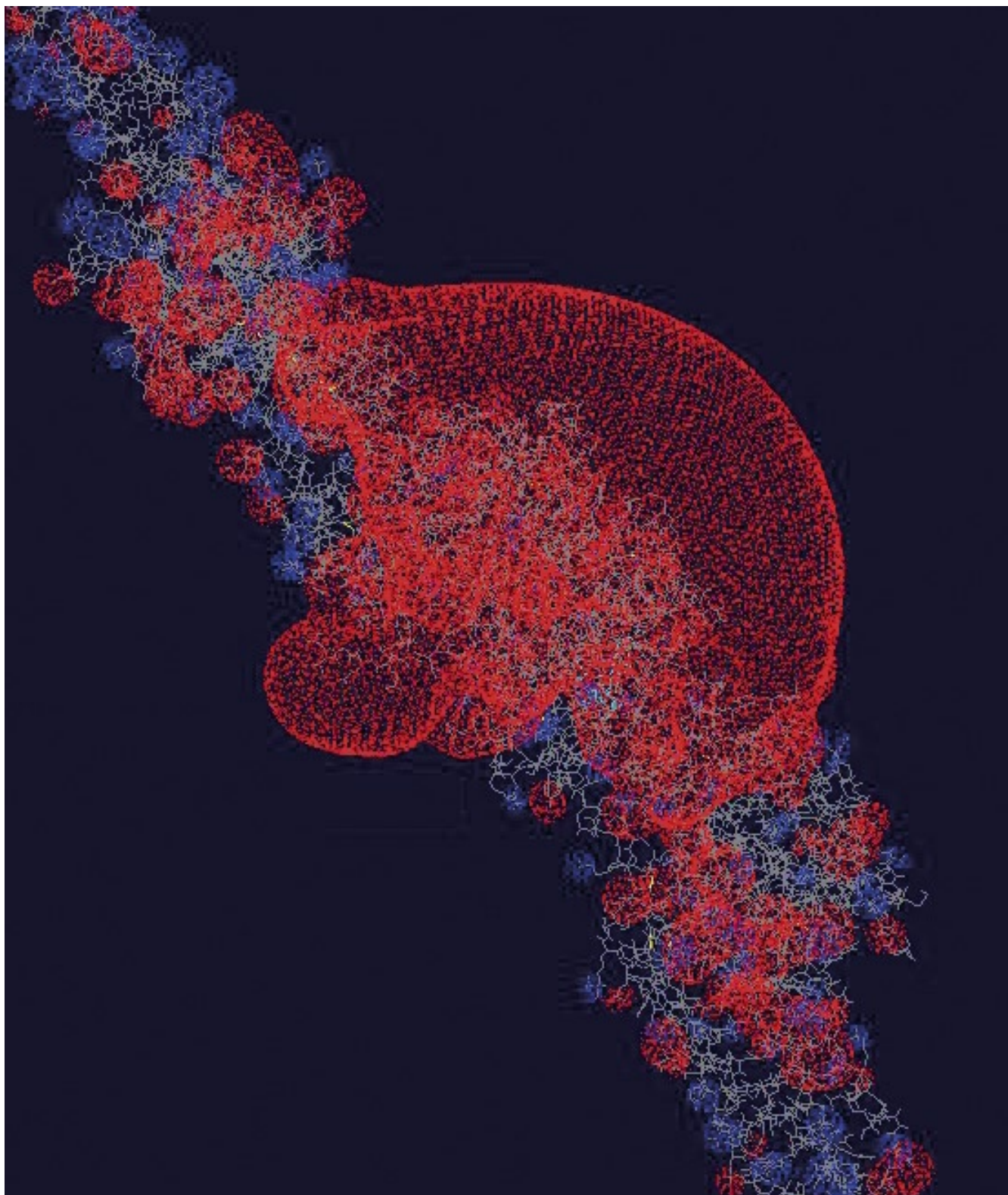




Výroční zpráva 2006

ÚSTAV HEMATOLOGIE A KREVŇÍ TRANSFUZE

U Nemocnice I • 128 20 Praha 2
Telefon: 221 977 111
E-mail: info@uhkt.cz • Web: www.uhkt.cz

Ředitel: Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.
Telefon: 221 977 217 • Fax: 224 913 728



© 2007 – Vydal Ústav hematologie a krevní transfuze v Praze
za podpory firmy BAXTER CZECH s. r. o.

Redakce: MUDr. Jana Sajdová

Obrazový materiál: Fotoklub ÚHKT, Archív ÚHKT

Foto na titulní straně: Model elektrostatického potenciálu kolem fragmentu D lidského fbg pro $\gamma 35$ I Gly.

OBSAH

Úvodní slovo ředitele	1
Základní informace o ústavu	3
Organizační schéma	5
Klinický úsek	7
Lůžkové oddělení	9
Transplantační jednotka (TJ) a Jednotka intenzivní hematologické péče (JIHeP)	12
Ambulance	14
Centrum pro trombózu a hemostázu	17
Laboratoře	18
- Laboratoř pro poruchy hemostázy	18
- Morfologicko-cytochemická laboratoř	21
- Laboratoř PCR diagnostiky leukemií	23
- Laboratoř průtokové cytometrie	25
- Laboratoř diagnostiky anémií	27
- Laboratoř histologie a elektronové mikroskopie	28
Dokumentační centrum	29
Transfuziologický úsek	31
Oddělení imunohematologie	33
Transfuzní oddělení	35
Aferetické oddělení	37
Oddělení buněčné terapie	39
Výzkumný úsek	41
Oddělení biochemie	43
Oddělení buněčné biochemie	46
Oddělení molekulární genetiky	50
Oddělení buněčné fyziologie	54
Oddělení cytogenetiky	58
Oddělení HLA analýzy	60
Oddělení experimentální virologie	63
Referenční laboratoře	68
Národní referenční laboratoř pro poruchy hemostázy a referenční pracoviště pro některé DNA metodiky	68
Referenční laboratoř pro imunohematologii	68
Akreditovaná národní referenční laboratoř pro DNA diagnostiku	69
Národní referenční laboratoř pro papillomaviry	70
Ekonomický úsek	72
Správa počítačového informačního systému (SPIS)	76
Středisko vědeckých lékařských informací (SVLI)	77
Technický úsek	79
Věda, výzkum	80
Výzkumný záměr	80
Grantové projekty	80
Klinické studie	89
Spolupráce	90
Ocenění/vyznamenání	92
Vědecko-pedagogické tituly, vědecké hodnosti, atestace ..	93
Pedagogická činnost	94
Členství v radách a komisích	96
Organizace konferencí a školicích akcí	99
Odborná činnost nelékařských zdravotnických pracovníků (NLZP)	100
Sestry a ostatní NLZP	100
Laboranti	102
Péče o zaměstnance	103
Publikační činnost 2006 (vybrané publikace)	104
Seznam zkratk	119

ÚVODNÍ SLOVO ŘEDITELE



Rok 2006 byl poznamenán v oblasti zdravotnictví různými neustále se měnícími legislativními úpravami, které namísto klidu přinášely nejistotu v postavení Ústavu hematologie a krevní transfúze (ÚHKT) v soustavě našeho zdravotnictví. Původně zamýšlený převod na neziskovou organizaci se neuskutečnil, nebylo však ani rozhodnuto o oficiálním ustanovení ústavu jako špičkového nadrajonního specializovaného centra pro choroby krve a transfúzní službu, ačkoliv pro takové postavení má ústav všechny předpoklady. Další problémy, se kterými se musel ústav potýkat, byly změny v úhradových vyhláškách a neustálá zdůvodňování oprávněnosti vysokých nákladů na léčbu onemocnění tak ekonomicky náročných, jako jsou akutní i chronické leukemie a poruchy krevní srážlivosti (hemofilie). Přesto můžeme výsledky práce ústavu v uplynulém roce hodnotit kladně, a to jak v hospodářském výsledku, tak v odborné činnosti.

Zvýšila se kvalita léčebně-preventivní péče, kde bylo významným počinem dokončení rekonstrukce ambulancí, kterými ročně projde téměř 20.000 ambulantních pacientů. Významně pokročily přípravy k mezinárodní akreditaci klinické části, kterou hodláme získat v roce 2007. Ústav byl přijat do mezinárodní sítě *LeukemiaNet*, jejímž prostřednictvím se podílí na zavádění nových léčebných metod u nemocných s leukemií.

Úspěchy na poli výzkumné činnosti dokládá počet obhájených výzkumných úkolů, získání nových grantů, rozsáhlá mezinárodní spolupráce i publikační a přednášková činnost. Nesporným úspěchem je i udělení ceny ministra zdravotnictví týmu pracovníků ÚHKT vedeného RNDr. Michalem Šmahelem, PhD.

Úspěšně pokračovala i spolupráce s I. lékařskou fakultou v pregraduální výuce a nezmenšil se ani podíl ústavu na výchově doktorandů.

Za zmínku by stály i zdánlivě méně podstatné počiny, jako je zavedení nového informačního orientačního systému, zvýšení zabezpečení ústavu kamerovým systémem, či úprava parku mezi budovami B a C. Není třeba zdůrazňovat, že podíl na těchto úspěších mají všechny kategorie zaměstnanců ÚHKT, lékaři, vědečtí pracovníci, zdravotní sestry a ošetřovatelky, laborantky, technický i pomocný personál. Všichni zasluhují mimořádné uznání a dík.

Slova uznání ředitele ústavu mohou pracovníky jistě potěšit, ale nepochybně větší váhu by mělo uznání i „z vyšších míst“. Věřím, že po prostudování výroční zprávy našimi nadřízenými orgány se takového ocenění ústavu dostane.

Prof. MUDr. Pavel Klener, Dr.Sc.
ředitel ústavu



ZÁKLADNÍ INFORMACE O ÚSTAVU

Počet zaměstnanců:	415
Lékaři:	56
VŠ ostatní:	98
Zdravotní sestry:	82
Laboranti:	87
SŠ ostatní:	40
Ostatní zaměstnanci:	52

ÚHKT v Praze představuje unikátní spojení výzkumu (sedmi výzkumných oddělení) s klinikou (čtyři oddělení, z toho dvě lůžková), vysoce nadstandardní specializovanou transfuziologickou částí (4 oddělení včetně aferetického oddělení a oddělení buněčné terapie) a pedagogické pre- i postgraduální činnosti. V oblasti léčebně-preventivní péče úspěšně plní úlohu vysoce specializovaného léčebného zařízení a superkonsiliárního pracoviště.

Klinický úsek se zabývá výzkumem, diagnostikou a léčbou závažných onemocnění krvetvorby, zejména akutních a chronických leukemií, myelodysplastického syndromu, poruchami krevní srážlivosti a krevních destiček a některými typy anémie. Stěžejním zaměřením je provádění transplantace kostní dřeně a periferních kmenových buněk.

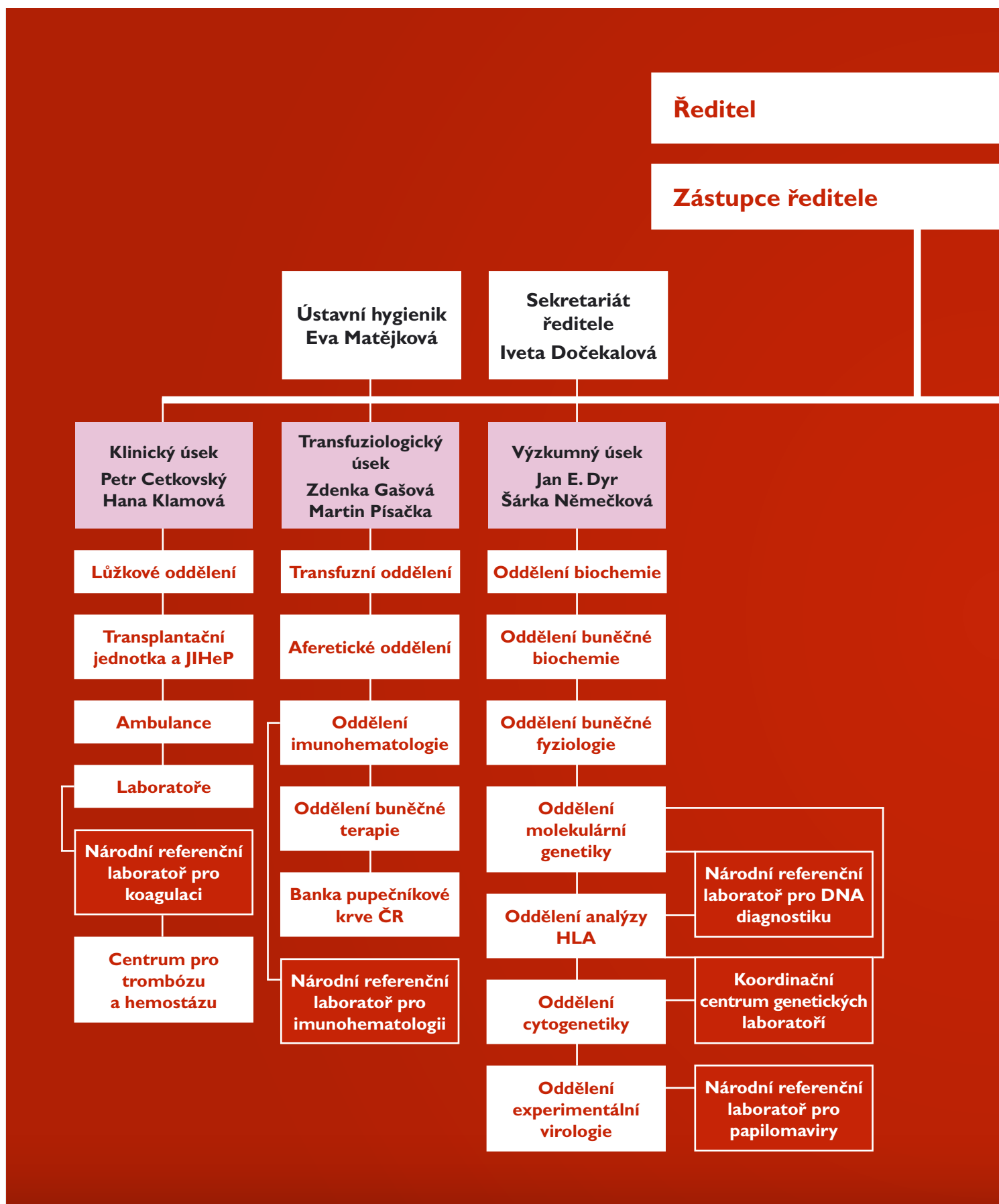
Transfuzní část zahrnuje nejnovější metodiky manipulace s kmenovými buňkami, aferetickou jednotku s léčebným i výzkumným zaměřením, vysoce specializovaná předtransplantační vyšetření kostní dřeně, organizování transportu štěpů pro transplantace (v celosvětovém měřítku) a kryokonzervaci, rozmražení a podání štěpu nemocnému. Banka pupečnickové krve se podílí na léčbě i aplikovaném výzkumu v oblasti manipulace kmenových buněk získaných z krvetvorné tkáně.

Výzkumný úsek v úzké spolupráci s klinickým a transfuzním úsekem se zabývá především výzkumem problematiky hematologických nádorů a vývojem terapeutických protinádorových vakcín, sledováním genové a proteinové exprese u onkohematologických onemocnění (DNA čipy i proteomika a proteinové čipy), studiím nádorových markerů a studiím některých vybraných aspektů hemostázy a trombózy, především vrozených a získaných defektů koagulačních bílkovin a krevních destiček.

V roce 2006 ÚHKT úspěšně řešil 15 klinických studií, dva mezinárodní granty, výzkumný záměr MZ ČR, 17 českých grantových projektů a na dalších devatenácti spolupracoval.

Ústav hematologie a krevní transfuze se významně podílí také na vzdělávací činnosti. 18 pracovníků ústavu vyučuje na UK v Praze a na dalších vysokých školách. Kromě výuky magisterského studia ve spolupráci s I. LF UK je ÚHKT školícím pracovištěm profesního postgraduálního vzdělávání a významným podílem přispívá také k vědecké postgraduální výchově. 20 školitelů se stará o 38 doktorandů a s pomocí dalších pracovníků ústavu na všech třech odborných úsecích (výzkumném, klinickém a transfuzním) o 21 diplomantů, kteří svou diplomovou práci řeší na ÚHKT. ■

ORGANIZAČNÍ SCHÉMA



Pavel Klener

Jan. E. Dyr

**Administrativa
výzkumu
Jana Gallová**

**Odbor vnitřního
auditu a kontroly
Bohumil Červíček**

**Hlavní sestra
Lucie Vylitová**

**Ekonomický úsek
Pavla Pintrová
Luba Brychová**

**Technicko-správní
úsek
Michal Procházka
Miloš Hobza**

**Středisko vědeckých
lékařských informací
Jana Havelková
Hana Petrášková**

**Správa počítačového
informačního
systému
Petr Tobiška
Petr Ševčík**

Obchodní oddělení

Technické oddělení

Knihovna

Osobní oddělení

Účtárny

Grafické služby



KLINICKÝ ÚSEK

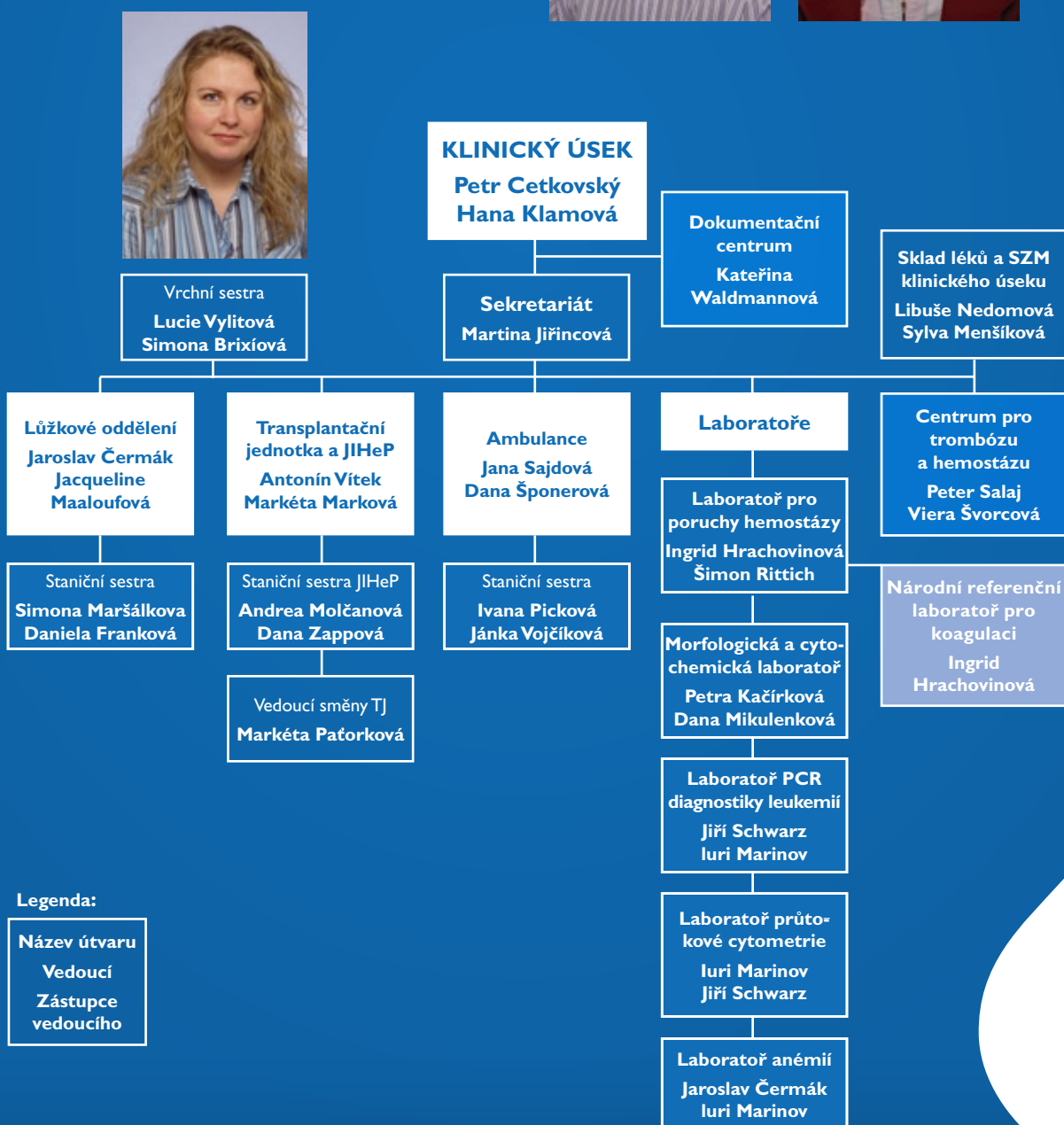
Přednosta:

Zástupce přednosta:

Doc. MUDr. Petr Cetkovský, PhD.

MUDr. Hana Klamová, CSc.

Počet zaměstnanců:	162
Lékaři:	33
VŠ ostatní:	7
Zdravotní sestry:	73
Laboranti:	25
SŠ ostatní:	6
Ostatní personál:	25



Legenda:

Název útvaru
Vedoucí
Zástupce vedoucího



Klinický úsek se zabývá diagnostikou a léčbou závažných onemocnění krvetvorby, zejména akutních a chronických leukemií, myelodysplastického syndromu, poruchami krevní srážlivosti a krevních destiček a některými typy anémie. Stěžejním zaměřením je provádění transplantace kostní dřeně a periferních kmenových buněk.

Klinický úsek tvoří čtyři spolupracující součásti:

- Transplantační jednotka a jednotka intenzivní hematologické péče
- Lůžkové oddělení
- Ambulantní část
- Hematologické laboratoře

Lůžková část má kapacitu 35 lůžek, z toho 21 lůžek na lůžkovém oddělení, 10 lůžek na jednotce intenzivní péče a 4 lůžka na transplantační jednotce. O pacienty se stará tým zkušených lékařů a sester, klinický psycholog, nutriční terapeutka, biomedicínský technik, fyzioterapeutka, sociální sestra a další profese.

Po modernizacích v minulých letech a rekonstrukci ambulantní části splňují lůžkové stanice i ambulance ty nejvyšší parametry, nutné pro péči o všechny hematologicky nemocné pacienty.

Základní programy klinického úseku

- alogenní transplantace kmenových buněk krvetvorby (jak po klasické přípravě, tak po přípravě s redukcí intenzity)
- léčba pacientů s akutními i chronickými leukemiemi i myelodysplastického syndromu
- komplexní program diagnostiky a léčby nemocných se získanými i vrozenými krvácivými stavy (Centrum pro trombózu a hemostázu), trombofilní stavy
- intenzivní hematologická péče (včetně umělé plicní ventilace a mimotělních eliminačních metod)
- vědecké projekty, účast na grantových projektech a studiích (jsou součástí činnosti všech oddělení Klinického úseku)

Uznáním kvality diagnostické a léčebné péče o nemocné s MDS je i jmenování ÚHKT *Evropským centrem excellence*.

V rámci programu péče o nemocné s krvácivými stavy funguje na klinickém úseku Centrum pro trombózu a hemostázu, které se kromě rutinní léčebné péče zabývá také stanovením přenašečství a prenatalní diagnostikou hemofilii. Součástí úseku je i *Národní referenční laboratoř pro koagulaci a referenční pracoviště pro některé DNA metody*.

Národní registr provedených transplantací krvetvorných buněk vznikl v roce 2003 jako orgán transplantační sekce onkologické a hematologické společnosti se sídlem na I. interní klinice VFN, jeho činnost zajišťují pracovníci ÚHKT I. interní kliniky. Jeho činnost je také podporována grantem IGA, který sloužil především k pokrytí nákladů na datamanažerskou práci.

Pracovníci klinického úseku jsou zapojeni v celé řadě klinických studií.

Za účelem zajištění kontinuálního zvyšování kvality poskytované péče v ÚHKT pokračovala i v roce 2006 příprava k akreditaci ústavu dle *Joint Commission International*, probíhá příprava akreditace transplantačního programu ÚHKT (JACIE) u Evropské skupiny pro transplantaci krve a kostní dřeně (EBMT).

Klinický úsek úzce spolupracuje s ostatními úseky a odděleními ÚHKT, stejně jako s hematologickými pracovišti většiny krajských i ostatních nemocnic v České republice. Specializovanou péči též zajišťují konsiliáři z ostatních lékařských oborů.

ÚHKT se také stalo sídlem sdružení pacientů, rodinných příslušníků a dalších osob s názvem *Diagnóza chronická myeloidní leukemie* a nadačního fondu *Umbilicus*.

Na všech částech úseku probíhá postgraduální výuka lékařů ve spolupráci s Institutem postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví. Na Ústavu klinické a experimentální hematologie, společném pracovišti ÚHKT a I. LF UK v Praze je zajišťován pregraduální výuku studentů I. LF UK. ■

LŮŽKOVÉ ODDĚLENÍ

Primář:
Zástupce primáře:
Staniční sestra:

Doc. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.
MUDr. Jacqueline Maaloufová
Simona Maršálková

Počet zaměstnanců: 34
Lékaři: 6
Zdravotní sestry: 20
Ostatní personál: 8



Lůžkové oddělení provádí diagnostiku a léčbu nemocných s chorobami krvetvorby, po stránce diagnostické poskytuje specializovanou a superkonsiliární vyšetření, léčba je zaměřena zejména na nemocné s hematologickými chorobami, vrozenými a získanými poruchami koagulace a dalšími závažnými poruchami krvetvorby (aplastická anémie, těžké formy hemolytických anémií aj.)

V roce 2006 bylo na lůžkovém oddělení hospitalizováno 397 nemocných. Zastoupení jednotlivých diagnóz je znázorněno v tabulce č. 1.

Léčba nemocných probíhá podle vypracovaných léčebných protokolů, část protokolů tvoří vnitřní protokoly ÚHKT, u některých chorob ÚHKT participuje na multicentrických mezinárodních studiích (ať již se jedná o akademické či firemní studie).

Část nemocných s AML, která byla léčena v EORTC studii 06991, je nyní dlouhodobě sledována, starší nemocní s AML či MDS-RAEB-T jsou léčeni decitabinem v rámci firemní studie DACO-016. Nemocní s ALL jsou léčeni dle LeukemiaNet protokolu G-MALL.

Nemocní s CML, kteří neodpovídají na podávání imatinibu, byli léčeni v rámci studie podáváním dasatinibu (Sprycel®).

Nemocní s časnými fázemi MDS s těžkou formou anémie byli léčeni v rámci EORTC studie 06023 podáváním infliximabu (Remicade®), studie však byla na základě metaanalýzy zastavena pro malou efektivitu léčby. Nemocní s MDS RAEB II. či RAEB-T byli léčeni v rámci studie EORTC 06011 (decitabine – Dacogen® v.s. placebo). Nemocní s časnými formami MDS a nemocní s kongenitálními hemolytickými anemiemi se známkami těžkého přetížení železem byli léčeni podáváním prorálních chelátorů (Ferriprox®) v kombinaci s rekombinantním lidským erytropoetinem, byla pozorována potenciace chelatačního účinku touto kombinací.

U nemocných s refrakterní formou imunní hemolytické anémie či trombocytopenie byl s efektem podán rituximab (Mabthera®).

