.;** Kačírková, P.; **Šimečková, R.;** Prchal, T.; **Cetkovský, P.** The role of analyzer ADVIA 120 in acute leukemia diagnosis. Poster: XXth international symposium on technological innovations in laboratory hematology. Miami, 8.5.-11.5.2007.
93. **Móciková, H.;** Obrtlíková, P.; **Skopalová, M.;** Vacková, B.; **Pytlík, R.;** Šáľková, J.; **Haber, J.;** **Kolešková, E.;** **Žikešová, E.;** **Straub, J.;** **Cmunt, E.;** **Šišková, M.;** **Karban, J.;** **Camp, V.;** **Střítešský, J.;** **Trněný, M.** PET findings after therapy during follow-up in patients with Hodgkin lymphoma: a retrospective study. *Haematologica/Hematol.J.* Vol. 92, no. S5 (2007), s. 71.
94. **Moučková, D.;** **Rulcová, J.;** **Klamová, H.;** **Zemanová, Z.;** **Moravcová, J.** Expres heat shock proteinů Hsp70 a Hsp90 u pacientů s CML. In XXI. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2007, s. 96–97. ISBN 978–80–7346–078–5.
95. **Myslivcová, D.;** Halada, P.; **Čmejla, R.;** **Čmejlová, J.;** **Vyoral, D.;** **Vulpe, C.;** **Petrák, J.** Iron-independent specific protein expression pattern in the liver of HFE-deficient mice. In 1st Central and Eastern European proteomic conference, Prague. Praha: Czech Proteomics Society, 2007, s. 44.
96. **Němečková, Š.;** **Kutinová, L.;** **Žůrková, K.;** **Hainz, P.;** **Babiarová, K.;** **Gabriel, P.;** **Kryštofová, J.** Faktory virulence viru vakcinie a jejich role při indukci buněčné imunity. *Bull. ČSSM.* Roč. XXXVIII, č. A (2007), s. 256.
97. **Němečková, Š.;** **Žůrková, K.;** **Otáhal, P.;** **Chlanda, P.;** **Babiarová, K.;** **Mocová, K.;** **Macková, J.;** **Hainz, P.;** **Kutinová, L.** The influence of co-expression of immunomodulatory factors on antitumor effect of immunization using recombinant vaccinia virus. Poster: Cancer vaccines: adjuvants: delivery for the next decade. Heidelberg, 10.–12. 10. 2007.
98. **Neophytou, P.;** **Ioannou, N.;** **Brink, A.;** **Snijders, P.;** **Pol, R.;** **Constantoulakis, P.;** **Yapíjakis, C.;** **Adamopoulou, M.;** **Tachezy, R.;** **Šmahelová, J.;** **Grce, M.;** **Sabol, I.;** **Medeiros, R.;** **Konya, J.** EHEQAS: European HPV dNA test external quality assurance scheme. In EUROGIN 2007: new strategies of cervical cancer prevention: the reality of HPV vaccines: final program and abstracts. Monte Carlo: EUROGIN, 2007, s. 86.
99. **Otáhalová, E.;** **Lebowitz, M.;** **Haškovec, C.;** **Klamová, H.** Identification of responders to imatinib therapy. In XXI. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2007, s. 61. ISBN 978–80–7346–078–5.
100. **Otáhalová, E.;** **Lebowitz, M.;** **Ghanbari, H.** Over-expression of human aspartyl (asparaginyl) beta-hydroxylase in leukemia. *Chem.Listy.* Roč. 101, č. 5 (2007), s. 451–452.
101. **Otáhalová, E.;** **Lebowitz, M.;** **Ghanbari, H.** Role of human aspartil (asparaginyl) B-hydroxylase in leukemia. In XI. pracovní setkání biochemiků a molekulárních biologů. Brno: Masarykova univerzita, 2007, s. 34.
102. **Peková, S.;** **Čmejla, R.;** **Smolej, L.;** **Kozák, T.;** **Špaček, M.;** **Průcha, M.** Identification of a novel, transactivation-defective splicing variant of p53 gene in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica/Hematol.J.* Vol. 92, no. S1 (2007), s. 413.
103. **Penka, M.;** **Pytlík, R.;** **Brychtová, Y.;** **Kissová, J.;** **Doubek, M.;** **Schwarz, J.;** **Dulíček, P.;** **Schützová, M.** Antitrombotická prevence a léčba u trombocytémií provázejících Ph1 negativní myeloproliferace. In XXI. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2007, s. 15–16. ISBN 978–80–7346–078–5.
104. **Penka, M.;** **Schwarz, J.;** **Doubek, M.;** **Kissová, J.;** **Pytlík, R.;** **Dulíček, P.;** **Pavlík, T.;** **Hluší, A.;** **Brychtová, Y.;** **Volková, Z.;** **Dušek, L.** Esenciální trombocytémie: přehled s hodnocením registru dat. In XXI. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2007, s. 47. ISBN 978–80–7346–078–5.
105. **Pešlová, G.;** **Petrák, J.;** **Hrdý, I.;** **Šuťák, R.;** **Halada, P.;** **Richardson, D.;** **Vyoral, D.** Alpha 2–macroglobulin identified as hormone hepcidin binding protein in blood plasma. In European biomarkers summit. Amsterdam: Biosciences, 2007, s. 147 PE.
106. **Pešlová, G.;** **Petrák, J.;** **Hrdý, I.;** **Šuťák, R.;** **Halada, P.;** **Richardson, D.;** **Vyoral, D.** Analysis of protein complexes in blood plasma: application to hormone hepcidin binding proteins. In 1st Central and Eastern European proteomic conference, Prague. Praha: Czech Proteomics Society, 2007, s. 43–44.

