



ÚSTAV HEMATOLOGIE A KREVŇÍ TRANSFUZE | VÝROČNÍ ZPRÁVA 2018  
INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION | ANNUAL REPORT 2018



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

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



Organization Accredited  
by Joint Commission International

## **NAŠE VIZE / OUR VISION**

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

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

## **NAŠE MISE / OUR MISSION**

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

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

## OBSAH / CONTENTS

	6
Vedení ÚHKT / IHBT Management	9
Klinika / The Clinic	10
Transfuziologický úsek / Transfusiological Division	21
Ošetrovatelská péče / Nursing Care	28
Věda a výzkum / Research Division	31
Vzdělávání / Education	49
Akreditace a kvalita / Accreditation and Quality	52
Ekonomika a provoz / Economics and Operations	56
Grantové projekty / Grant Projects	61
Klinické studie / Clinical Studies	65
Publikace / Publications	67
Poděkování / Acknowledgements	72

# VEDENÍ ÚHKT • IHBT MANAGEMENT



**Prof. MUDr. Petr Cetkovský, Ph.D., MBA**  
ředitel / Director



**Doc. Ing. Mgr. Bc. Roman Kotlín, Ph.D.**  
zástupce ředitele / Deputy Director



**MUDr. Martin Písačka**  
přednosta Transfuziologického úseku /  
Head of the Transfusiological Division



**MUDr. Hana Klamová, CSc.**  
přednostka Klinického úseku / Head of the Clinical Division



**Prof. Ing. Jan E. Dyr, DrSc.**  
náměstek pro vědu a výzkum /  
Head of the Research Division



**Mgr. Lucie Vylitová, DiS.**  
náměstkyně pro ošetrovatelskou péči /  
Head of the Nursing Care Division



**Ing. Janka Sigačevová**  
náměstkyně pro ekonomiku /  
Head of the Financial Division



**Ing. Martin Mayer, Ph.D., MHA**  
náměstek pro provoz a investice /  
Head of the Operational and Investment  
Division



**Doc. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.**  
náměstek pro vzdělávání a rozvoj, před-  
seda České hematologické společnosti /  
Head of the Education and Development  
Division, President of the Czech Society  
of Hematology



**Mgr. Simona Brixiová**  
náměstkyně pro akreditace a kvalitu /  
Head of the Accreditation and Quality  
Division

## KLINIKA

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

## THE CLINIC

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

# 2018

## ROK V ČÍSLECH

**24 975** ambulantně vyšetřených pacientů (dosud nejvíce vyšetřených pacientů za rok), **490** hospitalizací a **7987** ošetření v denním stacionáři. **78** alogenních primotransplantací a **7** retransplantace (**66** provedeno v myeloablativním režimu, ostatní nemyeloablativně) od HLA shodných i haploidentických dárců. **39** nově diagnostikovaných pacientů s akutní myeloidní leukémií, **20** s akutní lymfoblastovou leukémií, **35** s chronickou myeloidní leukémií. Nově diagnostikováno **33** nemocných s MDS, **3** nemocní s PNH, **55** nemocných s novou formou vzácné hemoglobinopatie, **21** nových případů alfa talasémie a **75** nových případů beta talasémie. Péče o zhruba **580** nemocných s poruchami hemostázy. Více než **32 900** vyšetřených vzorků krevního obrazu, **1570** vyšetřených nátěrů kostní dřeně, provedeno přes **600** cytochemických metod. **138 502** výkonů v laboratoři průtokové cytometrie. **1638** vyšetřených vzorků z periferní krve nebo kostní dřeně v laboratoři PCR diagnostiky leukémií. **88 877** vyšetření skrínigových koagulací a **34 824** speciálních vyšetření v laboratoři pro poruchy hemostázy.

## THE YEAR IN NUMBERS

**24,975** patients examined on a day-case basis – the largest number of patients examined per year so far, **490** hospitalizations and **7,987** examinations at the Day Hospital. **78** allogeneic prime transplants and **7** re-transplants (**66** performed in myeloablative regimen, others through non-myeloablative method) from both HLA identical and haplo-identical donors. **39** newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia, **20** with acute lymphoblastic leukemia, and **35** with chronic myeloid leukemia. Newly diagnosed were **33** patients suffering from MDS, **3** patients suffering from PNH, **55** patients suffering from a new form of rare hemoglobinopathy, **21** new cases of alpha-thalassemia and **75** new cases of beta-thalassemia. Care was provided to about **580** patients with disorders in hemostasis. Over **32,900** blood count samples were tested, **1,570** bone marrow smears were examined, and cytochemical methods were used in more than **600** cases. The Laboratory of Flow Cytometry provided **138,502** services. **1,638** samples of peripheral blood or bone marrow were examined by the Laboratory of PCR Diagnostics of Leukemias. **88,877** screening coagulations were tested, and **34 824** special examinations were made by the Laboratory for Disorders in Hemostasis.



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

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

Všechny diagnostické i léčebné postupy prováděné v ÚHKT splňují nejpřísnější světové standardy. ÚHKT je již více než 10 let držitelem prestižní mezinárodní akreditace Joint Commission International.

Spolupracujeme také s řadou významných hematologických pracovišť a organizací v Česku i v Evropě, kterými jsou například Česká leukemická skupina pro život, fungující v rámci České hematologické společnosti J. E. Purkyně, a organizace European LeukemiaNet v rámci celé Evropy.

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

## Základní programy Klinického úseku

- **Alogenní transplantace** kmenových buněk krvetvorby, především od nepříbuzných dárců jak po klasické přípravě, tak po přípravě s redukovanou intenzitou od HLA shodných i haploidentických pokrevních dárců a od dárců nepříbuzných. ÚHKT je v současné době centrem s největším počtem těchto náročných výkonů v České republice. Od roku 1986, kdy byl v ÚHKT tento program zahájen jsme udělali celkem **1409** transplantací.

**O**ur **Clinical Division** provides diagnostics and treatment of patients with acute and chronic leukemias, myelodysplastic syndrome, myeloproliferative diseases and congenital or acquired coagulation disorders. In the framework of our Transplant Program we indicate and also perform allogeneic stem cell transplants. The Hematological Intensive Care Unit provides care to patients in particularly grave overall condition, with serious life-threatening complications.

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

All diagnostic and therapeutic methods used at IHBT meet the strictest world standards. For over 10 years the IHBT holds the prestigious international accreditation of the Joint Commission International.

We also cooperate with a number of outstanding hematological centres and organizations in the Czech Republic and Europe, among them for instance the Czech Leukemia Study Group – for Life, functioning in the framework of the Czech Society of Hematology of the Czech Medical Society of Jan Evangelista Purkyně, and the organization European LeukemiaNet covering the entire Europe.

The Clinical Division contributes an important share to the teaching of undergraduate medical students in the framework of the Institute of Clinical and Experimental Hematology of the 1st Medical Faculty of Charles University in Prague. In the Framework of postgraduate education of physicians and other university graduates we organize pre-specialization courses and long-term professional internships.

## Basic programs of the Clinical Division

- **Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation**, predominantly from unrelated donors following both standard and reduced intensity from both HLA identical and haplo-identical related and unrelated donors. IHBT currently is the centre with the largest number of these challenging procedures in the Czech Republic. Since 1986, when this program was launched at the IHBT, we performed a total of **1,409** transplants.

- **Intenzivní hematologická péče** včetně umělé plicní ventilace a mimotělních eliminačních metod. Specializovanou péči zajišťují kromě hematologů také konziliáři z dalších lékařských oborů.

- **Léčba pacientů** s akutními leukémiemi dle aktuálních mezinárodních protokolů, včetně zavádění nových léků a nových lékařských postupů.

- **Program diagnostiky a léčby** pacientů s chronickou myeloidní leukémií včetně cílené léčby inhibitory tyrozinových kináz a napojení na mezinárodní celoevropské projekty, chronickou lymfatickou leukémií a také s Phnegativními myeloproliferativními onemocněními.

- **Péče o nemocné** v Centru pro vzácné choroby krve, zejména s vrozenými a získanými poruchami červené krevní řady, myelodysplastickým syndromem a paroxysmální noční hemoglobinurií. ÚHKT je také Centrem excelence pro diagnostiku a léčbu MDS v rámci MDS Foundation.

- **Diagnostika a léčba** nemocných s vrozenými krvácivými stavy a závažnými získanými poruchami hemostázy. Hematologické zajištění všech typů chirurgických a ortopedických výkonů.

- **Výroba T buněk** s chimerickými antigenními receptory: příprava výrobního procesu, absolvování auditu výrobního procesu, zařazení prvního pacienta.

## Transplantační jednotka a Jednotka intenzivní hematologické péče

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

Od roku 1986, kdy byl zahájen v ÚHKT transplantační program, na **Transplantační jednotce** každoročně provedeme nejvíce alogenních transplantací v rámci České republiky. V roce 2018 jsme udělali celkem **85** alogenních transplantací. Z toho **78** primotransplantací od HLA shodných sourozenců (**16**), od haploidentických pokrevních dárců (**15**) a od dárců nepříbuzných (**47**) pro následující diagnózy: AML-35, MDS-16, ALL-17, MPN-1, NHL-4, CLL-1, SAA-2, autoimunní onemocnění-1 a histiocytoza-1.

- **Hematological intensive care**, including artificial pulmonary ventilation and extracorporeal elimination methods. Apart from hematologists, specialized care is also provided by consultants from other medical fields.

- **Treatment of patients** with acute leukemias according to current international protocols, including the introduction of new drugs and new medical methods.

- **Program for diagnostics and treatment** of patients with chronic myeloid leukemia, including targeted treatment with inhibitors of tyrosine kinases and the connection to international (Europe-wide) projects, chronic lymphatic leukemia, as well as Phnegative myeloproliferative diseases.

- **Care of patients** at the Centre for Rare Hematopoietic Diseases, namely with rare diagnoses, namely congenital and acquired disorders of the red blood system, myelodysplastic syndrome and paroxysmal night hemoglobinuria. The IHBT is also a Centre of Excellence for Diagnostics and Treatment of MDS in the Framework of the MDS Foundation.

- **Diagnostics and treatment** of patients with congenital bleeding conditions and serious acquired disorders in hemostasis. Hematological backup of all types of surgical and orthopaedic procedures.

- **Production of T cells with chimeric antigen receptors**: preparation of the production process, undergoing an audit of the production process, inclusion of the first patient.

## Transplant Unit and Hematological Intensive Care Unit

Patients indicated for bone marrow transplantation are treated at the **Transplant Unit** (Czech abbreviation OTDK) and the **Hematological Intensive Care Unit** (Czech abbreviation JIHeP). Most frequently they are patients with diagnosed acute myeloid leukemia and MDS, but also with the other hematological diseases.

Since 1986, when the Transplant Program was launched at the IHBT, our **Transplant Unit** performs the largest annual number of allogeneic transplants in the Czech Republic. In 2018 we made a total of **85** allogeneic transplants. Out of them **78** were primo transplants from HLA identical siblings (**16**), from haploidentical blood-related donors (**15**) and from unrelated donors (**47**) for the following diagnoses: AML-35, MDS-16, ALL-17, MPN-1, NHL-4, CLL-1, SAA-2, autoimmune disease-1 and histiocytosis-1.

7 pacientů podstoupilo v tomto roce retransplantaci pro relaps choroby či selhání štěpu. 19 transplantací jsme provedli po nemyeloablativním přípravném režimu, ostatní byli transplantováni myeloablativně. U 2 pacientů jsme jako štěp použili kostní dřeň, ostatní jsme transplantovali periferními kmenovými buňkami. U 41 pacientů jsme převedli koncentrát lymfocytů od dárců, nejčastěji pro relaps či perzistenci choroby (32), pro nedostatečnou funkci štěpu (9) a u jednoho pacienta jsme aplikovali koncentrát NK buněk v rámci léčby chemorezistentní leukémie. Od roku 1986 do konce roku 2018 jsme udělali celkem 1409 transplantaci, převážně alogenních.

Pro další vážné diagnózy a mimořádně těžké stavy slouží **Jednotka intenzivní hematologické péče**. Zde máme možnost napojení pacientů na umělou plicní ventilaci, kterou jsme v roce 2018 prováděli u 21 pacientů, a použití kontinuální eliminační metody (CRRT), kterou potřebovalo 9 pacientů. Celkem jsme v tomto roce na Jednotce intenzivní hematologické péče a Transplantační jednotce léčili 156 pacientů, u kterých proběhlo 224 hospitalizací včetně 85 transplantačních pobytů.

## Lůžkové oddělení

Na **lůžkovém oddělení** ve spolupráci s ostatními pracovišti Klinického úseku provádíme diagnostiku a následnou léčbu nemocných převážně s nádorovými, ale i nenádorovými chorobami krve. Jsou zde realizovány diagnostické a terapeutické hospitalizační pobyty zaměřené na specializovanou a superkonziliární vyšetření a na komplexní specializované léčebné postupy. V roce 2018 bylo na lůžkovém oddělení ÚHKT realizováno přibližně 360 hospitalizačních pobytů.

Největší skupinu pacientů v péči lůžkového oddělení tvoří nemocní s akutní myeloidní (AML) a akutní lymfoblastovou leukémií (ALL). Počet diagnostikovaných a intenzivně léčených pacientů s AML dosáhl v roce 2018 počtu 36. Míra dosažení kompletní hematologické remise přesáhla 80 % (po jednom nebo dvou cyklech indukční chemoterapie). Přes 40 % pacientů, u kterých byla AML v minulém roce diagnostikována, bylo indikováno k provedení transplantace kostní dřeně.

7 patients underwent re-transplants owing to the disease relapse or the graft failure. We made 19 transplants following non-myeloablative preparatory regimen, the others were transplanted in myeloablative regimen. We used bone marrow as graft source for 2 patients; the others were transplanted with peripheral stem cells. In 41 patients we transferred a lymphocyte concentrate from donors, most frequently due to the disease relapse or persistence (32), due to a poor function of the graft (9) and in one patient we applied a concentrate of NK cells in the framework of the treatment of chemoresistant leukemia. From 1986 until the end of 2018 we performed a total of 1,409 mainly allogeneic transplants.

Patients with other serious diagnoses and in exceptionally severe conditions are attended by the **Hematological Intensive Care Unit**. Here we have the possibility of connecting patients to artificial lung ventilation, which we used for 21 patients in 2018, and using continuous elimination method (CRRT), which was needed by 9 patients. In 2018 our Hematological Intensive Care Unit and the Transplant Unit treated a total of 156 patients with 224 admissions, including 85 transplantation stays.

## Inpatient Department

At our **Inpatient Department**, in cooperation with the other centres of the Clinical Division, we provide diagnostics and subsequent treatment of patients suffering predominantly from neoplastic and non-neoplastic hematopoietic diseases. Diagnostic and therapeutic stays are performed here in inpatient settings aimed at specialized and super-consultation examinations and at complex specialized therapies. In 2018 approximately 360 inpatient stays were performed at the IHBT Inpatient Department.

The largest patient group attended at the Inpatient Department consists of patients suffering from acute myeloid leukemia (AML) and acute lymphoblastic leukemia (ALL). The number of diagnosed and intensively treated patients suffering from AML totalled 36 in 2018. The degree of full hematological remission exceeded 80 % (after one or two cycles of induction chemotherapy). Over 40 % patients with diagnosed AML in 2018 were indicated for bone marrow transplantation.

Počet ALL, diagnostikovaných a intenzivně léčených protokolem GMALL, byl 13. Po indukčních cyklech se míra dosažení kompletní remise opakovaně blíží 90 %, k transplantaci buněk krvetvorby indikujeme 25–30 % pacientů s ALL diagnostikovaných v daném roce. Počet léčených pacientů s akutní promyelocytární leukémií (APL) byl v roce 2018 mírně nižší než v roce 2017, léčbu podstoupilo 6 nemocných.

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

V minulém roce se úspěšně začlenila do standardní nabídky pro pacienty na lůžkovém oddělení podpurná a paliativní péče vedená specializovaným týmem ÚHKT.

Nabízenou léčbu aplikujeme dle mezinárodních a národních protokolů příslušných k dané diagnóze. Dále nemocné zařazujeme do stále se rozšiřujícího portfolia klinických studií, jednak firemních a stále více i akademických. Součástí léčby jsou nejčastěji cykly chemoterapie, dále cílená biologická léčba, léčba imunologická, imunosupresivní, přístrojová (TPE, depleční výkony, prováděné ve spolupráci s aferetickým oddělením ÚHKT) a různé formy transplantace buněk krvetvorby.

## Ambulance a Denní stacionář

**Ambulance** je pro většinu pacientů místem prvního kontaktu. Sledujeme a léčíme zde však i nemocné, kteří již prošli lůžkovými částmi ÚHKT. Díky medicínskému pokroku můžeme stále více pacientů léčit v ambulantním režimu. I proto bylo nutné navýšit počet ambulantních vyšetřoven na současných 11.

The number of patients with ALL, diagnosed and intensively treated with GMALL protocol, was 13. The rate of remission after induction cycles is repeatedly close to 90 %; we indicate 25–30 % patients with ALL diagnosed in a given year for hematopoietic cell transplantation. The number of treated patients with acute promyelocytic leukemia (APL) was in 2018 slightly lower than in 2017; the treatment was provided to 6 patients.

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

In 2018 the standard offer to inpatients was broadened to include supportive and palliative care conducted by a specialized team of the IHBT.

Our care is offered in conformity with international and national protocols applicable to given diagnoses. Furthermore, we incorporate patients in an ever broader portfolio of clinical studies, both corporate and ever more academic studies. The most frequent treatment comprises cycles of chemotherapy, as well as targeted biological therapies, immunological, immunosuppressive and instrumental therapies (TPE, depletion procedures performed in cooperation with the IHBT Apheresis Department) and different forms of hematopoietic cell transplantation.

## Outpatient Department and Day Hospital

The **Outpatient Department** is the first contact point for most patients. However, it also monitors and treats patients who have already passed through inpatient parts of the IHBT. Thanks to progress in medicine we are able to treat ever more patients in the outpatient regimen. This is why it was necessary to increase the number of examination rooms to the current 11 rooms.

Stále se zvyšuje počet ošetření (24 975), a to jak v klasických ambulancích, kde provádíme také superkonziliární vyšetření pacientů z jiných pracovišť, tak v ambulancích specializovaných či v **Denním stacionáři**, kde podáváme především krevní přípravky, krevní deriváty, chemoterapii i biologickou léčbu. V Denním stacionáři jsme v roce 2018 provedli 7987 ošetření a podali 3188 terapeutických jednotek erytrocytových koncentrátů, 1096 terapeutických jednotek destičkových přípravků a 184 jednotek čerstvě zmražené plazmy.

Ambulantně jsme v roce 2018 provedli 1024 sternálních punkcí a 230 trepanobiopsií. Věnujeme se diagnosticky celému spektru hematologických diagnóz, zvláště se zaměřujeme na diagnostiku a léčbu akutních leukémií a dalších onemocnění myeloidní řady s výhledem provedení alogenní transplantace kostní dřeně. Máme zde specializované ambulance, například ambulance pro péči o dospělé pacienty s vrozenými deficity koagulačních faktorů, ambulance, kde jsou dispenzarizováni a léčeni pacienti se vzácnými onemocněními červené krevní řady, ambulance pečující o pacienty transplantované, ambulance se zaměřením na chronickou myeloidní leukemii (CML). Léčba nemocných s CML pomocí inhibitorů tyrozinových kináz umožňuje dlouhodobé přežívání téměř 90 % nemocných s dobrou kvalitou života.

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

V roce 2018 se rozvíjí i péče o pacienty nevléčitelně nemocné. Pacientům je nabízena pomoc paliativního týmu.

## Centrum pro trombózu a hemostázu

**Centrum pro trombózu a hemostázu** je jedním ze tří Center komplexní péče pro dospělé pacienty s vrozenými deficity koagulačních faktorů v Česku.

There has been a continuous increase of the number of examinations (24,975), both in standard centres where we also perform superconsultation examinations of patients from other establishments, and specialized centres or the **Day Hospital** where we primarily administer blood products, blood derivatives, chemotherapy and biological therapies. In 2018 our Day Hospital performed 7,987 treatments and administered 3,188 therapeutic units of erythrocyte concentrates, 1,096 therapeutic units of platelet products and 184 units of freshly frozen plasma.

In 2018 we performed 1,024 sternal punctions and 230 trepanobiopsies on a day-case basis. We are engaged in diagnostics of a whole spectrum of hematological diagnoses, focusing especially on diagnostics and treatment of acute leukemias and other diseases of myeloid lineage with a prospect of performing allogeneic bone marrow transplantation. In this area we have specialized outpatient centres, e.g. a centre for the care of adult patients with congenital coagulation-factor deficiencies, a centre for continuing care and treatment of patients with rare diseases of the red blood system, a centre taking care of transplanted patients, and a centre focusing on chronic myeloid leukemia (CML). The treatment of patients with CML with the help of inhibitors of tyrosine kinases allows long-time survival of almost 90 % of patients with a good quality of life.