Léčba nově diagnostikovaných onemocnění

V roce 2006 bylo v ÚHKT nově diagnostikováno a léčeno:

- 26 pacientů s akutní myeloidní leukémií (AML)
- 10 pacientů s akutní lymfoblastickou leukémií (ALL)
- 34 pacientů s myelodysplastickým syndromem (MDS)
- 35 pacientů s chronickou myeloidní leukémií (CML)

Diagnózy nemocných, kteří byli hospitalizováni na lůžkovém oddělení v roce 2006 (N=397)

AML	112	28 %
MDS	63	16 %
ALL	51	13 %
NHL	28	7 %
Trombocytopenie trombocytopatie	25	6 %
CML	22	5,5 %
Jiné myeloproliferace	20	5 %
CLL a HCL	17	4 %
Hemofilie a vonWillebrandova choroba	14	3,5 %
Aplastická anémie a PNH	12	3 %
Hemolytické anémie	11	3 %
Myelom	9	2 %
Ostatní	15	4 %

Tabulka č. 1

Subtyp / počet pacientů celkem	26
AML M0	3
AML M1	7
AML M2	6
AML M4	1
AML M5a	5
AML M5b	2
AML M6	1
Bifenotypová AL	1

Tabulka č. 2: Přehled jednotlivých subtypů AML.

Akutní myeloidní leukemie (AML)

V roce 2006 bylo intenzivní chemoterapií léčeno na lůžkovém oddělení ÚHKT 26 pacientů s *de novo* diagnostikovanou AML, ve věku od 22 do 81 let. Vstupní počet leukocytů v době diagnózy byl $1,1 - 483 \times 10^9/l$. Přehled jednotlivých subtypů AML je uveden v tabulce č. 2. Výsledky léčby *de novo* AML v roce 2006 jsou uvedeny v tabulce č. 3.

Akutní lymfoblastická leukemie (ALL)

Přehled jednotlivých subtypů ALL je uveden v tabulce č. 4. Výsledky léčby ALL v roce 2006 jsou uvedeny v tabulce č. 5. Od září 2006 byli nemocní léčeni podle nového protokolu GMALL2003.

Myelodysplastický syndrom (MDS)

V roce 2006 bylo nově diagnostikováno 34 pacientů (dle FAB klasifikace), resp. 30 pacientů (dle WHO klasifikace). Přehled jednotlivých subtypů MDS i léčby je znázorněn v tabulkách č. 6–7. Do studií bylo zařazeno 6 pacientů, splňujících vstupní kritéria pro zařazení do těchto studií. 8 nemocným v pokročilém stadiu onemocnění (RAEB), u nichž nebylo možné díky špatnému klinickému stavu zahájit chemoterapii, byla podávána pouze podpůrná léčba. 4 nemocným s RAEB byla podávána kombinovaná chemoterapie, avšak byla docílena pouze 1 parciální remise onemocnění. Tento pacient následně podstoupil alogenní transplantaci hemopoetických buněk od nepříbuzného dárce.

Pět sdělení o výsledcích léčby bylo prezentováno na prestižních mezinárodních konferencích (EHA, Stockholm – 3 sdělení, ASH, Orlando – 2 sdělení).

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

Chronická myeloidní leukemie (CML)

V roce 2006 přibýlo do již existujícího souboru nemocných, léčených na klinickém úseku ÚHKT pro CML, dalších 35 pa-



Pacientů celkem	26	
Kompletní remise celkem	19	73%
Kompletní remise po indukci	14	54%
Kompletní remise po salvage terapii	5	19%
Úmrtí během indukce	6	23%
Alogenní transplantace hemopoetických buněk	6	23%
Autologní transplantace hemopoetických buněk	1	4%

Tabulka č. 3: Výsledky intenzivní léčby *de novo* AML.

Subtyp/počet pacientů celkem	10
Ph+ ALL	2
CALLA+ Ph- ALL	3
Pro-B ALL	1
T-ALL	4

Tabulka č. 4: Přehled jednotlivých subtypů ALL

Pacientů celkem	10
Kompletní remise celkem	8 80%
Relaps během léčby	1 10%
Úmrtí během indukce	2 20%
Alogenní transplantace hemopoetických buněk	5 50%

Tabulka č. 5: Výsledky intenzivní léčby ALL.



cientů s nově diagnostikovaným onemocněním:

- celkem 35 pacientů (19 mužů, 16 žen)
- medián věku 51 let (22 – 72 let)
- ve stadiu chronické fáze bylo 32 nemocných
- v pokročilejších stadiích onemocnění 3 nemocní

U všech nově diagnostikovaných nemocných provedena cytoredukce hydroxyurou nebo leukodeplecí.

U 19 z 35 nemocných zahájena léčba imatinibem, dalším dvěma podáván INF- α .

12 nemocných bylo léčeno alogenní transplantací hemopoetických kmevých buněk. U 7 nemocných byl dárce sourozenec, u 5 z nich nepřibuzný dárce.

CML byla také zjištěna u 1 těhotné ženy, která při současně vedení terapii INF- α úspěšně porodila zdravého novorozence.

Imatinibem do současné doby bylo léčeno více než 6 měsíců 144 nemocných, u kterých bylo dosaženo 92% hematologických remisí, 71% cytogenetických odpovědí a současně 51% kompletních cytogenetických remisí. Vysoké účinnosti imatinibu dosaženo při léčbě jak v pozdní chronické fázi onemocnění, kdy selhala léčba INF-, tak zvláště jako léku první volby u nově diagnostikovaných nemocných. Déle než 48 měsíců od zahájení léčby přežívá s dobrou kvalitou života celkem více než v 90% nemocných.

11 nemocných bylo léčeno vzhledem k nedostatečné odpovědi na imatinib nebo proto, že jej netolerovali, jedním z inhibitorů tyrozinkinázové aktivity 2. generace, a to Dasatinibem nebo Nilotinibem.

V současné době probíhají na našem pracovišti tři klinické studie s přípravky BMS-354825 a AMN 107, do nichž jsou zařazeni nemocní s CML, splňující vstupní kritéria pro zařazení do těchto studií.

Pracovníci Klinického úseku participují na studiích České lymfomové skupiny a sekce pro léčbu CLL a České leukemické skupiny CELL. ■

FAB	WHO
RA	I3
	RCMD
	5q-
RARS	3 RARS
RAEB	I4 RAEB I.
	RAEB II.
RAEB-T	2
CMML	2

Tabulka č. 6: Podíl jednotlivých subtypů.

Časná stadia	Pokročilá stadia
RA, RCMD, RARS, 5q-	RAEB RAEB-T CMML
Sledování + podpůrná léčba	10 Kombiovaná CHT 4 Decitabine I Litalir I
EPO	2 Low dose ARA-C 2 Low dose ARA-C I Podpůrná léčba I
Imunosuprese	2 Podpůrná léčba 8
Infliximab	I
Alogenní transplantace	I

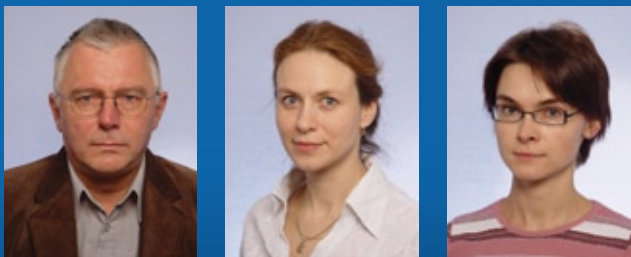
Tabulka č. 7: Léčba MDS (nemocní jsou rozdělení dle FAB i WHO klasifikace).

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

Primář:
Zástupce primáře:
Staniční sestra:

MUDr. Antonín Vitek
MUDr. Markéta Marková, CSc.
Bc. Andrea Molčanová

Lékaři celkem: 4
Zdravotní sestry: 27
Ostatní personál: 8



V průběhu roku 2005 bylo na JIHeP a TJ ošetřeno 162 pacientů a bylo zde transplantováno 55 nemocných. Z tohoto počtu bylo 48 transplantací alogenních a 7 transplantací autologních. U 51 nemocných byl tento výkon proveden jako první, u čtyř se jednalo o druhý výkon. 34 alogenních transplantací bylo od nepříbuzných dárců a 14 transplantací od sourozenců či jiných pokrevních příbuzných. 13 transplantací bylo uděláno v nemyeloablativním režimu.

Na JIHeP byla, kromě standardní péče, poskytována i péče intenzivní včetně umělé plicní ventilace, která byla prováděna u 26 pacientů a kontinuálních eliminačních metod u 13 pacientů. (CVVH).

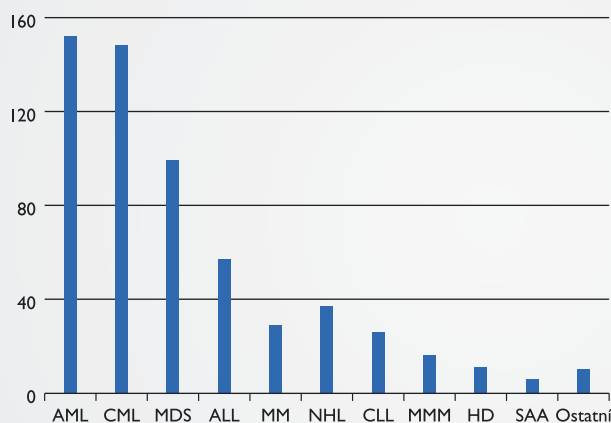
Výsledky:

- 100 denní mortalita: Do dne +100 po transplantaci zemřelo 5 ze 41 hodnotitelných pacientů. Dva pacienti zemřeli na progresi choroby, 3 pacienti na potransplantační komplikace.

- Celkem do konce roku 2006 zemřelo 8 z 55 pacientů, v tomto roce transplantovaných. Tři na progresi choroby, 5 na jiné potransplantační komplikace.
- Z 13-ti pacientů, transplantovaných pro CML jich žije 13, 1–12 měsíců po transplantaci.
- Z 12-ti pacientů transplantovaných pro AML jich žije 9, 1–12 měsíců po transplantaci.
- Z 5-ti pacientů s ALL žijí 3 nemocní, 1–4 měsíce po transplantaci.
- Z 5-ti pacientů, transplantovaných pro MDS žijí 4, jeden zemřel při léčbě relapsu.
- Ze 6-ti pacientů, transplantovaných pro NHL jich žije 5, jeden zemřel na progresi choroby.
- Dále žije 6 ze 6 nemocných s CLL (6/6), 4/4 nemocných s myelofibrosou, 2/3 nemocných s HD a 1 pacient s myelomem.

Diagnózy nemocných, kteří byli transplantováni v roce 2006

CML	13
AML	12
ALL	5
MDS	5
CLL	6
NHL	6
HD	3
Myelom	1
Myelofibrosa	4



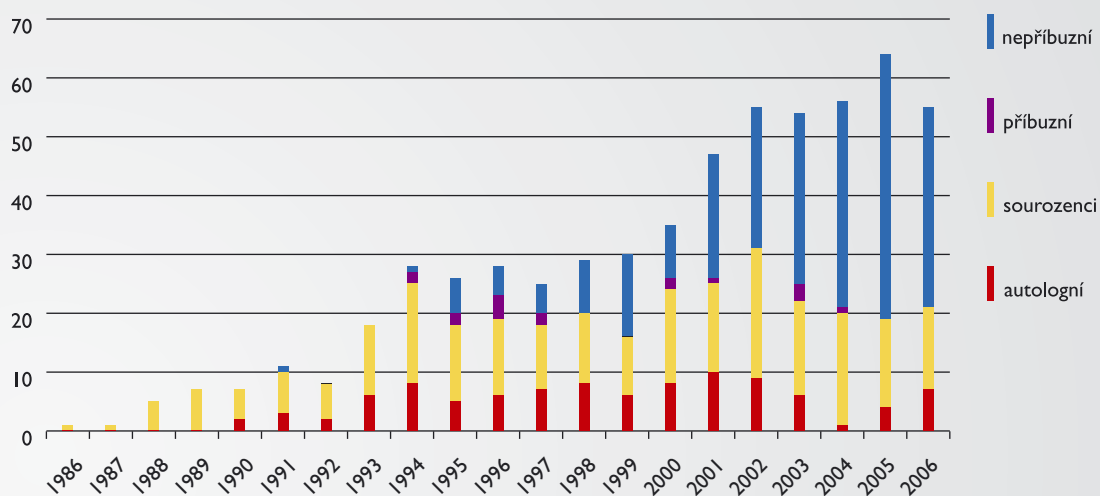
Graf. č. 1: Zastoupení jednotlivých diagnóz, pro které byla provedena transplantace v letech 1986–2006.



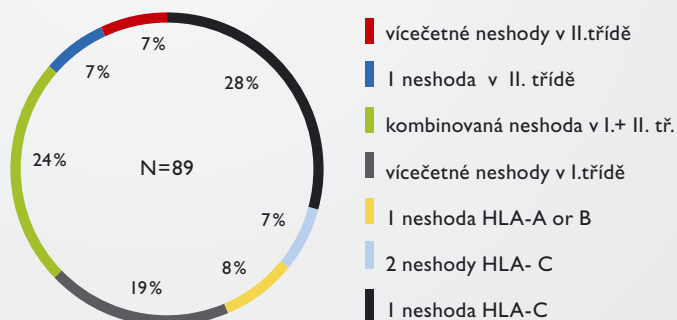
Do konce roku 2006 bylo v ÚHK T provedeno celkem 591 transplantací. Z toho 495 alogenních a 96 autologních, pro následující diagnózy:

AML – 152, ALL – 57, CML – 148, MDS – 99, CLL – 26, NHL – 37, HD – 11, Myelom – 29, Myelofibrosa – 16, SAA – 6, ostatní diagnózy – 10; graf č. 1 a 2).

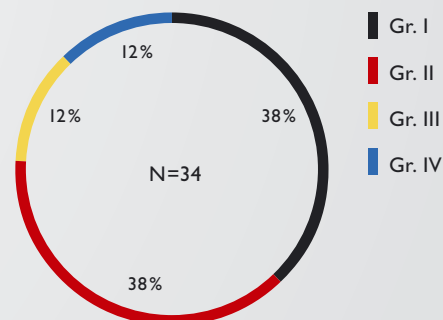
Ke konci roku 2006 byla udělána analýza přežití pacientů, transplantovaných od HLA ne plně shodných alternativních dárců. Výsledky ukazují, že při použití ATG během conditioningu je možno snížit riziko rozvoje těžké formy GVHD a docílit dobré výsledky i po těchto vysoce rizikových transplantacích, jak ukazují následující grafy č. 3 a 4. ■



Graf č. 2: Rozdělení podle typu transplantace.



Graf č. 3: Typ HLA neshod.



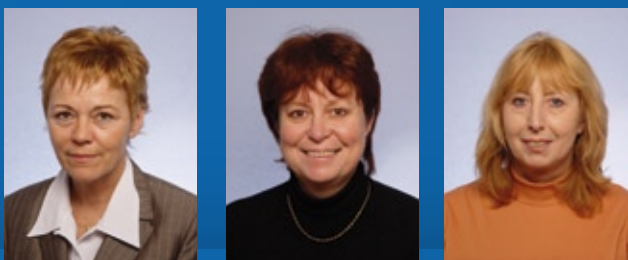
Graf č. 4: Rozvoj GVHD u transplantovaných pacientů od ne plně shodných dárců.

AMBULANCE

Primář:
Zástupce primáře:
Staniční sestra:

MUDr. Jana Sajdová
MUDr. Dana Šponerová
Ivana Picková

Lékaři celkem: 4
Zdravotní sestry: 17
Ostatní personál: 6



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

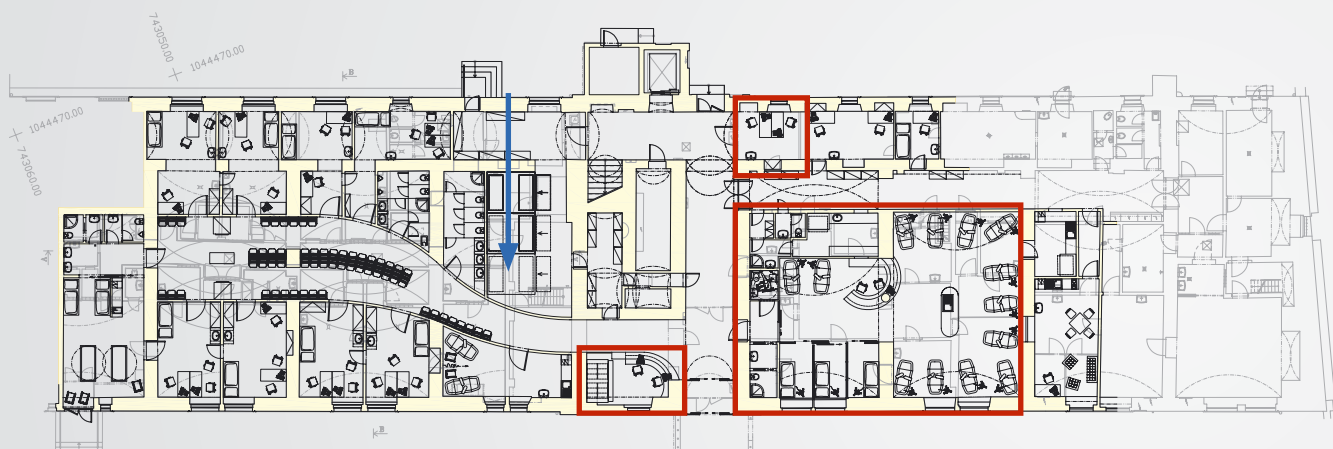
V roce 2005 obdržel ÚHKT finanční dotaci na přestavbu již nevyhovujících ambulančí, které nejen, že nestačily již svou kapacitou současným nárokům léčebné a diagnostické péče, ale neodpovídaly zásadně podmínkám hygienickým, ani neposkytovaly pacientům důstojné prostředí. Projekt přestavby vypracovala firma Metroprojekt, v říjnu 2005 byla přestavba ambulančí zahájena. Ve výběrovém řízení byla pro realizaci stavby vybrána firma Skanska. Přestavba proběhla za přísných hygienických opatření za plného provozu stávající ambulance i lůžkových stanic ÚHKT ve dvou etapách. V první proběhla přestavba západního křídla v bývalých prostorách Oddělení klinické hematologie VFN, které se přestěhovalo do areálu Všeobecné fakultní nemocnice.

Stavba byla dokončena v dubnu 2006 a počátkem května byla předána do provozu. Na ni bezprostředně navázala přestavba křídla východního, které bylo uvedeno do provozu 12. 10. 2006.

Počet ošetřených pacientů se v posledních deseti letech více než zdvojnásobil díky stále se rozšiřujícím diagnostickým a léčebným možnostem i včasné diagnostice. Na navýšení počtu nemocných se podílí i zintenzívnění mezioborové spolupráce i spolupráce s ostatními hematologickými pracovišti a praktickými lékaři.

Díky intenzivní péči narůstá i počet ambulantně podaných transfuzních přípravků a chemoterapie i počet provedených diagnostických výkonů, jak je patrné z následujícího grafu.

Právě dokončená přestavba ambulančí umožňuje některým pacientům docházení na složité léčebné procedury do denního stacionáře (denní nemocnice) a na noc se vrátet domů. Vybudováním denního stacionáře se uvolní kapacita lůžkových částí, které tak mohou hospitalizovat větší počet nemocných v komplikovaném zdravotním stavu.



Plán současné ambulance, červeně jsou vyznačeny prostory ambulance před rekonstrukcí, modrá šipka ukazuje prostory skladu klinického úseku se skladovacími stroji Lean-Lift.

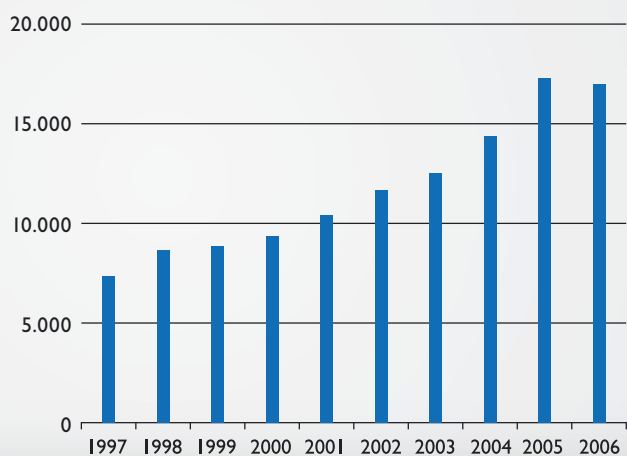
(půdorys ambulance – zdroj Metroprojekt, architekt Ing. Pavel Sýs)



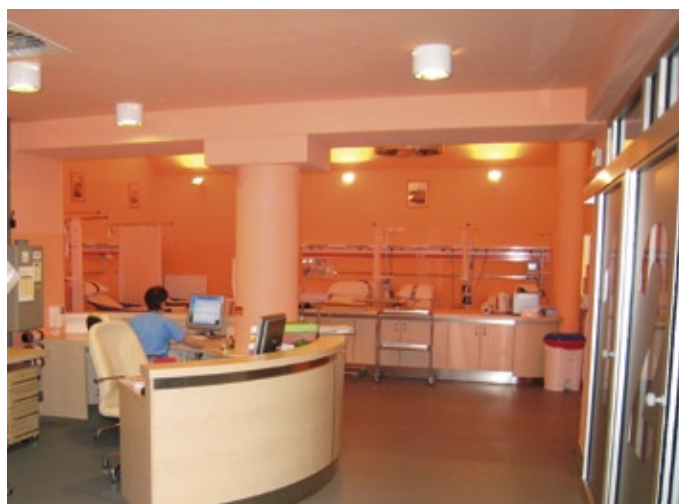
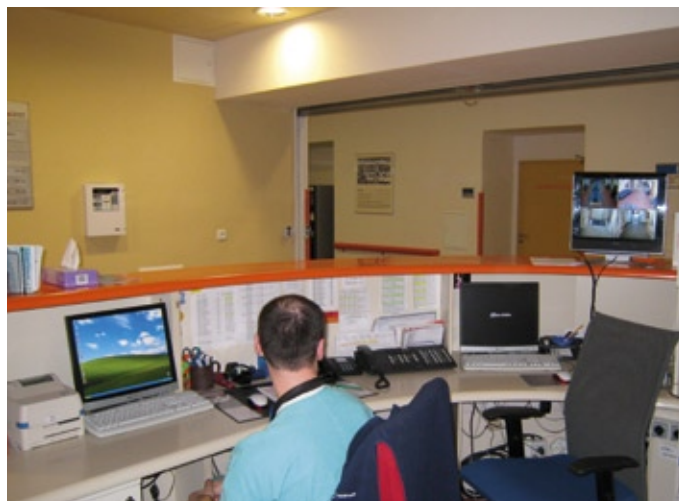
Ambulance v průběhu rekonstrukce a po ní.



Slavnostní otevření ambulance po rekonstrukci, Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., ředitel ÚHKT (vlevo) a Prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc., MBA, děkan I. lékařské fakulty UK.



Graf. č. I: Počet ošetřených pacientů v posledních deseti letech.



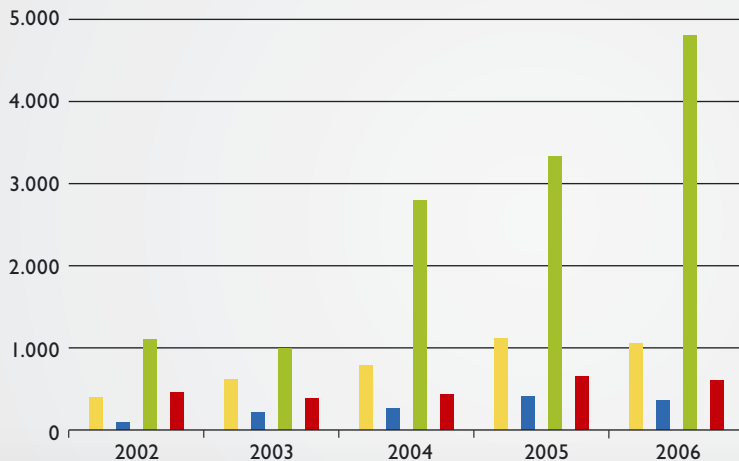
Nové ambulance jsou schopny bezproblémově ošetřit až 20.000 pacientů ročně. Denní stacionář se 16 lůžky umožní podávat pacientům transfuze, infuze a léčebné cytostatické kúry. V rekonstruovaných prostorách je také šest vyšetřoven a místnosti pro rehabilitaci, odběry a sál pro provádění výkonů včetně přilehlé místnosti sloužící k dospívání po zákrocích prováděných v analgosedaci. Ve všech prostorách je možnost napojit pacienty na monitorovací techniku, včetně přívodu kyslíku a stlačeného vzduchu. Samozřejmostí jsou bezbariérové vstupy. V ambulanci

jsou využity i další moderní technologie, mezi něž patří kamerový systém, elektronický vyvolávací systém pro pacienty, úsporné kartotéky Rotomat.

Součástí projektu bylo i vybudování skladu pro celý klinický úsek, kde jsou umístěny skladovací stroje Lean-Lift, které vykazují až 60% úsporu místa při skladování. ■

	2002	2003	2004	2005	2006
Aspirace kostní dřeně	400	612	783	1116	1056
Trepanobiopsie	92	208	264	405	359
Aplikace transfuzních přípravků	1104	986	2796	3328	4801
Protinádorová CHT včetně náročných režimů	451	384	435	648	597

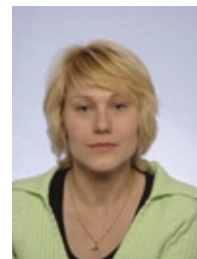
Tab. č. I: Počet ambulantních výkonů a aplikací v letech 2002 – 2006.



CENTRUM PRO TROMBÓZU A HEMOSTÁZU

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

Lékaři celkem: 2
Laboranti: 1



Péče o pacienty dispenzarizované v ÚHKT

V rámci péče o nemocné s poruchou hemostázy bylo v ÚHKT během roku 2006 ošetřeno 127 nemocných s minimálně jedním akutním krvácením. U této skupiny nemocných jsme konziliárně a substitučně zajišťovali 9 velkých a více než 20 malých chirurgických výkonů. V jednom případě se jednalo o celosvětově unikátní extirpaci rozsáhlého pseudotumoru v retroperitoneu u pacienta s inhibitory FVIII. Vlastní chirurgický výkon byl proveden na pracovišti IKEM Praha. U 6 nemocných byla ve spolu-

práci s Ortopedickou klinikou FN Bulovka provedena totální endoprotéza (TEP) minimálně jednoho kloubu. Ve 4 případech se jednalo o odborné a substituční zajištění výkonu pro mimoústavní pacienty. Celkově bylo úspěšně provedeno 13 TEP u nemocných s vrozeným deficitem koagulačních faktorů. ■



Speciální rehabilitační lůžko pro nemocné s vrozenými krvácivými chorobami.

LABORATOŘ PRO PORUCHY HEMOSTÁZY

Vedoucí:

Zástupce vedoucího:

RNDr. Ingrid Hrachovinová

RNDr. Šimon Rittich, PhD.

VŠ celkem:

2

Laboranti:

6



V roce 2006 došlo v koagulační laboratoři k zásadní změně, která by do budoucna měla přispět k větší efektivitě práce. Laboratoř se rozdělila na část laboratorní – *Laboratoř pro poruchy hemostázy* a část klinickou – *Centrum pro trombózu a hemostázu*. Vzhledem ke krátké době existence obou celků jsou informace do výroční zprávy zpracovány společně.