107. **Pešlová, G.; Petrák, J.;** Hrdý, I.; Šuťák, R.; Halada, P.; Richardson, D.; **Vyoral, D.** Hepcidin is bound to alpha-2-macroglobulin in blood plasma. In European iron club meeting 2007 abstracts. London: European Iron Club, 2007, nestr.
108. **Petrák, J.;** Toman, O.; **Vyoral, D.** Got Enolase? A hit parade of notoriously identified differentially expressed proteins. In 1st Central and Eastern European proteomic conference, Prague. Praha: Czech Proteomics Society, 2007, s. 29.
109. **Petrák, J.;** **Myslivcová, D.;** Man, P.; Halada, P.; **Vyoral, D.;** Vulpe, C. Hereditary hemochromatosis and molecular consequences of hepatic iron overload: proteomic analysis. In US HUPO 3rd annual conference abstracts [online]. Seattle: US HUPO, 2007, s. 190 [cit. 2008-02-06]. Dostupný z WWW: www.ushupo.org/portals/0/abstracts2007.pdf
110. **Petrák, J.;** Toman, O.; Halada, P.; Šimonová, T.; Klener, P. jr.; Živný, J. Proteomic analysis of TRAIL-resistant human myeloid leukemia cells. In HUPO: 6th annual world congress 2007 [online]. Seoul: HUPO, 2007, s. 50 [cit. 2008-01-07]. Dostupný z WWW: www.hupo.org/meetings/congress/HUPO_6th_annual_world_congress_2007_book_of_abstracts.pdf
111. **Petrák, J.;** Toman, O.; Halada, P.; Šimonová, T.; Klener, P. jr.; Živný, J. TRAIL-sensitive and TRAIL-resistant leukemia cells: what makes the difference? In European biomarkers summit. Amsterdam: Biosciences, 2007, s. 115 PE.
112. **Písačka, M.;** **Králová, M.;** Procházková, R. Anti-Ge antibodies: enormous titre increase and mild acute reaction after transfusion of crossmatch negative units. *Transfusion*. Vol. 47, no. 3S (2007), s. 166A.
113. **Písačka, M.;** **Králová, M.;** Slapničková, L.; **Vítek, A.;** Sedláček, P. Erythrocyte alloantibodies produced after bone marrow transplantation. *Vox Sang*. Vol. 93, no. S1 (2007), s. 190-191.
114. **Písačka, M.;** **Králová, M.;** Galuszková, D.; Poole, J.; Crew, V.; Wilkes, A. First Czech case of K (null) phenotype: serologic characteristics and genetic basis. *Vox Sang*. Vol. 93, no. S2 (2007), s. 64-65.
115. **Pokorná, D.;** Čerovská, N.; **Šmahel, M.;** Moravec, T.; **Ludvíková, V.;** Synková, H.; **Duškova, M.;** **Poláková, I.;** Pečenková, T.; Velemínský, J. The immunogenicity of chimeric potyvirus-like particles. Poster: Plant-based vaccines and antibodies. Verona, Italy, 18. 06. 2007-20. 06. 2007.
116. **Polák, J.;** **Schwarz, J.;** **Marková, J.;** **Maaloufová, J.;** **Volková, Z.;** **Haškovec, C.** Expression of WT-1, PRAME, RHAMM and BAALC genes in peripheral blood of AML patients at diagnosis. *Haematologica/Hematol.J*. Vol. 92, no. S1 (2007), s. 357.
117. **Poláková, I.;** **Šmahel, M.** Modification of the HPV16 E6 oncogene for preparation of an efficient DNA vaccine. In HPV and skin cancer: 4th international meeting of the cutaneous HPV consortium: final programme and abstract book. Besancon: b. n., 2007, s. 56.
118. Pospíšilová, D.; **Čmejlová, J.;** Adam, T.; **Čmejla, R.** Effects of leucine administration in Diamond-Blackfan anemia patients. *Blood*. Vol. 110, no. 11Pt1 (2007), s. 502a.