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

2018 saw the development of the care for terminally ill patients. These patients are offered the help of a palliative care team.

## Centre for Thrombosis and Hemostasis

The **Centre for Thrombosis and Hemostasis** is one of three Complex Care Centres for adult patients with congenital coagulation factor deficiencies in the Czech Republic.

Jedná se zejména o pacienty s hemofilií A a hemofilií B, včetně pacientů s hemofilií a inhibítorem, přenašečky hemofilie se sníženou hladinou FVIII/FIX, nemocné s von Willebrandovou chorobou a s vzácnými deficity koagulačních faktorů. Celkový počet pacientů s uvedenými diagnózami je v současné době více než 500.

Centrum je také významným centrem pro diagnostiku a léčbu závažných získaných poruch hemostázy, především získaných inhibitorů koagulačních faktorů (zhruba 40 pacientů) či trombotické trombocytopenické purpury (35 pacientů), a dále pro diagnostiku a péči o pacienty s trombofilními stavy. Poskytuje léčbu plazmatickými a rekombinantními koncentráty koagulačních faktorů, včetně dlouhodobé profylaxe k prevenci krvácivých epizod u pacientů s vrozenými deficity koagulačních faktorů nebo jejich inhibítorem.

Centrum také zajišťuje rehabilitaci pohybového aparátu pacientů s těžkými formami hemofilie. Poskytuje též hematologické zajištění všech typů chirurgických a ortopedických výkonů v rámci celé republiky, zajištění těhotenství a porodu pacientek s vrozenými krvácivými poruchami či komplexní terapii pacientů s inhibitory koagulačních faktorů včetně imunosupresivní léčby.

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

### Centrum pro vzácné choroby krve tvorby

**Centrum pro vzácné choroby krve tvorby** bylo vyhlášeno ve Věstníku Ministerstva zdravotnictví ČR v roce 2014 a věnuje se komplexní péči zejména o nemocné s vzácnými vrozenými a získanými poruchami červené krevní řady, s myelodysplastickým syndrom (MDS) a paroxysmální noční hemoglobinurií (PNH). Současně je ÚHKT je Centrem excelence pro diagnostiku a léčbu MDS v rámci MDS Foundation. Data týkající se léčby MDS jsou zadávána do registru Czech MDS Group a do evropského MDS registru, data o nemocných s PNH jsou zadávána do International PNH Registry.

They are chiefly persons with hemophilia A and hemophilia B, including patients with hemophilia and an inhibitor, carriers of hemophilia with lower FVIII/FIX levels, patients with von Willebrand disease and rare coagulation factor deficiencies. The total number of patients with the above diagnoses currently exceeds 500.

The centre also is an important site for diagnostics and treatment of serious acquired disorders in hemostasis, chiefly acquired inhibitors of coagulation factors (some 40 patients) or thrombotic thrombocytopenic purpura (35 patients), as well as for diagnostics and care of patients with thrombophilic conditions. We provide treatment with plasmatic and recombinant concentrates of coagulation factors, including a long-term prophylaxis for preventing bleeding episodes in patients with congenital coagulation factor deficiencies or their inhibitors.

The centre also provides rehabilitation of the locomotor system of patients with severe forms of hemophilia. It also provides hematological backup of all types of surgical and orthopaedic procedures in the entire Czech Republic, backup of pregnancy and delivery of patients with congenital bleeding disorders or complex therapy of patients with coagulation factor inhibitors, including immunosuppressive treatment.

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

### Centre for Rare Hematopoietic Diseases

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

V současné době je v ÚHKT registrováno od roku 1982 více než 500 nemocných s MDS a je sledováno 135 nemocných s MDS. V roce 2018 jsme diagnostikovali celkem 27 nemocných s MDS, kteří byli převzati do péče ÚHKT, kromě toho byla do ÚHKT doručena řada vzorků z regionálních pracovišť k potvrzení diagnózy druhým čtením nálezů. Nemocní převzatí k léčbě do ÚHKT: MDS s MLD (RCMD): 12, z toho 2 mladší nemocní s nepříznivými prognostickými faktory byli transplantováni, 1 nemocná je v přípravě na SCT, ostatní: podpůrná terapie, EPO, chelatace. MDS – EB 1 (RAEB1): 5, z toho 3 nemocní transplantováni, ostatní podpůrná léčba. MDS – EB 2 (RAEB2): 10 nemocných, 4x transplantace, 2 nemocní v přípravě na SCT, 3x Vidaza, 1x Id ARA-C.

V ÚHKT sledujeme 39 nemocných s diagnózou PNH, v roce 2018 jsme diagnostikovali 3 nové nemocné s PNH, nemocní s lehčí formou choroby jsou sledováni, dostávají antikoagulační léčbu a podle potřeby deleukotizované transfuze erytrocytů, 11 nemocných se závažným průběhem choroby léčíme dlouhodobým podáváním eculizumabu.

V roce 2018 jsme diagnostikovali dalších 5 nemocných se vzácnými vrozenými poruchami tvorby hemoglobinu (Hb Winnipeg, Hb Lepore/Boston/Winnipeg, Hb Tatra, Hb Swan River, Hb Knossos, Hb M – methemoglobinémie, Hb Haná), počet dispenzarizovaných s těmito chorobami nyní čítá 138 nemocných, část z nich je sledována na Dětské hematologické klinice FN Motol.

## Oddělení imunoterapie

**Oddělení imunoterapie** se v roce 2018 věnovalo přípravě na výrobu T buněk s chimerickými antigenními receptory a v závěru roku úspěšně absolvovalo audit výrobního procesu pro první hodnocený přípravek genové terapie vyráběný v České republice. Do klinického hodnocení s NK buňkami byli zařazeni první 3 pacienti. Ve spolupráci se společností TC Biopharm jsme úspěšně připravili klinické hodnocení alogenních gama-delta T lymfocytů v léčbě AML a zařadili do něj prvního pacienta.

At present the IHBT registers over 500 patients with MDS and since 1982 it has been monitoring 135 patients with MDS. In 2018 we diagnosed a total of 27 patients suffering from MDS who were accepted for care at the IHBT; apart from that, the IHBT received a number of samples from regional centres for the diagnose confirmation through the second reading of findings. Patients admitted for treatment at the IHBT: MDS with MLD (RCMD): 12, out of whom 2 younger patients with adverse prognostic factors were transplanted, 1 patient undergoes preparation for SCT, others: supportive therapy, EPO, chelation. MDS – EB 1 (RAEB1): 5, out of whom 3 patients were transplanted, the others underwent supportive treatment. MDS – EB 2 (RAEB2): 10 patients, 4 transplants, 2 patients undergoing preparation for SCT, 3x Vidaza, 1x Id ARA-C.

We at the IHBT monitor 39 patients with the PNH diagnosis, in 2018 we diagnosed 3 new patients with PNH; patients with a milder form of the disease are monitored, receive anticoagulation treatment and, if needed, deleukotized transfusions of erythrocytes; 11 patients with a severe course of the disease are treated at the IHBT through a long-term administration of eculizumab.

In 2018 we diagnosed other 5 patients with rare congenital hemoglobin formation disorders (Hb Winnipeg, Hb Lepore/Boston/Winnipeg, Hb Tatra, Hb Swan River, Hb Knossos, Hb M – methemoglobinemia, Hb Haná), the number of dispenzarized patients with these diseases currently totals 138 patients; a part of them is monitored at the Clinic of Pediatric Hematology of the FN Motol.

## Department of Immunotherapy

2018 the **Department of Immunotherapy** was engaged in the preparation of the production of T cells with chimeric antigenic receptors and by the end of the year it underwent a successful audit of the manufacturing process for the first evaluated gene therapy product manufactured in the Czech Republic. The first 3 patients were included in a clinical trial of NK cells. In cooperation with the company TC Biopharm we successfully prepared a clinical trial of allogeneic gamma-delta T lymphocytes in the treatment of AML, and included the first patient in it.S

## Paliativní péče

Od roku 2016 působí na ÚHKT neformální tým podpůrné a paliativní péče. I v roce 2018 byl finančně podpořen nadačním fondem AVAST. Jeho cílem je poskytovat další vrstvu péče pacientům a jejich blízkým v kterékoli fázi závažného onemocnění včetně závěru života.

Lékař a sestra paliativního týmu mají části svých úvazků dedikované pro paliativní péči, úzce spolupracují s kaplanem, sociální pracovníci a psychologkami. Na požádání ošetřujících lékařů se věnují pacientům na lůžkových odděleních a jednou v týdnu mají vyhrazený prostor na ambulanci. Menší počet pacientů dochází do pravidelné ambulance podpůrného a paliativního týmu, většina pacientů je viděna konziliárně a dále u nich pokračuje péče ošetřujícími hematology paralelně s péčí paliativního týmu. Zároveň je tým v osobě lékaře propojen s Centrem podpůrné a paliativní péče VFN (CPPP VFN). Lékaři z ÚHKT mohou žádat konzilium nejen po kmenovém lékaři paliativního týmu ÚHKT, ale i ostatní lékaře z CPPP VFN. Kromě přímé péče je paliativní tým aktivní ve spolupráci s CPPP VFN v organizování vzdělávacích akcí, publikační činnosti a propagaci paliativní péče na sociálních sítích. Od září roku 2018, kdy vedeme evidenci o činnosti paliativního týmu, do dubna 2019 se tým věnoval 76 pacientům. Narůstá počet pacientů, o které se staráme ve spolupráci se zařízeními specializované paliativní péče nebo do nich pacienti překládáme na konci života.

## Oddělení klinických studií

**Oddělení klinických studií** vzniklo v ÚHKT v roce 2018 – význam klinických studií je pro rozvoj medicíny zcela zásadní. Oddělení je primárním kontaktním místem pro oblast klinických hodnocení a zajišťuje veškerou komunikaci se zadavateli klinických studií a administrativní podporu jejich provádění. V rámci klinických studií může být našim pacientům nabídnuta kromě tzv. léčby standardní i léčba, která využívá nejnovější léčebné postupy a nadějně léčivé přípravky. Na klinickém oddělení ÚHKT probíhají více než dvě desítky klinických studií se zaměřením zejména na tato onemocnění: myelodysplastický syndrom, chronická myeloidní leukémie, akutní myeloidní leukémie, akutní lymfoblastická leukémie, potransplantační komplikace (reakce štěpu proti hostiteli),

## Palliative Care

Since 2016 an informal Team of Supportive and Palliative Care is active at the IHBT. In 2018 the team again received financial aid from the AVAST Foundation. Its aim is to provide another layer of care of patients and persons close to them at any stage of a serious disease, including the end of their lives.

The physician and the nurse of the palliative team devote a part of their jobs to palliative care, and closely cooperate with the chaplain, a social worker and psychologists. If required by attending physicians, they look after inpatients and once a week they have time reserved for the outpatient department. A smaller number of patients seek regular outpatient service of the Team of Supportive and Palliative Care, while most patients are examined in consultation, and then they are attended by attending hematologists in parallel with the palliative team. At the same time, the team is connected through the physician to the Centre of Supportive and Palliative Care of the VFN (Czech abbreviation CPPP VFN). Physicians from the IHBT can request consultation not only from the regular physician of the palliative team of the IHBT, but also from the other physicians from the CPPP VFN. Apart from direct care, the palliative team is active in cooperation with the CPPP VFN in the organization of educational events, publication activity and the promotion of palliative care in social networks. From September 2018, when the activity of the palliative team started to be recorded, to April 2019 the team attended to 76 patients. There has been a growing number of patients whom we attend in cooperation with institutions of specialized palliative care or we transfer patients to them at the end of their lives.

## Oddělení klinických studií

The Department of Clinical Studies was established at the IHBT in 2018 –clinical studies are of paramount importance for the development of medicine. The department is a primary contact point for the area of clinical trials and is in charge of all communication with customers of clinical studies and administrative support to their execution. In the framework of clinical studies, our patients can be offered, apart from the so-called standard treatment, also a treatment using the latest medical procedures and promising medicinal products. At the IHBT clinical department over two dozen clinical studies are under way with a particular focus on the following diseases: myelodysplastic syndrome, chronic myeloid leukemia, acute myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, post-transplant complications (graft versus host disease),



deficience pyruvátkinázy, paroxysmální noční hemoglobinurie či cytomegalovirové infekce. ÚHKT významně přispívá k tomu, aby se nejnovější léčivé přípravky staly co nejdříve dostupné pro všechny pacienty.

### **Oddělení klinické farmacie**

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

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

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

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

### **Centrum pro koordinaci transplantací a dokumentační středisko**

Jedním z úkolů Centra pro koordinaci transplantací a dokumentačního střediska je koordinovat program alogenních transplantací kmenových buněk krvetvorby. Znamená to spolupráci nejen s registry dobrovolných dárců – jak s českými, tak zahraničními –, ale i s klinickými pracovišti a laboratořemi. Zajišťujeme a shromažďujeme veškeré podklady pro správný výběr vhodného dárce, komunikujeme se zdravotními pojišťovnami a koordinujeme zajištění termínů souvisejících s odběrem a transportem štěpu.

pyruvate kinase deficiency, paroxysmal night hemoglobinuria or cytomegalovirus infection. The IHBT makes an important contribution so that the latest medicinal products become accessible as soon as possible to all patients.

### **Department of Clinical Pharmacy**

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

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

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

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

### **Transplant Coordinating Centre and Documentation Centre**

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

Dále sledujeme a zpracováváme údaje o pacientech, kteří podstoupili transplantaci kmenových buněk krvetvorby, včetně sledování kvality života pacienta před a po transplantaci. Následně vypracováváme hlášení pro české a zahraniční registry.

Dalším důležitým úkolem je také shromažďování a zpracovávání dat pacientů s diagnózami CML, ALL, AML pro Českou leukemickou skupinu pro život (CELL) i dalších hematologických diagnóz. Výsledky zaznamenáváme do databází Datool a Infinity. Datamanážerky vypracovávají také další dílčí podklady pro prezentace na seminářích Klinického úseku ÚHKT.

### **Laboratoře Klinického úseku**

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

Laboratoř spolupracuje s kardiologickými, nefrologickými, neurologickými, ARO, genetickými a jinými pracovišti. Provádí konziliární činnost v diagnostice poruch hemostázy a laboratorní diagnostice pro celou Českou republiku. Spolupracuje na mezinárodních studiích laboratorní monitorace nových antikoagulancií a léčby hemofilie. Její součástí je také Národní referenční laboratoř pro poruchy hemostázy, která spravuje Národní registr nemocných s vrozenými poruchami koagulace. Laboratoř úzce spolupracuje s Centrem pro trombózu a hemostázu ÚHKT. Laboratoř je akreditovaná podle ISO:15189. Úspěšně se účastní externí kontroly kvality v UK NEQAS a ECAT pro koagulační i genetická vyšetření hemostázy.

Furthermore, we monitor and process data on patients who underwent a transplant of hematopoietic stem cells, including the monitoring of the quality of a patient's life before and after the transplant. After that we draw up a report both for Czech and foreign registries.

Another important task is to collect and process data of patients with diagnosed CML, ALL and AML for the Czech Leukemia Study Group – for Life (CELL) and other hematological diagnoses. We register the results in the Datool and Infinity databases. Our data managers also work out other partial documents for presentation at seminars of the IHBT Clinical Division.

### **Laboratoře Klinického úseku**

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

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

**Morfologickocytochemická laboratoř** je rutinní laboratoř, která pro pacienty lůžkových stanic a ambulance vyšetřuje krevní obraz a hodnotí nátěry periferní krve a aspirátů kostní dřeně. Tuto činnost vykonává i v rámci konziliárních vyšetření pro velkou část České republiky. Je jednou z deseti referenčních laboratoř patřících do Skupiny expertních pracovišť pro mikroskopickou analýzu nátěrů periferní krve v rámci externího hodnocení kvality organizované firmou SEKK, s. r. o. Společností ČIA, o. p. s., má akreditované metody na vyšetření kompletního krevního obrazu včetně retikulocytů a nátěru periferní krve dle aktuální verze normy ISO:15189. Krevní obrazy vyšetřuje na moderních analyzátořech firmy SYSMEX CZ (XN10 a XN20), které nabízejí i další nadstavbové parametry (IPF, IG) využitelné v diagnostice hematologických chorob. Přístroj pro přípravu nátěru periferní krve a jeho barvení usnadňuje svou výkonností laboratorní práci, přístroje pro digitální cytologické hodnocení nátěru periferní krve se významně podílejí na diagnostice hemato-onkologických onemocnění hlavně v rámci těžce leukopenických vzorků a v rámci patologických lymfoidních neoplázií.

**Laboratoř průtokové cytometrie** se specializuje na vyšetření v oblasti nádorové, nenádorové a transplantační hematologie a zabývá se i zaváděním a následnou klinickou validací nových laboratorních postupů v souladu s doporučením International Clinical Cytometry Society (ICCS) a European Society of Clinical Cell Analysis (ESCCA). Laboratoř provedla v roce 2018 celkem **236 551** výkonů. Nově byly akreditované dle normy ČSN EN ISO 15189 standardní operační postupy na stanovení minimální zbytkové nemoci u pacientů chronickou lymfocytární leukémií (B-CLL) a akutní B-lymfoblastickou leukémií (B-ALL). Od roku 2013 laboratoř zajišťuje externí kontrolu kvality pro specializované metodiky klinické průtokové cytometrie formou mezilaboratorního porovnání v rámci České a Slovenské republiky a od roku 2014 je organizátorem Pražské mezinárodní školy průtokové cytometrie pod záštitou ESCCA.

**The Laboratory of Morphology and Cytochemistry** is a routine laboratory that examines blood count and assesses smears of peripheral blood and bone marrow aspirates for both inpatients and outpatients. It carries out this activity also in the framework of consultation tests for most of the Czech Republic. It is one of ten reference laboratories of the Group of Expert Centres for Microscopic Analysis of Peripheral Blood Smears in the framework of the external quality assessment organized by the company SEKK, s. r. o. It has methods accredited by the CAI for the examination of complete blood count, including reticulocytes and peripheral blood smear according to the current version of the standard ISO:15189. It examines blood counts on modern analyzers made by the company SYSMEX CZ (XN10 and XN20), which also offer other superstructural parameters (IPF, IG) usable in diagnostics of hematological diseases. The efficiency of the device for the preparation of peripheral blood smear and its staining facilitates laboratory work; the devices for digital cytological assessment of peripheral blood smear contribute an important share to diagnostics of hemato-oncological diseases chiefly in the framework of heavily leukopenic samples and of pathological lymphoid neoplasia.

**The Laboratory of Flow Cytometry** specializes in the examination of malignant, non-malignant and transplant hematology and it is also engaged in the introduction and subsequent clinical validation of new laboratory techniques in conformity with the recommendation of the International Clinical Cytometry Society (ICCS) and the European Society of Clinical Cell Analysis (ESCCA). In 2018 the laboratory carried out a total of **236,551** procedures. Newly accredited according to the standard ČSN EN ISO 15189 were standard operation procedures for the determination of minimum residual disease in patients with chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) and acute B-lymphoblastic leukemia (B-ALL). Since 2013 the laboratory provides external quality control for specialized methods of clinical flow cytometry in the form of inter-laboratory comparisons in the framework of the Czech and Slovak Republic, and since 2014 it organizes the Prague International School of Flow Cytometry under the auspices of ESCCA.

**Laboratoř PCR diagnostiky** provádí rutinní molekulární záchyt fúzních genů u akutní myeloidní leukémie, záchyt klonality u lymfoproliferativních onemocnění B i T řady – u chronické lymfatické leukémie (CLL); u té navíc stanovuje mutační stav IgVH genů a přítomnost mutací v genu TP53, spojených se špatnou prognózou nemocných s CLL i s jinými malignitami, popřípadě dalších chronických i akutních lymfoproliferativních onemocnění. Dále vyšetřuje klonální mutace u Ph myeloproliferativních onemocnění (MPO) – mutace tyrozinové kinázy JAK2V617F, mutace genů CALR a MPL. Kromě uvedených vyšetření při záchytu onemocnění provádí také následné molekulární sledování minimálního reziduálního onemocnění (MRO) u AML i CLL a u vybraných případů Ph – MPO. Činnost laboratoře spočívá převážně v rutinní diagnostice uvedených stavů, většina výkonů je hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Výzkumná činnost je spojená s uvedenými tématy.

**Laboratoř anémií** se věnuje diagnostice vrozených anémií a některých získaných poruch červené krevní řady. V roce 2018 pokračovala v rutinních diagnostických vyšetřeních u nemocných s vrozenými poruchami červené krevní řady. Pomocí kapilární elektroforézy jsme vyslovili podezření na novou formu vzácné hemoglobinopatie (HbD, HbS, HbC, HbE, Hb Lepore) u 55 nemocných a choroba byla potvrzena molekulárně genetickou analýzou. Současně jsme zachytili 21 nových případů alfa talasemie a nově jsme popsali nosičství mutace alfa globinového genu v dalších 4 českých rodinách. Dále jsme diagnostikovali 75 nových případů beta talasemie. Při laboratoři je současně budován registr vzácných anémií.