Seznam a struktura prováděných vyšetření

Rutinní koagulační vyšetření

Denní rutinní i specializovaná skrínigová vyšetření poruch koagulace byla z více než 30% prováděna pro pacienty na klinickém oddělení ÚHKT. Laboratoř úzce spolupracovala s lékaři na lůžkovém oddělení ÚHKT při sledování změn koagulace a při nastavení antikoagulační léčby heparinem u pacientů s hemato-onkologickým onemocněním, při čemž se využila zavedená metoda měření nefrakcionovaného heparinu chromogenní metodikou pomocí vyvážení FXa. Pokračovali jsme ve skrínigu trombofilních markerů u hemato-onkologických pacientů před léčbou, protože jejich pozitivní přítomnost může nepříznivě ovlivnit prognózu nemocných. Z běžných vyšetření vzrostl význam stanovení D-dimérů pro sledování stavu pacienta a výrazně se zvýšil počet vyšetření pomocí trombelastografie (ROTEM) v plné krvi. Byla zavedena nová metodika ROTEM s minimální aktivací tkáňovým faktorem podle Ingersleva (2003). Tento monitorovací přístup jsme také použili u onemocnění, kdy je hemostáza výrazně ovlivněna buněčnou složkou krve a metody založené na plazmatické složce krve často nevysvětlují poruchy hemostázy a u substitucí „by pasovými“ koncentráty jako je rFVIIa (NovoSeven) nebo FEIBA. Celkový počet všech běžných rutinních vyšetření se oproti loňskému roku zvýšil v průměru o 10% (graf 1).

Konziliární vyšetření a spolupráce s klinickými pracovišti

V rámci konziliárních vyšetření byla prováděna specializovaná vyšetření pro stanovení diagnózy pacientů s patologickým základním koagulačním skrínigem, osobní nebo rodinnou anamnézou poruchy hemostázy (graf 2). Nedílnou součástí je monitorování antikoagulační léčby. V poslední době se zvyšuje použití LMW heparinu a tím vzrůstá vyšetření hladiny LMWH. U nemocných s rozvojem trombózy nebo plicní embolie v relativně mladém věku se předpokládá vrozená dispozice. V rámci skrínigu trombofilních markerů byla prováděna detekce relativně častých genetických poruch jako jsou Leidská mutace ve faktoru V a mutace 20210A v protrombinovém genu, a i méně častých jako je deficit proteinu C, proteinu S a antitrombinu. Dlouhodobým cílem naší laboratoře je tuto dispozici identifikovat a charakterizovat ji na molekulární úrovni v rámci genetických rodinných studií. V roce 2006 jsme charakterizovali další mutace nalezené v rodinách s vrozeným deficitem antitrombinu. Velmi se zintenzivněla péče o pacienty s krvácivými projevy zvláště o pacienty s hemofilíí A, von Willebrandovou chorobou a získaným inhibitor FVIII. Dokladem toho je výrazný nárůst počtu vyšetření FVIII a jeho inhibitoru (vyšetření FVIII vzrostlo o 40%). Pokračovali jsme dále s vyšetřováním TMA způsobených deficitem ADAMTS13 – toto vyšetření provádíme jako jediná laboratoř v České republice.

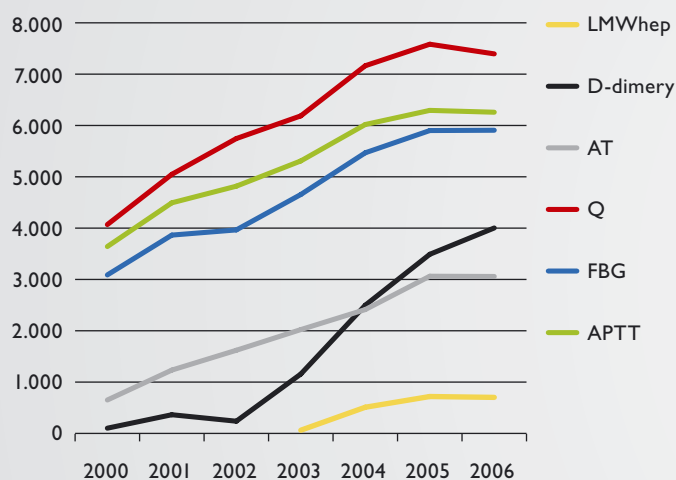
Národní registr nemocných s vrozenými poruchami koagulace

Národní registr nemocných s vrozenými poruchami koagulace, který je spravován naším pracovištěm, registruje více než 1.000 nemocných. Důležitou součástí re-

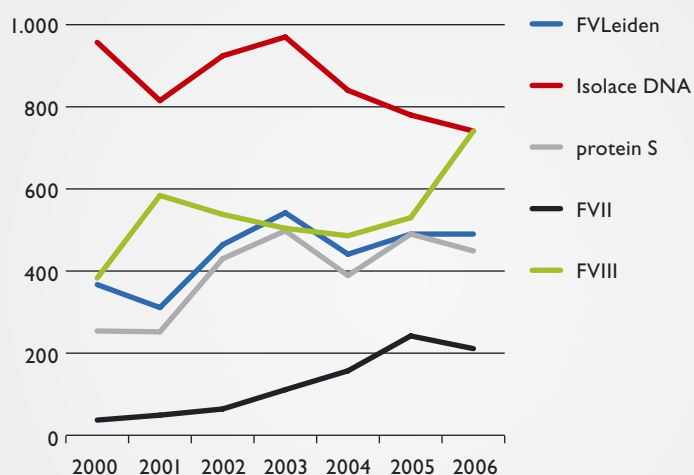
gistru je údaj o genetické příčině poruchy hemostázy. U většiny pacientů s hemofilií B a u více než poloviny pacientů s hemofilií A v České republice již byla nalezena mutace v příslušném genu, ale každoročně se rodí nebo jsou diagnostikováni další pacienti. Za poslední 2 roky se podařilo identifikovat kausální mutaci ve 93 rodinách s hemofilií A, ve 2 rodinách s hemofilií B a v 5 rodinách s von Willebrandovou chorobou. K nalezení mutací výrazně přispěl nový skenovací postup využívající DHPLC pro detekci mutací v genu prováděný ve spolupráci s pracovištěm dr. Keibla na I. LF UK. Znalost kausální mutace v hemofilických rodinách byla využita ke stanovení přenašečství a umožnila provedení 17 prenatalních vyšetření v roce 2006. Výsledkem několikaleté spolupráce s pracovištěm dr. Hromadníkové (FN Motol) bylo prokázání vysoké spolehlivosti (100%) stanovení pohlaví fétu z periferní krve nastávající matky. Tato neinvazivní metoda umožnila zredukovat invazivní odběry (choriová biopsie a amniocentéza) na plody mužského pohlaví a výrazně se tím snížila možnost ztráty plodu v důsledku invazivního zákroku.

Výzkumná a vědecká práce

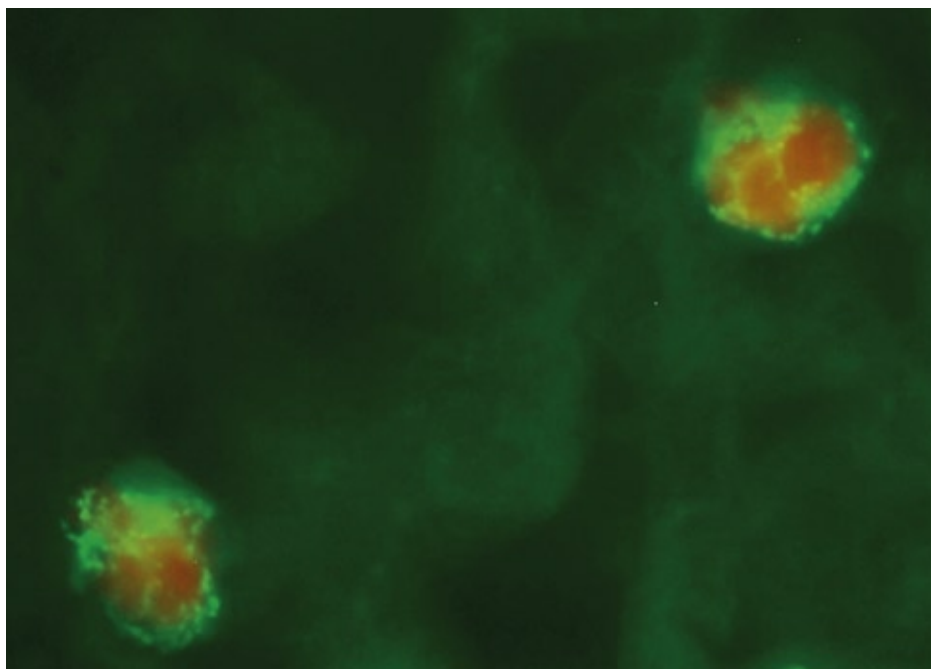
V roce 2006 naše laboratoř zahájila za podpory grantu IGA výzkum *MYH9* onemocnění. Tento termín označuje skupinu autosomálně dominantních onemocnění, známých jako May-Hegglinova anomálie, Sebastianův syndrom, Fechtnerův syndrom a Epsteinův syndrom. Současný výzkum ukazuje, že se jedná o různé projevy jednoho onemocnění, které je způsobené mutacemi v genu *MYH9*.



Graf č. 1. Počet vyšetření uvedených metodik v letech 2000–2006. Protrombinový čas (Q), APTT, fibrinogen (Fbg), antitrombin (AT), D-dimery, nízkomolekulární heparin (LMWH).



Graf č. 2. Počet vyšetření vybraných specializovaných metodik v letech 2000–2006. Isolace DNA, mutace FV Leiden, protein S, aktivita faktoru VIII (FVIII), aktivita faktoru VII (FVII).



Obr.1: Imunofluorescenční detekce NMMHC-IIA v neutrofilech. Na obrázku je neutrofil s červeně obarveným jádrem a zeleně obarveným NMMHC-IIA v cytoplasmě.

Tento gen kóduje těžký řetězec nesvalového myosinu IIA (NMMHC-IIA). Vzhledem k projevům onemocnění bývá MYH9 onemocnění označeno za jiné trombocytopenie a dosud zde chybí zavedená metoda, která by diagnózu potvrdila. To je důležité i z hlediska následné léčby. Zavedli jsme genetickou analýzu, metody imunofluorescenčního stanovení NMMHC-IIA v neutrofilech, detekci fibulinu-I a také expresní analýzy (microarrays) a očekáváme, že jejich pomocí zpřesníme diagnostiku MYH9 onemocnění. V uplynulém roce se nám podařilo získat vzorky DNA od 11 pacientů. Od 5 pacientů jsme izolovali RNA z periferní krve připravili nátěry čerstvé periferní krve. Ve třech vzorcích jsme osekvenovali celý gen (40 exonů). U dvou jsme našli popsanou mutaci (I841GLU→LYS), jeden vzorek byl bez mutace. V nátěrech periferní krve od 11 pacientů (starší i nově získané) obarvených May-Grunwald-Giemsa činidlem jsme ve spolupráci s oddělením morfologie zjišťovali přítomnost makro destiček a granulocytárních inkluzí. U 5 čerstvě získaných nátěrů periferní krve jsme pomocí imunofluorescenčního barvení (anti-NMMHCA protilátka) stanovili distribuci nesvalového myosinu v cytoplasmě. D-varianta fibulinu-I by měla být detegována v negativní kontrole, ale ne u pacientů s MYH9 onemocněním. Tento předpoklad jsme zatím potvrdili u 3 vzorků. Na základě literatury a získaných výsledků (nepřítomnost mutace u jednoho vzorku, nepřítomnost inkluzí u 4 vzorků, absence

D-varianty fibulinu-I) jsme přistoupili ke stanovení expresního profilu v periferní krvi pomocí „microarrays“.

Externí kontrola kvality

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

MORFOLOGICKO-CYTOCHEMICKÁ LABORATOŘ

Vedoucí lékaři:
Zástupce vedoucího:

MUDr. Petra Kačírková
MUDr. Dana Mikulenková



Lékaři: 2
Laboranti: 7

Laboratoř zajišťuje rutinní vyšetření krevního obrazu, sedimentace erytrocytů, cytologickou analýzu kostní dřeně, mozkomíšního moku, pleurální tekutiny, ascitické tekutiny, tekutiny z bronchoalveolární laváže apod. a cytochemické vyšetření. Zajišťuje tak morfologickou diagnostiku a monitoraci hematologických onemocnění. Laboratoř také provádí superekziliární vyšetření.

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

Laboratoř je v současné době vybavena analyzátozem Advia 120 (firmy Bayer).

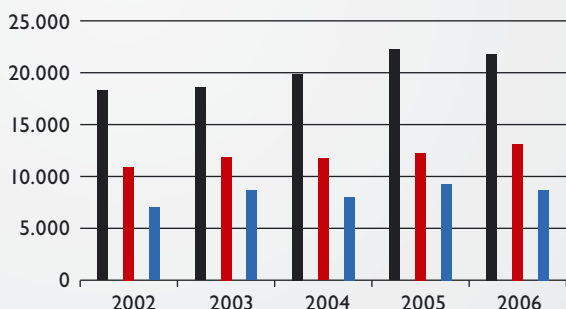
- Stanovení počtu trombocytů v prokainu
- Mikroskopická analýza nátěru periferní krve
- Sedimentace erytrocytů
- Cytologická analýza kostní dřeně, mozkomíšního moku, pleurální tekutiny apod.
- Cytochemické vyšetření (průkaz myeloperoxidázy, α -naftyl butyrát esterázy vč. inhibice NaF, α -naftyl acetát esterázy včetně inhibice NaF, kyselých fosfatázy, tartarát rezistentní kyselých fosfatázy, alkalické fosfatázy, naftol-ASD chloracetát esterázy, PAS reakce, barvení sudanovou černí B, průkaz železa, barvení toluidinovou modří). ■

Seznam a struktura prováděných vyšetření

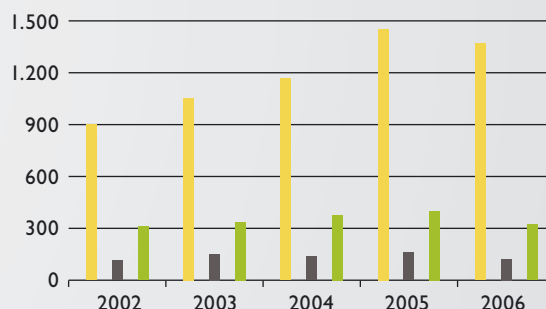
- Kompletní krevní obraz vč. stanovení počtu retikulocytů na analyzátoru

Počet provedených vyšetření	2002	2003	2004	2005	2006
Krevní obraz	18.262	18.567	19.885	22.212	21.819
■ Mikroskopický diferenciál	10.921	11.893	11.736	12.277	13.126
■ Stanovení počtu retikulocytů na analyzátoru	6.995	8.638	8.015	9.264	8.687
■ Cytologická analýza kostní dřeně (KD)	902	1053	1167	1.452	1.369
■ Cytologické vyšetření jiné než KD	114	151	136	161	123
■ Cytochemické vyšetření	310	337	376	400	321
■ Průkaz myeloperoxidázy	250	228	264	248	233
■ Průkaz železa	155	155	226	219	187

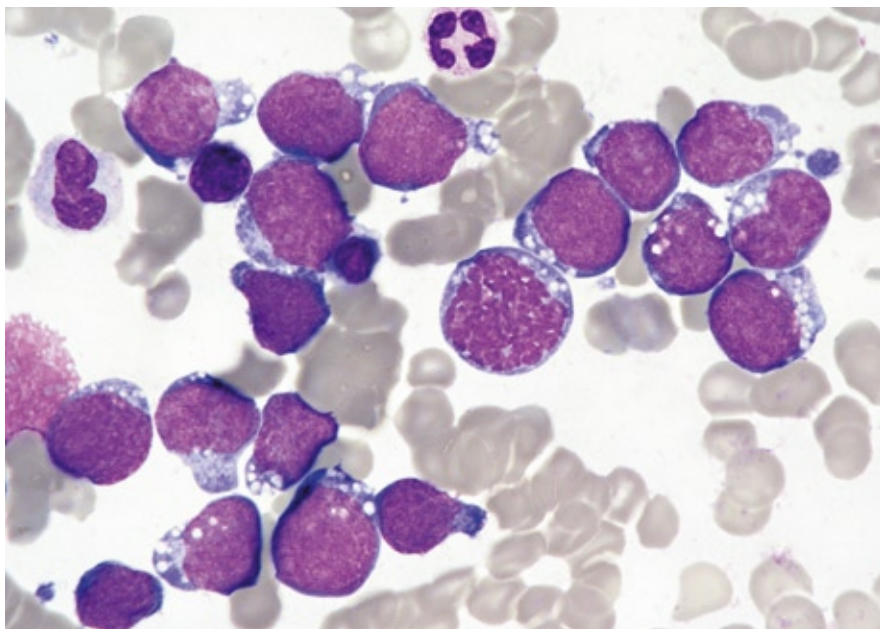
Tabulka č. 1: Trend v nejčastěji prováděných vyšetřeních v letech 2002–2006.



Graf č. 1: Počet vyšetřených krevních obrazů v posledních pěti letech.

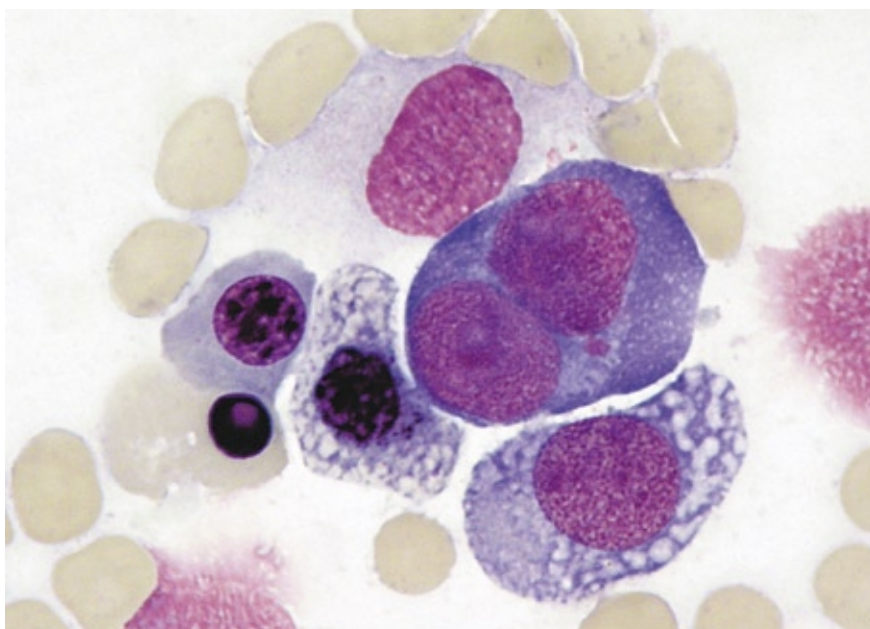


Graf č. 2: Počet cytologických a cytochemických vyšetření v posledních pěti letech.



Obr. č. 1: Burkittův lymfom/leukemie;
aspirát kostní dřeně.

Obr. č. 2: Myelodysplastický syndrom,
dyserytropoeza; aspirát kostní dřeně.



LABORATOŘ PCR DIAGNOSTIKY LEUKEMIÍ

Vedoucí lékař:

MUDr. Jiří Schwarz, CSc.

Lékaři:

1

VŠ ostatní:

3

Laboranti:

1



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

Laboratoř pokračovala v provádění již dříve zavedených vyšetření, nově pracuje na rozšíření sortimentu vyšetření, týkajících se myeloproliferativních onemocnění a AML. V době psaní tohoto textu jsou některé metodiky prakticky hotovy – např. stanovení mutace genu pro receptor trombopoietinu – MPL^{S15} (uplatňuje se v některých případech idiopatické myelofibrózy a zcela vzácně u esenciální trombocytémie), některé jsou v procesu testování – např. alternativní mutace genu $JAK2$ (jde o odlišné mutace než typická $JAK2^{V617F}$, k jejíž detekci jsme již v létě 2005 zaváděli originální metodiku). Alternativní mutace $JAK2$ jsou typické pro syndrom „idiopatické erytrocytózy“, která je však podle nejnovějšího výzkumu spojena s polycytemickým syndromem, který se liší od polycythemia vera v ještě větší akcentaci erytropoezy, ale na rozdíl od ní s minimální stimulací bílé a destičkové řady. Některé nové metody jsou ve stádiu příprav – např. vyšetření mutace v genu pro receptor erythropoietinu, mutace von Hippel-Lindauova genu (VHL), typická pro familiální i jiné erytrocytózy, prvně popsané J. F. Prchalem endemicky v Rusku u Čuvačů. Dále je zaváděno vyšetření mutací v genu $C-KIT$. Cílem tohoto vyšetření (které může být perspektivně cenné u všech AML a myelodysplastických syndromů) je v našich rukou především vytypovat ty pacienty, kteří navzdory tomu, že mají zjištěnou prognosticky příznivou translokaci týkající se CBF genů (tj. mají fúzní gen $AML1/ETO$ anebo $CBF\beta/MYH11$),

často relabují právě následkem další mutace v genu $C-KIT$. V procesu příprav je funkční vyšetření p53 proteinu (kódovaném genem TP53 na krátkém raménku 17. chromosómu) metodou FASAY u pacientů s CLL, především těch, kteří mají prokázanu delecí jedné alely 17p, anebo 11q, anebo jejich CLL buňky užívají podrodinu IgV_H3-21 .

Seznam a struktura prováděných vyšetření

Rutinní činnost

V roce 2006 bylo dodáno na naši laboratoř 1.111 vzorků k molekulárnímu vyšetření z periferní krve nebo z kostní dřeně (v roce 2005 to bylo 977 vzorků, jedná se tedy o nárůst o 13% – viz graf č. 1). Jednalo se o vzorky pacientů léčených v ÚHKT i na jiných pracovištích (přibližně polovina všech). Kontinuálně se mění struktura námi prováděných vyšetření – viz graf č. 2. Po určitém „boomu“ u nás poněkud upadá zájem o vyšetření pacientů s AML a s CLL, naopak výrazně narůstá počet vyšetření u pacientů s suspektním MPO.

Vědecko výzkumná činnost

Těžištěm našeho vlastního klinického výzkumu byly v roce 2006 MPO. Povedlo se publikovat naši originální metodiku vyšetření mutace $JAK2^{V617F}$ (využívají RT-PCR v reálném čase a LNA-modifikovaných sond) – a to jak formou posteru na sympoziu EHA (European Hematology Association; cit. Jana Marková et al., abstrakt Haematologica 2006), tak ve formě časopisecké (článek o této metodice byl přijat do tisku v časopisu Leukemia & Lymphoma v roce 2007, 1. autorkou je opět J. Marková). Po stránce klinické se podařilo prokázat, že u pacientů s MPO s trombocytémií je mutace $JAK2^{V617F}$ jedním z nejdůležitějších rizikových faktorů trombózy u těchto pacientů, spolu s dalšími trombofilními (většinou dědičnými) stavy. Na základě těchto skutečností se pak v rámci neformální České skupiny pro myeloproliferativní onemocnění zdařilo formulovat doporučení pro diagnostiku a léčbu MPO s trombocytémiemi, které byly po schválení Českou hematologickou společností JEP předneseny i publikovány na mezinárodní úrovni (viz J. Schwarz et al.,

3 články [nedůležitější z nich v Sem. Thromb. Hemost. 2006] a řada přednášek). Spoluprací s morfologickou laboratorí vznikla publikace, srovnávající morfologii CLL buněk s mutačním stavem IgV_H genů, i z hlediska dopadu na celkové přežití CLL pacientů (J. Schwarz et al., Neoplasma 2006). Dále byly výsledky naší laboratoře použity řadou našich spolupracovníků mimo ÚHKT – většinou šlo u naše výsledky vyšetření mutačního stavu IgV_H genů u CLL (viz články a abstrakta autorů S. Peková et al., L. Smolej et al.) a vyšetření fúzních genů u AML (viz J. Starý et al.). Jedna odchovankyně naší laboratoře (Dr. Soňa Peková) obhájila PhD. disertaci (školitel J. Schwarz).

- **AML, APL („fúzní geny“) – záchyt i reziduální onemocnění* z kostní dřeně***
Vyšetřované geny: $PML/RAR\alpha$, $AML1/ETO$, $CBF\beta/MYH11$, $FLT3/ITD$, $C-KIT$

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

***Pozn. 2:** Reziduální onemocnění stanovujeme po dosažení kompletní remise vyšetřením fúzních genů po indukci a každé konsolidaci, dále á 3 měs. v 1. roce, á 6 měs. ve 2. roce, dále á 1 rok. (V kratších intervalech lze vyšetřovat expresi genu $WT1$ na Úseku molekulární genetiky [Dr. Haškovec, Mgr. Polák na Odd. molekulární genetiky ÚHKT] – pozor, toto zásadně z periferie!)

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

Běžně vyšetřované geny: IgV_H a TcR geny – určení jejich klonality.

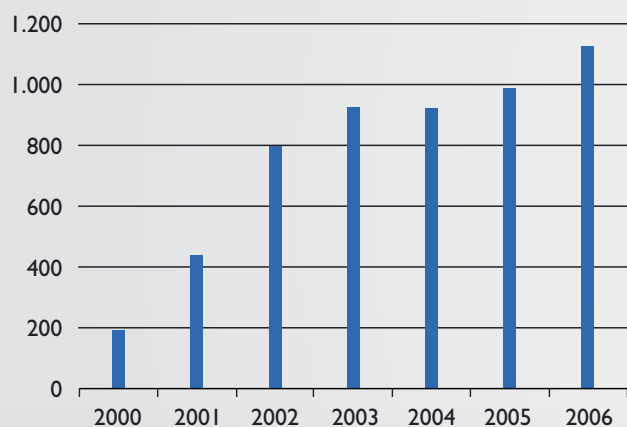
Ve vývoji FASAY esej na vyšetření funkce p53.

V případě záchytu klonální přestavby IgV_H genu zjišťujeme jeho mutační stav – pouze u CLL a mantle-cell lymfomu.

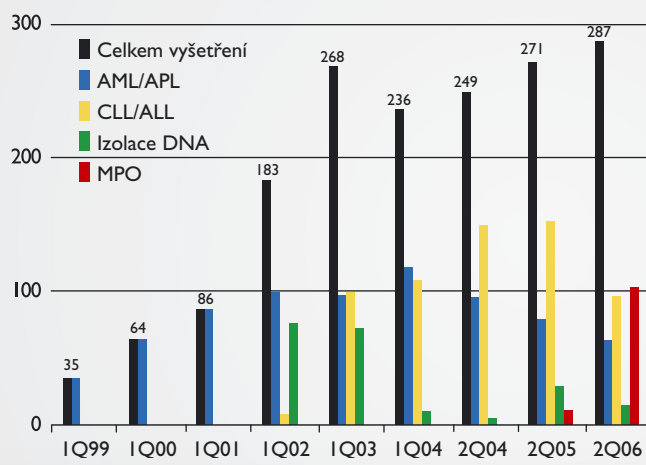
***Pozn.:** Vyšetření reziduálního onemocnění má smysl jen u pacientů s docílením kompletní nebo velmi dobré parciální remise, dále u transplantovaných pacientů. Provádíme jej pomocí RT-PCR v reálném čase a primerů specifických pro pacienta (resp. pro jednu nebo více z jeho klonálně přestavěných alel).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

- **Myeloproliferace – záchyt i reziduální onemocnění z periferní krve**

• **Běžně vyšetřované geny:** $JAK2^{V617F}$
 Po domluvě s vedoucím laboratoře lze vyšetřit alternativní mutace genu $JAK2$, mutace MPL^{515} . Ve vývoji je i vyšetření mutací genu Epo-receptoru a von Hippel-Lindau (VHL) genu. ■



Graf č. 1: Počet zpracovaných vzorků.



Graf č. 2: Struktura prováděných vyšetření.

LABORATOŘ PRŮTOKOVÉ CYTOMETRIE

Vedoucí lékař:
Zástupce vedoucího:

MUDr. Iuri Marinov, CSc.
RNDr. Eva Škobisová, PhD.