119. Pospíšilová, D.; Veselovská, J.; Peková, S.; Horváthová, M.; Solná, R.; **Čmejlová, J.;** **Čmejla, R.;** **Beličková, M.;** Starý, J.; Divoký, V. JAK2 genotyping (real-time allelic discrimination) reveals rare JAK2 V617F-positive erythroid colonies in pediatric patients with essential thrombocythemia. *Blood*. Vol. 110, no. 11Pt1 (2007), s. 748a.
120. Poučková, P.; Hloušková, D.; Zadinová, M.; Matoušek, J.; **Souček, J.** Biological and cytostatic effects of some animal and plant nucleases and their PEG-conjugates. *Am.J.Reprod.Immunol*. Vol. 57, no. 6 (2007), s. 428.
121. **Rahmatová, Š.;** **Fales, I.;** **Kobylka, P.** Banka pupečnickové krve ČR. In IX. celostátní pracovní konference laborantů a sester: Špindlhorky 2007: sborník přednášek: abstrakta. Praha: Vesmír, 2007, s. 42-43. ISBN 80-85977-62-1.
122. **Riedel, T.;** Brynda, E.; Filová, E.; Bačáková, L.; **Dyr, J. E.** Endothelial cells seeded on 2D and 3D fibrin assemblies. In XXI. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2007, s. 70. ISBN 978-80-7346-078-5.
123. **Riedel, T.;** Brynda, E.; Filová, E.; Bačáková, L.; **Dyr, J. E.** Two- and three- dimensional fibrin network as a scaffold for endothelial cells. In Malý, J.; Pecka, M. (ed.). *Trombóza a hemostáza 2007*. Hradec Králové: HK Credit, 2007, s. 128. ISBN 9788086780023.
124. **Rittich, Š.;** **Mikulenková, D.;** **Salaj, P.;** **Hrachovinová, I.** Detection of nonmuscle myosin-IIA, inclusions in neutrophils, D-variant of fibulin-1 and mutations within MYH9 gene in patients with MYH9-related disorders. *J.Thromb.Haemost*. Vol. 120, no. S2 (2007), s. P-T-220.
125. **Salaj, P.;** Gurlich, R.; **Švorcová, V.;** **Hrachovinová, I.;** **Marková, M.;** **Maaloufová, J.;** **Válková, V.;** **Cetkovský, P.** Major abdominal surgery in a patient with severe haemophilia and high inhibitor titre. *J.Thromb.Haemost*. Vol. 120, no. S2 (2007), s. P-W-146.
126. **Salaj, P.;** Gurlich, R.; **Švorcová, V.;** **Hrachovinová, I.;** **Cetkovský, P.** Major surgery for abdominal pseudotumour in a patient with severe haemophilia A and high inhibitor titre. In 9th Novo Nordisk Symposium on haemostasis management: abstract and poster book. Barcelona: Novo Nordisk, 2007, nestr.
127. **Saláková, M.;** **Tachezy, R.** Distribution of TTV major phylogenetic groups in the Czech Republic. In Third European congress of virology: programme and abstracts. Nürnberg: European Virology, 2007, s. 157.
128. **Saláková, M.;** Němeček, V.; Schránilec, P.; Zendulková, D.; **Tachezy, R.** Torque teno virus u zvířat. *Bull. ČSSM*. Roč. XXXVIII, č. A (2007), s. 279.
129. Sedláček, P.; Formánková, R.; Keslová, P.; **Dobrovolná, M.;** **Vraná, M.;** Kupková, L.; Pittrová, H.; Starý, J. Favorable outcome following stem cell transplantation with unmanipulated grafts of HLA 7-8/10 allele mismatched unrelated donors in children. *Haematologica/Hematol.J*. Vol. 92, no. S1 (2007), s. 166.
130. Sedláček, P.; Formánková, R.; Vávra, V.; **Kobylka, P.;** **Rahmatová, Š.;** **Fales, I.;** **Dobrovolná, M.;** **Vraná, M.;** Kupková, L.; Ivašková, E.; Starý, J. Transplantace allogenní pupečnickovou krví: alternativní zdroj kmenových buněk krvetvorby. In XVII. konference dětských