**The Laboratory of PCR Diagnostics** performs routine molecular detection of fusion genes in acute myeloid leukemia, detection of clonality in lymphoproliferative diseases of B and T cells – in chronic lymphatic leukemia (CLL); in the latter it moreover determines IgVH gene mutational status and the presence of mutations in TP53 gene, related to bad prognosis of patients with CLL and other malignities, or other chronic and acute lymphoproliferative diseases. Furthermore, it tests clonal mutations in Ph myeloproliferative diseases (MPO) – JAK2V617F tyrosine kinase mutation, and CARL and MPL gene mutations. Apart from the above-mentioned diseases detection tests, the laboratory also performs follow-up molecular monitoring of minimal residual disease (MRD) for both AML and CLL, and in selected cases of Ph- MPDs. The activity of the laboratory consists mainly of routine diagnostics of the above mentioned conditions; a majority of the procedures is reimbursed from public health insurance resources. Research activity is related to the above mentioned topics.

**The Laboratory of Anemias** provides diagnoses of congenital anemias and certain acquired disorders of the red blood system. In 2018 it continued to perform routine diagnostic tests of patients with congenital disorders of the red blood system. With the help of capillary electrophoresis we expressed a suspicion of a new form of rare hemoglobinopathy (HbD, HbS, HbC, HbE, Hb Lepore) in 55 patients, and the disease was confirmed through molecular genetic analysis. At the same time, we detected 21 new cases of alpha thalassemia and we newly described the transmission of the mutation of alpha-globin gene in other 4 Czech families. Furthermore, we diagnosed 75 new cases of beta thalassemia. A registry of rare anemias has been built at the laboratory.

## **TRANSFUZIOLOGICKÝ ÚSEK**

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

## **TRANSFUSIOLOGICAL DIVISION**

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

# 2018

## ROK V ČÍSLECH

**8492** všech odběrů, včetně **196** odběrů krvevorných buněk z periferní krve od **71** pacientů a **51** dárců. **17 019** vyrobených transfuzních a terapeutických buněčných přípravků. 100 % deleukotizovaných a ozářených transfuzních přípravků v nejvyšší kvalitě. **741** terapeutických výkonů technikou hemaferézy a **215** buněčných přípravků od **136** pacientů a dárců. Celkem **35 203** vyšetření v oddělení imunohematologie, z toho mimo jiné **10 315** určení krevní skupiny, **14 294** zkoušek kompatibility, **440** izolací DNA a **532** genotypování. OBT ÚHKT vyrobilo **604** produktů buněčné terapie (PBPC, KD, DLI) z celkem **163** odběrů krvevorných buněk pro alogenní a autologní použití.

## THE YEAR IN NUMBERS

**8,492** collections in total, including **196** hematopoietic peripheral blood cell collections from **71** patients and **51** donors. **17,019** manufactured transfusion and therapeutic cell products. 100 % deleucotized and irradiated transfusion products of top quality. **741** therapeutic procedures through hemapheresis technique and **215** cell products from **136** patients and donors. A total of **35,203** examinations at the Department of Immunohematology, among others the following: **10,315** blood group determinations, **14,294** compatibility tests, **440** DNA isolations and **532** genotyping assays. The Cell Therapy Department of IHBT manufactured **604** cell therapy products (PBPC, KD, DLI) from a total of **163** hematopoietic cell collections for both allogeneic and autologous use.

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

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

### Transfuzní oddělení

**Transfuzní oddělení** připravuje v běžném režimu z odběrů plné krve (5854 odběrů) vysoce kvalitní transfuzní přípravky: erytrocyty deleukotizované resuspendované (5653 TU), trombocyty směsné deleukotizované (1044 TD) a plazmu CŽP (5662 TU). Kromě těchto transfuzních přípravků jsme připravovali plazmu z aferézy (884 TU). Další skupinu přípravků oddělení připravuje ve zvláštních situacích na vyžádání, a to ať už pro pacienty ÚHKT, či pro nemocné z jiných pracovišť. Většinou jde o přípravky z produkce transfuzního oddělení (erytrocyty promyté nebo granulocyty z plné krve 75 TU pro terapii neutropenických, především dětských pacientů z FN Motol) nebo připravené ve spolupráci s aferetickým oddělením (inaktivace patogenů v trombocytových koncentrátech připravených technikou hemaferézy). Na Transfuzním oddělení působí Odběrová laboratoř a Laboratoř pro prevenci virových nákaz. Transfuzní oddělení zajišťuje provoz ozařovače transfuzních přípravků, spravuje sklad transfuzních přípravků a sklad krevních derivátů. Zároveň spolupracuje s aferetickým oddělením při provádění extrakorporální fotochemoterapie (zajišťuje fotomodifikaci mononukleárních buněk pomocí 8methoxypsoralenu a UVA) a při patogeninaktivaci trombocytů z aferézy.

**The Transfusiological Division** comprises four departments engaged chiefly in the preparation of transfusion products from whole blood and apheresis, pre-transfusion preparation, provision of therapeutic hemapheresis in the broadest scope, including the preparation of hematopoietic cells for transplantations and of mononuclear cells for active antineoplastic therapy.

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

### Transfusion Department

**From whole blood** collections (5,949 collections) in standard regimen, the Transfusion Department prepares high-quality transfusion products: deleucotized re-suspended erythrocytes (5,759 TU), mixed deleucotized thrombocytes (1,041 TD) and fresh frozen plasma (5745 TU). Apart from the above-mentioned transfusion products we prepared plasma from apheresis (689 TU).

The department prepares another group of products in special situations on request, be it for IHBT patients or patients at other establishments. Most of them are products of the Transfusion Department (washed erythrocytes or whole blood granulocytes 105 TU for the therapy of neutropenic, chiefly children's patients of FN Motol), or prepared in cooperation with the Apheresis Department (inactivation of pathogens in thrombocyte concentrates prepared through the technique of hemapheresis).

The Transfusion Department comprises the **Sampling Laboratory** and the **Laboratory for Prevention of Viral Infections**. The Transfusion Department operates an irradiator of transfusion products, and runs a store of transfusion products and a store of blood derivatives. At the same time, it cooperates with the Apheresis Department in the provision of extracorporeal photochemotherapy (it carries out photomodification of mononuclear cells with the help of 8methoxypsoralen and UVA) and in pathogeninactivation of thrombocytes from apheresis.

## Aferetické oddělení

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

Oddělení připravuje:

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

Oddělení provádí:

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

## Apheresis Department

The **Apheresis Department** prepares transfusion and cell products, and provides therapeutic services using the apheresis technique

The department prepares the following items:

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

The department provides:

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



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

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

#### Aferetické oddělení v roce 2017:

- Připravilo **3852** terapeutických dávek deleukotizovaných trombocytů, **11** terapeutických dávek granulocytů a **349** všech typů buněčných přípravků od **153** pacientů a dárců.
- Provedlo **527** terapeutických výkonů, včetně autologních a alogenních separací kmenových krvetvorných buněk (PBPC) a mononukleárních buněk (MNC) u **197** pacientů a dárců.
- Provedlo celkem **133** autologních a **51** alogenních separací PBPC, včetně mononukleárních buněk pro DLI. Separace se prováděly celkem u **86** pacientů a u **41** dárců.
- Zabývalo se optimalizací nového CMNC protokolu pro přípravu krvetvorných buněk za pomoci přístroje Optia Spectra. Dávky CD 34+ buněk připravené za pomoci nové techniky odpovídají požadavkům pro transplantace a lze je připravit v jedné až dvou separacích.
- Provedlo studii s posouzením účinnosti mobilizace a separace krvetvorných buněk u dárců po podání biosimilárního G-CSF.
- Pokračovalo v řešení výzkumného projektu „Optimalizace separačních postupů při přípravě mononukleárních buněk pro protinádorovou imunoterapii“, který podporuje společnost Sotio, a. s.

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

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

#### The Apheresis Department in 2017:

- Prepared **3,852** therapeutic doses of deleucotized thrombocytes, **11** therapeutic doses of granulocytes and **349** cell products of all types from **153** patients and donors.
- Performed **527** therapeutic procedures, including autologous and allogeneic separations of peripheral blood progenitor cells (PBPCs) and mononuclear cells (MNCs) in **197** patients and donors.
- Performed a total of **133** autologous and **51** allogeneic separations of PBPCs, including mononuclear cells for DLI. Separations were carried out in a total of **86** patients and **41** donors.
- Dealt with optimization of the new CMNC protocol for the preparation of hemopoietic cells with the help of an Optia Spectra device. Doses of CD 34+ cells prepared with the help of the new technique meet the requirements for transplantations and can be prepared in one or two separations.
- Carried out a study with an assessment of efficiency of mobilization of and separation of hemopoietic cells in donors after the administration of biosimilar G-CSF.
- Continued its involvement on the research project “Optimization of Separation Procedures in the Preparation of Mononuclear Cells for Antineoplastic Immunotherapy”, supported by the company Sotio, a. s.

## Oddělení imunohematologie

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

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

Na kongresu ISBT v Kodani jsme prezentovali novou mutaci FUT-1 genu, vedoucí k para-Bombay fenotypu a následně k zeslabené skupině B.

## Oddělení buněčné terapie

**Oddělení buněčné terapie (OBT)** je tkáňovým zařízením, jehož hlavní činností je zpracování štěpů krvetvorné tkáně (kostní dřeně a podobně), případně dalších buněk, pro transplantační účely. V tomto smyslu je největším pracovištěm v Česku. OBT je i zakladatelem a vedoucím pracovištěm neziskového projektu **Banka pupečnickové krve ČR (BPK ČR)**. Kromě této základní činnosti se OBT dlouhodobě podílí i na zavádění a rozvoji nových metod zpracování hemopoetických lidských tkání a buněk.

## Department of Immunoematology

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

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

At the ISBT Congress in Copenhagen we presented a new mutation of FUT-1 gene, leading to para-Bombay phenotype and subsequently to a weakened group B.

## Cell Therapy Department

The **Cell Therapy Department** (Czech abbreviation OBT) is a tissue establishment focusing chiefly on the processing of grafts of hematopoietic tissue (bone marrow, etc.), or other cells for transplantation purposes. In this sense it is the largest centre in the Czech Republic. The department is a founding and leading centre of the non-profit project entitled **Umbilical Cord Blood Bank of the Czech Republic** (Czech abbreviation BPK ČR). Apart from this basic activity, OBT contributes on a long-term basis to the introduction and development of new methods of the processing of hemopoietic human tissues and cells.

OBT kromě činnosti v rámci transplantačního programu ÚHKT spolupracuje s pražskými hematologickými centry, ať už jde o program alogenních transplantací (ÚHKT, KDHO FN Motol) nebo autologních transplantací (FN ÚHKT, KDHO Motol VFN a FNKV). Nezanedbatelnou součástí činnosti OBT je spolupráce s Českým registrem dárců krvetvorných buněk, a to jak na dovozu hemopoetických kmenových buněk pro české pacienty, tak na expedici buněčných přípravků pro pacienty mimopražských a zahraničních transplantačních center.

Práce OBT probíhá z velké části v čistých prostorách, konkrétně v prostředí třídy čistoty A na pozadí C, což klade vysoké nároky na vlastní provoz i zaměstnance. Do základních činností při zpracování krvetvorné tkáně (kostní dřeň, periferních kmenových buněk, pupečnickové krve) a dalších buněk (například dárcovských lymfocytů) patří vyšetřování, úpravy objemu, redukce erytrocytů, kryokonzervace, skladování při teplotě tekutého dusíku. Dále asistence u odběrů kostní dřene, asistence u aplikace buněčných přípravků, rozmrazování a úprava kryokonzervovaných přípravků před vlastní aplikací, je-li vyžádána, a podobně.

Ze speciálních činností se v případě potřeby na OBT provádějí zpracování na přístroji CliniMACS – selekce CD34+ (krvetvorné buňky) a deplece TCR alfa/beta T lymfocytů a B lymfocytů. Oddělení se připravuje na provádění selekcí virus specifických T lymfocytů.

Je rovněž potřebné se zmínit, že ačkoliv zájem o transplantace krvetvorné tkáně získané z pupečnickové krve celosvětově klesá, je projekt BPK ČR stále pevně zakotven v činnosti OBT.

#### Oddělení buněčné terapie v roce 2017:

- Pro alogenní použití přijalo ke zpracování celkem **117** odběrů krvetvorných buněk a DLI (od 104 dárců) pro zpracování buněčných přípravků. Z těchto odběrů vyrobilo **411** produktů buněčné terapie (PBPC, KD, DLI), z toho **307** kryokonzervovaných.
- Pro autologní použití přijalo ke zpracování **188** odběrů krvetvorných buněk od **137** pacientů, z toho vyrobilo **390** kryokonzervovaných produktů buněčné terapie (PBPC, KD).

Apart from its activity in the framework of the IHBT Transplant Program, OBT closely cooperates with Prague hematological centres, be it the program of allogeneic transplantations (ÚHKT, KDHO FN Motol) or autologous transplantations (FN ÚHKT, KDHO Motol VFN and FNKV). Not negligible part of the activity of OBT is its cooperation with the Czech Stem Cells Registry, namely in the import of hemopoietic stem cells for Czech patients and the dispatch of cell products for patients of transplant centres outside Prague and abroad.

The bulk of the OBT work takes place on clean premises, specifically in the environment of A grade cleanliness in the background of C grade, which places high demands both on the operating premises and employees. The basic activities in the processing of hemopoietic tissue (bone marrow, peripheral stem cells, umbilical cord blood) and other cells (e.g. donor lymphocytes) include examination, volume adjustment, reduction of erythrocytes, cryoconservation, storing at the temperature of liquid nitrogen. Furthermore, it is the assistance at bone marrow collections, assistance at cell products application, defrosting and adjustment of cryoconserved products prior to their actual application, if it is requested, and so on.

As to special activities, if needed, OBT provides processing on a CliniMACS device – selection of CD34+ (hemopoietic cells) and depletion of TCR alpha/beta T lymphocytes and B lymphocytes. The department has been getting ready for the performance of selections of virus specific T lymphocytes.

It is also necessary to point out that, despite a worldwide decrease of the interest in the transplantation of hemopoietic tissue acquired from umbilical cord blood, the project of BPK ČR continues to be deeply embedded in the activity of OBT.

#### Cell Therapy Department in 2017:

- For allogeneic use, it received a total of **117** collections of hemopoietic cells for processing and DLI (from **104** donors) for the processing of cell products. Out of these collections, it manufactured **411** cell therapy products (PBPC, KD, DLI), **307** of which were cryoconserved.
- For autologous use, it received **188** collections of hemopoietic cells from **137** patients for processing, out of which it manufactured **390** cryoconserved cell therapy products (PBPC, KD).

## OŠETŘOVATELSKÁ PÉČE

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

## NURSING CARE

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

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

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

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

### **Oddělení fyzioterapie**

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

### **Oddělení nutriční terapie**

Zabezpečuje adekvátní nutriční péči o pacienty se zvláštním zaměřením na dietní opatření v průběhu jednotlivých fází léčby u hospitalizovaných i ambulantních pacientů. Během hospitalizace sledujeme a hodnotíme nutriční stav pacientů a provádíme edukaci pacientů a rodinných příslušníků o dietních omezeních a stravovacím režimu v období hospitalizace, a také například o následných dočasných stravovacích omezeních po propuštění do domácího prostředí.

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

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

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

### **Department of Physiotherapy**

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

### **Department of Nutrition Therapy**

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

## **Zdravotně-sociální služby**

Podílíme se na řešení zdravotně-sociální problematiky nemocných v kontextu dlouhodobého onemocnění. Zdravotně-sociální péči cíleně plánujeme dle indikace lékaře a individuálních potřeb pacienta. V průběhu hospitalizace zdravotně-sociální pracovník kontaktuje pacienta a jeho blízké a společně vytvářejí plán návazných zdravotně-sociálních a podpůrných služeb v terénu nebo v lůžkových zařízeních. Cílem služby je bezpečné propuštění pacienta do přirozeného domácího prostředí, případně do adekvátního lůžkového zařízení. Úzce také spolupracujeme se zařízeními typu hospicové péče.

## **Vzdělávání nelékařského zdravotnického personálu**

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

## **Medical Social Services**

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

## **Education of Paramedical Staff Members**

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

## VĚDA A VÝZKUM

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

## SCIENCE AND RESEARCH

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

## ROK V ČÍSLECH

**2411** vyšetření molekulárního monitorování onkogenu BCR-ABL1 a **286** diagnostických vyšetření přítomnosti a typu transkriptu BCR-ABL1. **1341** vzorků na vyšetření HLA (z toho **396** vzorků pacientů před transplantací hematopoetických kmenových buněk, **356** vzorků příbuzných dárců, **144** vzorků nepříbuzných dárců ze zahraničních registrů, **61** vzorků nepříbuzných dárců z českých registrů, **344** vzorků pacientů pro další indikace, **40** vzorků externí kontroly kvality). **3702** primárních vzorků, z toho **7** vzorků bylo testováno pro identifikaci buněčných linií na stanovení genotypů STR polymorfizmů. **256** kultivačních vyšetření krvetvorných buněk v laboratoři buněčných kultur. U **82** pacientů byla stanovena mutace v genu pro nukleofosmin (NPM1) a u **83** pacientů v genu CEBPA. U **1137** vzorků bylo stanoveno množství transkriptů genu WT1 a v **440** vzorcích množství transkriptů mutovaného genu NPM1. Vyšetření mutací v genu HBB bylo provedeno u **60** pacientů a v genech HBA1 a HBA2 u **75** pacientů. Mutační skríníng byl proveden u **17** pacientů s MDS s nízkým rizikem.

## THE YEAR IN NUMBERS

**2,411** examinations of molecular monitoring of BCR-ABL1 oncogene and **286** diagnostic examinations of the presence and type of BCR-ABL1 transcript. **1,341** samples for HLA examination (of which **396** samples of patients before the transplantation of hematopoietic stem cells, **356** samples of related donors, **144** samples of unrelated donors from foreign registries, **61** samples of unrelated donors from Czech registries, **344** samples of patients for other indications, **40** samples of external quality control). **3,702** primary samples, of which **7** samples were tested for the identification of cell lines for determining STR polymorphism genotypes. **256** cultivation examinations of hematopoietic cells in the cell cultivation laboratory. Mutation of the nucleophosmin (NPM1) gene was detected in **82** patients and of the CEBPA gene in **83** patients. The quantity of transcripts of WT1 gene was identified in **1,137** samples and the quantity of transcripts of mutated NPM1 gene in **440** samples. The examination of mutations in HBB gene was carried out in **60** patients, and in HBA1 and HBA2 genes in **75** patients. Mutation screening was performed in **17** low-risks MDS patients.



**V**ysoce specializovaná zdravotnická péče v oblasti hematologických onemocnění, poruch krvetvorby a poruch krevního srážení je v ÚHKT propojena s výzkumem těchto onemocnění a s implementací nových poznatků do laboratorní diagnostiky a léčby nemocných.

Společným základem mnoha projektů řešených ve výzkumných laboratořích ÚHKT je analýza molekulárních mechanismů vzniku a vývoje hematologických poruch, laboratorní monitorace působení klinicky používaných postupů a léčiv. Řada výzkumných projektů se zabývá problematikou krevní srážlivosti, vrozených defektů krvetvorby a vývojem nových léčebných postupů založených na podpoře funkce imunitního systému.

Využíváme moderní techniky z oblasti genomiky, cytogenetiky, molekulární genetiky, proteomiky, metabolomiky, buněčné a molekulární biologie a imunologie. Významnou součástí práce výzkumného úseku je vývoj a zavádění nových diagnostických metod pro klinickou praxi.

V roce 2017 tvořilo **Úsek pro vědu a výzkum** sedm oddělení.

### **Oddělení molekulární genetiky**

**Oddělení molekulární genetiky** činnost směřuje ke zlepšování molekulární diagnostiky chronické myeloidní (CML) a Ph+ akutní lymfoblastické leukémie (ALL) pro klinickou praxi. Studuje molekulární mechanismy, které leukemická buňka využívá pro rozvoj rezistence na léčbu inhibitory tyrozinkináz. Podílí se na zlepšování molekulárně genetické diagnostiky a monitorování CML a Ph+ ALL.

V roce 2017 se oddělení podílelo na organizaci 8. ročníku vědeckého symposia Genes, Genetics and Genomics (G3) a v rámci Národní referenční laboratoře organizovalo externí zkoušky kvality pro oblast Kvantitativní stanovení hladiny transkriptu fúzního genu BCR-ABL1 pro oblast major (10. ročník) a stanovení přítomnosti a určení typu přestavby fúzního genu BCR-ABL1 (13. ročník).