Lékaři: 1
VŠ ostatní: 1
Laboranti: 3



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

Laboratoř je v současné době vybavena dvěma špičkovými přístroji:

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

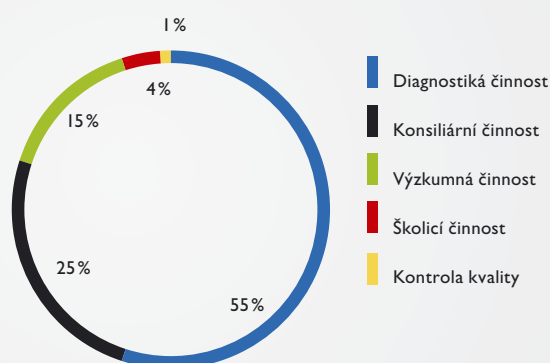
Metodické, metodologické podklady a připravenost

Laboratorní postupy: zpracování materiálu, výběr reagensií jednotlivě a v kombinacích (diagnostické panely), 3 a 4 barevná flow cytometrická analýza a interpretace výsledků jsou zavedené v souladu s pokyny a doporučením evropského konsensu pro imunofenotypizaci krevních ma-

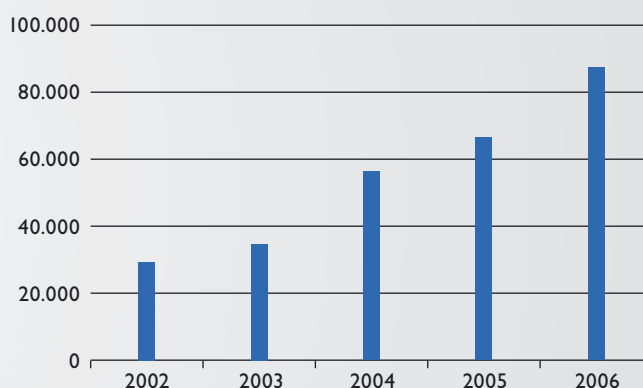
lignit v rámci *European Leukemia Net* (Workpackage 10 – diagnostická platforma, pod vedením M. C. Béné).

Seznam a struktura prováděných vyšetření

- Imunologická diagnostika, diferenciální diagnostika, klasifikace a prognostická stratifikace akutních leukemií, lymfoproliferací, non hodgkinských lymfomů, myelodysplastických a myeloproliferativních syndromů
- Flow-cytometrická analýza DNA cyklu a DNA ploidie buněčných populací
- Diagnostika hematologické remise onemocnění
- Detekce minimální residuální nemoci (MRN) u akutní leukemie z B řady (nonT-ALL), T řady (T-ALL), lymfoproliferací (LPD/NHL) a chronické lymfatické leukemie (B-CLL)
- Detekce a kvantifikace periferních kmenových buněk za účelem autologní či allogenní transplantace
- Stanovení lymfoidních subpopulací v periferní krvi
- Diagnostika paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH) a PNH stavů



Graf č. 1: Struktura pracovní náplně laboratoře.



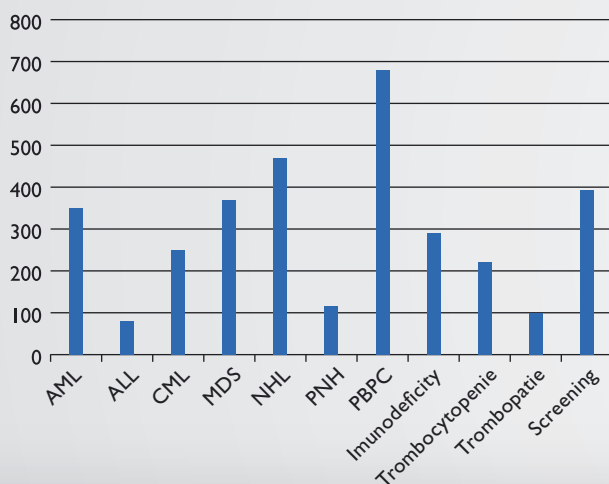
Graf č. 2: Přehled provedených výkonů v letech 2002–2006.



- Detekce a kvantifikace retikulovaných* („nezralých“, RNA obsahujících) destiček – dife
- renční diagnostika megakaryocytární/ amegakaryocytární trombocytopenie
- Detekce a kvantifikace na destičkách vázaných imunoglobulinů* – diferenciální diagnostika imunitní/ neimunitní trombocytopenie, monitoring efektu léčby imunitní trombocytopenie
- Screening a diagnostika vrozených defektů trombocytární funkce: Glanzmanova trombastenie* (gpIIb/IIIa), Bernard Soulierův syndrom (gpIb).

- Monitoring „in vivo“ a „in vitro“* (odpověď na trombocytární agonisty – priming) aktivace destiček (*nově zavedené metodiky kvantitativní flow cytometrie)

Laboratoř průtokové cytometrie se aktivně podílí na řešení řady ústavních grantových projektů a výzkumného záměru, úspěšně se zúčastňuje cyklu kontroly kvality pro země střední Evropy – CEQUAL. Pracovníci laboratoře pravidelně provádějí postgraduální a předatestační přednášky a odborné kurzy pro hematology a širokou lékařskou veřejnost. ■



Graf č. 3: Přehled provedených vyšetření podle diagnóz.

LABORATOŘ DIAGNOSTIKY ANÉMII

Vedoucí lékař:

Doc. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.

Lékaři:

1

Laboranti:

4



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

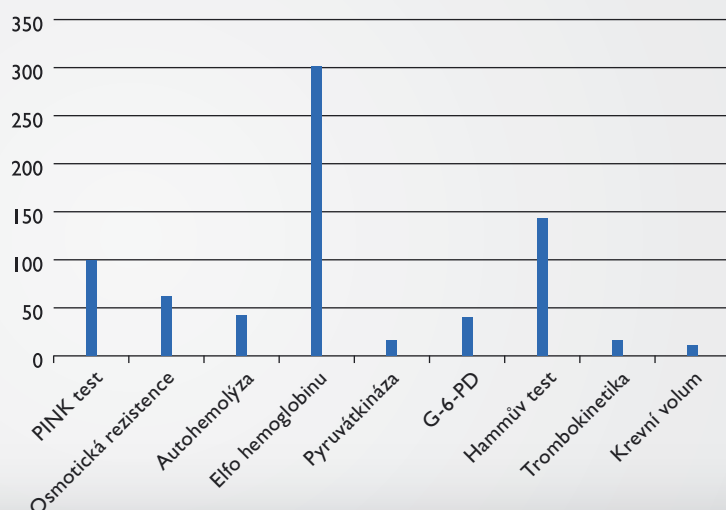
V roce 2006 bylo pokračováno v rutinních diagnostických vyšetřeních u nemocných s vrozenými poruchami červené krevní řady (dědičná sférocytóza, deficit pyruvát kinázy, deficit G-6-PD, alfa a beta thalasémie a vzácnější korpuskulární hemolytické anemie) a u nemocných s paroxysmální noční hemoglobinurií. Ve spolupráci s laboratořemi molekulární genetiky University Palackého v Olomouci byly popsány případy vzácných hemoglobinopatií (Hb Lepore, Hb Olomouc), ve spolupráci s oddělením imunologie a molekulární genetiky Nemocnice Na Homolce byly nalezeny některé unikátní mutace PIG-A genu.

V rámci výzkumného záměru MZO 00023736 laboratoř spolupracovala na detekci genových přestaveb u nemocných s MDS.

Seznam a struktura prováděných vyšetření

V roce 2006 bylo provedeno 99 vyšetření PINK testu na hereditární sférocytózu, 62 vyšetření osmotické resistance a 42 vyšetření autohemolýzy, 301 vyšetření elfo hemoglobinu, 16 vyšetření hladiny pyruvát kinázy, 40 vyšetření hladiny G-6-PD, 143 vyšetření Hamova testu na PNH a 16 vyšetření kinetiky trombocytů a 11 vyšetření krevního volumu.

Laboratoř provádí vyšetření osmotické resistance a autohemolýzy, PINK test, vyšetření erytrocytárních enzymů (PK, G-6-PD), vyšetření testů na PNH (Hamův test), elektroforesu hemoglobinu s identifikací abnormálních hemoglobinů, vyšetření kinetiky erytrocytů a trombocytů a vyšetření krevního volumu. ■



Graf č. I: Přehled provedených vyšetření.

LABORATOŘ HISTOLOGIE A ELEKTRONOVÉ MIKROSKOPIE

Prof. MUDr. Adam Jirásek, DrSc.
Prof. MUDr. Karel Smetana, DrSc.

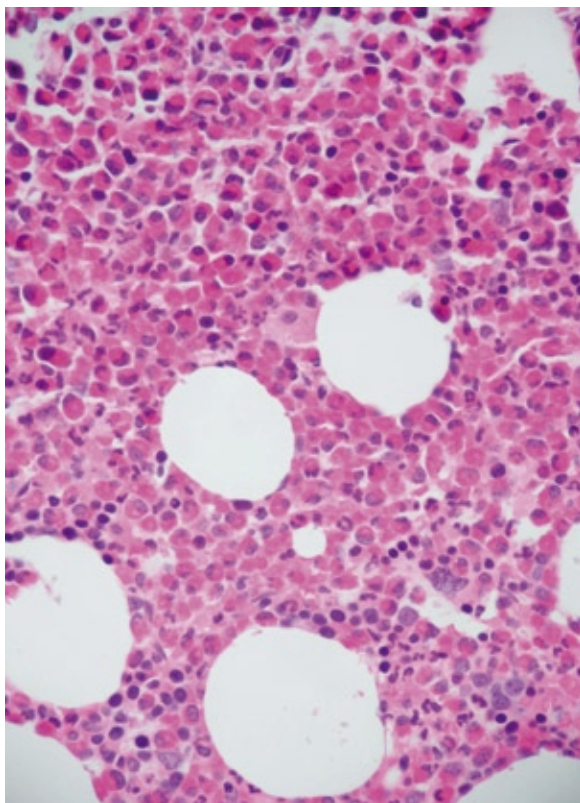


Laboratoř provádí histologickou diagnostiku v parafinovém a poloténkém řezu z trepanobiopsie kostní dřeně, lymfatické uzliny, sleziny či jiných tkání. Provádí se zde rovněž vyšetření elektronovou mikroskopií.

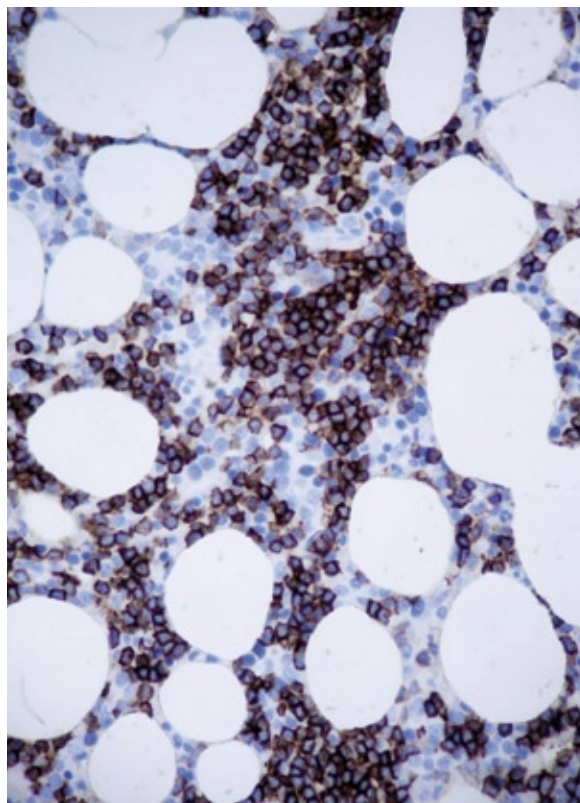
Za rok 2006 bylo provedeno 385 histologických vyšetření trepanobiopsie kostní dřeně, 131 z nich kromě parafinového řezu navíc i v poloténkém řezu.

Seznam a struktura prováděných vyšetření

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



Obr. č. 1: Hypereozinofilní syndrom/chronická eozinofilní leukemie; trepanobiopsie kostní dřeně, barvení hematoxylin-eozin.



Obr. č. 2: Chronická lymfatická leukemie; trepanobiopsie kostní dřeně, průkaz LCA (CD45).

DOKUMENTAČNÍ CENTRUM

Vedoucí centra:

Kateřina Waldmannová

Počet zaměstnanců:

3

SŠ:

3



Především pro potřeby zajištění bezchybné funkce programu alogenních transplantací kmenových buněk krvetvorby v ÚHKT bylo vytvořeno „Dokumentační centrum klinického úseku ÚHKT“. V současné době v tomto centru pracují 3 pracovníci: transplantační koordinátor a dva data-manageři.

Hlavním posláním pracoviště je koordinovat program alogenních transplantací kmenových buněk krvetvorby, spolupráce s registry dobrovolných dárců i klinickými pracovišti a laboratořemi, shromažďování dat pro správný výběr těchto dárců. Stejně důležitý je datamanagement důležitých údajů klinického úseku, vedení databáze nemocných po transplantaci kmenových buněk krvetvorby, sledování údajů o kvalitě života nemocných, vypracovávání hlášení pro registry (CIBMTR, ASBMT, EBMT, Český národní registr provedených transplantací kmenových buněk krvetvorby). Dokumentační centrum klinického úseku též pomáhá při vedení klinických studií a další dokumentační a administrativní činnosti. ■





TRANSFUZIOLOGICKÝ ÚSEK

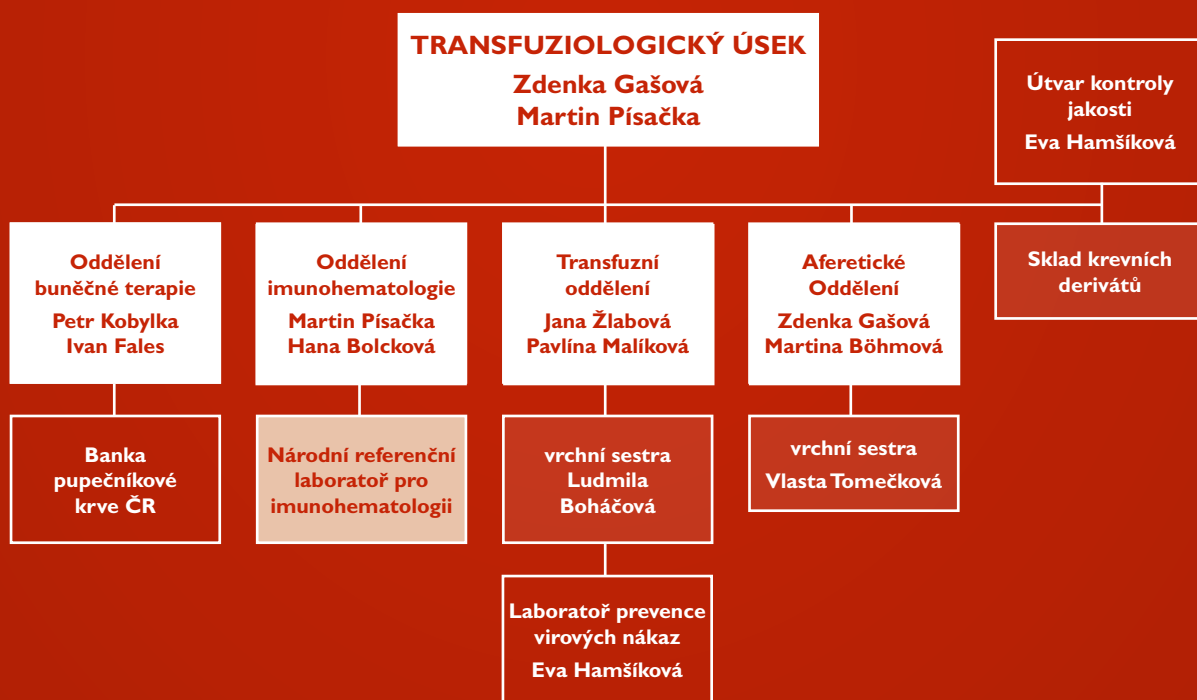
Přednosta:

MUDr. Zdenka Gašová, CSc.

Zástupce přednosta:

MUDr. Martin Písačka

Počet zaměstnanců:	73
Lékaři:	16
VŠ ostatní:	5
Zdravotní sestry:	17
Laboranti:	24
SŠ ostatní:	3
Ostatní zaměstnanci:	8



Legenda:

Název útvaru
Vedoucí
Zástupce vedoucího



Na Transfuziologickém úseku působí čtyři spolupracující oddělení:

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

Na pracovištích úseku se provádějí odběry krve a jejich složek. Přípravují se transfuzní přípravky a plazma, která se používá jak k transfuzní terapii, tak i pro farmaceutické zpracování. Přípravují se a zpracovávají štěpy kmenových krvetvorných buněk pro autologní a alogenní transplantaci. U nemocných se provádějí aferetické terapeutické výkony jako je výměnná plazmaferéza, deplece leukocytů, erytrocytů a trombocytů, extrakorporální fototerapie a imunoabsorpce IgG. Dále se vyšetřují krevní a tkáňové znaky nesené krevními buňkami, vyšetřuje se slučitelnost transfuzních přípravků před jejich podáním nemocným a provádí se diagnostika krevních chorob imunitní povahy. Na Transfuziologickém úseku se též ozařují transfuzní přípravky ionizujícím zářením (prevence potransfuzní GVHD).

Transfuziologický úsek spravuje centrální sklad krevních derivátů, spolupracuje s transfuzními odděleními v ČR a na Slovensku, spolupracuje s Českým registrem dárců kostní dřeně IKEM. Je správcem Národních transfuzních registrů:

- Registru osob vyřazených z dárcovství a
- Registru vzácných dárců

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

Pracovníci úseku řeší řadu výzkumných národních i mezinárodních projektů.

Transfuziologický úsek je členem:

- mezinárodní skupiny SCARF pro výměnu vzácných erytrocytů a trombocytů s HPA fenotypem,
- International Blood Group Reference Laboratory v Bristolu

Na Transfuziologickém úseku probíhá pravidelná pregraduální výuková činnost pro studenty VI. ročníku I. LF UK Praha. Výuka je zaměřená na transfuzní lékařství, včetně dárcovských a terapeutických hemaferetických výkonů, imunohematologii a na manipulaci se štěpy kmenových krvetvorných buněk pro transplantaci.

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

ODDĚLENÍ IMUNOHEMATOLOGIE

Vedoucí oddělení:
Zástupce vedoucího:

MUDr. Martin Písačka
Mgr. Hana Tereza Bolcková

Počet zaměstnanců: 14
Lékaři: 2
VŠ ostatní: 2
Laboranti: 9
Ostatní personál: 1



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

Na oddělení imunohematologie se provádí základní imunohematologické vyšetření dárců krve místního transfuzního oddělení a smluvních odběrových center. Je zajišťováno běžné předtransfuzní vyšetření pro pacienty našeho klinického oddělení, event. pro pacienty dětské hematologie ve FN Motol. U pacientů s vytvořenými protilátkami je zjišťována jejich specifita, provádí se typizace erytrocytů, event. lymfocytů či trombocytů při zajištění optimálního krevního přípravku pro tyto sensibilizované jedince.

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

Na oddělení jsou též vyhledávány, příp. specifikovány destičkové a leukocytární protilátky u nemocných, u kterých se hledá příčina nízkého počtu těchto elementů.

Priority výzkumu a vývoje na oddělení imunohematologie spočívají: v pokračování ve vývoji microarray aplikací pro detekci genotypu významných krevních skupin (návrh na EU projekt Bloodgen), v objasňování molekulární podstaty nalezených vzácných a variantních antigenů v různých krevních systémech, ve výzkumu klinické významnosti protilátek proti erytrocytům pomocí buněčných testů a ve

výzkumu refrakternosti na substituci trombokoncentráty v závislosti na anti-HLA a antitrombocytárních protilátkách.

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

V roce 2006 byly zahájeny práce na zavedení nové metody – buněčných testů pro detekci klinické závažnosti antierytrocytární protilátky se spektrofotometrickou detekcí. Pracujeme na sestavě buněčných testů, které by byly schopny kvantifikovat všechny efektorové mechanismy protilátky – fagocytózu, cytotoxickou lyzu a aktivaci celé komplementové kaskády.

Dále jsme v roce 2006 doplňovali rozsáhlý soubor RhD slabých a variantních antigenů, aby byly získány informace o výskytu jednotlivých typů těchto antigenů v naší populaci. Praktickým výstupem tohoto vyšetřování bude doporučení pro používání optimálních diagnostik pro rutinní diagnostiku těchto variant RhD antigenů (zde je t. č. největší slabina rutinní diagnostiky v transfuzní službě, jak bylo opakovaně prokázáno na výsledcích externí kontroly kvality, rovněž organizované naší Referenční laboratoří).

	2002	2003	2004	2005	2006
Vyšetření krevní skupiny:					
pacienti	502	645	811	1.072	1.902
dárci krve	6.547	6.398	6.558	6.877	6.653
pupečník	384	416	470	1110	750
celkem	7.433	7.459	7.839	9.059	9.305
Vyšetření zkoušky kompatibility:					
	5.699	6.588	7.875	8.228	8.783

Vyšetření související se zajištěním transfuzní terapie.



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

Konečně probíhaly práce na detekci a serologické a molekulární charakterizaci vzácných erytrocytových fenotypů. Spoluprací s TO České Budějovice byl popsán první případ Gy(a-) fenotypu v ČR a následně genealogickým pátráním Dr. Banzetové byl odhalen vysoce pravděpodobný vztah k probandům, u kterých byl tento fenotyp poprvé posán – šlo o potomky českých emigrantů v USA. Spoluprací s Neurologickou klinikou FVL UK byl popsán a charakterizován případ McLeod syndromu s těžkým neurologickým postižením. ■

	2002	2003	2004	2005	2006
Erytrocytární imunologie					
Vyšetření protilátek – erytrocytárních	1.492	1.628	1.817	2.045	2.560
Vyšetření erytrocytárního chimerismu:					
před a po TKD	451	588	514	744	833
Imunologie trombocytů a leukocytů					
Vyšetření protilátek – trombocytárních	1.841	1.884	2.133	2.019	1.854
– leukocytárních	1.073	990	1.167	1.350	1.299
Vyšetření heparinem induk. trombocytopenie			48	65	61
Molekulárně genetická vyšetření na dořešení imunohematologických případů (vyšetření prováděno ve spolupráci s odd. biochemie)					
Izolace DNA – vzorků:	196	279	309	321	125 (bez HLA)
PCR-SSP – typizace Rh (DCE/Dw)	32	83	123	77	177
Typizace ABO/Kell-Kidd-Duffy	14	9	19	7	21
Typizace HPA	14	33	20	17	13

TRANSFUZNÍ ODDĚLENÍ

Vedoucí oddělení:

Zástupce vedoucího:

MUDr. Jana Žlabová

MUDr. Pavlína Malíková

Počet zaměstnanců:

26

Lékaři:

5

VŠ ostatní:

1

Zdravotní sestry:

10

Laboranti:

4

SŠ ostatní:

1

Ostatní zaměstnanci:

5



Vrchní sestra Transfuzního oddělení:
Zástupce:

Ludmila Boháčová
Jaroslava Legnerová



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

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

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

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

Na Transfuzním oddělení se připravují vysoce kvalitní de leukotizované erytrocytové koncentráty, trombocyty z buffy coatu, trombocyty z aferézy a plazma. Plazma z odběrů plné krve se průmyslově zpracovává (ve spolupráci se společností Grifols) na koncentráty faktorů VIII, IX, albumin, intravenosní imunoglobuliny a antitrombin III. Plazma, která je určená ke klinickému podání, se používá až po

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

Počty vyšetření prováděných v Laboratoři prevence virových nákaz v letech 2004 až 2006.

* ukončena činnost Odběrového střediska nemocnice Říčany



šestiměsíční karanténě. Pro terapii nemocných s TTP se připravuje kryosupernatantní plazma ochuzená o kryoprotein – „K“ plazma. Na Transfuzním oddělení se také připravují z krve dárců granulocytové koncentráty, které se podávají neutropenickým dětským nemocným z FN Motol v Praze.

Při přípravě trombocytů připravených technikou aferézy a při zajištění extrakorporální fotochemoterapie spolupracuje Transfuzní oddělení s Aferetickým oddělením.

Transfuzní oddělení ÚHKTK nakoupilo v roce 2006 cca 1.500 TU erytrocytů a současně zhruba stejné množství

nepotřebných přípravků prodává. Dále se nakoupilo cca 600 léčebných dávek trombocytů z buffy coatu, 400 TU koncentrátů trombocytů z aferézy a cca 1.000 litrů plazmy.

V souvislosti s organizačními změnami v nemocnici Říčany byla v roce 2006 ukončena činnost Odběrového střediska Říčany – externího dodavatele krve dárců, která se zpracovávala v ÚHKTK na transfuzní přípravky. ■

	2004	2005	2006
Erytrocyty zbavené buffy coatu resuspendované (EBR)/TU	751	751	0
Erytrocyty zbavené buffy coatu resuspendované deleukotizované (ERD)/TU	3.459	3.575	3.758
Trombocyty z buffy coatu (TB)/TU	4.298	3.980	3.609
Plazma z aferézy (PA)/l		663	123
Ozáření transfuzních přípravků		10.282	7.568
Trombocyty z aferézy deleukotizované (TAD)/TU		482	421

Produkce transfuzních přípravků na Transfuzním oddělení v letech 2004 až 2006.

* v roce 2006 ukončena činnost Odběrového střediska nemocnice Říčany
(TU = transfuzní jednotka, l = jednotka)

AFERETICKÉ ODDĚLENÍ

Vedoucí oddělení:
Zástupce vedoucího:

MUDr. Zdenka Gašová, CSc.
MUDr. Martina Böhmová

Počet zaměstnanců: 16
Lékaři: 5
Zdravotní sestry: 7
Laboranti: 1
SŠ ostatní: 1
Ostatní zaměstnanci: 2



Vrchní sestra Aferetického oddělení: Vlasta Tomečková
Zástupce: Jitka Špičková



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

cytů připravených technikou aferézy a při zajištění terapeutického výkonu – extrakorporální fotochemoterapie.

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

Další činnosti jsou specializované separace kmenových krvetvorných buněk z periferní krve (PBPC) pro alogenní (příbuzenskou nebo nepříbuzenskou) nebo autologní transplantaci. Tyto buňky se separují po předchozí mobilizaci jak od zdravých dárců, tak i od nemocných s hematologickými

	2004	2005	2006
Výměnná plazmaferéza	347	128	176
Depleční aferéza	98	107	173
erythrocytaferéza	30	34	51
leukocytaferéza	59	68	99
trombocytaferéza	9	5	23
Fotoferéza	66	37	12
Separace PBPC autologní	155	150	148
Separace PBPC alogenní	60	40	35
Imunoadsorpcie IgG		10	22
Celkem	98	726	107
		462	173
			544

Léčebné výkony na Aferetickém oddělení v letech 2004, 2005 a 2006.

	2004	2005	2006
Trombocyty z aferézy deleukotizované (TAD)		1.291	1.379
Trombocyty z aferézy ochuzené o leukocyty (TAO)	392		
Produkce TAD z Aferetického a Transfuzního oddělení celkem	1.388	1.773	1.800
Granulocyty z aferézy	12	23	7
Lymfocyty pro DLI	2	6	9

Produkce Aferetického oddělení (TU/ks).