- hematologů a onkologů České a Slovenské republiky s mezinárodní účastí. Špindlerův Mlýn: Nucleus HK, 2007, s. 42–43.
131. Sedláček, P.; Keslová, P.; Formánková, R.; Ivašková, E.; Kupková, L.; **Dobrovolná, M.**; Vávra, V.; **Vraná, M.**; **Kobylka, P.**; **Fales, I.**; **Rahmatová, Š.**; Starý, J.
Transplantace pupečnickovou krví u dětí v České republice: zkušenosti Kliniky dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN v Motole v období 1994–2006. In XXI. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2007, s. 26–27. ISBN 978–80–7346–078–5.
132. **Schwarz, J.**; **Marková, J.**; **Volková, Z.**; **Campr, V.**; **Salaj, P.**
Chronic myeloproliferative disorders with thrombocytopenia: thrombosis associated with inherited thrombophilia or JAK2 V617F gene mutation. *Haematologica/Hematol.J.* Vol. 92, no. S1 (2007), s. 385–386.
133. **Schwarz, J.**
Primární myelofibróza: diagnostika, prognostika a léčba. In XXI. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2007, s. 46–47. ISBN 978–80–7346–078–5.
134. **Sieglová, Z.**; **Barešová, P.**; **Čechová, H.**; **Skalová, M.**; **Zemanová, Z.**; **Michalová, K.**; **Čermák, J.**
Aberrant CDKN2B (p15INK4b) gene methylation increases during progression of myelodysplastic syndromes whereas in early WHO subgroups is more prominent in 5q- syndrome and RCMD than in RA. In 4th international congress on myeloproliferative diseases and myelodysplastic syndromes. New York: Imedex, 2007, s. P0037.
135. **Smetana, K.**; **Pílcová, H.**; **Pluskalová, M.**; **Jirásková, I.**; **Hrkal, Z.**
Karyometrická studie leukemických myeloblastů CML in vitro. In XXI. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2007, s. 30. ISBN 978–80–7346–078–5.
136. **Smetana, K.**; **Klamová, H.**; **Hrkal, Z.**
To the density and distribution of condensed chromatin in differentiating, maturing and apoptotic cells represented by granulocytic, lymphoblastic and erythroblastic precursors in human bone marrow biopsies: a cytochemical study. In 20th Wilhelm Bernard workshop on the cell nucleus. St Andrews: b.n., 2007, s. 12.
137. **Smetana, K. jr.**; **Dvořánková, B.**; **Lacina, L.**; **Čada, Z.**; **Chovanec, M.**; **Gabius, H. J.**; **Vonka, V.**
Cancer stroma cells: potential effectors to alter phenotype of normal keratinocytes. In GEM4 conference on cancer: programme and abstracts booklet. Singapore: GEM4, 2007, s. 60.
138. **Smolej, L.**; **Hrudková, M.**; **Žák, P.**; **Belada, D.**; **Peková, S.**; **Kučerová, L.**; **Schwarz, J.**; **Sobotka, J.**; **Holubová, V.**
Combination of IgVH mutational status and genetic abnormalities may further refine prognostic stratification in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica/Hematol.J.* Vol. 92, no. S1 (2007), s. 45.
139. **Sobotková, A.**; **Májek, P.**; **Kotlín, R.**; **Sutttnar, J.**; **Dyr, J. E.**
Analysis of platelet proteome and secretome. In 1st Central and Eastern European proteomic conference, Prague. Praha: Czech Proteomics Society, 2007, s. 57.
140. **Sobotková, A.**; **Májek, P.**; **Reicheltovej, Z.**; **Kotlín, R.**; **Sutttnar, J.**; **Dyr, J. E.**
Changes in proteome and secretome during platelet activation. *Acta Physiol.* Vol. 190, no. S656 (2007), s. 74.
141. **Sobotková, A.**; **Májek, P.**; **Kotlín, R.**; **Sutttnar, J.**; **Dyr, J. E.**