**A** highly specialized health care provided at IHBT in the area of hemato-oncological diseases, hematopoietic disorders and blood coagulation disorders is related to the research of these diseases and to the implementation of new findings in laboratory diagnostics and patients' treatment.

A common ground of many projects pursued in IHBT research laboratories is the analysis of molecular mechanisms of the origin and development of hemato-oncological disorders, laboratory monitoring of the effect of the clinically used procedures and medicines. A number of research projects deals with problems of blood coagulation, congenital hematopoietic defects, and the development of therapies based on the support to the function of the immune system.

We make use of modern techniques in the area of genomics, cytogenetics, molecular genetics, proteomics, metabolomics, cellular and molecular biology and immunology. An important part of the Research Division work is the development and introduction of new diagnostic methods for clinical practice.

In 2017 the **Science and research Division** consisted of seven departments.

### **Department of Molecular Genetics**

The **Department of Molecular Genetics** gears its activity towards the improvement of molecular diagnostics of chronic myeloid leukemia (CML) and Ph+ acute lymphoblastic leukemia (ALL) for clinical practice. It studies molecular mechanisms which a leukemic cell uses for developing resistance to the treatment with tyrosine kinase inhibitors. It is involved in the improvement of molecular genetic diagnostics and the monitoring of CML and Ph+ ALL.

In 2017 the department took part in the organization of the 8th edition of the Scientific Symposium Genes, Genetics and Genomics (G3) and, in the framework of the National Reference Laboratory, it organized external quality tests for the area of Quantitative Determination of the Level of the BCR-ABL1 Fusion Gene Transcript for the region called major (10th year) and the determination of the presence and specification of the type of the reconstruction of BCR-ABL1 fusion gene (13th year).

Ve spolupráci s CLIP (FN Motol) uspořádalo 4. ročník BCR-ABL1 workshopu, který byl zaměřen především na aplikace digitální PCR pro analýzu hluboké molekulární odpovědi u CML, a dále se věnoval mutační analýze BCR-ABL1 pomocí sekvenování nové generace a novinkám v oblasti standardizace kvantifikace BCR-ABL1 s přestavbou major i minor.

V rámci mezinárodního projektu EUTOS 2016 (European Treatment & Outcome of Chronic Myeloid Leukemia) oddělení pracovalo na řešení pracovního balíčku „WP 2: New technologies“ zahrnujícího přípravu nových technologií pro lékařskou praxi, mezi které patří digitální PCR pro detekci a kvantifikaci zbytkové nemoci, genomická PCR pro detekci perzistujících kmenových buněk v případech hluboké molekulární odpovědi a sekvenování nové generace pro hodnocení evoluce mutací v BCR-ABL1 rezistentních k léčbě.

### Nejvýznamnější dosažené výsledky

- Na in vitro systému vytvořeném z buněčné linie KCL-22 (odvozená z blastického zvratu chronické myeloidní leukémie) pro studium vývoje mutací v kinázové doméně BCR-ABL1 jsme opakovaně pozorovali vývoj mutací T315I a E255K v prostředí s imatinibem, kde bylo možno zachytit koncentrační a časovou závislost procentuálního zastoupení těchto mutací. Mutace nebyly opakovaně detekovány hlubokou amplikonovou sekvenací nové generace v buněčné linii neovlivněné imatinibem. Na základě veškerých předběžných dat, která jsme pozorovali v sériích mnoha experimentů s buněčnou kulturou KCL-22 a s izolovanými klony KCL-22, pracujeme s hypotézou, že vývoj BCR-ABL1 mutací v průběhu léčby imatinibem není jen pasivní proces selekce a expanze preexistujících mutovaných klonů. Předpokládáme, že se jedná o proces de novo mutagenese, pro kterou je zapotřebí snížená hladina intracelulární koncentrace imatinibu a současné epigenetické, genetické a molekulární faktory, které umožňují mutovaným subklonům v časně apoptóze uniknout kontrole buněčného cyklu a DNA reparačního procesu.

In cooperation with CLIP (FN Motol) it organized the 4th edition of BCR-ABL1 workshop, which was chiefly aimed at applications of digital PCR for the analysis of the deep molecular response of CML, and it was also involved in the mutation analysis of BCR-ABL1 with the help of a new generation sequencing and innovations in the field of the standardization of BCR-ABL1 quantification with both major and minor reconstruction.

In the framework of the international project EUTOS 2016 (European Treatment & Outcome of Chronic Myeloid Leukemia), the department was involved in the research of the working package “WP 2: New technologies”, covering the preparation of new technologies for medical practice., which include digital PCR for the detection and quantification of residual disease, genomic PCR for the detection of persisting stem cells in cases of the deep molecular response and sequencing of the new generation for the assessment of the evolution of mutations in BCR-ABL1 resistant to treatment.

### The most important achievements

- In the in vitro system created from the KCL-22 cell line (derived from the blastic twist of chronic myeloid leukemia) for studying the evolution of mutations in BCR-ABL1 kinase domain we repeatedly observed the evolution of T315I and E255K mutations in the environment with imatinib, where it was possible to detect the concentration and time dependence of the percentage of these mutations. Mutations were not repeatedly detected through a new generation of deep amplicon sequencing in the cell line not influenced by imatinib. On the basis of all preliminary data, which we observed in series of many experiments with KCL-22 cell culture and with isolated clones of KCL-22, we have been working with the hypothesis that the evolution of BCR-ABL1 mutations in the course of treatment with imatinib there is not only a passive process of the selection and expansion of pre-existing mutated clones. We suppose that it is a process of de novo mutagenesis, for which there is a need of a lower level of intracellular concentration of imatinib and simultaneous epigenetic, genetic and molecular factors that make it possible for mutated subclones in early apoptosis to escape the control of the cell cycle and DNA reparation process.

Tato data byla předlohou návrhu projektu s názvem „Epigenetické, genetické a molekulární faktory potřebné pro mutagenézi onkogenu BCR-ABL1 v průběhu léčby Ph pozitivních buněk inhibitory tyrozinkináz“, který získal podporu od Grantové agentury ČR pro řešení v letech 2018–2020. Projekt bude řešit oddělení molekulární genetiky jakožto hlavní řešitelské pracoviště ve spolupráci s oddělením biochemie a se společným pracovištěm 2. LF UK (laboratoř CLIP).

## Oddělení HLA

**Oddělení HLA** se zaměřuje na vyšetření pacientů spojených s vyhledáváním vhodných dárců pro transplantace hematopoetických kmenových buněk a sledováním potransplantačního stavu pomocí vyšetření buněčného chimerizmu.

Pro vyšetření buněčného chimerizmu jsme v průběhu roku v rámci přiznané flexibility ČIA rozšířili panel informativních markerů real-time PCR o další tři nové markery. Pro HLA genotypizaci jsme v prosinci zavedli vysoce přesnou metodu sekvenování příští generace (Next Generation Sequencing). Tuto metodu využíváme pro vyhledávání vhodných dárců hematopoetických kmenových buněk dosud jako jediná HLA laboratoř.

V roce 2017 jsme opět splnili požadavky dle Standards for Histocompatibility Testing of European Federation for Immunogenetics a laboratoř získala EFI akreditaci pro oblasti Haematopoietic Stem Cell Transplantation, Haematopoietic Chimerism and Engraftment (HCE) Monitoring a Disease Association Studies.

Oddělení HLA v rámci Národní referenční laboratoře pokračovalo ve svých referenčních aktivitách. Stejně jako v předchozích letech jsme zorganizovali kontroly kvality: „Vazba HLA s chorobami“ a „Vyšetření buněčného chimerizmu“. Obě tyto kontroly kvality proběhly na mezinárodní úrovni a jsou zařazeny v seznamu poskytovatelů External Proficiency Testing (EPT) u European Federation for Immunogenetics a u Českého institutu pro akreditaci. V roce 2017 se těchto kontrol kvality zúčastnilo celkem 43 laboratoří, účastníky byly laboratoře z Česka, Slovenska, Rakouska, Polska, Maďarska, Řecka a Ruska.

These data constituted the basis of the draft project entitled “Epigenetic, Genetic and Molecular Factors Necessary for The Mutagenesis of BCR-ABL1 Oncogene in the Course of the Treatment of Ph Positive Cells with Tyrosine Kinase Inhibitor”, which obtained the support of the Czech Science Foundation to be addressed in 2018–2020. The project will be pursued by the Department of Molecular Genetics as the main research centre in cooperation with the Department of Biochemistry and the co-research centre at the 2nd Faculty of Medicine of Charles University (CLIP laboratory).

## Department of HLA

The **Department of HLA** focuses on the examination of patients related to the search of suitable donors for hematopoietic stem cell transplantations and post-transplantation monitoring with the help of cell chimerism examination.

For examining cell chimerism, in the framework of the awarded CAI flexibility, we increased the panel of informative real-time PCR markers with three new markers in the course of the year. In December we introduced a very accurate method of Next Generation Sequencing for HLA genotyping. We use this method for searching suitable donors of hematopoietic stem cells as the only HLA laboratory to date.

In 2017 we again met the requirements of the Standards for Histocompatibility Testing of the European Federation for Immunogenetics, and the laboratory acquired EFI accreditation for the areas of Haematopoietic Stem Cell Transplantation, Haematopoietic Chimerism and Engraftment (HCE) Monitoring a Disease Association Studies.

The Department of HLA continued its reference activities in the framework of the National Reference Laboratory. Just like in the previous years, we organized quality controls: “Association Between HLA and Diseases” and “Examination of HLA Chimerism”. Both of these quality controls took place at the international level and are included in the list of providers of External Proficiency Testing (EPT) at the European Federation for Immunogenetics and the Czech Accreditation Institute. In 2017 a total of 43 laboratories took part in these quality controls; the participants included laboratories from the Czech and Slovak Republic, Austria, Poland, Hungary, Greece and Russia.

V roce 2017 uspořádalo oddělení HLA ve spolupráci se Sekcí imunogenetiky České společnosti alergologie a klinické imunologie další pravidelný edukační workshop „vazba HLA s chorobami“, který byl v tomto roce zaměřen především na problematiku HLA ve vztahu k Diabetes Mellitus 1. typu.

#### Nejvýznamnější dosažené výsledky:

- Dále jsme rozvíjeli spolupráci s KDDL VFN v rámci studie „Upřesnění genetické predispozice HLA-DQA1 a DQB1 genů pro diagnostiku celiakie“, jejímž cílem je zvýšení výpovědní hodnoty vyšetření genetické predispozice HLA pro diagnostiku celiakie. Výstupem této spolupráce byla publikace „Vraná M., Kelifová S., Ratajová E., Szitanyi P.: Genetické vyšetření HLA pro diagnostiku celiakie, Postgraduální gastroenterologie a hepatologie 2017, 3, č. 2“.
- Nadále jsme rozvíjeli spolupráci s Centrem pro poruchy spánku a bdění Neurologické kliniky a Centrem klinických neurověd VFN studii sledování HLA u pacientů s narkolepsií a dalšími centrálními hypersomniemi.
- Pokračovala také spolupráce na projektu, který je zaměřen na sledování pacientů s difúzními mozkovými gliomy pomocí molekulárně genetických metod.
- Ve spolupráci s KDHO FN Motol se laboratoř od roku 2017 účastní studie s cílem zlepšení výsledků léčby ALL u dětských pacientů se zaměřením na vhodný výběr dárců hematopoetických kmenových buněk.
- Uzavřeli jsme smlouvu o mezinárodní spolupráci se Scientific-Production Center of Transfusiology of the Ministry of Healthcare of the Republic of Kazakhstan.

In 2017 the Department of HLA, in cooperation with the Division of Immunogenetics of the Czech Society of Allergology and Clinical Immunology, organized another regular education workshop “Connection between HLA and diseases”, which in that year was chiefly geared towards problems of HLA in relation to diabetes mellitus of 1st type.

#### The most important achievements:

- We developed cooperation with the Clinic of Pediatrics and Adolescent Medicine (KDDL) of VFN in the framework of the study entitled “Specification of Genetic Predisposition of HLA-DQA1 and DQB1 Genes for Coeliac Disease Diagnostics”, aimed at increasing the informative value of HLA genetic predisposition for coeliac disease diagnostics. An output of the study was the following publication: Vraná M., Kelifová S., Ratajová E., Szitanyi P.: Genetic Examination of HLA for Coeliac Disease Diagnostics, Post-graduate Gastroenterology and Hepatology 2017, 3, no. 2.
- We also developed cooperation with the Centre for Sleep and Vigilance Disorders of the Clinic of Neurology and the Centre of Clinical Neurosciences of VFN through the study of HLA monitoring in patients with narcolepsy and other central hypersomnias.
- We continued to cooperate on a project aimed at monitoring patients with diffuse brain gliomas with the help of molecular genetic methods.
- Since 2017, in cooperation with KDHO of FN Motol, the laboratory has been involved in a study aimed at improving the results of ALL treatment in children’s patients with the focus on a suitable selection of donors of hematopoietic stem cells.
- We concluded an agreement on international cooperation with the Scientific-Production Center of Transfusiology of the Ministry of Healthcare of the Republic of Kazakhstan.

## Oddělení cytogenetiky

Oddělení cytogenetiky je společným pracovištěm s Centrem nádorové cytogenetiky ÚLBLD a 1. LF UK, které vzniklo 1. ledna 2003 na základě smlouvy mezi VFN a ÚHKT. Pracoviště je umístěno v areálu Všeobecné fakultní nemocnice, v pavilonu A7 v suterénu a v 1. patře.

Na oddělení provádíme vyšetření chromozomů z buněk kostní dřeně a periferní krve u nemocných s těmito krevními chorobami: preleukémiemi, myelodysplastickými syndromy, leukémiemi. Tato vyšetření jsou nezbytná k potvrzení diagnózy, určení prognózy i ke sledování průběhu terapie a monitorování úspěšnosti léčby. Při analýzách využíváme nejen metody klasické cytogenetiky, ale i molekulárně cytogenetické metody založené na hybridizaci DNA (všechny dostupné modifikace fluorescenční in situ hybridizace FISH), ve spolupráci s VFN i čipové technologie.

Významnou součástí naší práce je i výzkumná činnost. Kromě řešení vlastních projektů se podílíme i na výzkumné činnosti dalších oddělení ústavu. Detailně se zaměřujeme na analýzu komplexních přestaveb chromozomů u leukémií a preleukémií, na specifikaci zlomových míst a identifikaci kryptických aberací.

### Nejvýznamnější dosažené výsledky:

- V publikaci „Využití molekulárně cytogenetických technik při analýze chromozomových aberací u hematologických malignit“ jsme podrobně popsali různé modifikace molekulárně cytogenetických metod a jejich využití jak v rutinní laboratorní praxi, tak ve výzkumu.
- Pokračovali jsme v dříve započatém studiu dicentrických chromozomů (chromozomů se dvěma centromerami), které jsou považovány za iniciátory genomové nestability nádorových onemocnění. Výsledky našeho výzkumu jsou shrnuty v publikaci, kterou jsme zaslali do zahraničního odborného tisku.

## Department of Cytogenetics

The Department of Cytogenetics is a joint site with the Centre of Neoplastic Cytogenetics of the Institute of Medical Biochemistry and Laboratory Diagnostics (ÚLBLD) and the 1st Faculty of Medicine of Charles University, which was established on 1 January, 2003 on the basis of an agreement between VFN and IHBT. The site is located on the premises of the General University Hospital (VFN), pavilion A7, in the basement and on the 1st floor.

The department is engaged in the examination of chromosomes of bone marrow and peripheral blood cells of patients with the following blood diseases: pre-leukemias, myelodysplastic syndromes and leukemias. This examination is essential for confirming a diagnosis, determining a prognosis and tracking the course of the therapy, as well as monitoring the treatment success rate. In our analyses we use not only conventional cytogenetic methods, but also molecular cytogenetic methods based on DNA hybridization (all available modifications of fluorescence in situ hybridization – FISH), and in cooperation with VFN also chip technologies.

An important part of our work is research activity. Apart from our own projects we also take part in research activity of other departments of IHBT. Our in-depth focus is the analysis of complex reconstruction of chromosomes in leukemias and pre-leukemias, the specification of breakpoints and the identification of cryptic aberrations.

### The most important achievements:

- In the publication entitled “Use of Molecular Cytogenetic Techniques in the Analysis of Chromosome Aberrations in Hematologic Malignancies” we made a detailed description of different modifications of molecular cytogenetic methods and their use both in routine laboratory practice and in research.
- We carried on a study initiated earlier of dicentric chromosomes (chromosomes with two centromeres), which are considered to be triggers of genome instability of neoplastic diseases. The results of our research are summed up in a publication we sent to foreign professional press.

- K publikaci jsme připravili práci, v níž jsme se zaměřili na studium přestaveb genu ASXL1 u nemocných s delecí 20q a prokázali statisticky významně kratší přežívání u nemocných s parciální/úplnou delecí tohoto genu.
- Jako spoluautoři jsme se podíleli na studii „Valka J. kol.: Differential expression of homologous recombination DNA repair genes in the early and advanced stages of myelodysplastic syndrome“, která byla publikována v časopise Eur J Haematol.
- Další výsledky cytogenetických a molekulárně cytogenetických analýz jsme prezentovali jako přednášky či plakátová sdělení na mezinárodních i tuzemských konferencích.

### Oddělení biochemie

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

#### Nejvýznamnější dosažené výsledky:

- Testovali jsme a zdokonalili originální SPR biosenzor využívající Heat shock protein (Hsp70) k vycytání špatně složených proteinů/komplexů. Metodou jsme prozkoumali plazmu pacientů s myelodysplastickým syndromem (MDS). Odhalili jsme signifikantní rozdíly mezi podskupinou AML a zdravých dárců ( $P = 0.00217$ ) a podskupinou RARS ( $P = 0.00197$ ).

- For publication we prepared a paper in which we focused on the study of reconstructions of ASXL1 gene in patients with 20q deletion, and proved a statistically much shorter survival in patients with partial/complete deletion of this gene.
- As co-authors we were involved in the following paper: “Valka J. et al.: Differential expression of homologous recombination DNA repair genes in the early and advanced stages of myelodysplastic syndrome”, which was published in the European Journal of Haematology.
- We presented other results of cytogenetic and molecular cytogenetic analyses as lectures or poster communications both at international and national conferences.

### Department of Biochemistry

The Department of Biochemistry deals with changes in the composition and function of the components of blood plasma occurring in case of onco-hematological diseases, disorders in hemostasis and thrombosis, including cardiovascular diseases. It studies dysfibrinogenemia, hypofibrinogenemia and afibrinogenemia. For the examination of patient samples, including the characterization of the oxidation stress impact, we use proteomic and metabolomic methods. In the framework of the Centre of Excellence of the Czech Science Foundation (GAČR) “Bionanophotonics for the Future of Medicine” we have been developing “multiarray” chips of a flow structure with detection with the help of “real time” measuring of the surface plasmon resonance (SPR).

#### The most important achievements:

- We tested and upgraded the original SPR biosensor using the Heat shock protein (Hsp70) for catching incorrectly composed proteins/complexes. We examined the plasma of patients with myelodysplastic syndrome (MDS). We detected significant differences between the AML subgroup and healthy donors ( $P = 0.00217$ ) and the RARS subgroup ( $P = 0.00197$ ).

- V plazmě AML pacientů jsme metodou tandemové hmotnostní spektrometrie na rozdíl od zdravých dárců našli například proteiny S100A8 rodiny – Calprotectin (S100A/S100A9 heterodimer), indikátor sníženého přežívání u AML. Výsledky jsou v souladu s tím, že oxidační stres jako jeden z hlavních faktorů u MDS progresse do AML vede ke kovalentním modifikacím, které destabilizují a inaktivují proteiny.

- V rámci přípravy metabolické studie pacientů s AML jsme vypracovali několik metod pro stanovení koncentrace metabolitů v plazmě pacientů s hematologickými malignitami, které mohou být využity pro diagnostické účely a k monitorování odpovědi na terapii. Jde o a) stanovení metabolitů citrátového cyklu v plazmě, b) stanovení aminokyselin v plazmě včetně methylovaných derivátů argininu a lysinu a c) stanovení metabolitů tryptofanu. V současné době probíhá validace metod.

- U pacientů z roku 2016 jsme dokončili funkční testy fibrinogenu a kinetika odštěpování fibrinopeptidů, trombelastografie a pomocí konfokální mikroskopie charakterizovali morfologii fibrinové sítě.

- V roce 2017 pokračovala vyšetření fibrinogenu u pacientů, u nichž vzniklo podezření na možnou poruchu fibrinogenu. Genetickou analýzu jsme provedli u **9** pacientů a jejich rodinných příslušníků, pokud byly poskytnuty jejich biologické vzorky. Mutace v jednom ze tří genů jsme našli u **4** pacientů. Našli jsme dosud nepopsané mutace: v  $\beta$  řetězci Tyr416 Stop a v  $\gamma$  řetězci Trp(W)3 Stop.