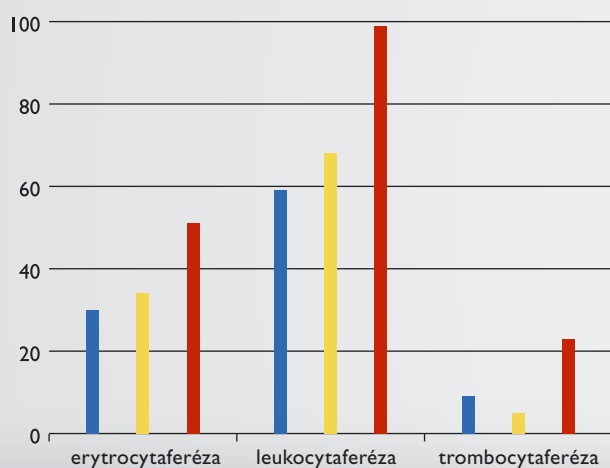
kými onemocněními. PBPC se separují buď v standardním nebo ve velkoobjemovém režimu. Aferetické oddělení zavedlo jako první pracoviště v České republice vysoce účinnou velkoobjemovou separační techniku. Aferetické oddělení spolupracuje s Českým registrem dárců kostní dřeně při sledování bezpečnosti mobilizace a separace dárců kmenových krvetvorných buněk z periferní krve.

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

Aferetické oddělení zavedlo techniku mimotělní imunoadsorpce která umožňuje velmi účinně odstranit proti-

látky, inhibitory a imunokomplexy z cirkulace nemocných. Metoda umožňuje eliminaci IgG pomocí stafylokového proteinu A a je účinná v terapii nemocných s myasthenia gravis, s hemofilii A s inhibitory proti faktoru VIII a u nemocných s refrakterní TTP. Efekt techniky se v současné době ověřuje v redukci hladin anti A a anti B u imunitních komplikací po transplantaci kmenových krvetvorných buněk.

Na pracovišti se řeší výzkumné projekty, které se zaměřují na: optimalizaci separačních technik při přípravě štěpů kmenových krvetvorných buněk (PBPC) pro transplantace, ověření imunomodulačního a klinického efektu extrakorporální fotochemoterapie (ECP), na bezpečnost mobilizace a separace u dárců PBPC, na sledování účinnosti techniky extrakorporální imunoadsorpce pomocí stafylokokového proteinu A a na řešení projektu individuálních nádorových vakcín z dendritických buněk (ve spolupráci s Ústavem imunologie UK). ■



Depleční výkony v letech 2004–2006.

	2004	2005	2006
erythrocytapheresis	30	34	51
leukocytapheresis	59	68	99
thrombocytapheresis	9	5	23
Celkem	98	107	173

ODDĚLENÍ BUNĚČNÉ TERAPIE

Vedoucí oddělení:
Zástupce vedoucího:

MUDr. Petr Kobylka, CSc.
MUDr. Ivan Fales

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



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

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

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

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

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



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

V roce 2006 bylo v rámci projektu ve spádové oblasti laboratoří našeho oddělení odebráno 1182 pupečnickových krví a z toho bylo 395 štěpů zpracováno od nepříbuzenských dárkyň (celkem je v BPK ČR ke konci roku 3.083 štěpů) a 18 štěpů příbuzenských. 620 štěpů bylo zařazeno do Českého registru dárců kostní dřeně (celkový počet štěpů PK v registru je 2.460).

K transplantaci byly v roce 2006 předány 4 štěpy do USA.

I. 12. 2006 proběhlo 7. pracovní společenské setkání BPK ČR pro všechna zpracovatelská, odběrová a další spolupracující centra, tentokrát v poněkud slavnostní atmosféře desátého výročí od zahájení projektu.

Hlavní událostí podzimu však byla kolaudace a předání „Čistých prostor pro laboratorní práci v režimu GMP“ na detašovaném pracovišti ve FN Motol, v nové budově kliniky dětské hematologie a onkologie 2. LF UK. Zde patří díky sponzorům – České spořitelně a.s., a nadačnímu fondu Kapka naděje za finanční příspěvky, bez kterých by toto zařízení nikdy nevzniklo. ■



VÝZKUMNÝ ÚSEK

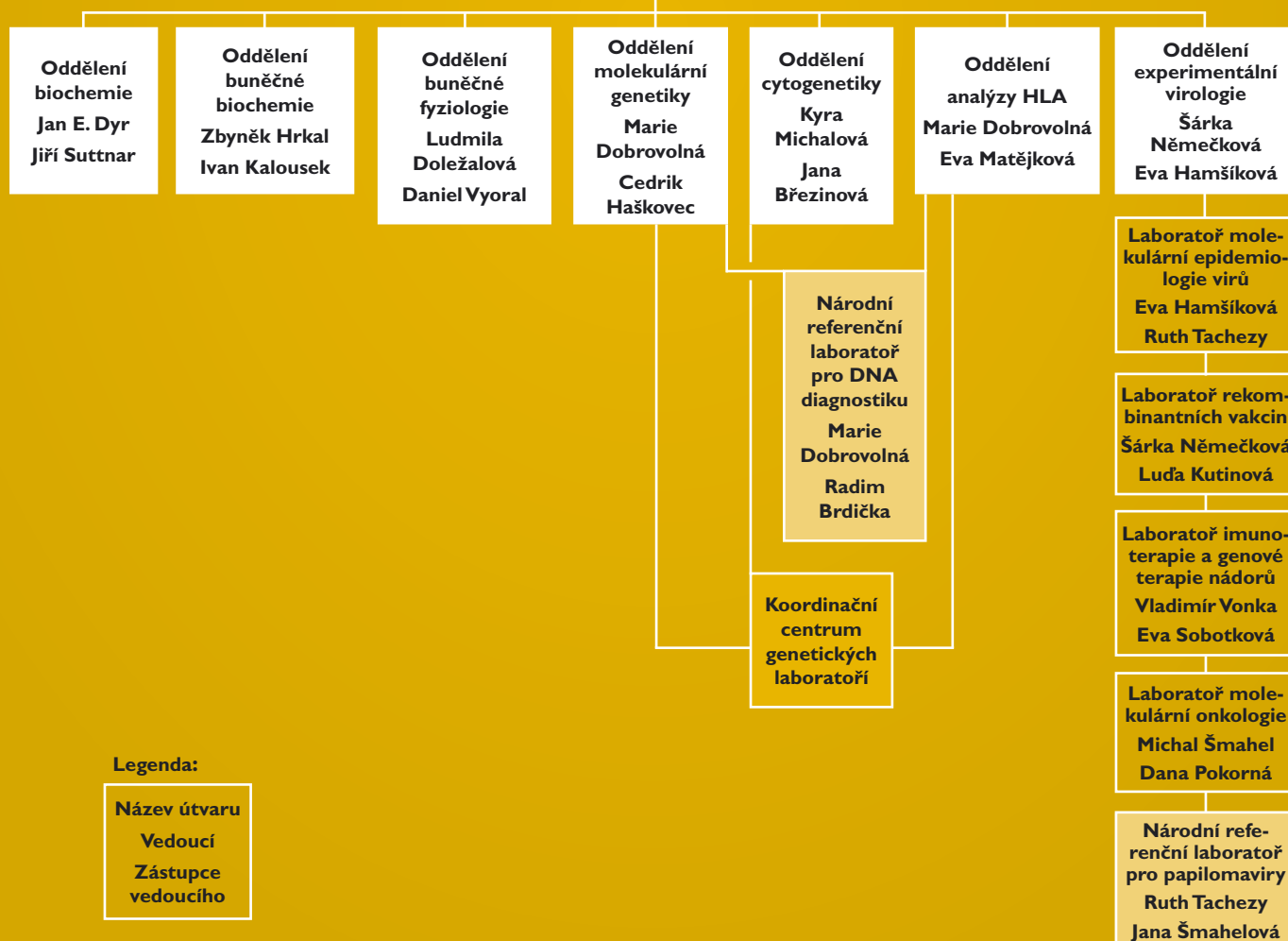
Vedoucí:
Zástupce vedoucího:

Prof. Ing. Jan E.Dyr, DrSc.
RNDr. Šárka Němečková, DrSc.

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



VÝZKUMNÝ ÚSEK Jan E. Dyr Šárka Němečková





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

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

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

ODDĚLENÍ BIOCHEMIE

Vedoucí oddělení:
Zástupce vedoucího:

Prof. Ing. Jan E. Dyr, DrSc.
Ing. Jiří Suttnar, CSc.

Počet zaměstnanců: 12
Lékaři: 1
VŠ ostatní: 9
Laboranti: 2



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

Oddělení biochemie se rovněž zabývá vlivem oxidačního stresu na vlastnosti lidských krevních destiček a krevních bílkovin. Ke sledování antioxidačních vlastností krevní plazmy jsou rozvíjeny vysoceúčinné chromatografické metody (HPLC), které jsou používány mimo jiné pro stanovení vitamínů A, E a C, malondialdehydu, serotoninu a kyseliny močové.

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

Jsou rozvíjeny proteomické metodiky, zvláště dvorozměrné chromatografické (PF2D) a konstrukce proteinových biočipů s optickou detekcí (založené resonanci povrchových plasmonů).

V rámci doktorandského studia se na práci oddělení biochemie podílí pět postgraduálních studentů a v rámci pregraduálního studia a diplomové práce pět studentů.

Řešená problematika v roce 2006

Byla sledována úloha reaktivních kyslíkových látek v lidských krevních destičkách. Byl sledován vliv antioxidantu resveratrolu na funkci resp. agregační odezvu krevních destiček, které byly aktivovány kolagenem, nebo trombinem.

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

Byly charakterizovány molekulární defekty fibrinogenu u nových případů dysfibrinogenemie v ČR.

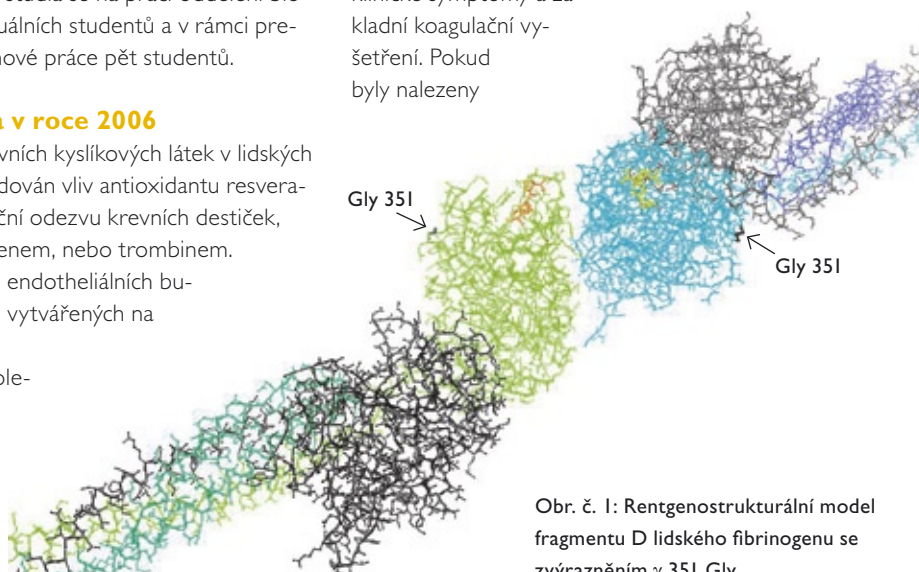
Byl sledován vliv plasmatických koagulačních faktorů na aktivaci krev-

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

Výsledky v roce 2006

Zjistili jsme, že se vzrůstající koncentrací resveratrolu dochází k podstatnému snížení agregability krevních destiček. Při aktivaci krevních destiček kolagenem v přítomnosti 0,6 mM resveratrolu byla agregační odezva snížena z 82% na 10 %. Z výsledku je patrné, že resveratrol je potencionální inhibitor signálních drah v aktivaci krevních destiček. Byl zjištěn vliv glutathionu a homocysteinu na aktivaci krevních destiček, při jejich nízkých koncentracích ~ 20 μ M docházelo k zesilování účinku agonistů (trombinu a kolagenu). Při vysokých koncentracích (~mM) se výrazně projevily antioxidační vlastnosti thiolů a destičky byly výrazně inhibovány.

Nalezli a charakterizovali jsme deset nových případů mutace genu pro fibrinogen, z toho sedm dosud nepopsaných. V jednotlivých případech byly podkladem pro další práci klinické symptomy a základní koagulační vyšetření. Pokud byly nalezeny



Obr. č. 1: Rentgenostrukturální model fragmentu D lidského fibrinogenu se zvýrazněním γ 351 Gly.

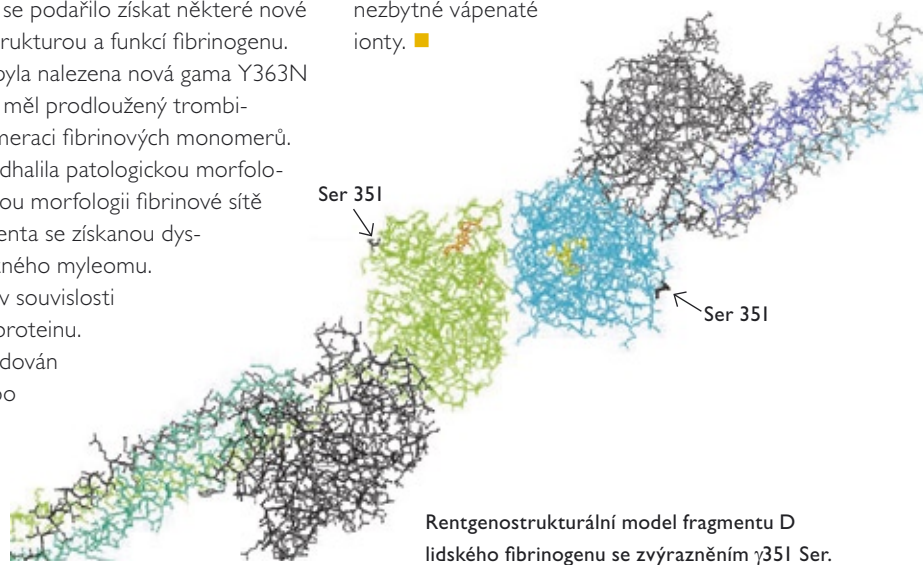


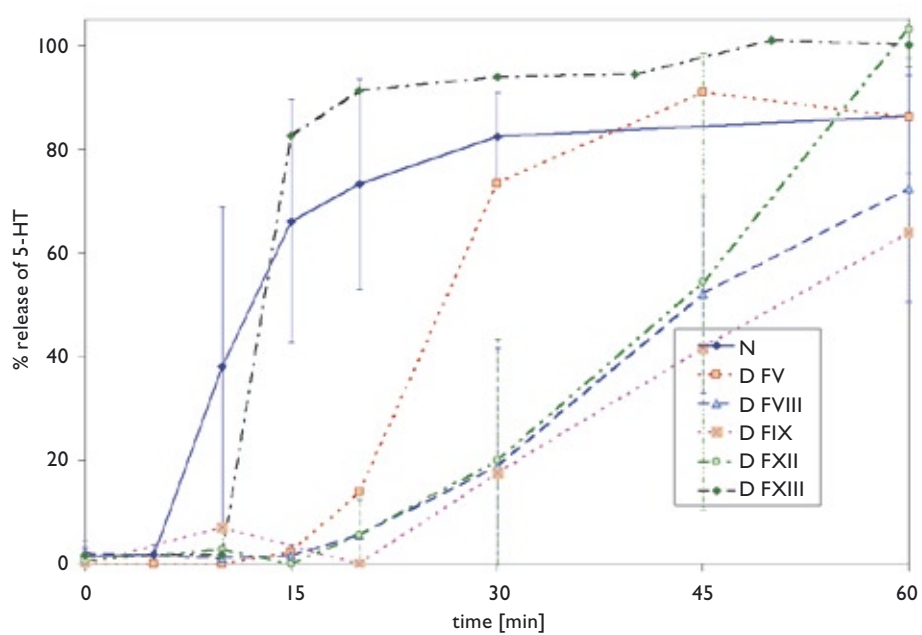
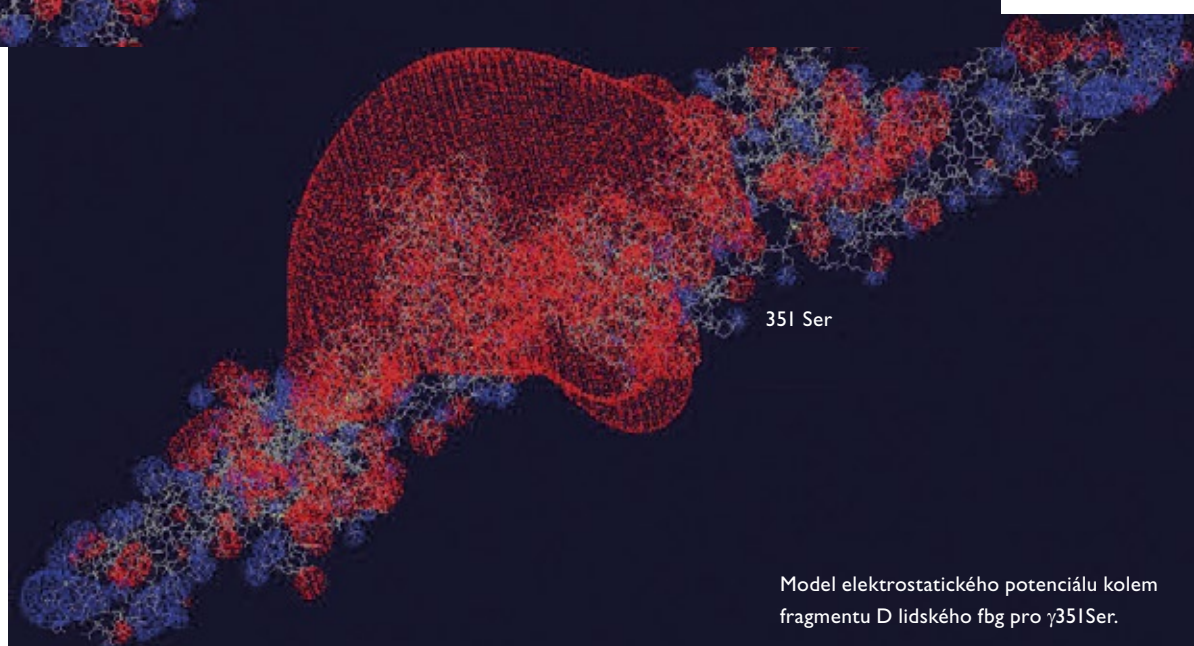
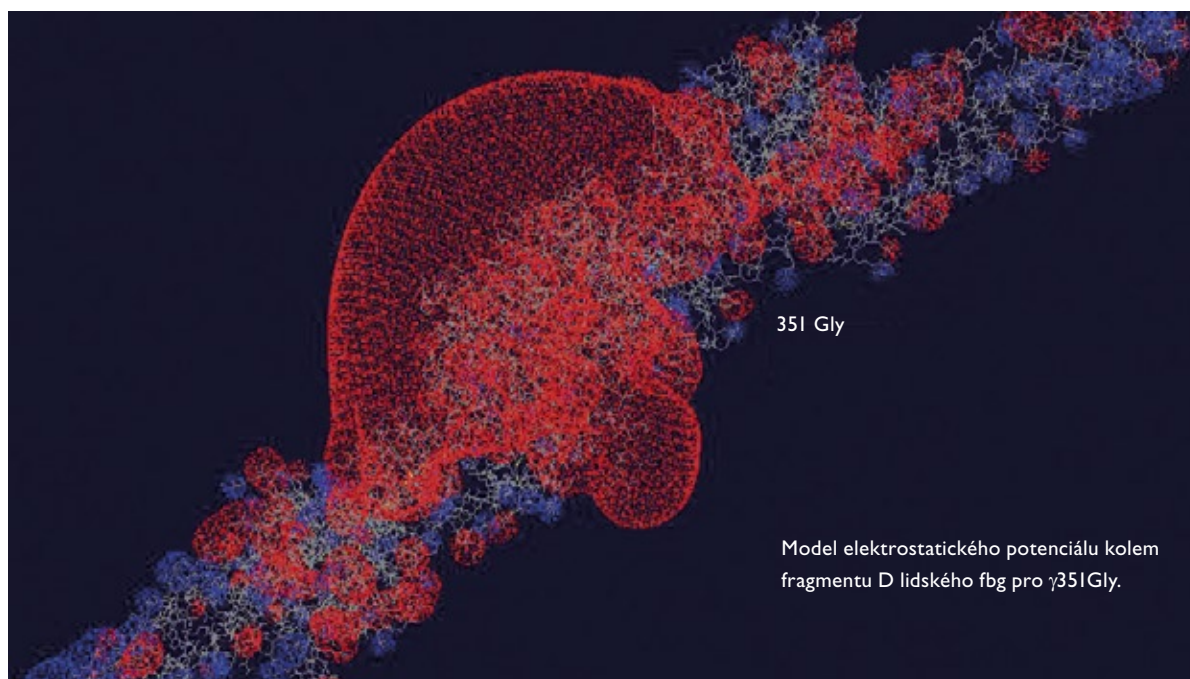
odchylky následovalo vyšetření polymeračních křivek, odštěpování fibrinopeptidů, klotability. Mutace byly zjišťovány genetickou analýzou a proteomickými technikami (hmotnostní spektrometrie – MALDI-TOF). Mezi jinými byly zjištěny mutantní fibrinogeny gama351Gly $\rightarrow$ Ser a Nový Jičín a Praha II. U těchto velmi rozšířených mutací A α 16 Arg $\rightarrow$ Cys a A α 16 Arg $\rightarrow$ His byly charakterizovány funkční poruchy molekuly fibrinogenu a spolu s MALDI – TOF analýzou byla zjištěna přítomnost různých kombinací mutantních řetězců a různá míra exprese jednotlivých fibrinogenových variant v cirkulující krvi. Z analýzy kinetiky odštěpování fibrinopeptidů A a B a z kvantitativní analýzy tvorby fibrinu u těchto dysfibrinogenemií se podařilo získat některé nové informace o vztahu mezi strukturou a funkcí fibrinogenu.

Ve fibrinogenu Praha III byla nalezena nová gama Y363N dysfibrinogenemie. Pacient měl prodloužený trombinový čas a poruchu v polymeraci fibrinových monomerů. Elektronová mikroskopie odhalila patologickou morfologii fibrinové sítě. Patologickou morfologii fibrinové sítě měl rovněž fibrinogen pacienta se získanou dysfibrinogenemií u mnohočetného myelomu. Dysfibrinogenemie vznikla v souvislosti se zvýšenou hladinou paraproteinu. Pacient byl dlouhodobě sledován a během léčebné terapie, po snížení hladiny paraproteinu, došlo k normalizaci koagulačních parametrů. Při hladině paraproteinu 85,75 g/l měl pacient TCT

64 s a houbovitou fibrinovou sít. Po snížení hladiny paraproteinu na 19,48 g/l se TCT snížil na 26,1 s a morfologie fibrinové sítě se normalizovala.

Zjistili jsme, že oxidovaná celulóza neaktivuje krevní destičky přímo, ale prostřednictvím některých složek krevní plazmy. K aktivaci destiček oxidovanou celulosou neslouží ani interakce celulosy s fibrinogenem, který je v určité konformaci schopen interagovat s membránovými glykoproteiny klidových destiček. Na aktivaci krevních destiček celulosou se podle naměřených výsledků podílejí faktory iniciační fáze koagulační kaskády vedoucí k tvorbě trombinu. K této aktivaci jsou nezbytné vápenaté ionty. ■





Aktivace krevních destiček oxidovanou celulosou v normální plasmě a plasmě pacientů deficitní na koagulační faktory V, VIII, IX, XII a XIII.

ODDĚLENÍ BUNĚČNÉ BIOCHEMIE

Vedoucí oddělení:
Zástupce vedoucího:

RNDr. Zbyněk Hrkal, DrSc.
RNDr. Ivan Kalousek, CSc.

Počet zaměstnanců: 16
VŠ: 10
Laboranti: 4
Ostatní personál: 2



Oddělení buněčné biochemie se zabývá studiem struktury krevních buněk a buněčných procesů ve vztahu k hematologickým onemocněním a jejich léčbě. K tomuto účelu jsou používány metody biochemické analýzy, metody buněčné a molekulární biologie a metody imunochemické.

V rámci oddělení působí tyto výzkumné laboratoře (výzkumné týmy):

- laboratoř buněčné biochemie a proteomové analýzy
- laboratoř molekulární biologie
- laboratoř buněčné biologie a imunologie

Součástí oddělení je banka hematopoetických buněčných linií pokrývající nejdůležitější diferenciační stadia a fenotypy leukemických, lymfomových a myelomových buněk

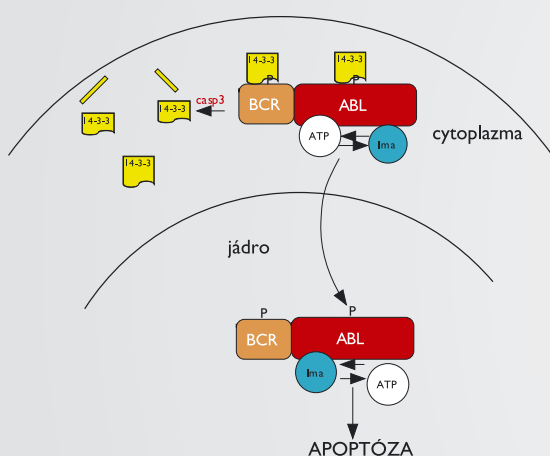
Řešená problematika v roce 2006

- studium mechanismu účinků protinádorových léčiv a fotocytotoxických látek na leukemické buňky (pracovní skupina RNDr. Zbyňka Hrkala, DrSc.)
- studium celkové proteinové exprese (proteomu) leukemických buněk ve vztahu k hematologickým malignitám a jejich léčbě (pracovní skupina RNDr. Zbyňka Hrkala, DrSc.)

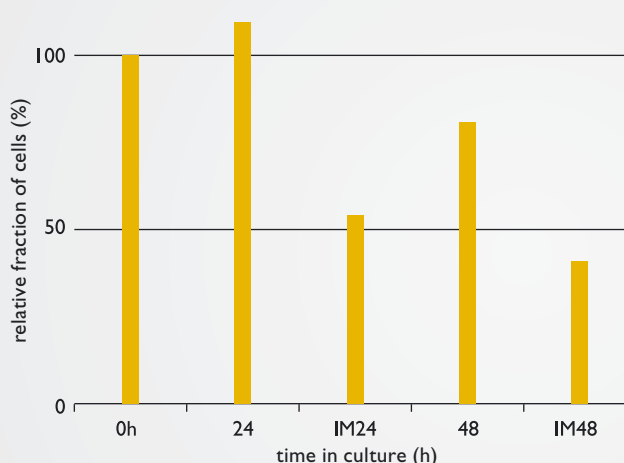
- studium exprese a funkce nukleárních a nukleolárních proteinů ve vztahu k hematologickým malignitám a jejich léčbě (pracovní skupina RNDr. Ivana Kalouska, CSc.)
- studium exprese a funkce povrchových buněčných antigenů ve vztahu k hematologickým malignitám a jejich léčbě (pracovní skupina RNDr. Petra Stöckbauera, CSc.)

I) Studium mechanismu proapoptotických účinků Imatinib mesylátu na buněčnou linii JURL-MK1 odvozenou od chronické myeloidní leukemie (CML).