Modification of proteome and secretome during activation of human blood platelets. *Blood Rev.* Vol. 20, no. S1 (2007), s. S95.
142. **Sobotková, A.**; **Májek, P.**; **Kotlín, R.**; **Sutttnar, J.**; **Dyr, J. E.**
Změny proteomu a sekretomu při aktivaci krevních destiček. In Malý, J.; Pecka, M. (ed.). *Trombóza a hemostáza 2007*. Hradec Králové: HK Credit, 2007, s. 133. ISBN 9788086780023.
143. **Sobotková, E.**; **Dušková, M.**; **Petráček, M.**; **Tachezy, R.**; **Vonka, V.**
Combined chemo- and immunotherapy of tumors induced in mice by bcr-abl-transformed cells. In 13th international congress of immunology. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Imunologia, 2007, s. P1229.
144. **Starý, J.**; **Gajdoš, P.**; **Hrstková, H.**; **Kopečná, L.**; **Štěrbá, J.**; **Pospíšilová, D.**; **Blažek, B.**; **Ptoszková, H.**; **Hak, J.**; **Toušovská, K.**; **Procházková, D.**; **Sedláček, P.**; **Mejstříková, E.**; **Kramář, F.**; **Michalová, K.**; **Jarošová, M.**; **Housková, J.**; **Zuna, J.**; **Hrušák, O.**; **Trka, J.**; **Mihál, V.**
Protokol ALL-BFM 95 znamenal další zlepšení výsledků léčby dětí s ALL v České republice: konečná analýza studie. In XVII. konference dětských hematologů a onkologů České a Slovenské republiky s mezinárodní účastí. Špindlerův Mlýn: Nucleus HK, 2007, s. 20–21.
145. **Svobodová, H.**; **Šulc, T.**; **Kasalová, Z.**; **Doležalová, R.**; **Marinov, I.**; **Češka, R.**
Effect of rosiglitazone on leukocytes expression of proinflammatory and prothrombotic molecules in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis Supp.* Vol. 8, no. 1 (2007), s. 69.
146. **Škapa, P.**; **Zámečník, J.**; **Hamšíková, E.**; **Saláková, M.**; **Šmahelová, J.**; **Jandová, K.**; **Robová, H.**; **Rob, L.**; **Tachezy, R.**
Human papillomavirus (HPV) profiles of vulvar lesions: possible implications for the classification of vulvar squamous cell carcinoma precursors and for the efficacy of prophylactic HPV vaccination. *Virchows Arch.* Vol. 451, no. 2 (2007), s. 170.
147. **Škapa, P.**; **Jandová, K.**; **Robová, H.**; **Rob, L.**; **Hamšíková, E.**; **Saláková, M.**; **Šmahelová, J.**; **Tachezy, R.**; **Zámečník, J.**
Zastoupení typů lidského papillomaviru (HPV) ve vulvárních lézích: význam pro klasifikaci prekanceróz vulvy a účinnost profylaktické HPV vakcinace. In Vědecká konference 2007. Praha: 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, 2007, s. 41.
148. **Šlosárová, A.**
Trombofilní a krvácivé stavy: hemofilie. In XXI. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2007, s. 109. ISBN 978–80–7346–078–5.
149. **Šmahel, M.**; **Poláková, I.**; **Pokorná, D.**; **Ludvíková, V.**; **Vlasák, J.**
Modification of beta-glucuronidase-based DNA vaccines against HPV16 E7 oncoprotein. Poster: DNA vaccines 2007: the gene vaccine conference. Malaga, 23.–25. 5. 2007.
150. **Štikarová, J.**; **Chytilová, M.**; **Sobotková, A.**; **Křížová, P.**; **Sutttnar, J.**
Vliv oxidační modifikace fibrinogenu na jeho funkční vlastnosti. In Malý, J.; Pecka, M. (ed.). *Trombóza a hemostáza 2007*. Hradec Králové: HK Credit, 2007, s. 139. ISBN 9788086780023.
151. **Tachezy, R.**; **Rob, L.**
Cervical cancer screening in the Czech Republic. In International workshop on human papillomaviruses and konsensus recommendations for cervical cancer prevention & colposcopy training: abstract book. Dubrovnik: b. n., 2007, s. 19.