- Pokračovali jsme ve stanovení D-dimerů a aktivity trombinu. Celkem jsme zhodnotili **70** patientských vzorků.

- Podali jsme patent týkající se odstraňování derivátů hydrazinu z vodných roztoků.

- In the plasma of AML patients, through the method of tandem weight spectrometry – as opposed to healthy donors – we found e.g. proteins of S100A8 family – Calprotectin (S100A/S100A9 heterodimer), an indicator of reduced survival in AML. The results are in conformity with the fact that the oxidation stress as one of the main factors of MDS progression in AML leads to covalent modifications that destabilize and inactivate proteins.

- In the framework of the preparation of a metabolomic study of patients with AML, we worked out several methods for determining the concentration of metabolites in the plasma of patients with hematological malignancies, which can be used for diagnostic purposes and for monitoring the response to therapy. It refers to a) the determination of metabolites of citrate cycle in plasma, b) the determination of amino acids in plasma, including methylated derivatives of arginine and lysine, and c) the determination of tryptophan metabolites. At present, a validation of methods is under way.

- For patients from 2016 we finished functional tests of fibrinogen and kinetics of the separation of fibrinopeptides, thromboelastography and, with the help of confocal microscopy; we characterized the morphology of fibrin network.

- The year 2017 saw the continuation of the examination of fibrinogen in patients suspected of having a possible fibrinogen disorder. We made a genetic analysis of **9** patients and their family members, if their biological samples had been supplied. We found mutations in one of three genes in **4** patients. We detected mutations that had not been described so far: in  $\beta$  chain of Tyr416 Stop and in  $\gamma$  chain of Trp(W)3 Stop.

- We carried on determining D-dimers and thrombin activity. We assessed a total of **70** patient samples.

- We applied for a patent related to the elimination of hydrazine derivatives from water solutions.

## Oddělení imunologie

**Oddělení imunologie** je zaměřeno na studium imunologických aspektů hematologických i nehematologických malignit a na problematiku imunity vůči virovým infekcím při imunosupresi spojené s transplantací hematopoetických kmenových buněk i pevných orgánů.

Zabývali jsme se vývojem moderních imunoterapeutických postupů pro léčbu pacientů s hematologickými malignitami pomocí adoptivního transferu expandovaných i geneticky modifikovaných NK, T nebo mesenchymálních buněk.

Účastnili jsme se studií zaměřených na problematika vztahu mezi virovými infekcemi a rozvojem nádorových onemocnění. Prováděli jsme epidemiologické analýzy molekulárních a sérologických markerů infekce papilomaviry a polyomaviry ve vztahu k progresi a závažnosti nádorového onemocnění.

Součástí oddělení je **Národní referenční laboratoř pro papilomaviry a polyomaviry** (HPV, HPyV).

### Nejvýznamnější dosažené výsledky:

- Popsali jsme nový způsob přípravy CAR T buněk, který je založený na transdukcii lymfocytů pomocí transposonového vektoru piggyBac, který kóduje gen pro CAR, a následné kultivaci v přítomnosti cytokinů IL-4, IL-7, IL-21. Zjistili jsme, že složení cytokinového koktejlu během kultivace může podstatně ovlivnit fenotyp a funkci CAR T buněk. Nejvýraznější efekt měl cytokin IL-21, který zabránil terminální diferenciaci CAR T in vitro během expanze a snížil 2 expresi inhibičních receptorů PD-1 a TIM-3. Na základě těchto dat jsme se rozhodli zvolit tento výrobní postup jako hlavní, který bude následně použit v klinickém hodnocení CART19 buněk.
- Pro zvýšení bezpečnosti léčby pomocí CAR jsme zkonstruovali nový vektor odvozený od piggybac transposonu umožňující inducibilní expresi CARů, konkrétně CAR19, regulovatelnou exogenně přidaným doxycyklinem. Tento vektor by mohl nalézt využití v klinickém testování u pacientů, kdy by bylo možné vypínat/zapínat expresi CARů pomocí podávání tablet s doxycyklinem.

## Department of Immunology

The **Department of Immunology** focuses on the study of immunological aspects of both hematological and non-hematological malignancies and on problems of immunity against viral infections in immunosuppression related to the transplantation of hematopoietic stem cells and stable organs.

We looked into the development of modern immunotherapeutic procedures for the treatment of patients with hematological malignancies with the help of adoptive transfer of both expanded and genetically modified NK, T or mesenchymal cells.

We were involved in studies aimed at problems of the relationship between viral infections and the evolution of neoplastic diseases. We made epidemiological analyses of molecular and serologic markers of the infection with papillomaviruses and polyomaviruses in relation to the progression and seriousness neoplastic diseases.

Part of the department is the **National Reference Laboratory for Papillomaviruses and Polyomaviruses** (HPV, HPyV).

### The most important achievements:

- We described a new method of the preparation of CAR T cells, which is based on transduction of lymphocytes with the help of the piggyBac transposon vector that encodes the gene for CAR, and the subsequent cultivation in presence of IL-4, IL-7 and IL-21 cytokines. We found out that the composition of the cytokine cocktail during cultivation can substantially influence the phenotype and function of CAR T cells. The most marked effect corresponded to cytokine IL-21, which prevented the terminal differentiation of CAR T in vitro during expansion and reduced 2 expression of PD-1 and TIM-3 inhibitory receptors. On the basis of these data, we opted for this manufacturing method as the main process, which will be subsequently used in the clinical evaluation of CART19 cells.
- In order to increase the safety of the treatment with the help of CAR, we designed a new vector derived from the piggyBac transposon facilitating inducible expression of CAR, namely CAR19, regulable in an exogenous way with added doxycycline. This vector could find its use in clinical testing of patients where it could be possible switch off/on the expression of CAR through the administration of pills containing doxycycline.



- Připravili jsme náplň práce pro Laboratoř funkčních testů (LFT), která bude ustavena rámci oddělení imunologie. Pro činnost LFT v režimu správné výrobní praxe (SVP) jsme zkontrolovali, případně validovali, potřebné přístroje a vypracovali vyžadované dokumenty pro SVP a ověřili opakovatelnost, reprodukovatelnost a robustnost metody. Úkolem pracovníků LFT bude provádět kontrolní metody pro imunoterapeutické léčivé přípravky založené na živých buňkách vyráběných v ÚHKT, popřípadě i mimo ÚHKT. První zavedenou kontrolní metodou je test cytotoxicity buněk NK průtokovou cytometrií. Během roku 2018 se předpokládá schválení této kontrolní metody Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

- Optimalizovali jsme výrobní postup přípravy multispecifických antivirových T buněk pro léčbu rezistentních virových infekcí pacientů po transplantaci kmenových hematopoetických buněk. Ověřili jsme použitelnost postupu přípravy antivirových T buněk otestováním jejich virově specifické aktivity a funkce a vyhodnotili jsme specifickou a citlivost testů pro stanovení funkce antivirových T buněk.

- U pacientů s chronickou myeloidní leukémií jsme ukázali, že exprese čtyř centrozomálních genů (AURKA, HMMR, PLK1 a ESPL1) v periferní krvi pacientů byla významně zvýšena v čase diagnózy oproti zdravým kontrolám. U většiny pacientů tato exprese klesla na bazální úroveň do 3 měsíců po zahájení léčby imatinibem. U zbývajících pacientů (17 %), u kterých došlo k poklesu v delším časovém intervalu, bylo horší celkové přežití. Pacienti s vyšší hladinou protilátek proti centrozomálním proteinům v séru měli lepší prognózu ve smyslu dosažení velké molekulární odpovědi a přežití bez nepříznivých událostí. Dynamika exprese centrozomálních genů by mohla sloužit jako prediktivní faktor a imunitní odpověď zřejmě přispívá k celkové odpovědi na léčbu.

- We prepared the content of work for the Laboratory of Functional Tests (LFT) to be established in the framework of the Department of Immunology. For the activity of LFT in the regimen of Good Manufacturing Practice (GMP) we checked, or validated, the necessary devices and worked out the documents required for GMP, and certified the repeatability, reproducibility and robustness of the method. The job of LFT personnel will be to implement control methods for immunotherapeutic medicinal products based on live cells manufactured at IHBT, or outside IHBT. The first control method in place is the test of cytotoxicity of NK cells with flow cytometry. It is expected that in the course of 2018 this control method will be approved by the State Institute of Drug Control (SÚKL).

- We optimized the manufacturing method of the preparation of multispecific antiviral T cells for the treatment of resistant viral infections of patients after the transplantation of hematopoietic stem cells. We checked the applicability of the process of preparation of antiviral T cells through tests of their viral specific activity and function, and we assessed the specificity and sensitivity of tests for the determination of the function of antiviral T cells.

- With respect to patients with chronic myeloid leukemia, we showed that the expression of four centrosomal genes (AURKA, HMMR, PLK1 and ESPL1) in patients' peripheral blood was significantly increased at the time of diagnosis as opposed to healthy checks. In most patients this expression dropped to the basal level within 3 months after the start of imatinib treatment. In the remaining patients (17 %), in whom the drop occurred at a longer time interval, survival was generally worse. Patients with a higher level of antibodies against centrosomal proteins in the serum had a better prognosis in the sense of the attainment of big molecular response and survival without adverse incidents. The dynamics of the expression of centrosomal genes could serve as a predictive factor, and the immune response seems to contribute to overall response to the treatment.

- Prokázali jsme, že přibližně u jedné třetiny dlouhodobě monogamních párů se vyskytnou shodné typy lidských papilomavirů (HPV) v bioptických vzorcích genitálních bradavic, respektive cervikálních dysplázií (CIN) žen a v genitálním stěru jejich partnera. Séropozitivita byla u mužů častá, ale neodpovídala přítomnému typu HPV v genitálním stěru. Shodné typově specifické protilátky jsme našli u více než **80 %** párů s genitálními bradavicemi, ale pouze u **14 %** párů v případě cervikálních dysplázií. Nalezená vysoká prevalence vakcinačních typů HPV v genitální oblasti u mužů podporuje opodstatněnost preventivní vakcinace HPV i u chlapců.

- Stanovili jsme frekvenci markerů HPV infekce u dívek a mladých žen před očkováním proti HPV a sledovali prevalenci a spektrum postvakcinačních HPV typů v průběhu **5** let. Téměř **40 %** sexuálně aktivních žen bylo před očkováním HPV DNA pozitivních, rok, tři roky a pět let po očkování byla prevalence HPV DNA podobná. V průběhu sledování jsme nedetekovali žádný vakcinační typ HPV. HPV-specifické protilátky jsme našli i u dívek bez sexuální zkušenosti při vstupu do studie, po započatí sexuálního života se tyto dívky velice rychle infikují HPV.

## Národní referenční laboratoř pro papilomaviry a polyomaviry

**NRL pro papilomaviry a polyomaviry** provádí klinickou diagnostiku infekcí těmito viry v akreditovaném režimu dle ISO 15 189. Vedle rutinních vyšetření provádí diferenciatně diagnostická stanovení přítomnosti HPV a vyšetření z netypických klinických materiálů, které běžné laboratoře nemohou diagnostikovat. Ročně zpracuje kolem 1000 vzorků. Vedle stanovení HPV vyšetřuje zvířecí papilomaviry a většinu známých lidských polyomavirů metodou qPCR pro stanovení virové nálože.

Jako jediná laboratoř v Česku provádí sérologickou diagnostiku HPV-specifických protilátek. Nově jsme rozšířili spektrum antigenů, proti nimž se HPV-specifické protilátky detekují, a to o antigeny obsažené v devítivalentní vakcíně uvedené na trh v České republice v roce 2015.

- We proved that approximately in one third of long-term monogamous couples identical types of human papillomaviruses (HPV) occur in bioptic samples of genital warts or, as the case may be, of cervical dysplasias (CIN) of women and in genital smear of their male partners. Seropositivity in males was frequent, but it did correspond to the present type of HPV in genital smear. We found identical specific antibodies in terms of type in over **80 %** of couples with genital warts, but only in **14 %** of couples in case of cervical dysplasias. The high prevalence of vaccination types of HPV found in the genital area of males supports the justifiability of HPV preventive vaccination also in boys.

- We determined the frequency of markers of HPV infection in girls and young females before vaccination against HPV and monitored the prevalence and spectrum of post-vaccination HPV types in the course of **5** years. Almost **40 %** of sexually active females were positive before HPV DNA vaccination; one year, three years and five years after vaccination the prevalence of HPV DNA was similar. In the course of monitoring we did not detect any HPV vaccination type. We found HPV-specific antibodies also in girls without sexual experience when entering the study; after the start of sexual life these girls get infected very quickly with HPV.

## National Reference Laboratory for Papillomaviruses and Polyomaviruses

The **NRL for Papillomaviruses and Polyomaviruses** provides clinical diagnostics of infection with these viruses in an accredited regimen according to ISO 15 189. Apart from routine examinations, it makes differentially diagnostic determination of HPV presence and performs the examination of untypical clinical materials, which standard laboratories cannot diagnose. It processes around 1,000 samples a year. Besides the determination of HPV, it examines animal papillomaviruses and a majority of known human polyomaviruses through the qPCR method for determining virus load.

It is the only laboratory in the Czech Republic that provides serological diagnostics of HPV-specific antibodies. We newly expanded the spectrum of antigens against which HPV-specific antibodies are detected, namely antigens contained in the nonavalent vaccine introduced on the market in the Czech Republic in 2015.

Dále provádíme stanovení anti-HPyV protilátek proti BKPyV, JCPyV, MCPyV, WUPyV, KIPyV, HPyV 6, HPyV 7, HPyV 9, TSPyV a MWPyV. Praktický význam má vyšetření protilátek proti JCPyV, jež napomáhá při určení rizika rozvoje progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) u pacientů s roztroušenou sklerózou nebo Crohnovou nemocí při imunomodulační léčbě monoklonální protilátkou natalizumab (Tysabri).

NRL též testuje kvalitu komerčních souprav pro stanovení HPV infekcí, každoročně připravuje vzorky pro externí hodnocení kvality terénních laboratoří a poskytuje konzultační a školicí služby. V rámci projektu TAČR GAMA vyvíjíme diagnostický test pro detekci druhově specifických virus neutralizačních protilátek proti BK viru.

NRL spolupracuje s:

- firmou Genomic Vision z Francie při vývoji nového diagnostického systému pro detekci virových genomů integrovaných do hostitelské DNA;
- Dermatovenerologickou klinikou 2. LF UK a Nemocnicí Na Bulovce v rámci projektu TAČR na projektu „Infekce u léčby vybraných chronických imunologických zánětlivých onemocnění“;
- LF v Plzni, UK Praha a 2. LF UK, Nemocnice na Bulovce na projektu AZV ČR „Validace analýzy metylace promotorů TSG spojených s HPV indukovanou karcinogenezí jako screeninového vyšetření análního karcinomu v rizikové populaci“;
- Univerzitou Karlovou v Praze, Katedrou genetiky a mikrobiologie na dalších dvou projektech financovaných AZV ČR „Genetická variabilita BKV v ČR a její vliv na patogenezi infekce u pacientů po transplantaci ledvin“ a na projektu „Stanovení fenotypu a funkce imunitních buněk jakožto prediktorů odpovědi na léčbu u pacientů se spinocelulárním karcinomem hlavy a krku“;

Furthermore, we make the determination of anti-HPyV antibodies against BKPyV, JCPyV, MCPyV, WUPyV, KIPyV, HPyV 6, HPyV 7, HPyV 9, TSPyV and MWPyV. Of practical importance is the examination of antibodies against JCPyV that help specify the risk of the development of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in patients with multiple sclerosis or Crohn disease during immunomodulation treatment with the monoclonal antibody natalizumab (Tysabri).

The NRL also tests the quality of commercial kits for the determination of HPV infections; every year it prepares samples for external quality assessment of field laboratories and provides consultation and training services. In the framework of the GAMA project of the Czech Technology Agency (TAČR) we develop a diagnostic test for the detection of species-specific virus neutralizing antibodies against BK virus.

The NRL cooperates with the following entities:

- Company Genomic Vision from France in the development of a new diagnostic system for the detection of viral genomes integrated in the host DNA;
- Dermatovenerological Clinic of the 2nd Faculty of Medicine of Charles University and Hospital Na Bulovce in the framework of the TAČR project entitled “Infection in the Treatment of Selected Chronic Immunological Inflammatory Diseases”;
- Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University Prague and the 2nd Faculty of Medicine of Charles University, Hospital Na Bulovce on the project of the Czech Research Council (AZV ČR) entitled “Validation of the analysis of methylation of TSG promoters related to HPV induced carcinogenesis as screening examination of anal carcinoma in high-risk population”;
- Charles University in Prague, Department of Genetics and Microbiology, on other two projects funded by AZV ČR under the following titles: “Genetic variability of BKV in the Czech Republic and its impact on infection pathogenesis in patients after kidney transplantation” and “Determination of phenotype and function of immune cells as predictors of response to treatment in patients with spinocellular carcinoma of the head and throat”;

- Klinikou ORL a chirurgie hlavy a krku, 1. LF UK a FN v Motole na projektu financovaném GAUK „Epidemiologická studie prevalence HPV ve zdravé populaci“.

### Oddělení proteomiky

**Oddělení proteomiky** se specializuje na analýzu vlastností a funkcí buněčných proteinů v souvislosti se vznikem, vývojem a léčbou hematologických onemocnění. Základní používané techniky (gelová elektroforéza, western-blotting, průtoková cytometrie a imunofluorescenční mikroskopie) doplňujeme dalšími metodami a postupy, které umožňují komplexní pohled.

Aktuálně řešená témata zahrnují například hledání nových ukazatelů rizika a terapeutických cílů u chronické myeloidní leukémie, mechanismy působení látek používaných pro léčbu akutní myeloidní leukémie, imunosupresivní mechanismy u akutní myeloidní leukémie, mechanismy regulující interakce hematopoetických buněk s proteiny mezibuněčné hmoty, studium peptidového hormonu hepcidinu, specifickou diagnostiku proteinových defektů u dědičné sférocytózy nebo výzkum molekul účastnících se vazby a nitrobuněčného transportu železa.

#### Nejvýznamnější dosažené výsledky:

- Analyzovali jsme projevy imunosupresivních mechanismů u pacientů s akutní myeloidní leukémií. Ukázali jsme, že specificky u pacientů s mutací v genu pro nukleofosmin (NPM1) často dochází ke snížení exprese HLA molekul 1. třídy. U některých pacientů jsme pozorovali zvýšené zastoupení buněk exprimujících imunosupresivní molekuly PD-L1 a Tim-3, v tomto případě nezávisle na mutačním stavu NPM1. Naše výsledky potvrzují, že imunosupresivní mechanismy známé zejména z pevných nádorů jsou relevantní i pro akutní myeloidní leukémii, a ukazují, že pacienti s mutací NPM1 mají odlišnou imunologickou charakteristiku.

- Clinic of ORL and Surgery of the Head and Throat, 1st Faculty of Medicine of Charles University and FN in Motol, on the project funded by GAUK under the following title: “Epidemiological study of the prevalence of HPV in healthy population”.

### Department of Proteomics

The **Department of Proteomics** specializes in the analysis of properties and functions of cell proteins in relation to the origin, development and treatment of hematological diseases. We complete the basic techniques used (gel electrophoresis, western-blotting, flow cytometry and immunofluorescence microscopy) with other methods and approaches facilitating a comprehensive view.

The currently researched topics include e.g. the quest of new indicators of the risk and therapeutic goals in case of chronic myeloid leukemia, impact mechanisms of substances used for the treatment of acute myeloid leukemia, immunosuppressive mechanisms of acute myeloid leukemia, mechanisms regulating interactions of hematopoietic cells with proteins of intercellular substance, research of hepcidin (peptide hormone), specific diagnostics of protein defects of hereditary spherocytosis or research molecules involved in the binding and intracellular transport of iron.

#### The most important achievements:

- We analysed the manifestations of immunosuppressive mechanisms in patients with acute myeloid leukemia. We showed that specifically in patients with a gene mutation for nucleophosmin (NPM1) the expression of 1st class HLA molecules is frequently reduced. In some patients we observed an increased presence of cells expressing immunosuppressive PD-L1 and Tim-3 molecules, in this case independently of the mutation status of NPM1. Our results confirm that immunosuppressive mechanisms known chiefly from hard tumours are relevant for acute myeloid leukemia, and show that patients with an NPM1 mutation have different immunological characteristics.

- Připravili jsme několik dalších fluorescenčně značených mutovaných forem nukleofosminu a analyzovali jejich vlastnosti. Dosavadní výsledky potvrzují teorii, že zachování tryptofanu W288 koreluje s částečně zachovanou lokalizací nukleofosminu v buněčném jádru. Dále jsme ukázali, že záměna cysteinu 21 v N-koncové části NPM1 za fenylalanin (C21F), která je považována za mutaci inhibující oligomerizaci nukleofosminu, nevede ke ztrátě schopnosti tvořit oligomery, ačkoli tyto jsou méně stabilní v denaturujících podmínkách.