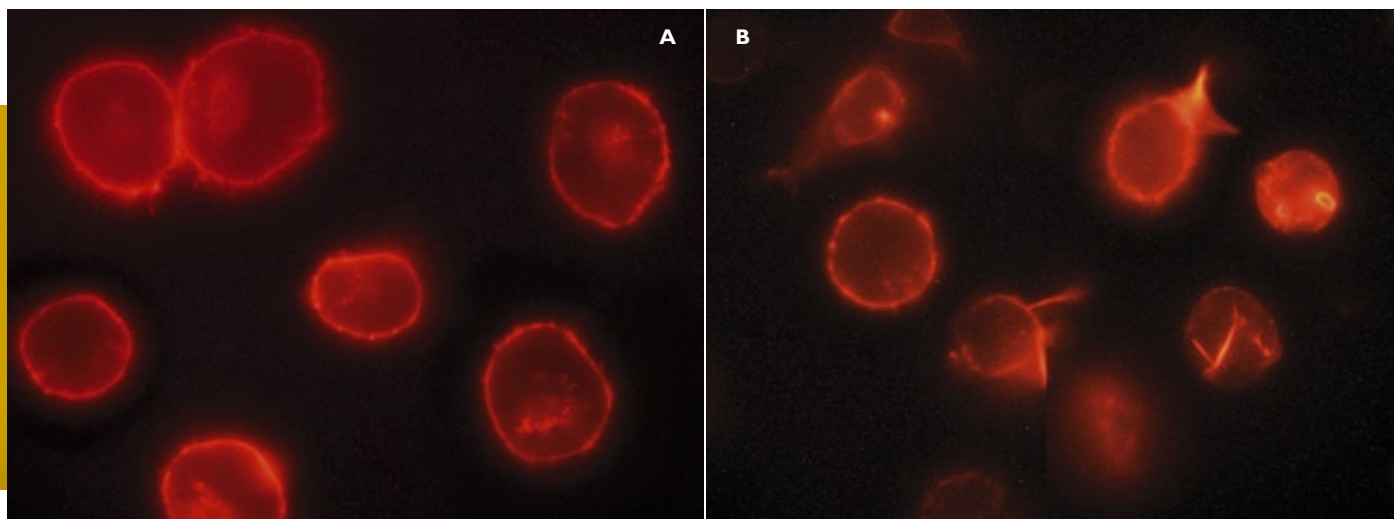
Buňky JURL-MK1 exprimují onkoprotein BCR-ABL jehož deregulovaná tyrosin-kinázová aktivita (schopnost fosforylovat tyrosyly proteinových substrátů) vede k jejich permanentní proliferaci a rezistenci vůči programované buněčné smrti, apoptóze. Na rozdíl od normální kinázy ABL, jež je konstitutivní součástí fúzního proteinu BCR-ABL, která migruje mezi cytoplazmou a jádrem, je onkoprotein BCR-ABL lokalizován výhradně v cytoplasmě v důsledku vazby sekvestračního proteinu 14-3-3 β . Cytoplasmaticky lokalizovaný protein BCR-ABL svojí permanentní kinázovou aktivitou aktivuje řadu signálních drah (JAK/STAT, Ras/MEK/ERK a PI3/Akt), což vede k vyvážení CML buněk z regulačních



Obr. č. 1. Navržený mechanismus proapoptotického účinku Imatinib mesylátu na CML buňky.



Obr. č. 2. Účinek Imatinib mesylátu (IM) na proteinovou expresi PCNA v buňkách JURL-MK1.



Obr. č. 3. Fluorescenční mikroskopie buněk JURL-MK1 barvených TRITC-faloidinem.

A – kontrola; B – buňky ošetřené 1 μ M Imatinib mesylátem po dobu 25 h.

mechanismů ovládajících buněčný cyklus a buněčnou smrt. Metodou dvojrozměrné elektroforézy jsme zjistili, že účinkem inhibitoru kinázové aktivity BCR-ABL, léčiva Imatinib mesylátu, je protein 14-3-3 β štěpen, zřejmě v důsledku aktivace kaspáz tímto farmakem, neboť inhibitory kaspáz tomtuto štěpení zabránily. Nechráněný protein BCR-ABL pak může migrovat do buněčného jádra a iniciovat apoptózu v důsledku vnucené genové nestability (Obr. 1). Alternativním mechanismem může být uvolnění proapoptotického proteinu BAD z vazby na protein 14-3-3 v důsledku jeho štěpení kaspázami aktivovanými Imatinib mesylátem vedoucí k inhibici antiapoptotických proteinů BCL-2 a BCL-XL a k navození apoptózy uvolněným proapoptotickým proteinem BAX.

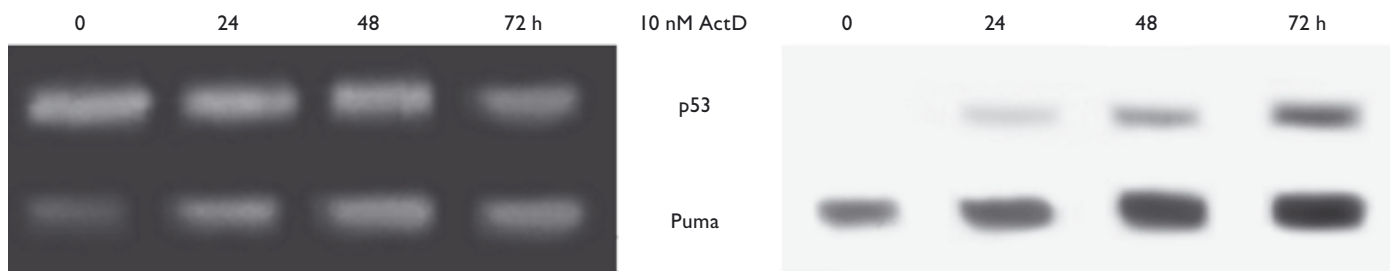
Dalším proteinem, který jsme metodami proteomové analýzy odhalili v CML buňkách JURL-MK1 jako ovlivněný Imatinib mesylátem, je PCNA (proliferating cell nuclear antigen). Tento protein, jenž je exprimován v průběhu S a G2 fází buněčného cyklu, se účastní replikace DNA tím, že připoutává polymerázy do aktivních míst syntézy DNA. Nedávno bylo zjištěno, že PCNA existuje ve dvou formách, z nichž kyselá je specifická pro nádorové buňky (př. rakovina prsu, Malkas L.H. et. al. PNAS, (2006) 103, 19472-77), zatímco bazická pro buňky normální. Bazická forma vzniká posttranslační modifikací – metylesterifikací Glu, resp. Asp. Rozlišení těchto forem by mohlo sloužit jako nádorový biomarker. Metodou dvojrozměrné elektroforézy v kombinaci s imunoblottingem jsme zjistili, že se v buňkách leukemické linie JURL-MK1 vyskytuje kyselá forma PCNA, jejíž hladina účinkem Imatinib mesylátu v průběhu 48 h inkubace výrazně klesá (Obr. 2). Tento efekt přispívá k potlačení proliferace CML buněk omezením replikace DNA.

Dále byl studován účinek Imatinib mesylátu na strukturu aktinového cytoskeletu buněk JURL-MK1. Průtokovou cytometrií fluorescenčním barvením buněk FITC-faloidinem, byl zjištěn pokles frakce buněk barvitelných tímto činidlem o 40 % odrážející rozpad aktinových mikrofilament (F-aktin) na aktinové monomery mající za následek destrukci cytoskeletu, což bylo potvrzeno fluorescenční mikroskopií (Obr. 3). Jedním z mechanismů cytotoxického účinku Imatinib mesylátu je tedy rozpad struktury akti-

nového cytoskeletu v důsledku inhibice kinázové aktivity BCR-ABL zahrnující patrně signální dráhu Rho.

2) Studium mechanismu antiproliferačního účinku 8-methoxypsoralenu aktivovaného ozáření UVA na buněčnou linii Karpas-299 odvozenou od T-buněčného lymfomu.

Aplikace 8-methoxypsoralenu (8-MOP) následovaná ozářením lymfocytů UVA světlem (PUVA) je využívána k léčbě některých onemocnění zprostředkovaných T-lymfocyty (př. T-buněčný lymfom, GVHD). Sofistikovanou technikou založenou na tomto principu je extrakorporální fototerapie při níž jsou z pacientovy krve vyčleněny mononukleární buňky, jež jsou podrobeny PUVA a poté navraceny do krevního řečiště. Tento proces navodí imunomodulační odpověď resultující v apoptózu T-buněk a aktivaci monocytů, což vede k remisi či zlepšení stavu pacientů s těmito onemocněními. Mechanismus terapeutického účinku uvedeného postupu je však nejasný. Na modelu buněčné linie Karpas 299 odvozené od T-buněčného lymfomu jsme studovali mechanismus proapoptotického účinku PUVA. Ošetření buněk PUVA způsobilo zástavu buněčného cyklu ve fázi G2/M, provázenou spuštěním časně fáze mitochondriální apoptotické dráhy, což však vedlo k jen slabé aktivaci exekuční kaspázy-3 a nevedlo k projevům pozdní fáze apoptózy (translokace fosfatidylserinu, fragmentace DNA). Proteomovou analýzou (dvojrozměrnou elektroforézou v kombinaci s hmotnostní spektrometrií MALDI-TOF) jsme odhalili několik proteinů ovlivněných PUVA. PUVA zvýšila expresi peroxiredoxinu, stresového proteinu endoplasmu a galektinu-3, o němž je známo, že chrání integritu mitochondriální membrány a brání tak uvolnění cytochromu-c do cytoplasmy a iniciaci mitochondriální apoptotické dráhy. Navrhujeme, že zvýšení hladiny galektinu-3 v buňkách Karpas-299 účinkem PUVA působí synergicky s aktivním účinkem konstitutivně exprimované abnormální fúzní kinázy NPM/ALK na signální dráhu PI3/Akt favorizující přežití, čímž je zablokována apoptóza. Hlavním mechanismem antiproliferačního účinku PUVA na buňky Karpas-299 je tedy zástava buněčného cyklu ve fázi G2/M.



Obr. 4: Změny hladin mRNA a proteinů p53 a Puma po útlumu ribozomální syntézy.

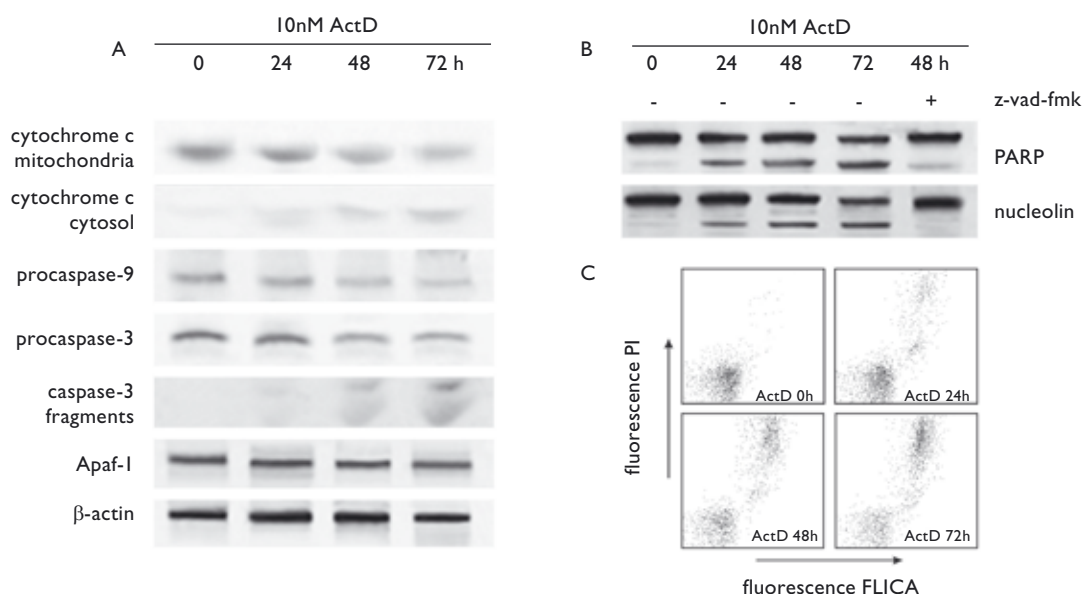
3) Studium procesů blokujících nádorovou proliferaci inhibicí ribozomální syntézy v nukleolech leukemických buněk.

Na buněčném modelu reprezentovaném lidskými periferními T lymfocyty, byla zkoumána molekulární podstata procesů spojujících ribozomální stres indukovaný některými protinádorovými léčivými s programovanou buněčnou smrtí. Nejužší souvislost mezi proapoptotickým účinkem a inhibicí syntézy ribozomální RNA v nukleolech lymfocytů byla sledována, ve srovnání s dalšími genotoxickými cytostatiky (bleomycin, camptothecin, cisplatina), u aktinomycinu D. Toto antibiotikum s protinádorovými účinky zaklíní své molekuly mezi oddálená vlákna DNA a specificky inhibuje transkripci ribozomální RNA. Úbytek ribozomálního prekursoru podněcuje významné strukturální změny v oblasti nukleolu, zejména translokace proteinů primárně zúčastněných v transkripci a procesingu rRNA a některých ribozomálních proteinů. Naše výsledky, dokumentující translokaci nukleolárních proteinů C23-nukleolinu a B23-nukleofosminu směrem do nukleoplazmy, odrážejí souvislost mezi buněčnou lokalizací a mnohačetnou biologickou funkcí obou proteinů. Útlumem transkripce a procesingu prekursoru rRNA v nukleolu lymfocytů ztrácí nukleolární lokalizace své poslání a oba proteiny, po opuštění jádérka, vstupují do procesů spojených s programovanou buněčnou smrtí. Velmi výrazná je schopnost B23-nukleofosminu podporovat ná-

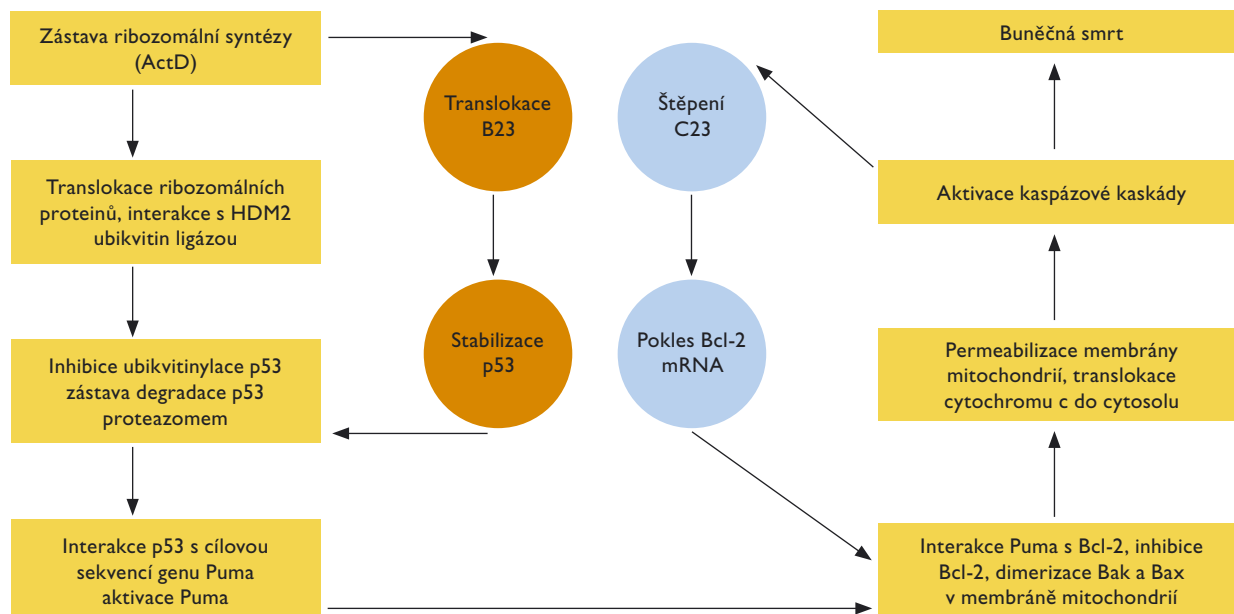
dorový supresor p53 či schopnost obou proteinů stabilizovat dvouvláknovou strukturu DNA a po extranukleolární translokaci směřovat interkálátory DNA (aktinomycin D) do nukleolu a zvyšovat jejich specifickou genotoxicitu pro ribozomální geny.

K odhalení procesů vedoucích po útlumu syntézy ribozomální RNA k programované smrti buněk byla metodou RT-PCR a imunoblotu prostudována exprese dvacetitřetí pro- a anti-apoptotických genů v nepřítomnosti a přítomnosti cytostatika. Výsledky ukázaly, že zatímco transkripce proapoptotických genů Bad, Bak, Bax, Bid, Bik, Bim, Bnip3, Bok, Hrk, Moap-1, Noxa, Siva a Smac a antiapoptotických genů Bcl-xL, Bcl-w, Bfl-1, Boo, c-IAP1, XIAP, Mcl-1 a Survivinu byla netečná k přítomnosti aktinomycinu D, exprese genů kódujících proapoptotický protein Puma a antiapoptotický protein Bcl-2 byla velmi významně ovlivněna přidávkou aktinomycinu D do media. Výsledky rovněž prokázaly, že mohutná aktivace exprese Puma mRNA a následně i proteinového produktu byla svázána s aktivací jeho induktoru, nádorového supresoru p53.

Elektroforeogramy RT-PCR multiplikátů mRNA pro p53 a Puma a imunoblotty obou proteinů dokumentují souvislost mezi nárůstem hladin proteinů p53 a Puma v přítomnosti aktinomycinu D (ActD). Expres Puma je regulována na úrovni mRNA, hladina p53 na úrovni proteinu útlumem jeho proteazomové degradace (Obr. 4). Tyto poznatky jsou



Obr. 5: Aktivace kaspázové kaskády mitochondriální cestou. Imunoblotty konstituentů apoptozomů odpovědných za aktivaci iniciátorové kaspázy-9 (A) a exekutivní kaspázy-3 (B). Diagramy z průtokové cytometrie (C) dokumentují souvislost mezi aktivací kaspázy-3 (inkorporace inhibitoru FLICA) a buněčnou smrtí (inkorporace propidium jodidu).



Obr. č. 6. Schema apoptotické cesty indukované v lidských lymfocytech útlumem ribozomální syntézy

v souladu s diskutovanou představou o tom, že protein-proteinové interakce translokovaných proteinů inhibují aktivitu onkogenu HDM2, podmiňující degradaci nádorového supresoru p53.

Sledováním translokace cytochromu-c vně mitochondriálních struktur a sledováním aktivace kaspáz imunoblotem, průtokovou cytometrií a štěpením specifických substrátů PARP a C23-nukleolinu bylo shledáno, že poškozené lymfocyty jsou eliminovány mitochondriální cestou programované buněčné smrti závislou na p53 (Obr. 5).

Zkoumání exprese genu Bcl-2 prokázalo významné snížení hladiny mRNA pro Bcl-2 indukované aktinomycinem D a současně netečnost hladiny proteinového produktu k působení nízkých koncentrací cytostatika. Touto velmi flexibilní cestou vstupuje antiapoptotický protein Bcl-2 do regulace průběhu nastoupené mitochondriální apoptotické cesty. Stabilizace Bcl-2 mRNA její interakcí s C23-nukleolinem je v průběhu apoptózy pravděpodobně snímána kaspázovou degradací nukleolinu. Tento efekt otevírá možnost akcelerace buněčné smrti ve smyčce nastoupené apoptotické cesty. Nezměněné hladiny translačního produktu destabilizované matrice RNA naopak svědčí o pravděpodobné stabilizaci proteinu Bcl-2 interakcí s proteinem generovaným v průběhu apoptózy. Naše výsledky naznačují, že interakce Bcl-2/Puma stojí u zrodu mitochondriální apoptotické cesty zániku genotoxicky poškozených lymfocytů (Obr. 6).

4) Exprese malých granulárních a jaderných markerů nádorové transformace.

V normálních lidských granulocytech podrobených účinku protinádorových léčiv byl sledován osud neutrofilního granulocytárního lipokalinu (NGAL, p25) metodou Western blotu a imunofluorescenční mikroskopie. Výrazný pokles v retenci NGAL byl detegován po aplikaci cisplatiny a hydroxymochoviny, zatímco u bleomycinu a camptothecinu byly změny minimální. S ohledem na skutečnost, že NGAL stabilizuje prostřednictvím protein-proteinových interakcí kolagenázu zúčastněnou v angiogenezi (gelatinázu B) a způsobí tak patologický ochranný efekt podporující nádorový růst, je exprese

genu NGAL a extracelulární translokace proteinu zkoumána s ohledem na vedlejší negativní účinky léčiv.

Na jednoduchém buněčném modelu lidských lymfocytů byl zkoumán osud a úloha proliferačního inhibitoru p21waf1 v apoptotických procesech nezávislých resp. závislých na p53. Apoptóza nezávislá na p53 byla indukována účinkem butyrátu, který prostřednictvím inhibice histondeacetyláz a následné modifikace struktury chromatinu pozitivně ovlivňuje expresi genu p21waf1. Bylo shledáno, že po dočasném vzrůstu buněčné hladiny je p21waf1 degradován proteazomovým komplexem a poté i exekutivními kaspázami. Proces degradace p21waf1, který je současně inhibitorem i substrátem exekutivní kaspázy-3 vyústí v akcelerovanou buněčnou smrt.

5) Cílená experimentální terapie leukemií specifickým účinkem antireceptorových monoklonálních protilátek.

Cílem projektu bylo nalezení antigenní struktury exprimované na leukemických buňkách nemocných s akutní případně i chronickou myeloidní leukemií, která by byla vhodná pro terapeutický zásah monoklonální protilátkou. Jedním z kandidátů byla námi vyvinutá protilátka prokazující antigen CD34, klon 4H11 (APG), která byla licencována jako diagnostikum pro detekci hematopoetických kmenových buněk. V roce 2006 probíhaly experimenty zaměřené na studium jejího působení na leukemické buňky buněčných linií CD34 pozitivních i CD34 negativních.

Zároveň jsme se pokoušeli vyvinout optimální systém dlouhodobých kultur odvozených od nemocných s AML, CML a myelomem, který by dlouhodobě generoval normální i leukemické kmenové buňky „ex vivo“ a na němž by bylo možné testovat účinky jednotlivých monoklonálních protilátek „in vitro“. Dosud se nám podařilo získat od nemocných s AML a myelomu buněčné kultury proliferující po dobu až 9 měsíců. Tyto kultury byly průběžně analyzovány a budou využity jako systém na detekci účinků anti-CD34 a dalších monoklonálních protilátek na proliferaci, diferenciaci a apoptózu normálních a leukemických buněk. ■

ODDĚLENÍ MOLEKULÁRNÍ GENETIKY

Vedoucí oddělení:
Zástupce vedoucího:

RNDr. Marie Dobrovolná
RNDr. Cedrik Haškovec, CSc.

Počet zaměstnanců: 26
Lékaři: 1
VŠ ostatní: 17
SŠ: 8



Oddělení je tvořeno dvěma pracovními skupinami s výzkumným charakterem a čtyřmi laboratorními pracovními skupinami, v jejichž činnosti se kombinuje rutinní akreditované zkoušky prováděné v rámci *Národní referenční laboratoře pro DNA diagnostiku* s řešením výzkumných úkolů.

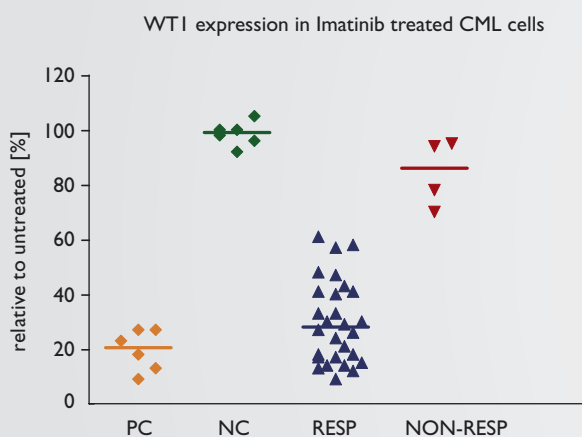
Výzkumná laboratoř exprese genů (vedoucí RNDr. Cedrik Haškovec, CSc.) se zabývá vyhledáváním a testováním nových molekulárních markerů reziduální nemoci u pacientů s akutní myeloidní leukémií (AML) a predikce rezistence pacientů CML na Imatinib pomocí molekulárního markeru v testu *in vitro*.

V rámci studia molekulárních markerů reziduální nemoci u leukemických pacientů (převážně AML) se pracovníci laboratoře zabývali studiem exprese několika genů, především genu Wt-I, metodou kvantitativní reverzní řetězové polymerázové reakce (RT-RQ-PCR). Výsledky sledování kvantitativní exprese genu Wt-I v buňkách pacientů s AML ukázaly, že míra exprese tohoto genu v průběhu léčby těchto pacientů zcela koreluje s expresí specifických genů PML/RARA, AMLI/ETO nebo CBFβ/MYH11, nebo s přítomností buněk s interní tandemovou duplikací genu FLT3. Výsledky monitorování pacientů bez fuzních genů ukázalo

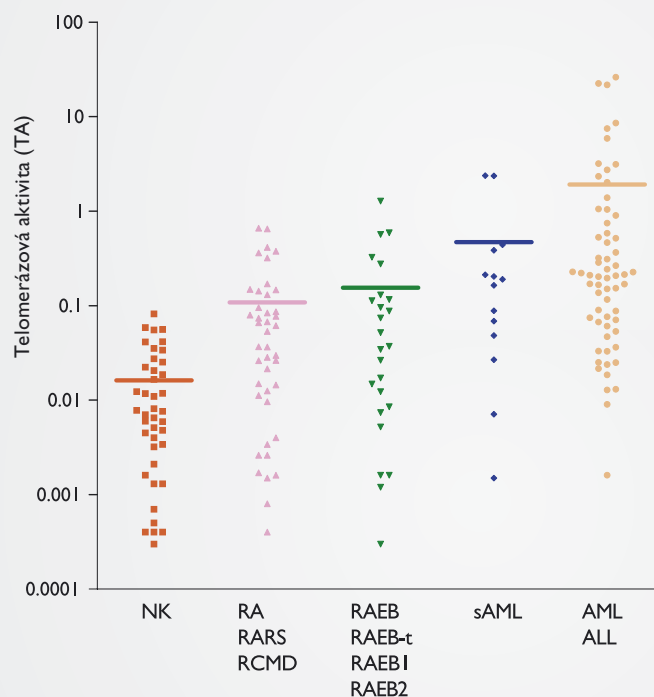
shodu v expresi genu Wt-I s klinickým průběhem nemoci. Tyto výsledky ukazují, že gen Wt-I a kvantitativní určování jeho exprese jsou vhodným markerem ke sledování reziduální nemoci u pacientů AML. Dále kvantitativní sledování exprese genu Wt-I u pacientů s myelodysplastickými syndromy (MDS) ukazuje vztah mezi progresí této choroby a mírou exprese tohoto genu.

Kultivace leukocytů pacientů CML s Imatinibem (STI-571) *in vitro* ukázala signifikantní snížení exprese genu Wt-I a exprese proliferačního antigenu Ki67 na Imatinib odpovídajících pacientů CML – viz obr. č. 1.

Výsledky tak potvrzují možnost užití tohoto *in vitro* testu pro předpověď rezistence pacientů CML na léčbu Imatinibem.



Obr. č. 1.: Relativní exprese genu Wt-I v buňkách pacientů CML inkubovaných s Imatinibem *in vitro*.



Aktivita telomerázy u pacientů s včasnými a pokročilými formami MDS, AML z MDS, primární AML a ALL.

Dále jsou předmětem výzkumu případné atypické varianty genu BCR/ABL u leukemických pacientů. Tito atypičtí pacienti jsou analyzováni z hlediska molekulárního a klinického.