152. **Tachezy, R.; Šmahelová, J.; Saláková, M.; Rob, L.; Škapa, P.; Hamšířková, E.** HPV types in Czech women with cervical precancerous lesions and invasive carcinoma. In 24th international papillomavirus conference and clinical workshop: abstract book. Peking: IPS, 2007, s. 271.
153. **Tachezy, R.; Šmahelová, J.** Quality assurance of human papillomavirus testing. In International workshop on human papillomaviruses and consensus recommendations for cervical cancer prevention & colposcopy training: abstract book. Dubrovnik: b. n., 2007, s. 30.
154. **Ullmannová, V.; Klamová, H.; Haškovec, C.; Moravcová, J.** Phospho tyrosine kinase profiling in primary cultures from patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica/Hematol.J.* Vol. 92, no. S1 (2007), s. 381.
155. **Válková, V.; Benešová, K.; Vítek, A.; Faber, E.; Kořistek, Z.; Žák, P.; Trněný, M.** Allogeneic stem cell transplantation for lymphoma. *Bone Marrow Transpl.* Vol. 39, no. S1 (2007), s. S146–S147.
156. **Vápeníková, O.; Hausnerová, E.; Lukášková, H.; Podzimková, E.; Kobylka, P.** Odběr a zpracování pupečníkové krve v BPK ČR. In IX. celostátní pracovní konference laborantů a sester: Špindlhorky 2007: sborník přednášek: abstrakta. Praha: Vesmír, 2007, s. 41–42. ISBN 80–85977–62–1.
157. **Vítek, A.; Cetkovský, P.; Dobrovolná, M.; Ivašková, E.; Kořířnková, P.; Kovářová, P.; Kupková, L.; Loudová, M.; Marková, M.; Matějková, E.; Navrátilová, J.; Pittrová, H.; Pohlreich, D.; Sajdová, J.; Šponerová, D.; Válková, V.; Vraná, M.; Vytisková, J.** ATG (Fresenius) 20 mg/kg b.w. + CSA is sufficient GvHD prophylactic regimen for fully matched related and unrelated HSCT, while 40 mg/kg b.w. of ATG + CSA and MMF should be used for partially matched HSCT: a single-centre experience. *Bone Marrow Transpl.* Vol. 39, no. S1 (2007), s. S114.
158. **Vojčířková, J.; Dvořáková, I.** Očkování pacientů po alogenní transplantaci krvetvorných buněk. In XXI. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2007, s. 111–112. ISBN 978–80–7346–078–5.
159. Von Zabern, I.; Doescher, A.; **Vytisková, J.; Písačka, M.; Wagner, F.; Flegel, W.** RhD variants with amino acid substitutions at the Rh vestibule: DCS-1; DCS-2 and DFV. *Transfus.Med.Hemother.* Vol. 34, no. S1 (2007), s. 5–6.
160. **Zemanová, M.; Kudláčková, P.; Prelová, J.; Picková, I.** Vliv antikoagulační léčby dikumaroly na koagulaci. In IX. celostátní pracovní konference laborantů a sester: Špindlhorky 2007: sborník přednášek: abstrakta. Praha: Vesmír, 2007, s. 54. ISBN 80–85977–62–1.
161. **Zemanová, Z.; Michalová, K.; Babická, L.; Jarošová, M.; Holzerová, M.; Oltová, A.; Hrubá, M.; Mužířková, K.; Zuna, J.; Trka, J.; Mihál, V.; Štěrba, J.; Formánková, R.; Sedláček, P.; Vrzalová, A.; Starý, J.** Frequency and clinical implications of additional chromosomal aberrations in ETV6/RUNX1 positive childhood ALL. *Haematologica/Hematol.J.* Vol. 92, no. S1 (2007), s. 48.
162. **Zemanová, Z.; Michalová, K.; Babická, L.; Ransdorfová, Š.; Kramář, F.; Hrabal, P.; Kozler, P.** Molecular cytogenetic analyses in 142 patients with brain gliomas. *Eur.J.Hum.Genet.* Vol. 15, no. S1 (2007), s. 109.
163. **Zemanová, Z.; Michalová, K.** Molecular cytogenetics in diagnostics of leukemia. *Tumor Biol.* Vol. 28, no. S1 (2007), s. 10.
164. **Zemanová, Z.; Michalová, K.; Babická, L.; Ransdorfová, Š.; Kramář, F.; Hrabal, P.; Kozler, P.** Non-random genetic abnormalities in recurrent oligodendrocytic tumours: the utility of interphase fluorescence in situ hybridization (I-FISH). *Chromosome Res.* Vol. 15, no. 1 (2007), s.183–184.
165. **Żeliszewska, K.; Gařová, Z.; Böhmová, M.** Treatment of myasthenia gravis with protein-A immunoabsorption: a case study. *Vox Sang.* Vol. 93, no. S1 (2007), s. 93.
166. **Žiřková, H.; Čermák, J.; Včelířková, S.; Neuwirtová, R.; Michalová, K.; Sieřlová, Z.** High levels of telomerase activity in myelodysplastic syndromes are associated with eroded telomeres and shorter survival. *Leukemia Res.* Vol. 31, no. S1 (2007), s. S56.
167. **Žiřková, H.; Čermák, J.; Včelířková, S.; Maaloufová, J.; Neuwirtová, R.; Sieřlová, Z.** Telomerase activity increases in progression of myelodysplastic syndromes and is common feature of untreated acute myeloid leukemia associated with a portion of blasts in analyzed tissue. *Haematologica/Hematol.J.* Vol. 92, no. S1 (2007), s. 374.
168. **Žiřková, K.; Otáhal, P.; Kutinová, L.; Hainz, P.; Kryřtofová, J.; Němečková, Š.** Characterisation of vaccinia virus expressing the Flt3 ligand gene. *Bull. ČSSM. Roč. XXXVIII, č. A (2007), s. 284.*
169. **Žiřková, K.; et al.** Characterization of vaccinia virus expressing the gene of Flt3 ligand. In 3rd European congress of virology: programme and abstracts. Nürnberg: European Virology, 2007, s. 47.