- Ve spolupráci s MFF UK jsme rovněž vyvinuli novou metodu monitorování distribuce proteinů v živých buňkách pomocí fotokonvertibilního fluorescenčního proteinu. Metoda umožňuje díky sledování času dohasínání fluorescence měřit změny v distribuci značeného proteinu v konkrétní buňce například po ošetření protinádorovým léčivem.

- Objevili jsme funkční rozdíly mezi kinázami patřícími do rodiny PAK skupiny I a popsali jejich úlohu v regulaci buněčné adheze a při reorganizaci cytoskeletu. Aktivita kinázy PAK2 je nutná pro tvorbu nových adhezních spojů, kterými jsou hematopoetické buňky vázány k proteinům extracelulární matrice kostní dřeně. U kinázy PAK1 jsme na proteinové úrovni rozlišili dvě izoformy s různou citlivostí k inhibitoru IPA-3, které mají funkce odlišné od PAK2.

- V rámci řešení grantového projektu GAČR „Úloha hepcidinu v regulaci kardiálního a systémového metabolismu železa při srdečním selhání“ jsme se v roce 2017 zabývali úlohou železa v selhávajícím myokardu za použití modelu aortokaválního zkratu u laboratorních potkanů. Ukazujeme, že železa může být v poškozené tkáni myokardu nedostatek a jeho přívod ve vhodné formě by mohlo funkce myokardu významně zlepšit. To by se v budoucnu mohlo stát terapeutickým postupem u nemocných s mnoha onemocněními srdce.

- We prepared several other fluorescently marked mutated forms of nucleophosmin and analyzed their properties. The results obtained so far confirm the theory that the preservation of tryptophan W288 correlates with partly preserved localization of nucleophosmin in the cell nucleus. Furthermore, we showed that the mistaking of cysteine 21 in the N-terminal end of NPM1 for phenylalanine (C21F), which is considered to be a mutation inhibiting the oligomerization of nucleophosmin, does not lead to a loss of ability to form oligomers, although the latter are less stable under denaturing conditions.

- In cooperation with the Faculty of Mathematics and Physics of Charles University we also designed a new method of monitoring protein distribution in live cells with the help of a photoconvertible fluorescent protein. Thanks to timekeeping of the fluorescence fading away, the method makes it possible to measure changes in the distribution of marked protein in a specific cell, e.g. after the treatment with antineoplastic medication.

- We detected functional differences between kinases belonging to the PAK family, group I, and described their role in the regulation of cell adhesion and in the reorganization of cytoskeleton. The activity of PAK2 kinase is necessary for the formation of new adhesion bonds with which hematopoietic cells are tied to proteins of bone marrow extracellular matrix. In PAK1 kinase, on the protein level, we distinguished two isoforms with different sensitivity to IPA-3 inhibitor, which have functions different from PAK2.

- In 2017, in the framework of the grant project of the Czech Science Foundation (GAČR) entitled “The role of hepcidin in the regulation of cardiac and system iron metabolism at heart failure”; we looked into the role of iron in failing myocardium with the help of a model of aortocaval shunt in laboratory rats. We show that there can be a shortage of iron in a damaged myocardium tissue and its inlet in a suitable form could substantially improve myocardium functions. In future this could become a therapeutic procedure for patients with multiple heart diseases.

- Pro hledání terapeuticky využitelných zásahových míst buněk chronické myeloidní leukémie (CML) rezistentních k léčbě tyrozinkinázovými inhibitory (TKI) jsme připravili buněčnou linii s rezistencí vůči TKI, která není způsobena mutací v genu kódujícím protein Bcr/Abl. Tento buněčný model tedy umožňuje identifikovat na Bcr/Abl nezávislé mechanismy rezistence a dosud v experimentech jiných skupin nebyl použit. Pomocí proteomické analýzy „label free“ jsme v tomto modelovém systému identifikovali řadu klíčových bílkovin a proteinových komplexů, které jsou nutné pro vznik rezistence. V roce 2017 jsme se soustředili na transkripční faktory Ikaros a růstové faktory IGF 1, jejichž inhibitory by mohly vést v budoucnu k vývoji nových léčiv proti TKI rezistentním onemocněním.

- Na základě proteinových čipů jsme zjistili možné zapojení CK2 kinázy v rezistenci na léčbu u pacientů s chronickou myeloidní leukémií. Tuto skutečnost jsme ověřili na modelovém systému několika linií odvozených od CML a rezistentních na imatinib a dasatinib. Předběžné experimenty na primárních buňkách pacientů neodpovídajících na léčbu také ukázaly možný význam CK2 kinázy v rezistenci a možnost případného využití této kinázy jako cíle léčby.

- Studovali jsme vliv buňkami uvolňovaných mikroparticulí – exozómů – na biologické chování nádorových buněk a na vznik a přenos rezistence k TKI. Podle našich předběžných výsledků mohou exozomy uvolňované rezistentními buňkami přenést rezistenci na buňky senzitivní. Pochopení těchto mechanismů může zásadním způsobem obohatit naše poznatky o vzniku TKI rezistence a vést k novým léčebným postupům.

## Oddělení genomiky

Oddělení genomiky stanovuje diagnostické a prognostické markery myelodysplastického syndromu (MDS) a akutní myeloidní leukémie (AML). Konkrétně v laboratoři detekujeme mutace v genech NPM1, CEBPA a vnitřní tandemové duplikace genu MLL. U MDS pacientů s nízkým rizikem stanovujeme mutace v 54 genech souvisejících s myeloidními malignitami. U vybraných pacientů sledujeme úroveň exprese genů WT1, BAALC, PRAME a mutovaného genu NPM1 pro monitorování minimální reziduální nemoci (MRN).

- For the quest of therapeutically usable intervention points of cells of chronic myeloid leukemia (CML) resistant to the treatment with tyrosine kinase inhibitors (TKI), we prepared a cell line resistant to TKI, which is not caused by the mutation of the gene encoding Bcr/Abl protein. Thus, this cell model makes it possible to identify resistance mechanisms not dependent on Bcr/Abl, and it has not been used in experiments of other groups. In this model system, with the help of proteomic “label free” analysis, we identified a series of key proteins and protein complexes, which are necessary for resistance formation. In 2017 we concentrated on Ikaros transcription factors and IGF 1 growth factors, whose inhibitors could in future lead to the development of new medicines against diseases resistant to TKI.

- On the basis protein chips, we detected a possible involvement of CK2 kinase in the resistance to treatment in patients with chronic myeloid leukemia. We checked this fact in the model system of several lines derived from CML and resistant to imatinib and dasatinib. Preliminary experiments on primary cells of patients not responding to treatment also showed a possible importance of CK2 kinase in resistance and the possibility of a potential use of this kinase as a treatment goal.

- We studied the influence of released microparticles – exosomes – on biological behaviour of neoplastic cells and on the origin and transfer of resistance to TKI. According to our preliminary results, exosomes released by resistant cells can transfer the resistance to sensitive cells. The understanding of these mechanisms can substantially enrich our knowledge of the origin of TKI resistance and lead to new therapeutic procedures.

## Department of Genomics

The Department of Genomics determines diagnostic and prognostic markers of myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myeloid leukemia (AML). Specifically, our laboratory detects mutations in NPM and CEBPA genes and internal tandem duplication of MLL gene. In case of MDS patients with a low risk we determine mutations in 54 genes related to myeloid malignancies. In case of selected patients we monitor the level of expression of WT1, BAALC and PRAME genes and mutated NPM1 gene for monitoring minimum residual disease (MRN).

Dále provádíme diagnostická vyšetření hemoglobinopatií stanovením mutací v genech HBA a HBB.

Neméně důležitá je též výzkumná činnost zaměřená na pochopení vzniku a vývoje těchto onemocnění, nalezení nových senzitivních molekulárních markerů využitelných v klinické diagnostice s cílem zlepšit péči o pacienty.

#### Nejvýznamnější dosažené výsledky:

- V rámci studia nekódujících RNA u pacientů s MDS jsme zavedli metodiky small RNA-seq (studium krátkých extracelulárních RNA v plazmě pacientů) a RNA-seq (detekce dlouhých nekódujících RNA v buňkách kostní dřeně) pro sekvenování nové generace na platformách firmy Illumina.
- Dále jsme studovali miRNA v progenitorových buňkách kostní dřeně pacientů s MDS/AML-MRC léčených azacitidinem. Ukázali jsme, že snížená hladina miR-100-5p u pacientů před léčbou by mohla sloužit jako potenciální molekulární marker odpovědi a delšího přežití léčených pacientů.
- Zjistili jsme, že hladina mRNA genu CRBN (cereblon) po přidání erythropoetinu stoupá u pacientů, kteří již přestali reagovat na léčbu lenalidomidem. Na zvýšení této hladiny by se u pacientů s normálním karyotypem mohl uplatňovat transkripční faktor Nrf2 (NF-E2 related factor), jehož hladina koreluje s hladinou CRBN. U pacientů s del(5q) se tento mechanismus pravděpodobně neuplatňuje, u nich se jedná zřejmě o dříve popsany mechanismus stabilizace receptoru pro erythropoetin inhibicí příslušné E3-ubikvitinligázy. Dále jsme se také zabývali vyšetřováním hladiny mRNA CRBN u pacientů MDS s del(5q) a trisomií chromozomu 8.
- Pokračovali jsme ve sledování exprese atypicky mutovaného genu NPM1 pomocí qRT-PCR. Dále sledujeme expresi CSPG4 jako alternativního markeru u vzácné onkologické entity BPDCN (Neoplasie z blastických plazmacytoidních dendritických buněk) s použitím nově validované metodiky RT-qPCR.

Furthermore, we provide diagnostic examination of hemoglobinopathies by determining mutations of HBA and HBB genes.

Equally important is the research activity focused on the understanding of the origin and development of these diseases, the funding of sensitive molecular markers usable in clinical diagnostics with the aim of improving patient care.

#### The most important achievements:

- In the framework of the study of non-coding RNAs in patients with MDS, we introduced methods of small RNA-seq (study of short extracellular RNAs in patients' plasma) and RNA-seq (detection of long non-coding RNAs in bone marrow cells) for sequencing a new generation on platforms of Illumina company.
- Furthermore, we studied miRNA in bone marrow progenitor cells of patients with MDS/AML-MRC treated with azacitidine. We showed that a reduced level of miR-100-5p in patients before the treatment could serve as a potential molecular marker of response and a longer survival of treated patients.
- We found out that, after the addition of erythropoietin, the level of mRNA gene CRBN (cereblon) increases in patients who already ceased to respond to lenalidomide treatment. The Nrf2 transcription factor (NF-E2 related factor), the level of which correlates with CRBN level, could be effective for increasing this level in patients with normal karyotype. In patients with del(5q) this mechanism is not probably effective; in their case it seems to be the earlier described mechanism of the stabilization of the receptor for erythropoietin through the inhibition of the respective E3-ubiquitin ligase. We were also engaged in the research of the level of mRNA CRBN in MDS patients with del(5q) and trisomy of chromosome 8.
- We continued to monitor the expression of atypically mutated NPM1 gene with the help of qRT-PCR. Moreover, we have been monitoring the expression of CSPG4 as an alternative marker of rare oncological entity BPDCN (blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm) with the use of a newly validated RT-qPCR methodology.

- V rámci projektu orientovaného na predikci progrese pacientů s MDS jsme sekvenovali párové vzorky od **34** pacientů. U **85,3 %** pacientů jsme zjistili mutaci již v době diagnózy v některých z **54** vyšetřovaných genů a u **72,4 %** testovaných pacientů jsme pozorovali zvýšení frekvence mutované alely v době progrese. Nejvyšší nárůst počtu mutací v rámci párového vzorku jsme pozorovali ve skupině genů s funkcí signální transdukce.

- Publikovali jsme výsledky z probíhajícího projektu zaměřeného na DNA reparační mechanismy u MDS. Zjistili jsme, že u klíčových genů systému homologní rekombinace RAD51, XRCC2 a RPA3 dochází k postupnému poklesu exprese s rostoucí závažností MDS, IPSS-R a rostoucím počtem blastů. Popsali jsme novou posunovou mutaci genu XRCC2 asociovanou s MDS vysokého rizika.

- In the framework of the project oriented at the prediction of MDS patients; we sequenced paired samples of **34** patients. In **85.3 %** of patients we detected a mutation in some of **54** examined genes as early as at the time of diagnosis and in **72.4 %** of tested patients we observed an increased frequency of mutated at the time of progression. We noticed the highest increase of the number of mutations in the framework of a paired sample in a group of genes with the function of signal transduction.

- We published the results of the ongoing project aimed at DNA reparation mechanisms in MDS. We found out that in key genes of the homologous recombination system of RAD51, XRCC2 and RPA3 a gradual decrease of expression occurs together with a growing seriousness of MDS, IPSS-R and a growing number of blasts. We described a new frameshift mutation of XRCC2 gene associated with high-risk MDS.

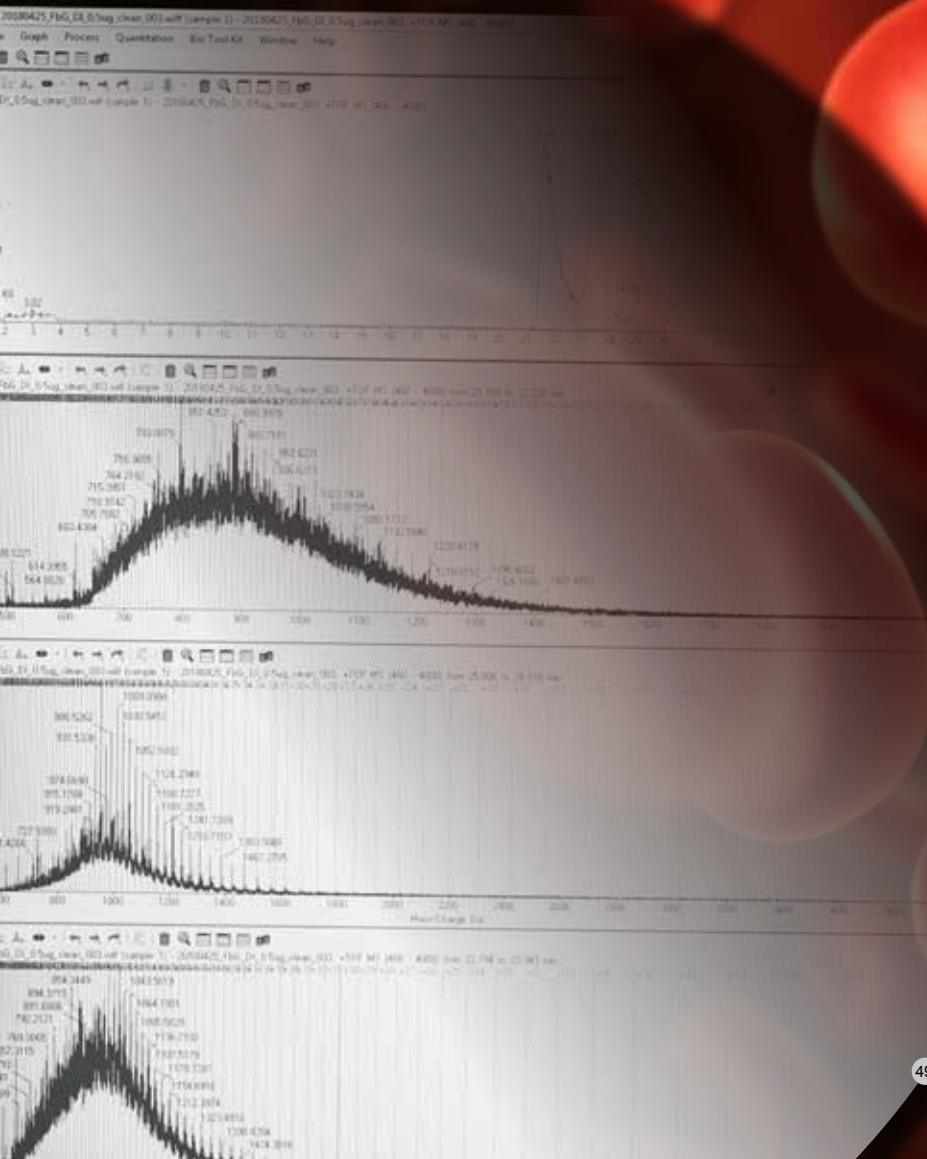


## VZDĚLÁVÁNÍ

- Referát vzdělávání

## EDUCATION

- Education Department



# 2017

## ROK V ČÍSLECH

**188** zaměstnanců ÚHKT se v rámci celoživotního vzdělávání účastnilo vzdělávacích akcí v České republice. **77** lékařů a dalších vědeckých pracovníků se zúčastnilo kongresů a konferencí v zahraničí. **28** doktorandů a **15** vysokoškolských studentů pracuje v ÚHKT na diplomové práci v rámci postgraduálního studia. Odbornou stáž v ÚHKT absolvovalo **42** lékařů a odborných pracovníků, **4** zahraniční studenti z Turecka a Rumunska, **6** laborantů v rámci postgraduálního studia a **3** vysokoškolští studenti a **10** dalších laboratorních pracovníků v rámci celoživotního vzdělávání.

## THE YEAR IN NUMBERS

**188** IHBT staff members took part in educational events in the Czech Republic the framework of lifelong learning. **77** physicians and other research workers attended congresses and conferences abroad. **28** postgraduate students and **15** undergraduates work at IHBT on their dissertations in the framework of postgraduate studies. Professional traineeships at IHBT were completed by **42** physicians and specialists, **4** foreign students from Turkey and Romania, **6** laboratory technicians in the framework of postgraduate studies and **3** undergraduates, and **10** other laboratory technicians in the framework of lifelong learning.

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

V rámci postgraduálního vzdělávání lékařů v oboru hematologie a transfuzní lékařství proběhl v ÚHKT ve spolupráci s dalšími lékařskými fakultami Univerzity Karlovy v dubnu 2017 předatestační kurz. ÚHKT se podílel stejně jako v minulosti na organizaci specializačních atestací v tomto oboru. V rámci vzdělávání vysokoškolských a jiných odborných pracovníků v oboru klinická hematologie a transfuzní služba byly v roce 2017 uskutečněny čtyři vzdělávací moduly a v červnu a v listopadu proběhly v ÚHKT v tomto specializačním oboru atestace. Dále v ÚHKT proběhla v rámci postgraduálního vzdělávání řada individuálních stáží. S dalšími nemocnicemi jsme uzavřeli smlouvu o poskytování stáží na specializovaném pracovišti v rámci postgraduálního vzdělávání vysokoškoláků lékařů či jiných odborných pracovníků.

V únoru 2017 proběhla soutěž mladých badatelů a konference doktorandů. Za svoji práci byly oceněny Mgr. Monika Krutská a MUDr. Zuzana Urbanová, v listopadu 2017 se v ÚHKT konaly specializační atestace lékařů v oboru hematologie a transfuzní lékařství. Zahájili jsme spolupráci s Fondem dalšího vzdělávání v rámci projektu Cesta pro mladé – cesta pro uplatnění na trhu práce.

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

In the framework of postgraduate education of physicians in the field of hematology and transfusion medicine, a pre-specialization course took place in IHBT, in cooperation with other faculties of medicine of Charles University in April 2017. Just like in the past, IHBT was involved in the organization of specialization courses in this field. In the framework of education of university graduates and other specialists in the field of clinical hematology and transfusion service, four training modules were implemented in 2017, and specialization courses were completed in this field at IHBT in June and November. Furthermore, a number of individual internships took place in IHBT in the framework of postgraduate studies. We concluded as contract with other hospitals on the granting of traineeships at a specialized centre in the framework of postgraduate education of university degree holders, be they physicians or other specialists.

In February 2017 a competition of young researchers and a conference of postgraduates took place. Mgr. Monika Krutská and MUDr. Zuzana Urbanová were awarded a prize for their work; in November 2017 specialization courses of physicians were completed at IHBT in the field of hematology and transfusion medicine. We initiated cooperation with the Further Education Fund in the framework of the project entitled Path for Young People – Path for Finding a Place on the Labour Market.

## AKREDITACE A KVALITA

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

## ACCREDITATION AND QUALITY

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

**Akreditační procesy** pomáhají vytvářet kulturu kvality a bezpečí. V rámci toho pak dochází k trvalému zlepšování všech procesů zajišťujících péči o pacienty a ke zlepšení výsledků poskytované péče.

Získané certifikáty vedou k posílení důvěry veřejnosti v kvalitní a bezpečné prostředí ve zdravotnickém zařízení a vytvářejí bezpečné a efektivní pracovní prostředí, což přispívá i ke spokojenosti zaměstnanců.