Výzkumná laboratoř biočipových technologií

(vedoucí RNDr. Hana Bruchová, PhD., Mgr. Monika Belíčková)

V roce 2006 v rámci výzkumného tématu „Sledování genové exprese u pacientů s myelodysplastickým syndromem (MDS) pomocí biočipových metod“ bylo vyšetřeno 21 pacientů s MDS. Pro detekci expresních profilů byly použity membrány Atlas Human Cancer cDNA Arrays (Clontech) s 588 sondami pro geny, které se mohou uplatňovat v nádorové transformaci. Detekované expresní profily pacientů byly porovnány s expresním profilem kontrolního vzorku (směsný vzorek obsahující materiál od „6 zdravých“ jedinců z různých věkových skupin). Získaná data spolu s výsledky předchozího roku budou předmětem statistických analýz. U všech testovaných vzorků bude později ověřena exprese signifikantních genů pomocí real-time PCR.

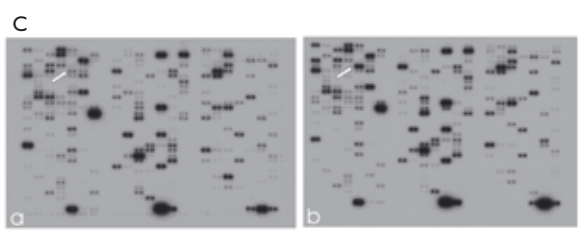
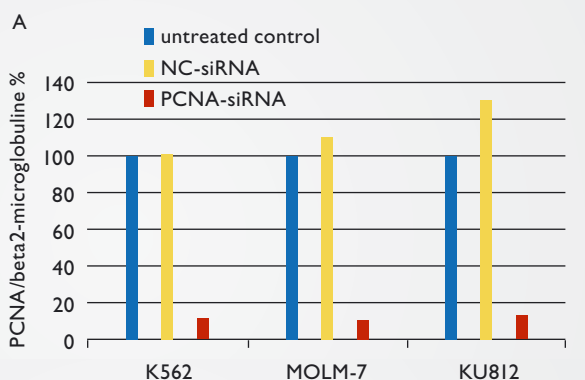
Dále byla testována exprese CD34+ buněk u 8 pacientů s MDS a 2 kontrolních vzorků pomocí sklíček Agilent Human 1A oligonucleotide microarray se sondami pro 22.000 genů.

V grantovém projektu IGA NR/7989-3 Cílené tlumení genové aktivity pomocí siRNA v primárních buněčných kulturách pacientů s CML a leukemických buněčných liniích byly využity siRNA pro specifickou inhibici exprese genů, u nichž jsme pomocí cDNA arrays u CML pacientů detekovali zvýšenou transkripční aktivitu v porovnání s kontrol-

ním souborem (PCNA, JNK2, p38 MAPK, Bmi-1, MMP8 a MMP9). Pro optimalizaci transfekčních metod a ověření specifického účinku siRNA byly použity leukemické linie K562, KU812 a MOLM-7. Byly testovány různé transfekční metody (chemická transfekce, elektroporace, nukleofekce) za různých experimentálních podmínek. Na základě získaných výsledků byl navržen standardní protokol pro transfekci siRNA do buněčných linií vykazující nejvyšší specifitu a míru inhibice. Pomocí tohoto protokolu jsme byli schopni potlačit expresi cílových genů v průměru o 93%. Při sledování účinku inhibice na proteinové úrovni jsme po dvou denní kultivaci detekovali pouze nesignifikanční pokles proteinu cílového genu, a proto jsme použili tzv. chronic treatment, při kterém se prováděly opakované transfekce po dvou dnech. Již po dvojnásobné transfekci bylo možné sledovat výrazný pokles proteinu a tyto vzorky byly použity pro studium globální exprese pomocí cDNA arrays. Metoda cDNA arrays nám umožnila sledovat změny v celkovém expresním profilu studovaných buněk a identifikovat geny, jejichž exprese byla ovlivněna siRNA-zprostředkovanou inhibicí genů PCNA, JNK2, p38 MAPK nebo Bmi-1.

Funkčně ověřené siRNAs a transfekční protokol byly dále aplikovány na primární buňky kultivované z periferní krve CML pacientů. Avšak u primárních buněk chemická transfekce a elektroporace vykazovaly nízkou účinnost (23%, resp. 37%) a jako nejvhodnější metoda se ukázala nukleofekce, pomocí které jsme dosahovali snížení genové exprese o 63–78%.

Výsledky grantového projektu byly publikovány v několika zahraničních impaktovaných časopisech a prezentovány na českých i zahraničních odborných konferencích.



Výzkumná laboratoř biočipových technologií spolupracuje na řešení několika výzkumných projektů s ÚEM AV ČR. Největším tímto projektem je společný grant MŠMT, projekt NPV II č. 2B06088 ENVIROGEN *Využití toxikogenomiky při studiu mechanismů působení cizorodých látek v životním prostředí na lidské zdraví* (doba trvání 2006–2011). V roce 2006 bylo započato s přípravou Společného pracoviště mezi Ústavem hematologie a krevní transfuze a Ústavem Experimentální Medicíny, které bylo vybaveno špičkovým čipovým analyzátor firmy Illumina.

Obr. č. 2:

(A) siRNA-inhibice genu PCNA u leukemických linií K562, MOLM-7 a KU812. (A) qRT-PCR analýza poklesu hladiny PCNA mRNA. Normalizováno k hladině mRNA β 2-mikroglobulinu. Hodnoty spočteny jako průměr $\pm$ SD z nejméně 3 nezávislých pokusů.

(B) Analýza exprese PCNA proteinu pomocí western blotu. Exprese β -aktinu byla použita jako kontrola nanášky. Vzorky: (1) neovlivněné buňky, (2) Negative control siRNA, (3) PCNA_2 siRNA.

(C) Expresní profil K562 buněk s tlumeným genem PCNA (a)/ negativní kontrola (b) (Atlas Human Cancer cDNA Expression Array). Šipky označují PCNA.

Pracovní skupina dr.Bruchové, publikovala na dané téma řadu prací, přednáší o nich postgraduálním studentům v rámci školení organizovaném AV ČR, a pravidelně pořádá týdenní kurzy praktické výuky využití čipových technologií.

Laboratorní úseky odd. molekulární genetiky pracující dle standardních operačních postupů (SOP) na akreditovaných zkouškách v rámci Národní referenční laboratoře pro DNA diagnostiku.

Vyšetření buněčného chimerismu

Od roku 1992 (od roku 2002 na základě akreditovaných zkoušek v rámci NRL pro DNA diagnostiku) zajišťuje pro pacienty ÚHKT a KDHO FN v Motole léčené alogenní transplantací krvetvorných buněk (aHSCT) velmi citlivé molekulárně genetické vyšetření buněčného chimerismu, které na základě rozdílů v DNA dárce a příjemce monitoruje aktivitu dárceva štěpu. Určení genetického profilu na informativních úsecích DNA se provádí pomocí PCR. Vyšetření má význam zejména pro zjištění úspěšnosti transplantace a pro brzké rozpoznání obnovování původní krvetvorby a návratu nemoci, což zvyšuje úspěšnost preventivního léčebného zásahu. V souladu s trendem celkového nárůstu vyšetření buněčného chimerismu, bylo v roce 2006 provedeno 8.764 PCR reakcí 2.789 vzorků periferní krve a kostní dřene (20.033.316 bodů). Pro vyšetření buněčného chimerismu organizuje, jako pilotní pracoviště jmenované ČIA, mezilaboratorní porovnávání zkoušek (MPZ) a zúčastnila se i jiné kontroly kvality práce v rámci ČR.

Výzkumným zaměřením skupiny je studium změn ve struktuře a funkci DNA, které se obecně uplatňují nejenom v maligní transformaci krvetvorných buněk, ale i při vzniku jiných typů malignit. Kromě příspěvku k objasnění vzniku leukemie, jde o vyhledávání nespecifických znaků leukemických buněk pro sledování průběhu onemocnění,

kteří však mohou přispět i ke stanovení individuálního rizika pacientů s MDS a akutní leukemií.

V roce 2006 se skupina zabývala komplexní charakteristikou změn teloméro-telomerázového komplexu a genů, které ho ovlivňují, včetně expresních profilů POT1, TEPI, TRF1, TNKS, jež nebyly u pacientů MDS z celosvětového hlediska zatím vůbec sledovány. Zvýšená telomerázová aktivita, která signifikantně souvisela se zkrácenými teloméry ($P=0.04$) byla detekována u 49% pacientů s včasnými formami MDS (RA/RARS, 5 q-syndrom) a 52% pacientů s pokročilými formami MDS (RAEB I, RAEB 2).

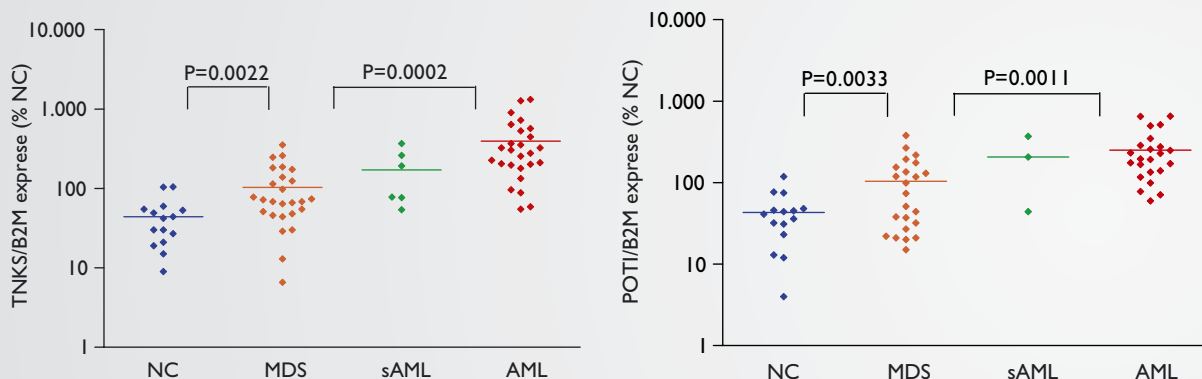
Expresní profily genů hTERT, c-Myc, POT1, TEPI, TRF1, TNKS se stanovovaly RT-PCR v reálném čase, vykazovaly zvýšenou expresi v porovnání se zdravými dárči u 22–50% pacientů s MDS a více než polovinu pacientů s primární AML před zahájením léčby. Trend nárůstu počtu pacientů, vyšetření PCR a bodů účtovaných pojistovnám za roky 2002–2006.

V roce 2006 pokračovala i studie metylačních změn DNA v krvetvorných buňkách pacientů s MDS a AML. Prostřednictvím metylově specifické PCR po modifikaci DNA bisulfidem sodným se určoval stupeň metylace genu p15 (INK4B – 9p21), kódujícího inhibitor cyklin dependentních kináz-4, který potlačuje růst nádorových buněk. Potvrdili jsme metylaci genu p15 u 44% pacientů s MDS, a to již u pacientů s včasnými formami (25%). Intenzita metylace (rozsah 0–100%) se zvyšovala od včasných forem (21%) k pokročilým formám MDS (79%).

Identifikace osob v paternitních sporech

Znalecká činnost

V Národní referenční laboratoři pro DNA diagnostiku působí znalci z oboru zdravotnictví, odvětví genetiky Prof. MUDr. R. Brdicka, DrSc., RNDr. Milada Loudová, CSc.



Porovnání exprese genů TNKS a POT1 zdravých dárců, pacientů (NC) s MDS, sAML a AML se znázorněním významnosti nárůstu exprese pacientů s MDS vzhledem k NC a pacientů s AML vzhledem k pacientům s MDS.

a RNDr. Zuzana Siegllová, PhD. V roce 2006 bylo na pracovišti vypracováno na základě akreditovaných testů DNA 155 znaleckých posudků v případech sporného otcovství pro soudy, státní zastupitelství i soukromé osoby. Jednalo se i o nestandardní případy nepřímého určení otcovství DNA profilováním blízkých příbuzných potencionálního otce, nebo o prenatální určení otcovství. V tomto oboru se pracoviště i v roce 2006, tak jako každoročně již od roku 1997, úspěšně zúčastnilo mezinárodního MPZ, organizovaného the International Society for Forensic Genetics, jehož výsledky byly prezentované na kongresu ISFG v Tuusule (Finsko). Rovněž od roku 1997 pracoviště organizuje MPZ v rámci v rámci Národního programu zkoušení způsobilosti pro oblast paternitních expertíz, od roku 2004 jako pilotní pracoviště jmenované ČIA. V roce 2006 se MPZ zúčastnilo 16 pracovišť z ČR a SR.

Diagnostické vyšetření fúzního genu BCR-ABL

Přítomnost fúzního genu BCR/ABL je základním molekulárně genetickým markerem chronické myeloidní leukemie CML. Jeho nalezení zejména u pacientů s nepřítomností Ph⁺ chromozómu umožňuje stanovení diagnózy CML. Vyšetření jeho přítomnosti také slouží k predikci prognózy pacientů s akutní lymfoblastickou leukemií ALL.

V roce 2006 bylo vyšetřeno pro zdravotní pojišťovny metodou multiplex RT-PCR 210 pacientů na přítomnost a formu genu BCR/ABL. Pořádali jsme i externí prověrku jakosti určení genu BCR/ABL, které se zúčastnilo 8 laboratoří.

Kvantitativní monitorování transkriptu BCR-ABL

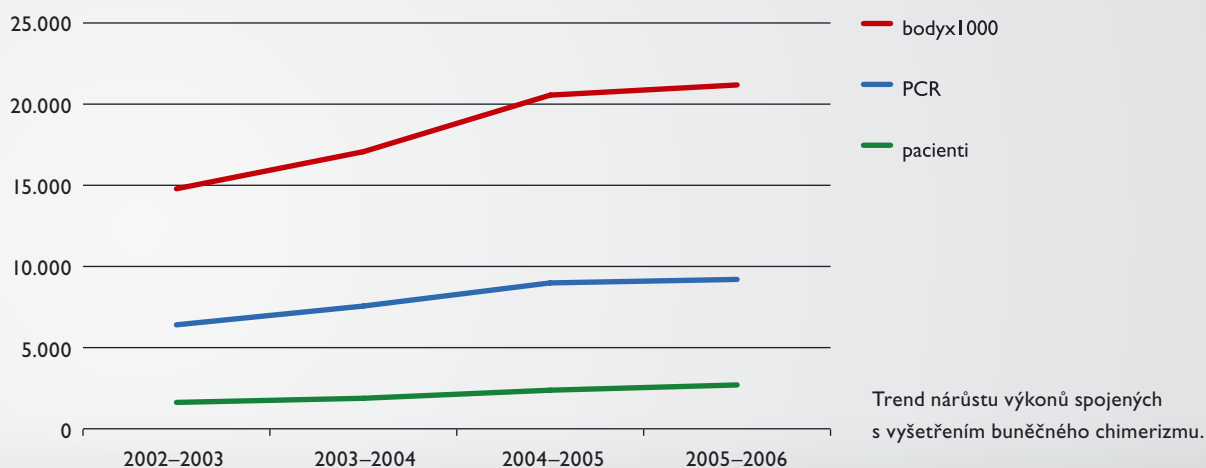
Skupina dr. Moravcové zabývající se monitorováním hladiny transkriptů BCR-ABL pomocí kvantitativní RT-PCR provedla v roce 2006 821 vyšetření pacientů s chronickou myeloidní leukemií (CML). Je to více než trojnásobek vyšetření provedených v roce 2002 a více než desetinásobek

vyšetření provedených v roce 1995, což byl druhý rok od zavedení metody kvantitativní RT-PCR do klinické praxe ÚHKT. V prvních letech po zavedení metody byli monitorováni převážně pacienti po transplantaci hemopoetických kmenových buněk za účelem časného zjištění relapsu, později byla skupina rozšířena o pacienty léčené Glivecem (imatinib mesylát, STI571), vysoce účinným přípravkem, který cíleně působí na podstatu CML. Vzhledem ke značnému prognostickému významu metody je v současné době snaha o monitorování průběhu onemocnění u všech pacientů s CML. Bylo jednoznačně prokázáno, že pokles hladiny transkriptů BCR-ABL, nízká hladina nebo negativita vždy naznačuje dobrou odpověď na léčbu, dobrou prognózu nemoci. Naproti tomu vysoká hladina BCR-ABL, nárůst hladiny nebo dokonce overexprese BCR-ABL ohlašují relaps onemocnění a nutnost změny léčebné strategie. V současné době jsou metodou kvantitativní RT-PCR monitorováni všichni pacienti s CML léčení v ÚHKT a pacienti z dalších hematologických zařízení v ČR, která o vyšetření požádají.

V roce 2006 zahájila skupina dr. Moravcové řešení grantového projektu zabývajícího se hledáním časných markerů vzniku rezistence na léčbu Glivecem.

Stanovení klonality pomocí STR polymorfismu v genu HUMARA

Skupina se rutině zabývala vyšetřením klonality X-inaktivací metodou využívající polymorfismus v genu pro androgenní receptor X chromosomu (HUMARA). Klonalita byla určována ze separovaných CD3 pozitivních T lymfocytů, CD14 pozitivních monocytů a granulocytů periferní krve či kostní dřeně. Vyšetření je většinou prováděno u pacientů s MDS nebo myeloproliferativní chorobou pro určení a zpřesnění diagnózy a stanovení prognózy. Touto metodou bylo vyšetřeno 90 pacientů ve věku od 2 do 94 let (medián 49 let). ■



ODDĚLENÍ BUNĚČNÉ FYZIOLOGIE

Vedoucí oddělení:
Zástupce vedoucího:

RNDr. Ludmila Doležalová, CSc.
MUDr. Daniel Vyoral, CSc.

Počet zaměstnanců:	18
Lékaři:	1
VŠ ostatní:	12
	(z toho 4 doktorandi)
Laboranti:	4
Ostatní personál:	1



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

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

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

Řešená problematika v roce 2006

V roce 2006 byla výzkumná aktivita oddělení zaměřena na následující tématické okruhy:

- Vrozené defekty hematopoézy
- Regulace krvetvorby, analýza molekulárních mechanismů leukemogeneze
- Vstřebávání a zpracování železa v lidském těle
- Studium diferenciací krevních buněk metodami proteomiky
- Mechanismy protinádorového působení látek biologické povahy

Vrozené defekty hematopoézy

Objasnění molekulární podstaty Diamondovy-Blackfanovy anémie (DBA)

Diamondova-Blackfanova anémie (DBA) je vrozeným defektem erytropoézy projevujícím se obvykle během prvního roku života. Dosud byly popsány dva geny spojené s DBA: ribozomální protein S19 (RPS19), který je v jedné alele mutován zhruba u 25 % pacientů s DBA, a nejnověji i ribozomální protein S24, který byl nalezen heterozygotně mutovaný u 2 % pacientů s DBA. Vztah těchto mutací k patogenezi onemocnění je však nejasný a další geny, jejichž mutace by byly kauzálně spojeny se vznikem DBA, dosud

nebyly identifikovány. V rámci řešení projektu se proto snažíme o identifikaci nových mutací u pacientů s DBA a o objasnění mechanismu vzniku DBA, což by přispělo k nalezení cílenější léčby DBA.

V průběhu roku 2006 jsme charakterizovali novou unikátní mutaci v RPS19 u pacientky s DBA. Jedinečnost této mutace spočívá v tom, že se jedná o delecii 18 nukleotidů, která následně vede k delecii 6 aminokyselin v RPS19, aniž by byl narušen čtecí rámec. Sekvenční analýza genu pro RPS19 byla provedena u šesti dalších suspektních pacientů s DBA, další mutace však nebyla identifikována.

U všech mutací RPS19 identifikovaných u pacientů s DBA z Českého národního registru (5 typů mutací) byla provedena analýza vlivu na intracelulární lokalizaci RPS19. Tyto mutace byly zaklonovány do expresního vektoru za několik aminokyselin z c-myc (tzv. myc-tag). Tato kotva potom umožňuje snadnou identifikaci pomocí specifických protilátek proti c-myc. Díky tomuto systému jsme provedli imunocytochemickou analýzu jednotlivých mutantů RPS19, a to *in vivo* za použití HeLa buněk. Pomocí této analýzy jsme zpřesnili lokalizaci jaderného a jadérkového signálu a přispěli jsme také k charakterizaci důležitých oblastí v proteinu RPS19.

V roce 2006 se nám podařilo završit úsilí věnované odhalení funkce RPS19 při vzniku DBA. Doposud nebylo zřejmé, zda mutace v RPS19 narušují funkci ribozomů a následně účinnost translace, či ovlivňují extraribozomální funkce RPS19. Experimentálně jsme prokázali, že mutace v RPS19 *per se* snižují translaci v modelech používajících buněčnou linii K562. Významné snížení úrovně translace jsme prokázali rovněž u naprosté většiny pacientů s DBA. Naše výsledky jednoznačně favorizují postižení ribozomální funkce RPS19 jako pravděpodobnou příčinu vzniku DBA.

Pokud je příčinou vzniku DBA narušená translace, je možné hledat látky, které by tuto translaci zvyšovaly. Mezi takové látky patří i aminokyselina leucin, který v našich experimentech stimuloval translaci u buněk pacientů s DBA, které nenesou mutaci v RPS19. Leucin by tedy mohl být použit pro specifickou léčbu DBA. Na základě našich výsledků byl navržen model vzniku DBA včetně možnosti cílené léčby pacientů s DBA. Tento model vzniku DBA byl publikován v odborné literatuře a je všeobecně přijímán.

Metylace promotorových oblastí je často spojena se zablokováním transkripce. Rozhodli jsme se proto prověřit, zda by tento mechanismus nebyl zodpovědný za snížení exprese RPS19 u pacientů s DBA, kteří mutaci v tomto proteinu nemají. Zaměřili jsme se rovněž na gen JAK2, který je důležitý pro signalizaci při erytroidní diferenciaci. Promotorové oblasti těchto genů však nebyly významně metylovány a tak tento mechanismus nebude hrát podstatnou úlohu při vzniku DBA.

Na základě nových poznatků jsme také ukončili práci na analýze trombopoetinového receptoru c-Mpl, protože nemá přímou souvislost s translačním aparátem a bude fungovat spíše jako modulátor celkového průběhu onemocnění.

Regulace krvetvorby, analýza molekulárních mechanismů leukemogeneze

Selhání normální hematopoézy u leukemií a preleukemií je způsobeno mutacemi a/nebo epigenetickými změnami (např. metylace) genů, které regulují proliferaci, zrání a apoptózu hematopoetických buněk. Důležitými transkripčními faktory, které hrají úlohu v regulaci vývoje hematopoetických buněk jsou mimo jiné i CBFs („core-binding factors“) a CEBPA („CCAAT/enhancer-binding protein“). CBF jsou heterodimerní transkripční faktory, které obsahují hlavní subjednotku RUNX (nazvanou podle konzervativní oblasti proteinu, kterou se váže k DNA a která byla původně nalezena u drozofily a pojmenována runt). Oba uvedené transkripční faktory RUNX1 a CEBPA jsou mutovány u některých forem preleukemie a leukemie a gen pro RUNX1 je často zahrnut i v přestavbách chromozomů u těchto onemocnění. Popsání dalších mutací obou genů a objasnění jejich významu by mohlo přispět k lepšímu porozumění a tím i k cílenější terapii. Třetí transkripční faktor EVII, který jsme zvolili k analýze, je mutován velmi vzácně, ale jeho hladina, již na úrovni odpovídající mRNA, je považována za negativní prognostický faktor u myelodysplastického syndromu (MDS) a akutní myeloidní leukemie (AML).

V rámci projektu „Úloha genů *RUNX1*, *EVII* a *CEBPA* při patogenezi leukemií a preleukemií“ jsme analyzovali hladinu mRNA pro transkripční faktor EVII v mononukleárních buňkách izolovaných ze vzorků kostní dřeně (případně ze vzorků periferní krve) pacientů s myelodysplastickým syndromem (MDS), hematologickými malignitami (především akutní myeloidní leukemií /AML/), různými typy anemií a trombocytopenií. Pro srovnání byly rovněž analyzovány mononukleární buňky ze vzorků kostní dřeně a periferní krve zdravých jedinců. Transkripční faktor EVII je považován za prognosticky negativní faktor u MDS a AML. Hladina mRNA pro EVII byla vztažena k hladině mRNA pro glycerinaldehyd-3-fosfátdehydrogenázu (GAPDH), tedy mRNA vznikající transkripcí genu náležícího mezi „house-keeping genes“. Celkem byla analyzována hladina mRNA pro EVII v celkové RNA, izolované z mononukleárních buněk získaných z kostní dřeně nebo periferní krve 498 pacientů a zdravých jedinců. Vyizolované RNA byly přepsány za pomoci reverzní transkriptázy na cDNA. Poté byla hladina mRNA pro EVII a GAPDH stanovena za po-

užití metody RT-PCR a metody kvantitativní PCR v reálném čase. Ve skupině pacientů se suspektním nebo prokázaným onemocněním MDS (n=216) jsme analýzou RNA zjistili v 58 případech (27%) zvýšenou hladinu mRNA pro EVII. Ve skupině pacientů s AML (n=85) byla zvýšená hladina mRNA pro EVII detekována ve 26 případech (31%). Zvýšená hladina mRNA pro EVII je nepříznivým prognostickým faktorem.

U 63 pacientů s onemocněním MDS nebo AML jsme provedli rovněž analýzu exonů genu *RUNX1*, výskyt mutace v této oblasti jsme však nedetekovali. Nalezli jsme pouze polymorfismus v sekvenci intronu před osmým exonem (číslování exonů genu *RUNX1* podle práce Miyoshi H. et al., Nucl. Acids Res 1995; 23: 2762-2769), kde u většiny pacientů je v poloze 45 054 podle databáze genomové DNA AP001721.1 (osmý exon 45 081-45 556) záměna C→A. Zahájili jsme rovněž sekvenaci genu pro transkripční faktor C/EBPα (také známý jako CEBPA) u pacientů s AML. Částečná sekvenace tohoto genu byla prozatím provedena u 34 pacientů bez nálezu mutace, budeme pokračovat v analýze u dalších pacientů.

V rámci výzkumného záměru jsme studovali vliv inhibitoru proteasomů-bortezomibu (N-pyrazinkarbonyl-L-fenylalanin-L-leucin-kyselina boritá, VELCADE) a transformačního růstového faktoru-beta (TGF-β1) na proliferaci a apoptózu buněk lidských leukemických linií Kasumi-1, CTV-1, ML-1 a ML-2, které byly ustaveny z periferní krve pacientů s akutní myeloidní leukemií (AML). Leukemické buňky byly preinkubovány 24-96 hodin bez přídavku (kontrola) nebo s bortezomibem či s TGF-β1. Vliv studovaných inhibitorů na proliferaci buněk byl měřen inkorporací [6-3H]thymidinu do DNA. TGF-β1 inhiboval syntézu DNA pouze v případě linie Kasumi-1, bortezomib byl však účinným inhibitorem syntézy DNA u všech čtyř linií leukemických buněk. Časná apoptóza byla detekována průtokovou cytometrií za použití annexin V-FITC/propidium jodiditu a analýzy buněčného cyklu, která detekuje fragmentaci DNA v pozdní fázi apoptózy (MUDr. Marinov, ÚHKT). Profily množství buněčné DNA ukázaly distribuci u buněk v různých fázích buněčného cyklu a ztrátu DNA způsobenou její fragmentací během apoptózy. Za apoptotické jsou považovány buňky s obsahem DNA menším než u buněk v G1 fázi buněčného cyklu. Ve spolupráci s Dr. Kuželovou (ÚHKT) byla fluorimetricky měřena rovněž aktivita kaspázy 3 za použití substrátu Ac-DEVD-7-amino-4-methyl-kumarinu. Aktivita kaspázy 3, stejně jako fragmentace DNA, určuje pozdější stadium apoptózy. TGF-β1 indukoval slabě apoptózu pouze u leukemických buněk linie ML-2. Bortezomib byl účinným induktorem apoptózy zvláště u buněk ML-2 a Kasumi-1, slabý efekt vykazoval na apoptózu buněk linie CTV-1. Buňky ML-1 byly resistantní k indukci apoptózy bortezomibem.