Jiné publikace

1. Cetkovský, P.

Akutní myeloidní leukémie: co je nového v léčbě tohoto onemocnění převážně starších lidí?
Postgrad.Med. Roč. 9, č. 3 (2007), s. 263–271.

2. Cetkovský, P.

Alogenní transplantace kmenových buněk krvetvorby po přípravě s redukovanou intenzitou: bilancování poznatků po deseti letech používání této metody.
Postgrad.Med. Roč. 9, č. 3 (2007), s. 336–343.

3. Klener, P.

Cílená léčba v onkologii.
Postgrad.Med. Roč. 9, č. 8 (2007), s. 834–840.

4. Sajdová, J.

Výroční zpráva ÚHKT 2006.
Praha: ÚHKT, 2007. 119 s.

Webkové prezentace

1. Brdička, R.

Databáze cytogenetických a DNA laboratoří [online]. Brdička, R., administrace databáze.
Praha: NRL pro DNA diagnostiku, 2007 [cit. 2008–01–04].
Dostupný z WWW: www.uhkt.cz/nrl/db

2. Hrkal, Z.

Základy proteomiky: e-learningová forma přednášky. Hrkal, Z., autor.
Praha: 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, 2007 [cit. 2008–01–29].
Dostupný z WWW:
<http://el.lf1.cuni.cz/p58594273>



SEZNAM ZKRATEK

ALL	akutní lymfoblastická leukémie
AML	akutní myeloidní leukémie
BPK	banka pupečníkové krve
CLL	chronická lymfatická leukémie
CML	chronická myeloidní leukémie
CVVHD	kontinuální venovenózní hemodialýza
EBR	erytrocytový koncentrát resuspendovaný
ERD	erytrocytový koncentrát deleukocytovaný
GVHD	reakce štěpu proti hostiteli
CHT	chemoterapie
ITP	idiopatická trombocytopenická purpura
JCI	Joint Commision International (mezinárodní akreditační komise se sídlem v USA)
JHeP	jednotka intenzivní hematologické péče
LMWH, LMW heparin	nízkomolekulární heparin
LPD	lymfoproliferativní onemocnění
MRO	minimální reziduální onemocnění
MPO	myeloproliferativní onemocnění
MDS	myelodysplastický syndrom
MNC	mononukleární buňky
PBPC	kmenové buňky periferní krve
TAD	trombocyty z aferézy deleukocytované
TB	trombocyty z buffycoatu
TAO	trombocyty z aferézy ochuzené o leukocyty
TEP	totální endoprotéza
TTP	trombotická trombocytopenická purpura