## **Akreditace v ÚHKT v roce 2017**

### **Joint Commission International (JCI)**

ÚHKT získal v květnu 2016 v pořadí již třetí reakreditaci dle 5. vydání mezinárodních akreditačních standardů platných od 1. ledna 2014. V dubnu 2017 byly vydány nové akreditační standardy JCI (6. vydání), účinné od 1. července 2017. Nová ustanovení jsme implementovali do vnitřních předpisů ÚHKT a následně auditovali jejich dodržování.

### **Český institut pro akreditaci (ČIA)**

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

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

**Accreditation processes** help create a culture of quality and safety. This is the framework for the subsequent permanent improvement of all processes ensuring patient care and better results of provided care.

Acquired certificates lead to the strengthening of public confidence in a quality and safe environment at a healthcare establishment, and create a safe and effective working environment which contributes to staff satisfaction.

## **Accreditation at IHBT in 2017**

### **Joint Commission International (JCI)**

In May 2016 the IHBT was accredited already for the third time according to the 5th edition of international accreditation standards valid from 1 January, 2014. In April 2017 new JCI accreditation standards were issued (6th edition), effective from 1 July, 2017. We implemented the new provisions in IHBT internal regulations, and after that we audited their observance.

### **Czech Accreditation Institute (CAI)**

For many years now IHBT laboratories have been observing the quality system standards valid for laboratories (CSN EN ISO 15 189 and CSN EN ISO/IEC 17 025). This is proved by the accreditation granted by the Czech Accreditation Institute to three IHBT entities: the IHBT Lab Complex, the National Reference Laboratory for DNA Diagnostics and the IHBT Calibration Centre.

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

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

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

Komplement laboratoří ÚHKT organizuje každoročně pořádanou celorepublikovou odbornou konferenci na téma „Implementace ČSN EN ISO 15189:2013 do praxe ve zdravotnických laboratořích“.

**Národní referenční laboratoř pro DNA diagnostiku** je akreditovaná dle normy 17025. Od roku 2002 prochází úspěšně pravidelným akreditačním šetřením ČIA. Aktuální osvědčení o akreditaci, které laboratoř získala na konci roku 2014, je platné na pět let (do 22. prosince 2019). Stejně jako v předchozích letech bylo dodržování normy 17025 kontrolováno odbornými i systémovými auditory ČIA při pravidelné dozorové návštěvě, v závěrečné zprávě bylo konstatováno: „Stav systému jakosti je veden na velmi dobré úrovni, je stabilní a efektivní.“

**Kalibrační centrum ÚHKT** nadále slouží jako akreditovaná kalibrační laboratoř pro kalibraci pipet pro potřeby interních i externích laboratoří. Od roku 2009 prochází úspěšně pravidelným akreditačním šetřením ČIA. V roce 2017 prošlo Kalibrační centrum ÚHKT úspěšně reakreditací ČIA a získalo nové osvědčení o akreditaci s platností do 11. října 2022.

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

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

The IHBT Lab Complex organizes an annual countrywide specialized conference on “The Practical Implementation of ČSN EN ISO 15189:2013 of medical laboratories”.

**The National Reference Laboratory for DNA Diagnostics** is accredited according to the standard no. 17025. Since 2002 it has been undergoing regular accreditation surveys by CAI. The current accreditation certificate, obtained by the laboratory by the end of 2014, is valid for five years (until 22 December, 2019). Just like in the previous years, the observance of the standard no. 17025 was supervised by system auditors of CAI at the regular supervision visit; the final report noted: “The state of the quality system is kept at a very good level, it is stable and effective.”

**The IHBT Calibration Centre** continues to serve as an accredited calibration laboratory for calibrating pipettes for the needs of both internal and external laboratories. Since 2009 it has been undergoing regular accreditation surveys by CAI with success. In 2017 the IHBT Calibration Centre was successfully reaccredited by CAI, and obtained a new accreditation certificate valid until 11 October, 2022.

## Standards for Histocompatibility Testing European Federation for Immunogenetics (EFI)

**Oddělení HLA**, které provádí vyšetření pro transplantace hematopoetických kmenových buněk, nadále plní kritéria Standards for Histocompatibility Testing European Federation for Immunogenetics (EFI). V roce 2017 proběhla každoroční externí kontrola podle aktuálně platných EFI standardů verze 6.2.

## Joint Accreditation Committee – ISCT and EBMT (JACIE)

V roce 2017 probíhala příprava ÚHKT k akreditaci Transplantačního programu podle mezinárodních akreditačních standardů JACIE (Spojená akreditační komise ISCT a EBMT). Tím jsme završili přípravné období zahrnující analýzu již zavedených systémů řízení kvality JCI a požadavků národní legislativy (dozorováno SÚKL), implementaci požadavků na kvalitu od sběru progenitorových křevetvorných buněk, přes jejich zpracování na produkty buněčné terapie a jejich skladování, až po bezpečnou klinickou aplikaci.

Na pravidelných zasedáních Rady kvality Transplantačního programu byly diskutovány výsledky sledování parametrů úspěšnosti transplantační léčby dospělých pacientů v péči ÚHKT stejně jako hodnocení efektivity zavedeného systému řízení kvality prostřednictvím interních auditů.

Připravenost Klinického úseku, Aferetického oddělení a Oddělení buněčné terapie umožnila, abychom v listopadu 2017 odeslali všechny požadované podklady pro místní šetření mezinárodního týmu inspektorů, které bylo naplánováno na počátek roku 2018.

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

## Standards for Histocompatibility Testing European Federation for Immunogenetics (EFI)

**The Department of HLA**, which performs examination for hematopoietic stem cell transplantations, continues to meet the criteria of the Standards for Histocompatibility Testing of the European Federation for Immunogenetics (EFI). The year 2017 saw the annual external supervision according to the currently valid EFI standards, version 6.2.

## Joint Accreditation Committee – ISCT and EBMT (JACIE)

The year 2017 was the preparation of IHBT for the accreditation of the Transplant Program according to the international accreditation standards of JACIE (Joint Accreditation Commission of ISCT and EBMT). Thus, we completed the preparatory period including an analysis of the already established JCI quality management systems and the requirements of national legislation (supervised by SÚKL), the implementation of quality requirements from the collection of progenitor hematopoietic stem cells, their processing to cell therapy products and their storing, to safe clinical application.

Regular sessions of the Transplant Program Quality Council discussed results of the monitoring of parameters of the success rate of transplant treatment of adult patients in the care of IHBT, as well as the assessment of effectiveness of the established quality management system through internal audits.

The readiness of the Clinical Division, the Apheresis Department and Cell Therapy Department made is possible for us to send all the required documents for a local survey by an international team of experts, planned for the beginning of 2018, in November 2017.

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

## EKONOMIKA A PROVOZ

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

## ECONOMICS AND OPERATION

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



# 2017

## ROK V ČÍSLECH

**109,9** milionu korun po zdanění představoval hospodářský výsledek organizace. Výnosy ÚHKT v roce 2017 byly ve výši **1 407** milionů korun; plán se tak podařilo překročit o **5,2 %**. Objem poskytnuté péče vyjádřený v bodech činil **630,8** milionu bodů, ve srovnání s rokem 2016 je úroveň péče vyjádřená v bodech na stejné úrovni. Počet DRG případů lůžkové péče činil celkem **434** a ve srovnání s předchozím rokem byl na **96 %**. Počet pacientů v ambulantní specializované péči byl **23 362** a byl o **2 %** vyšší oproti roku 2016. **62,6** milionu korun bylo vynaloženo na pořízení nových přístrojů a technologického vybavení budov včetně projektových prací. **46** tisíc korun byl průměrný plat zaměstnanců a meziročně vzrostl o **7,4 %**. **55 %** z celkového počtu zaměstnanců má vysokoškolské vzdělání.

## THE YEAR IN NUMBERS

The economic result of IHBT totalled **109.9** million CZK after tax. The revenues of IHBT in 2017 amounted to **1,407** million CZK; thus, the target was successfully exceeded by **5.2 %**. The volume of provided care expressed in points equalled **630.8** million points; in comparison with 2016 the level of care expressed in points is at the same level. The number of DRG cases of inpatient care totalled **434** and compared to the previous years it was at **96 %**. The number of patients in outpatient specialized care equalled **23,362** and was **2 %** higher than in 2016. **62.6** million CZK was spent on the acquisition of new instruments and technological equipment of buildings, including design work. The employees' monthly salary averaged **46,000** CZK, rising year on year by **7.4 %**. **55 %** of the total number of employees has university education.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A microscopic view of numerous red blood cells, appearing as bright red, biconcave discs, filling the background. The cells are in various stages of focus, with some in sharp foreground and others blurred in the background, creating a sense of depth. The lighting is warm, highlighting the texture and color of the cells.

**GRANTOVÉ PROJEKTY  
KLINICKÉ STUDIE  
PUBLIKACE**

A close-up, blurred view of several laboratory vials or test tubes. The vials are white with some text and numbers written on them in black ink. The text is mostly illegible due to the blur, but some words like 'MAR.' and 'A 9960' are visible. The vials are arranged in a way that suggests a laboratory setting.

**GRANT PROJECTS  
CLINICAL STUDIES  
PUBLICATIONS**

## GRANTOVÉ PROJEKTY / GRANT PROJECTS

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

Reg. č. / Reg. n.: AZV 15-31540A

Název / Title: **Molekulární detekce chronické myeloidní leukémie pomocí pacient-specifické fúze genu BCR-ABL1: dopad na efektivitu léčby / Molecular detection of chronic myeloid leukemia using patient-specific BCR-ABL1 genomic fusions: impact on effectiveness of treatment management**

Trvání / Duration: 2015–2018

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

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

Reg. č. / Reg. n.: AZV 16-31689A

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

Trvání / Duration: 2016–2019

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

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

Reg. č. / Reg. n.: AZV 16-33617A

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

Trvání / Duration: 2016–2019

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

Reg. č. / Reg. n.: AZV 16-33485A

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

Trvání / Duration: 2016–2019

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

Reg. č. / Reg. n.: AZV 16-30268A

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

Trvání / Duration: 2016–2019

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

Reg. č. / Reg. n.: AZV 16-34405A

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

Trvání / Duration: 2016–2019

Řešitel / Researcher: **MUDr. Petr Lesný, Ph.D.**

Reg. č. / Reg. n.: AZV 17-31398A

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

Trvání / Duration: 2017–2020

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

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

Reg. č. / Reg. n.: AZV 17-31398A

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

Trvání / Duration: 2017–2020

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

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

Reg. č. / Reg. n.: AZV 17-31593A

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

Trvání / Duration: 2017–2020

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

### **GA ČR**

**(Grantová agentura České republiky / Czech Science Foundation)**

Reg. č. / Reg. n.: 16-16169S

Název / Title: **Analýza role kináz rodiny PAK v regulaci interakcí hematopoietických buněk s proteiny extracelulární matrice / Analysis of the role of PAK family kinases in the regulation of hematopoietic cell interaction with extracellular matrix proteins**

Trvání / Duration: 2016–2018

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

### **TA ČR**

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

Reg. č. / Reg. n.: TA ČR TG03010035

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

Trvání / Duration: 2016–2019

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

**Ostatní / Others**

### **MŠMT – KONTAKT II**

**(Ministry of Education, Youth and Sports – Contact II)**

Reg. č. / Reg. n.: LH15104

Název / Title: **Studium epigenetických faktorů a tumor-supresorových genů regulujících onkogenní signální dráhy na modelech leukemické hematopoézy / Study of epigenetic factors and tumor-suppressor genes regulating oncogene signaling pathways in models of leukemic hematopoiesis**

Trvání / Duration: 2015–2017

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

### **NADAČNÍ FOND AVAST / AVAST FOUNDATION**

Reg. č. / Reg. n.: SADK16/2016030075

Název / Title: **Spolu až do konce – podpora paliativní péče v nemocnicích / Together until the end– support of palliative care in hospitals**

Trvání / Duration: 2016–2017

Řešitel / Researcher: **MUDr. Michal Kouba**

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

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

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

Trvání / Duration: 2011–2019

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

Spoluřešitel / Co-investigator: MUDr. Jitka Vydrová – Medical Healthcom., s. r. o.; Hlasové centrum, Praha

**Spolupráce na mimoústavních projektech / Cooperation on external projects**

## **AZV ČR**

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

Reg. č. / Reg. n.: AZV 15-34498A

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

Trvání / Duration: 2015–2019

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

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

Reg. č. / Reg. n.: AZV 15-25809A

Název / Title: **Národní program studia mutací a klonality leukemických buněk u pacientů s akutní myeloidní leukémií / National study of leukemia cell mutations and clonality in patients diagnosed with acute myeloid leukemia**

Trvání / Duration: 2015–2018

Řešitel / Researcher: doc. MUDr. Zdeněk Ráčil, PhD., FN Brno

Spoluřešitel / Co-investigator: prof. **MUDr. Petr Cetkovský, Ph.D., MBA**

Reg. č. / Reg. n.: AZV 17-28055A

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

Trvání / Duration: 2017–2020

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

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

Reg. č. / Reg. n.: AZV 17-28778A

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

Trvání / Duration: 2017–2020

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

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

Reg. č. / Reg. n.: AZV 17-29992A

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

Trvání / Duration: 2017–2020

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

1. spoluřešitel / 1st co-investigator: MUDr. Mariana Wohlfahrtová, Ph.D., IKEM Praha
2. spoluřešitel / 2nd co-investigator: **RNDr. Viera Ludvíková**
3. spoluřešitel / 3rd co-investigator: MUDr. Miroslav Fajtr, FN Hradec Králové

Reg. č. / Reg. n.: AZV 17-31777A

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

Trvání / Duration: 2017–2020

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

1. spoluřešitel / 1st co-investigator: **RNDr. Jana Šmahelová**
2. spoluřešitel / 2nd co-investigator: prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc., Nemocnice Na Bulovce, Praha

**GA ČR**  
(Grantová agentura České republiky / Czech Science Foundation)

Reg. č. / Reg. n.: GA ČR P205/12/G118

Název / Title: **Nanobiofotonika pro medicínu budoucnosti / Nanobiophotonics for future health care**

Trvání / Duration: 2012–2018

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

Spoluřešitel / Co-investigator: **prof. Ing. Jan Dyr, DrSc.**

Reg. č. / Reg. n.: GA ČR 15-14200S

Název / Title: **Úloha hepcidinu v regulaci kardiálního a systémového metabolismu železa při srdečním selhání / The role of hepcidin in regulation of systemic and myocardial iron metabolism in heart failure**

Trvání / Duration: 2015–2017

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

Spoluřešitel / Co-investigator: **doc. MUDr. Daniel Vyoral, CSc.**



## KLINICKÉ STUDIE / CLINICAL STUDIES

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

**Protocol CA180399:** An Open-Label, Randomized (2:1) Phase 2b Study of Dasatinib vs. Imatinib in patients with Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia who have not achieved an optimal response to 3 months of therapy with 400mg Imatinib. (dr. Klamová)

**Protocol CINC 424D2301:** Randomizované, otevřené, multicentrické klinické hodnocení fáze III hodnotící ruxolitinib v porovnání s nejlepší dostupnou léčbou u pacientů se steroid-refrakterní chronickou reakcí štěpu proti hostiteli po alogenní transplantaci kmenových buněk (REACH 3). / A phase III randomized open-label multi-center study of ruxolitinib vs best available therapy in patients with corticosteroid-refractory acute graft vs host disease after allogenic stem cell transplantation (REACH 3). (dr. Válková)

**Protocol CINC 424C2301:** Randomizované, otevřené, multicentrické klinické hodnocení fáze III hodnotící ruxolitinib v porovnání s nejlepší dostupnou léčbou u pacientů se steroid-refrakterní akutní reakcí štěpu proti hostiteli po alogenní transplantaci kmenových buněk (REACH 2) / A phase III randomized open-label multi-center study of ruxolitinib vs best available therapy in patients with corticosteroid-refractory acute graft vs host disease after allogenic stem cell transplantation (REACH 2). (dr. Vydra)

**Protocol CICL670AIC06:** IRONIS: An open label, multicenter, observational study on the safety of deferasirox film-coated tablets in patients with transfusion dependent thalassemia or myelodysplastic syndromes at very low, low or intermediate

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

**Protokol AC220-A-U302:** A Phase 3, Double-Blind, Placebo-controlled Study of Quizartinib (AC220) Administered in Combination with Induction and Consolidation Chemotherapy, and Administered as Maintenance Therapy in Subjects 18 to 75 Years Old with Newly Diagnosed FLT3-ITD (+) Acute Myeloid Leukemia (QuANTUM-First). (dr. Vydra)

**Protocol SGN-CD33A:** A randomized, double-blind phase 3 study of vadastuximab taliáne (SGN-CD33A) versus placebo in combination with azacitidine or decitabine in the treatment of older patients with newly diagnosed AML. (dr. Šálek)

**Protocol ALXN1210-0622-301A:** A Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of ALXN1210 Versus Eculizumab in Complement Inhibitor-Naive Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). (doc. Čermák)

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

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

**Protocol 2015-001476-22:** A Phase III, International, Randomized, Controlled Study of Rigosertib versus Physician's Choice of Treatment in Patients with Myelodysplastic Syndrome after Failure of a Hypomethylating Agent. (doc. Čermák)

**EudraCT no: 2013-003191-12:** Randomizovaná studie srovnávající účinnost a bezpečnost rozdílných dávek daunorubicinu a účinnost a bezpečnost jedno versus dvou cyklů indukční chemoterapie u dospělých pacientů s akutní myeloidní leukémií pod 65 let věku. – Studie Universitätsklinikum Dresden a Technischen Universität Dresden / Randomized comparison between two dose levels of daunorubicin and between one versus two cycles of induction therapy for adult patients with acute myeloid leukemia ≤65 years. – Study of Universitätsklinikum Dresden and Technischen Universität Dresden (dr. Mertová)

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

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

**Protocol AP24534-14-203:** A Randomized, Open-label, Phase 2, Trial of Ponatinib in Patients with Resistant Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia to Characterize the Efficacy and Safety of a Range of Doses. (dr. Klamová)

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

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

## PUBLIKACE / PUBLICATIONS

Původní práce v impaktovaných časopisech / Original papers in impacted journals

1. HOVORKOVA, L.; ZALIOVA, M.; VENN, N.C.; BLECKMANN, K.; TRKOVA, M.; POTUCKOVA, E.; VASKOVA, M.; **LINHARTOVA, J.**; **MACHOVA POLAKOVA, K.**; FRONKOVA, E.; MUSKOVIC, W.; GILES, J.E.; SHAW, P.J.; CARIO, G.; SUTTON, R.; STARY, J.; TRKA, J.; ZUNA, J.

**Monitoring of childhood ALL using BCR-ABL1 genomic breakpoints identifies a subgroup with CML-like biology.**

*Blood*. 2017, vol. 129, no. 20, s. 2771-2781. ISSN 0006-4971

IF: 13.164

2. DA SILVA-COELHO, P.; KROEZE, L.I.; YOSHIDA, K.; KOORENHOF-SCHEELE, T.N.; KNOPS, R.; VAN DE LOCHT, L.T.; DE GRAAF, A.O.; MASSOP, M.; SANDMANN, S.; DUGAS, M.; STEVENS-KROEF, M.J.; **CERMAK, J.**; ET AL.

**Clonal evolution in myelodysplastic syndromes.**

*Nature communications* [online]. 2017, vol. 8, no. [April], art. no. 15099 [cit. 2017-05-22]. ISSN 2041-1723. Dostupný z / Available at: <<https://dx.doi.org/10.1038/ncomms15099>>

IF: 12.124

3. AVERBUCH, D.; TRIDELLO, G.; HOEK, J.; MIKULSKA, M.; AKAN, H.; YAÑEZ SAN SEGUNDO, L.; PABST, T.; ÖZÇELİK, T.; KLYASOVA, G.; DONNINI, I.; WU, D.; GÜLBAS, Z.; ZUCKERMAN, T.; BOTELHO DE SOUSA, A.; BEGUIN, Y.; XHAARD, A.; BACHY, E.; LJUNGMAN, P.; DE LA CAMARA, R.; RASCON, J.; RUIZ CAMPS, I.; **VITEK, A.**

**Antimicrobial resistance in gram-negative rods causing bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients: intercontinental prospective study of the infectious diseases working party of the European bone marrow transplantation group.**

*Clinical infectious diseases*. 2017, vol. 65, no. 11, s. 1819-1828. ISSN 1058-4838

IF: 8.216

4. BUCKLEY, S.A.; WOOD, B.L.; MEGAN OTHUS, M.; HOURIGAN, C.S.; USTUN, C.; LINDEN, M.A.; DEFOR, T.E.; MALAGOLA, M.; ANTHIAS, C.; **VALKOVA, V.**; ET AL.

**Minimal residual disease prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia: a meta-analysis.**

*Haematologica*. 2017, vol. 102, no. 5, s. 865-873. ISSN 0390-6078

IF: 7.702

5. GARELIUS, H.K.; JOHNSTON, W.T.; SMITH, A.G.; PARK, S.; DE SWART, L.; FENAUX, P.; SYMEONIDIS, A.; SANZ, G.; **ČERMÁK, J.**; STAUDER, R.; MALCOVATI, L.; MITTELMAN, M.; VAN DE LOOSDRECHT, A.A.; VAN MARREWIJK, C.J.; BOWEN, D.; CROUCH, S.; DE WITTE, T.J.; HELLSTRÖM-LINDBERG, E.

**Erythropoiesis-stimulating agents significantly delay the onset of a regular transfusion need in nontransfused patients with lower-risk myelodysplastic syndrome.**

*Journal of internal medicine*. 2017, vol. 281, no. 3, s. 284-299. ISSN 0954-6820

IF: 7.598

6. BRISSOT, E.; LABOPIN, M.; STELLJES, M.; EHNINGER, G.; SCHWERDTFEGGER, R.; FINKE, J.; KOLB, H.J.; GANSER, A.; SCHÄFER-ECKART, K.; ZANDER, A.R.; BUNJES, D.; MIELKE, S.; BETHGE, W.A.; MILPIED, N.; KALHS, P.; BLAU, I.W.; KRÖGER, N.; **VITEK, A.**; ET AL.

**Comparison of matched sibling donors versus unrelated donors in allogeneic stem cell transplantation for primary refractory acute myeloid leukemia: a study on behalf of the Acute Leukemia Working Party of the EBMT.**

*Journal of hematology & oncology*. 2017, vol. 10, no. 1, art. no. 130. ISSN 1756-8722

IF: 6.350

**7. JARUSKOVA, M.; CURIK, N.; HERCOG, R.; POLIVKOVA, V.; MOTLOVA, E.; BENES, V.; KLAMOVA, H.; PECHERKOVA, P.; BELOHLAVKOVA, P.; VRBACKY, F.; MACHOVA POLAKOVA, K.**

**Genotypes of SLC22A4 and SLC22A5 regulatory loci are predictive of the response of chronic myeloid leukemia patients to imatinib treatment.**

*Journal of experimental & clinical cancer research* [online]. 2017, vol. 36, no. 1, art. no. 55 [cit. 2017-05-09]. ISSN 1756-9966. Dostupný z / Available at: <<https://jeccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13046-017-0523-3>>

IF: 5.189

**8. SCHETELIG, J.; DE WREEDE, L.C.; ANDERSEN, N.S.; MORENO, C.; VAN GELDER, M.; VITEK, A.; ET AL.**

**Centre characteristics and procedure-related factors have an impact on outcomes of allogeneic transplantation for patients with CLL: a retrospective analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).**

*British journal of haematology*. 2017, vol. 178, no. 4, s. 521-533. ISSN 0007-1048

IF: 5.670

**9. HLAVÁČKOVÁ, A.; ŠTIKAROVÁ, J.; PIMKOVÁ, K.; CHRASTINOVÁ, L.; MÁJEK, P.; KOTLÍN, R.; ČERMÁK, J.; SUTTNAR, J.; DYR, J.E.**

Enhanced plasma protein carbonylation in patients with myelodysplastic syndromes.

*Free radical biology & medicine*. 2017, vol. 108, no. [July], s. 1-7. ISSN 0891-5849

IF: 5.606

**10. RAGIN, C.; LIU, J.C.; JONES, G.; SHOYELE, O.; SOWUNMI, B.; KENNETT, R.; GROEN, H.J.; GIBBS, D.; BLACKMAN, E.; ESAN, M.; BRANDWEIN, M.S.; DEVARAJAN, K.; BUS-SU, F.; CHERNOCK, R.; CHIEN, C.-Y.; COHEN, M.A.; EL-MOFTY, S.; SUZUKI, M.; D SOUZA, G.; FUNCHAIN, P.; ENG, C.; GOLLIN, S.M.; HONG, A.; JUNG, Y.S.; KRUGER M.; LEWIS, J. JR.; MORBINI, P.; LANDOLFO, S.; RITTA, M.; STRAETMANS, J.; SZARKA, K.; TACHEZY, R.; ET AL.**

**Prevalence of HPV infection in racial-ethnic subgroups of head and neck cancer patients.**

*Carcinogenesis*. 2017, vol. 38, no. 2, s. 218-229. ISSN 0143-3334

IF: 5.105

**11. ROB, F.; TACHEZY, R.; PICHLÍK, T.; ŠKAPA, P.; ROB, L.; HAMŠÍKOVÁ, E.; ŠMAHELOVÁ, J.; HERCOGOVÁ, J.**

**Concordance of HPV-DNA in cervical dysplasia or genital warts in women and their monogamous long-term male partners.**

*Journal of virology*. 2017, vol. 89, no. 9, s. 1662-1670. ISSN 0022-538X

IF: 4.663

**12. VYORAL, D.; PETRAK, J.**

**Therapeutic potential of hepcidin: the master regulator of iron metabolism.**

*Pharmacological research*. 2017, vol. 115, no. 1, s. 242-254. ISSN 1043-6618

IF: 4.480

13. ROBIN, M.; PORCHER, R.; ZINKE-CERWENKA, W.; VAN BIEZEN, A.; VOLIN, L.; MUFTI, G.; CRADDOCK, C.; FINKE, J.; RICHARD, C.; PASSWEG, J.; PENIKET, A.; MAERTENS, J.; SUCAK, G.; GEDDE-DAHL, T.; **VITEK, A.**; NAGLER, A.; BLAISE, D.; BEELEN, D.; MAILLARD, N.; SCHWERDTFEGER, R.; DE WITTE, T.; KROGER, N.

**Allogeneic haematopoietic stem cell transplant in patients with lower risk myelodysplastic syndrome: a retrospective analysis on behalf of the Chronic Malignancy Working Party of the EBMT.**

*Bone marrow transplantation.* 2017, vol. 52, no. 2, s. 209-215. ISSN 0268-3369.

IF: 3.874

14. SCHETELIG, J.; DE WREEDE, L.C.; VAN GELDER, M.; ANDERSEN, N.S.; MORENO, C.; **VITEK, A.**; ET AL.

**Risk factors for treatment failure after allogeneic transplantation of patients with CLL: a report from the European Society for Blood and Marrow Transplantation.**

*Bone marrow transplantation.* 2017, vol. 52, no. 4, s. 552-560. ISSN 0268-3369

IF: 3.874

15. VAN GELDER, M.; DE WREEDE, L.C.; BORNHÄUSER, M.; NIEDERWIESER, D.; KARAS, M.; ANDERSON, N.S.; GRAMATZKI, M.; DREGER, P.; MICHALLET, M.; PETERSEN, E.; BUNJES, D.; POTTER, M.; BEELEN, D.; CORNELISSEN, J.J.; YAKOUB-AGHA, I.; RUSSELL, N.H.; FINKE, J.; SCHOEMANS, H.; **VITEK, A.**; ET AL.

**Long-term survival of patients with CLL after allogeneic transplantation: a report from the European Society for Blood and Marrow Transplantation.**

*Bone marrow transplantation.* 2017, vol. 52, no. 3, s. 372-380. ISSN 0268-3369

IF: 3.874

16. DE SWART, L.; SMITH, A.; MACKENZIE, M.; SYMEONIDIS, A.; NEUKIRCHEN, J.; MIKULENKOVÁ, D.; VALLESPI, T.; ZINI, G.; PASZKOWSKA-KOWALEWSKA, M.; KRUGER, A.; SAFT, L.; FENAUX, P.; BOWEN, D.; HELLSTRÖM-LINDBERG, E.; **ČERMÁK, J.**; STAUDER, R.; TATIC, A.; HOLM, M.S.; MALCOVATI, L.; MADRY, K.; DROSTE, J.; BLIJLEVENS, N.; DE WITTE, T.; GERMING, U.

**Cytomorphology review of 100 newly diagnosed lower-risk MDS patients in the European LeukemiaNet MDS (EUMDS) registry reveals a high inter-observer concordance.**

*Annals of hematology.* 2017, vol. 96, no. 7, s. 1105-1112. ISSN 0939-5555

IF: 3.083

17. BALÁŠ, J.; GILES, D.; **CHRÁSTINOVÁ, L.**; KÁRNÍKOVÁ, K.; KODEJŠKA, J.; **HLAVÁČKOVÁ, A.**; VOMÁČKO, L.; DRAPER, N.

**The effect of potential fall distance on hormonal response in rock climbing.**

*Journal of sports sciences.* 2017, vol. 35, no. 10, s. 989-994. ISSN 0264-0414

IF: 2.539

18. **BRODSKÁ, B.**; **KRÁČMAROVÁ, M.**; **HOLOUBEK, A.**; **KUŽELOVÁ, K.**

**Localization of AML-related nucleophosmin mutant depends on its subtype and is highly affected by its interaction with wild-type NPM.**

*PLoS one.* 2017, vol. 12, no. 4, art. no. e0175175. ISSN 1932-6203

IF: 2.806

19. VOJTECHOVA, Z.; ZAVADIL, J.; KLOZAR, J.; GREGA, M.; TACHEZY, R.

**Comparison of the miRNA expression profiles in fresh frozen and formalin-fixed paraffin-embedded tonsillar tumors.**

*PLoS one.* 2017, vol. 12, no. 6, art. no. e0179645. ISSN 1932-6203

IF: 2.806

20. ŠMAHELOVÁ, J.; KAŠTÁNKOVÁ, I.; POLÁKOVÁ, K.M.; KLAMO VÁ, H.; ZEMANO VÁ, K.; TACHEZY, R.; HAMŠÍKOVÁ, E.; ŠMAHEL, M.

**Expression of genes encoding centrosomal proteins and the humoral response against these proteins in chronic myeloid leukemia.**

*Oncology reports.* 2017, vol. 37, no. 1, s. 547-554. ISSN 1021-335X

IF: 2.662

21. VALKA, J.; VESELA, J.; VOTAVOVA, H.; DOSTALOVA-MERKEROVA, M.; HORAKOVA, Z.; CAMPR, V.; BREZINOVA, J.; ZEMANOVA, Z.; JONASOVA, A.; CERMAK, J.; BELICKOVA, M.

**Differential expression of homologous recombination DNA repair genes in the early and advanced stages of myelodysplastic syndrome.**

*European journal of haematology.* 2017, vol. 99, no. 4, s. 323-331. ISSN 0902-4441

IF: 2.653

22. VAN GELDER, M.; ZIAGKOS, D.; DE WREEDE, L.; VAN BIEZEN, A.; DREGER, P.; GRAMATZKI, M.; STELLJES, M.; ANDERSEN, N.S.; SCHAAP, N.; VITEK, A.; ET AL.

**Baseline characteristics predicting very good outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation in young patients with high cytogenetic risk chronic lymphocytic leukemia: a retrospective analysis from the chronic malignancies working party of the EBMT.**

*Clinical lymphoma, myeloma & leukemia.* 2017, vol. 17, no. 10, s. 667-675.e2. ISSN 2152-2650

IF: 2.494

23. HRIB, J.; SIRCI, J.; LESNY, P.; HOBZOVA, R.; DUSKOVA-SMRCKOVA, M.; MICHALEK, J.; SMUCLER, R.

**Hydrogel tissue expanders for stomatology: part I: methacrylate-based polymers.**

*Journal of materials science, materials in medicine.* 2017, vol. 28, no. 1, art. no. 12. ISSN 0957-4530

IF: 2.325.

24. MAJEK, P.; PECANKOVA, K.; CERMAK, J.; GASOVA, Z.; PROCHAZKA, B.; DYR, J.E.

**Alpha-2-HS-glycoprotein plasma level decrease correlates with age in patients with myelodysplastic syndromes.**

*Cancer biomarkers.* 2017, vol. 20, no. 4, s. 637-639. ISSN 1574-0153

IF: 2.274

25. FUCHS, O.

**Proteomic analysis of serum for identification of potential biomarkers predicting response of patients with refractory multiple myeloma to bortezomib-based therapy.**

*Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej.* 2017, vol. 127, no. 6, s. 386-387. ISSN 0032-3772

IF: 2.191

26. BURIANOVA, I.; KUZELOVA, K.; MITROVSKY, O.; SPICKA, I.; STOCKBAUER, P.; ZACKOVA, M.

**Histone deacetylase inhibitors in plasma cell leukemia treatment: effect of bone marrow microenvironment.**

*Neoplasma.* 2017, vol. 64, no. 2, s. 228-237. ISSN 0028-2685

IF: 1.871

**27. DOSTALOVA MERKEROVA, M.; HRUSTINCOVA, A.; KREJCIK, Z.; VOTAVOVA, H.; RATAJOVA, E.; CERMAK, J.; BELICKOVA, M.**

**Microarray profiling defines circulating microRNAs associated with myelodysplastic syndromes.**

*Neoplasma*. 2017, vol. 64, no. 4, s. 571-578. ISSN 0028-2685  
IF: 1.871

**28. HAMSIKOVA, E.; SMAHELOVA, J.; LUDVIKOVA, V.; SALAKOVA, M.; RYCHLA, J.; SKRENKOVA, J.; ROB, L.; TACHEZY, R.**

**The prevalence of HPV infections in HPV-vaccinated women from the general population.**

*APMIS*. 2017, vol. 125, no. 6, s. 585-595. ISSN 0903-4641  
IF: 1.795

**29. STEGMAYR, B.; MÖRTZELL HENRIKSSON, M.; NEWMAN, E.; WITT, V.; DERFLER, K.; LEITNER, G.; ELOOTE, S.; DHONDTE, A.; DEEREN, D.; ROCK, G.; PTAK, J.; BLAHA, M.; LANSKA, M.; GASOVA, Z.; BHUIYAN-LUDVIKOVA, Z.; ET AL.**

**Distribution of indications and procedures within the framework of centers participating in the WAA apheresis registry.**

*Transfusion and apheresis science*. 2017, vol. 56, no. 1, s. 71-74. ISSN 1473-0502  
IF: 1.300

**30. MAHELKOVA, G.; JIRSOVA, K.; SEIDLER STANGOVA, P.; PALOS, M.; VESELA, V.; FALES, I.; JIRASKOVA, N.; DOTRELOVA, D.**

**Using corneal confocal microscopy to track changes in the corneal layers of dry eye patients after autologous serum treatment.**

*Clinical and experimental optometry*. 2017, vol. 100, no. 3, s. 243-249. ISSN 0816-4622  
IF: 1.256

**31. PTACKOVA, P.; PETRACKOVA, M.; HINDOS, M.; DUSKOVA, M.; HAMSIKOVA, E.; KLAMOVA, H.; PECHERKOVA, P.; HUMLOVA, Z.; VONKA, V.**

**Intracellular cytokines produced by stimulated CD3+ cells from chronic myeloid leukemia patients.**

*Acta haematologica*. 2017, vol. 137, no. 3, s. 148-157. ISSN 0001-5792  
IF: 1.205

**32. ROB, F.; TACHEZY, R.; PICHLÍK, T.; ROB, L.; KRUŽICOVÁ, Z.; HAMŠÍKOVÁ, E.; ŠMAHELOVÁ, J.; HERCOGOVÁ, J.**

**High prevalence of genital HPV infection among long-term monogamous partners of women with cervical dysplasia or genital warts: another reason for HPV vaccination of boys.**

*Dermatologic therapy*. 2017, vol. 30, no. 1, art. no. e12435. ISSN 1396-0296  
IF: 1.093

**33. SMETANA, K.; MIKULENKOVÁ, D.; KLAMOVA, H.**

**Morphometric and densitometric analysis of heterochromatin during cell differentiation using the leukaemic granulocytic lineage as a convenient model.**

*Folia biologica*. 2017, roč. 63, č. 1, s. 1-5. ISSN 0015-5500  
IF: 0.939

**34. PECANKOVA, K.; MAJEK, P.; CERMAK, J.; DYR, J.E.**

**Posttranslational modifications of red blood cell ghost proteins as 'signatures' for distinguishing between low- and high-risk myelodysplastic syndrome patients.**

*Turkish Journal of Haematology*. 2017, vol. 34, no. 1, s. 111-113. ISSN 1300-7777  
IF: 0.686



**PODĚKOVÁNÍ**

**ACKNOWLEDGEMENTS**

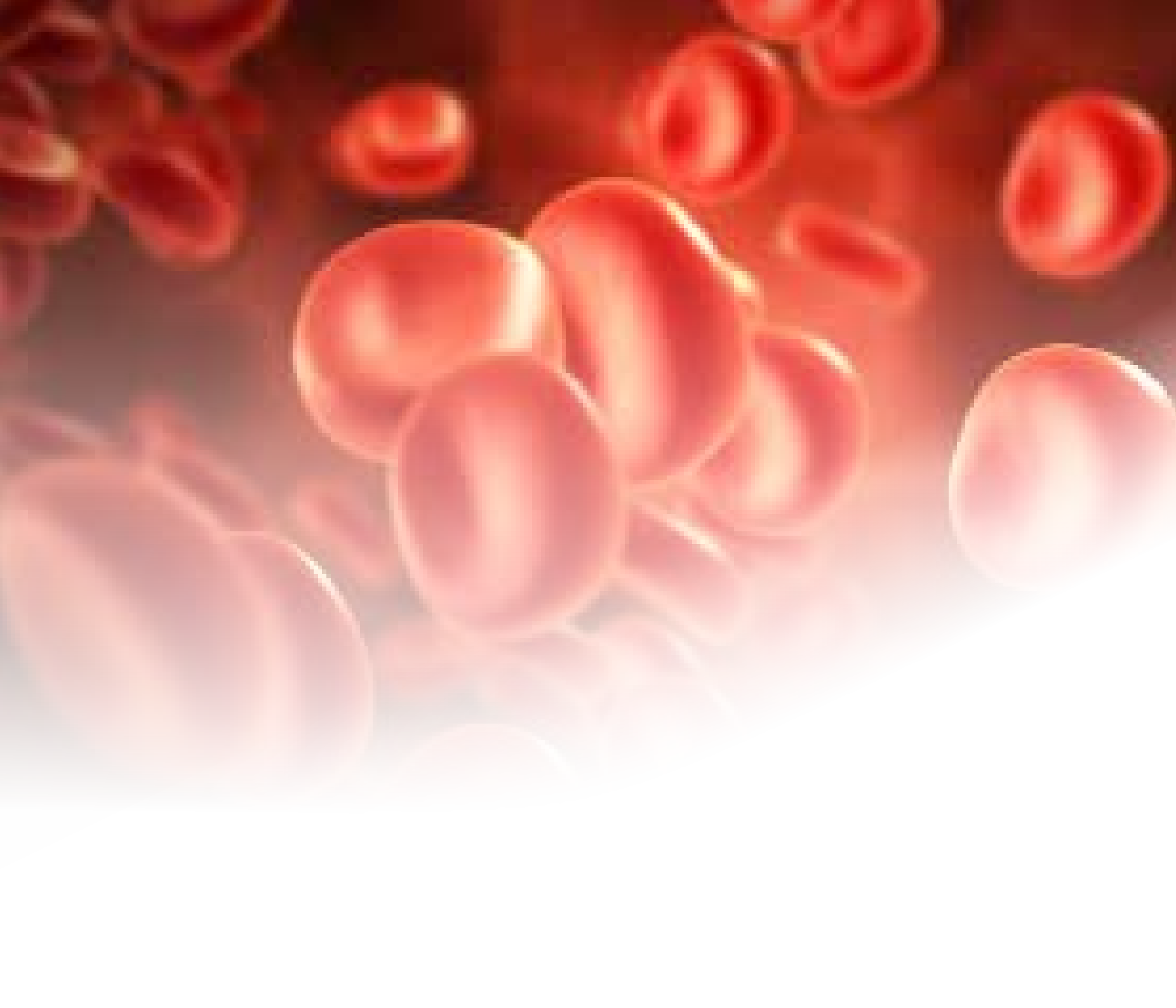




**ÚSTAV HEMATOLOGIE A KREVŇÍ TRANSFUZE / INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION**

**Děkujeme sponzorům, kteří nám v roce 2017 pomáhali.  
We would like to thank our sponsors for helping us in 2017.**

**+pharma Česká republika, Alexion Pharma Czech,  
AOP Orphan Pharmaceuticals, Baxalta Czech, Bristol-Myers Squibb, Andrea Černožorská,  
Dynex Technologies, East Port Praha, Fresenius Kabi, Fresenius Medical Care – ČR,  
Grifols, Intersol, Michal Kloubek, Kovoobrábění Neschner,  
KRD-obchodní společnost, Nadační fond Umbilicus, Novo Nordisk, Octapharma CZ,  
Martina Pagáčová, PentaGen, Pfizer, Vít Picl, Roche, Petr Souček, Miroslav Škaloud,  
Terumo BCT Europe, Jana Voňavková, Werfen Czech**







© 2018 Ústav hematologie a krevní transfuze