Studium vstřebávání a zpracování železa v lidském těle (hemato-proteomická laboratoř)

Řada krevních chorob je spojena s poruchami příjmu, zpracování nebo ukládání železa v organismu. Železo, pro všechny formy života naprosto nezbytný prvek, je funkční

součástí mnoha enzymů v širokém spektru metabolických drah. Jako součást hemoglobinu zabezpečuje železo přenos kyslíku z vdechovaného vzduchu do tkání. Železo je známo svou schopností produkovat volné radikály – reaktivní látky schopné poškodit různé buněčné komponenty. Volné radikály jsou pak spouštěcím nebo rizikovým faktorem vzniku mnoha chorob.

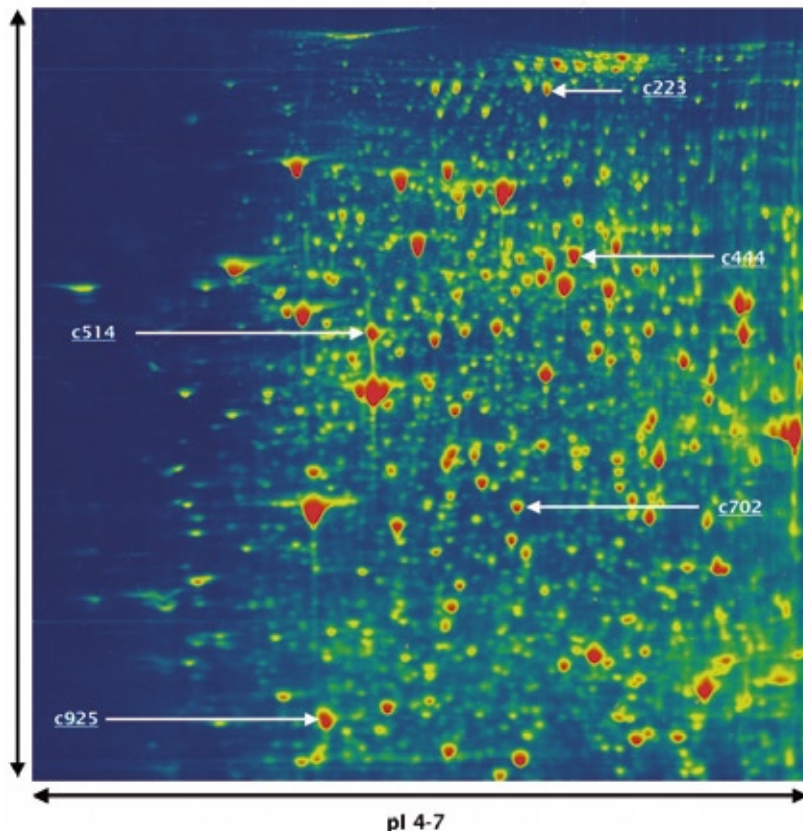
Velká část železa je v buňkách uložena v mitochondriích. Podrobná znalost mitochondriálního metabolismu železa je důležitá nejen pro pochopení mechanismu některých hematologických (sideroblastická anémie či poruchy syntézy hemu) i jiných onemocnění (mitochondriální myopatie, Friedrichsova ataxie). Železo se do organismu dostává z potravy, ale mechanismy absorpce železa jsou na molekulární úrovni zcela nedostatečně pochopeny.

Při výzkumu buněčného metabolismu železa používáme proteomických, biochemických a molekulárně biologických metod. V roce 2006 jsme ke studiu metabolismu železa v mitochondriích využili novou dvojrozměrnou nedenaturující (nativní) separační techniku, umožňující identifikovat jednotlivé složky multiproteinových komplexů. S využitím tohoto přístupu jsme identifikovali mitochondriální komplexy bílkovin, které váží železo. Problematika mitochondriálního metabolismu železa je řešena ve spolupráci s Children's Cancer Institute Sydney Australia.

Jedním z hlavních cílů projektů řešených v hemato-proteomické laboratoři je snaha o odhalení molekulárních principů dědičného přetížení železem – hemochromatózy. Snažíme se nalézt bílkoviny podílející se na vzniku a rozvoji onemocnění. K tomuto výzkumu používáme moderní proteomické a molekulárně-biologické techniky, spočívající například v dvojrozměrném, vysoce citlivém rozdělení kompletních sad tkáňových bílkovin. Takto vzniklé „proteinové profily“ zahrnující tisíce bílkovin ze zdravých a nemocných tkání jsou navzájem porovnávány a bílkoviny s odlišnou expresí jsou identifikovány pomocí hmotnostní spektrometrie. V problematice hemochromatózy úzce spolupracujeme s kolegy z University of California, Berkeley.

Dalším tématem, řešeným v roce 2006 byla problematika mechanismu působení hepcidinu – nově objeveného peptidového hormonu. Tato molekula se uplatňuje v signalizaci a integraci metabolismu železa v organismu a nabízí velký potenciál v léčbě řady chorob (anémie chronických onemocnění, hemochromatóza, léčba chronického selhání ledvin). Tuto problematiku řešíme ve spolupráci s Ústavem patologické fyziologie I. LFUK.

Při některých onemocněních (anémie při selhání ledvin) je nutno dodávat do organismu železo parenterální cestou. V současnosti se využívají léčebné přípravky, které ob-



Obr. č. 1: Proteomická analýza – dvojrozměrná elektroforéza jaterní tkáně.

sahují železo vázané na cukry. Takové léky však mají celou řadu nežádoucích účinků, je tedy třeba hledat nové formy sloučenin železa, vhodných pro parenterální léčbu. Ve spolupráci s partnerským pracovištěm ve Vídni (Institute of Medical Chemistry, Medical University of Vienna) jsme v roce 2006 studovali (pomocí značení jaterních buněk a makrofágů radioaktivním preparátem ^{55}Fe -pyrofosforečnan a následné analýzy za použití nativní elektroforetické separace a detekce) mechanismus dodávání železa buňkám pomocí pyrofosforečnanu železitého. Pyrofosforečnan železitý má perspektivu stát se v budoucnu zdrojem účinným lékem pro nemocné sideropenickými anémiemi.

Výzkum diferenciací krevních buněk (hemato-proteomická laboratoř)

Proteomické metody využíváme rovněž ke studiu krve-tvorby. Naším hlavním cílem je nalézt klíčové regulační bílkoviny, které se podílejí na regulaci množení a zrání krevních buněk červené i bílé řady. Nalezení takových proteinů a důkladný popis jejich funkce je zásadní pro pochopení procesu krvetvorby, a může také přinést nové možnosti účinné léčby některých onemocnění krve včetně leukemií. V současnosti se zaměřujeme především na časná události v diferenciaci buněk červené řady a na poruchy těchto procesů, které lze studovat na tkáňových kulturách.

Studium protinádorových účinků látek biologické povahy

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

Mezi látky s farmakologickým potenciálem patří i seminální ribonukleáza a pankreatická ribonukleáza, enzymy, které mají schopnost potlačovat imunologické děje a ničit nádorové buňky.

Pokračovali jsme ve sledování protinádorové a imunosupresivní aktivity bovinní pankreatické ribonukleázy A (RNáza A) a seminální ribonukleázy (BS RNáza). Zaměřili jsme se zejména na studium účinků monomerní a dimerické formy RNázy A a jejich konjugátů s molekulami sperminu a polysperminu, které vykazují rovněž protinádorový a imunosupresivní účinek. Protinádorový účinek těchto preparátů byl testován *in vitro* na liniích leukemických buněk ML-2, K-562 a linii HT 1197 (nádor močového měchýře). Imunosupresivní účinek byl testován na smíšené lymfocytární kultuře lidských lymfocytů (MLC).

V první fázi studia byly sledovány protinádorové účinky konjugátů RNázy A a sperminu. Byly testovány 3 konjugáty RNázy A (com 1, com 2, com 3) s různým obsahem sperminu a jejich účinek byl porovnán s účinkem samotného sperminu, RNázy A a BS RNázy. Pokud byl vyhodnocen účinek přímých navážek všech preparátů, jevil se samotný spermin jako nejúčinnější, avšak při přepočtu na obsah sperminu v jednotlivých konjugátech s RNázou byly preparáty com 2 a com 1 výrazně účinnější než spermin. Preparát com 3 a BS RNáza byly méně účinné, zatímco RNáza A byla neúčinná. Tento výsledek byl prokázán shodně na liniích ML-2 a HT 1197 a potvrdil synergický účinek RNázy A v kombinaci se sperminem.

V další fázi studia byly testovány protinádorové a imunosupresivní účinky polysperminu a jeho konjugátu s dimerem RNázy A. Uvedený konjugát obsahuje 25 % polysperminu a 75 % dimeru RNázy A. Polyspermin, stejně jako spermin, prokázal vysokou protinádorovou účinnost na liniích ML-2 a K-562, a to v koncentracích o řád nižších než byly koncentrace BS-RNázy nebo RNázy A. Konjugát polysperminu s dimerem RNázy byl stejně vysoce účinný. Vzhledem k tomu, že obsah polysperminu v konjugátu je jen čtvrtinový, byl okamžitě zřejmý výrazný účinek dimeru RNázy A v konjugátu, který byl potvrzen i po přepočtu inhibičního účinku na obsah polysperminu. Obdobný výsledek jsme získali i při sledování imunosupresivního působení na smíšenou lymfocytární kulturu (MLC).

Závěrem lze říci, že RNáza A a její dimer v kombinaci s preparáty sperminu a polysperminu působí synergicky a vykazují vysokou protinádorovou účinnost v porovnání s dříve studovanou BS RNázou.

Další ze studovaných látek je TRAIL (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand) – cytokin, který je schopen specificky indukovat apoptózu nádorových buněk linií i primárních nádorů, zatímco normální zdravé

buňky jsou k jeho účinku rezistentní. Vzhledem ke specifické cytotoxicitě vůči nádorovým buňkám je TRAIL považován za slibné protinádorové agens. Ve spolupráci s pracovištěm Ústavu patologické fyziologie I. lékařské fakulty University Karlovy a Ústavem molekulární genetiky AV ČR jsme pokračovali ve studiu úlohy TRAILu v apoptóze leukemických a preleukemických myeloidních progenitorů.

V předchozích studiích jsme metodou klonální kultivace v semisolidních kulturách (CFU-GM) prokázali inhibiční efekt rekombinantní formy TRAILU (his-TRAIL) na koloniformní aktivitu myeloidních progenitorů u souboru pacientů s primární AML, CML a MDS. Specifická indukce apoptózy u nádorových buněk linií i primárních nádorů je zprostředkována vazbou TRAILU na příslušné „death“ receptory DR4/TRAIL-R1 a DR5/TRAIL-R2. V další fázi studie proto sledujeme efekt monoklonálních protilátek proti death receptorům DR4 a DR5 (protilátky antiDR5-IF12, antiDR4-B5/B4) na proapoptotický účinek TRAILU u pacientů s leukemií. Naším cílem je přispět k nalezení klíčových molekul využitelných pro regulaci TRAIlem kontrolované signální dráhy u leukemických kmenových buněk a progenitorů.

Seznam a struktura prováděných vyšetření

Vyšetření pro klinické účely

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

Vyšetření růstu progenitorů pro neutrofilní granulocyty a makrofágy (CFU-GM) zachycuje změny typické pro myelodysplasii a akutní myeloidní leukemii, je vhodné rovněž při diagnostice hypoplasie a aplasie kostní dřeně. Z poměrného zastoupení progenitorů (buněk tvořících kolonie) v kultivačním nálezu lze usuzovat, do jaké míry je kostní dřeň bohatá na normální krvetvorné buňky. V roce 2006 provedeno 540 vyšetření.

Vyšetření citlivosti erytroidních progenitorů (BFU-E) vůči erythropoetinu – diagnostika onemocnění polycytemia vera a primární erytrocytózy). V roce 2006 provedeno 165 vyšetření.

Testování růstu progenitorů CFU-GM + BFU-E: využíváno především ke kontrole kvality buněk určených pro transplantaci krvetvorné tkáně. V roce 2006 provedeno 242 vyšetření.

Test blastické transformace: Vyšetření je prováděno jako kontrola imunologické reaktivity lymfocytů v průběhu extrakorporální fotoferézy. V roce 2006 provedeno 40 vyšetření. ■

ODDĚLENÍ CYTOGENETIKY

Vedoucí oddělení:
Zástupce vedoucího:

Prof. Ing. Kyra Michalová, Dr.Sc.
RNDr. Jana Březinová, PhD.

Počet zaměstnanců:
VŠ ostatní:
Laboranti:

7
3
4



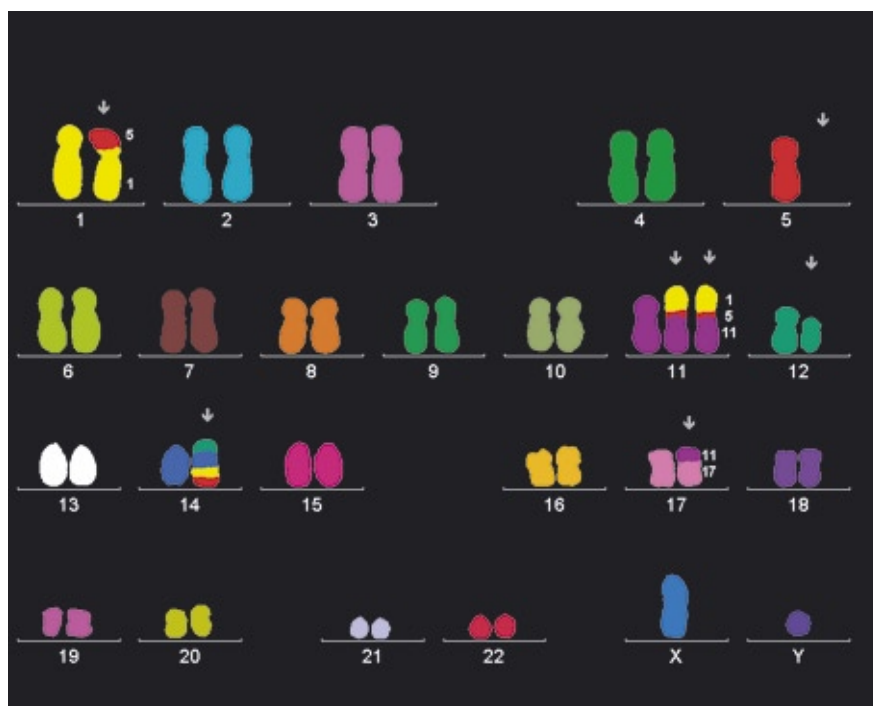
Oddělení provádí klasickou cytogenetickou a molekulárně cytogenetickou analýzu buněk kostní dřeně nemocných s krevními chorobami. Tato vyšetření jsou nezbytná pro stanovení diagnózy a prognózy nemocných a slouží rovněž ke sledování průběhu léčby. Při klasické cytogenetické analýze jsou buňky kostní dřeně kultivovány v růstovém médiu a dále zpracovávány standardní technikou. Získané chromosomové preparáty jsou obarveny příslušnou pruhovací metodou a dále vyhodnocovány pomocí mikroskopu a počítačové analýzy obrazu. Podle výsledku klasické cytogenetické analýzy nebo podle diagnózy jsou pak k dalším cíleným vyšetřením využívány metody molekulární cytogenetiky – metoda fluorescenční in situ hybridizace (FISH) a její modifikace – FISH s lokus specifickými a celochromosomovými sondami, mnohobarevná FISH (mFISH), mnohobarevné pruhování s vysokou rozlišovací schopností (mBAND), komparativní genomová hybridizace (CGH). Metody slouží k identifikaci početních a strukturních chromosomových změn a k odhalení složi-

tých přestaveb, které nelze klasickou cytogenetickou analýzou určit.

Naše oddělení se podílí i na výzkumné činnosti. V letošním roce ukončujeme dva výzkumné úkoly, v nichž jsme řešili problematiku nestability genomu nádorových buněk a identifikaci zlomových míst, delecí a komplexních chromosomových aberací molekulárně cytogenetickými metodami. Podílíme se rovněž na řešení výzkumného záměru ÚHKT. Cytogenetické oddělení slouží i jako školící pracoviště pregraduální i postgraduální výuky v oboru lékařská genetika a onkohematologie. Jako diplomantka pracuje na našem oddělení Bc. Iveta Šárová, která je studentkou Přírodovědecké fakulty UK.

Výsledky v roce 2006

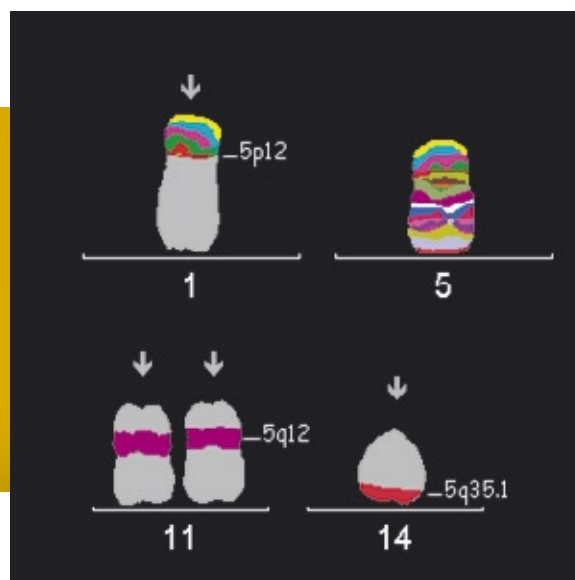
V roce 2006 bylo provedeno 986 cytogenetických vyšetření. Výsledky klasické cytogenetické analýzy a molekulárně cytogenetických metod jsou uvedeny v tabulkách č. 1 a 2 (viz příloha).



Obr. č. 1.: Komplexní přestavby karyotypu u nemocného s myelodysplastickým syndromem potvrzené metodou mnohobarevné FISH. Přestavby chromosomů 1, 5, 11, 12, 14 a 17 jsou nepříznivým prognostickým faktorem.



Obr. č. 2a: Translokace části krátkých ramen chromosomu I na chromosom II a inserce do dlouhých ramen chromosomu I4.



Obr. 2b: Komplexní přestavba chromosomu 5.

Seznam a struktura prováděných vyšetření

- Zpracování buněk kostní dřeně a periferní krve – přímé a s kultivací
- Pruhovalní chromosomů standardními pruhovalními technikami
- Vyhodnocení mitóz v mikroskopu a počítačovou analýzou obrazu
- Různé modifikace metody FISH:

- FISH s lokus specifickými sondami
- FISH se sondami v umělých bakteriálních chromosomech (BAC)
- FISH s celochromosomovými malovacími sondami
- mnohobarevná FISH (mFISH)
- mnohobarevné pruhovalní (mBAND)
- komparativní genomová hybridizace (CGH)
- izolace DNA z periferní krve
- izolace DNA z kostní dřeně ■

Diagnóza	Počet	po TKD	Celkem
MDS	130	4	134
ALL	32	9	41
AML	69	14	83
APL	4	-	4
CML	88	17	105
CLL	32	1	33
NHL	27	-	27
anemie	38	-	38
trombocytopenie	41	-	41
myelom	16	1	17
lymfom	27	-	27
Polycythemia vera	8	-	8
HCL	6	-	6
jiné nem. krve	59	-	59
Celkem	klasická analýza		623
	molekulárně cytogenetická analýza		379

Tab. č. 1: Diagnózy a počty vyšetření v roce 2006.

Výsledek	Počet
46,XX/46,XY	393
t(9;22)	50
t(9;22) a další změny	4
+8	6
-Y	10
rozsáhlé změny karyotypu	5
del(5)(q)	9

Tab. č. 2: Nejčastější cytogenetické nálezy.

ODDĚLENÍ HLA ANALÝZY

Vedoucí oddělení:
Zástupce vedoucího:

RNDr. Marie Dobrovolná
MUDr. Eva Matějková, CSc.

Počet zaměstnanců:	12
Lékaři:	1
VŠ ostatní:	5
Laboranti:	6



V ÚHKT se problematice identifikace polymorfismu hlavního histokompatibilního systému věnovala dvě pracoviště – na fenotypové úrovni *serologická HLA laboratoř* (vedoucí MUDr. Eva Matějková, CSc.) patřící k odd. imunohematologie transfúzního úseku a na genotypové úrovni laboratorní úsek 4 *Národní referenční laboratoře pro DNA diagnostiku* (součást výzkumného úseku ÚHKT) – pracovní skupina **HLA genotypizace** (technický vedoucí – RNDr. Marie Dobrovolná). Počátkem roku 2006 byla dosavadní spolupráce obou týmů organizačně završena vytvořením nového **oddělení HLA analýzy** (součást výzkumného úseku) pod vedením RNDr. Marie Dobrovolné (zástupce MUDr. Eva Matějková, CSc.).

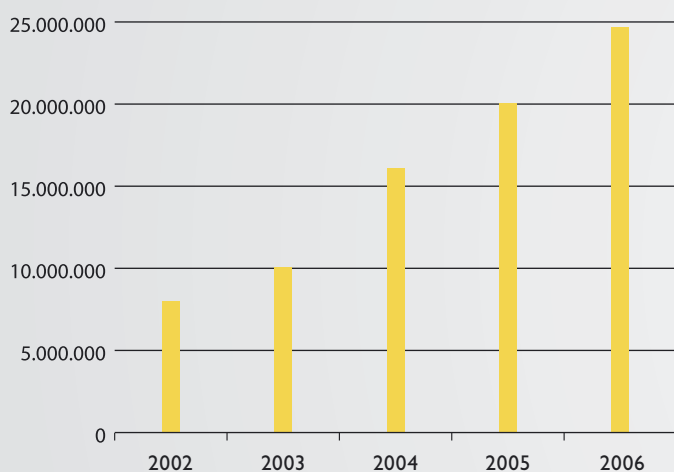
Pracovní skupina HLA serologie (personální obsazení: 1,8 VŠ, 3,8 laborantky) se zabývá stanovením (povrchových) antigenů HLA I. třídy (hlavní histokompatibilní systém člověka) a detekcí *anti-HLA protilátek*. Základní serologickou metodou je standardní mikrolymfocytotoxický test (NIH).

Typizace povrchových HLA antigenů se používala zejména:

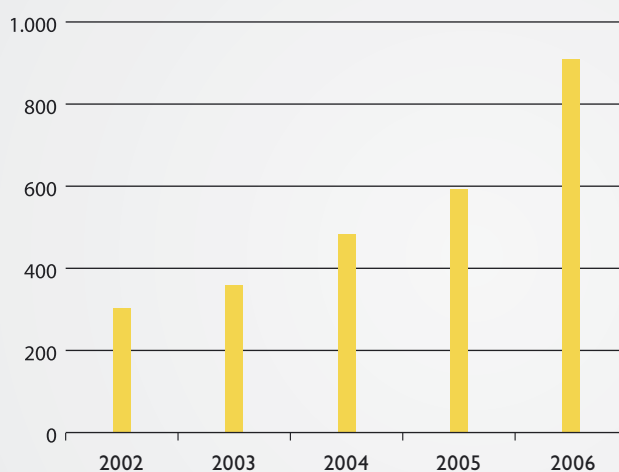
- jako vstupní vyšetření před transplantací hematopoetických kmenových buněk (HSC)
- jako primární screening při vyhledávání potencionálních dárců HSC v rodinách pacientů indikovaných k transplantaci
- k HLA typizaci dobrovolných dárců kostní dřeně (spolupráce s Českým registrem dárců kostní dřeně – Praha)
- k HLA typizaci dárců krve (trombokonzentrátů)
- k typizaci jednotlivých HLA antigenů – zejména HLA-B27
- ke sledování asociace HLA znaků s vybranými chorobami
- ke sledování frekvence HLA antigenů a HLA haplotypů v české populaci a onko-hematologických nemocných.

Detekce HLA protilátek pomocí lymfocytotoxického testu se používala:

- ke sledování vzniku aloimunizace po podání transfúzních přípravků (ve spolupráci s odd. imunohematologie transfúzního úseku)



Vykázané body za výkony provedené pro zdravotní pojišťovny.



Počet přijatých primárních vzorků na HLA genotypizaci v letech 2002–2006.

- při výběru vhodného dárce trombocytů refraktérním nemocným – pomocí lymfocytární křížové zkoušky (cross-match)
- ve formě prodlouženého lymfocytárního cross-match(e) mezi lymfocyty dárce a sérem příjemce těsně před transplantací HSC.

V rámci **kontrol kvality práce** prochází pracovní skupina pravidelnými každoročními **externími kontrolami organizovanými EFI akreditovanou HLA laboratoří oddělení imunogenetiky v IKEM Praha**.

V roce 2006 bylo v laboratoři HLA serologie provedeno 1.110 typizací HLA I. třídy (914 pac. ev. jejich příbuzných, 185 dárců krve, kostní dřeně nebo panelových dárců a 11 paternit), 1.610 lymfocytárních cross-matchů a 65 typizací antigenu B27.

Pracovní skupina HLA genotypizace (personální obsazení: 3,6 VŠ, 2 laborantky) se soustřeďovala především na testování HLA kompatibility mezi pacienty indikovanými k transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT) a jejich dárci a konfirmačními vyšetřeními HLA před vlastní transplantací.

Kompatibilita HLA je základním předpokladem úspěšné HSCT. Rutinně je prováděno vyšetření lokusů HLA I.třídy: -A, -B a -Cw a HLA II.třídy -DRB1 a -DQB1 u pacientů a jejich dárců – rodinných příslušníků, případně nepřibuzných dárců vybíraných z národních i mezinárodních registrů dárců hematopoetických kmenových buněk (v současné době je celosvětově k dispozici kolem deseti milionů dárců, kteří jsou dostupní i pro pacienty ÚHKT).

Vyšetření jsou rutinně prováděna **metodami molekulární genetiky: PCR-SSP** (řetězová polymerázová reakce se sekvenčně specifickými primery) a **SBT** (metoda přímého sekvenování), umožňující určení nukleotidových sek-

venčí testovaných DNA fragmentů. Tyto metody umožňují detekovat míru HLA shody dárce/příjemce na světovém standardu.

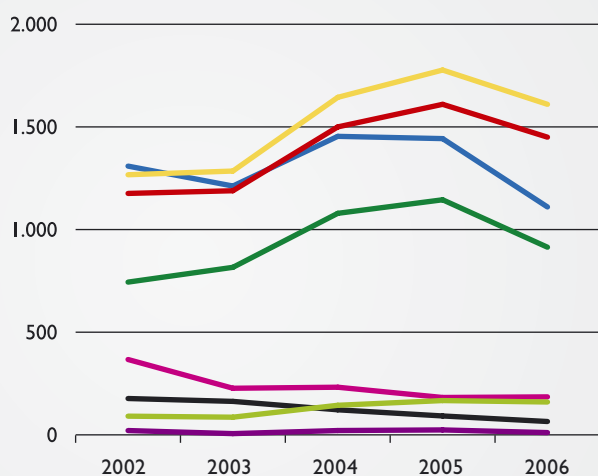
Pracovní skupina HLA genotypizace je součástí **Národní referenční laboratoře pro DNA diagnostiku** používá standardní operační postupy akreditované u Českého institutu pro akreditaci (ČIA). **Od roku 1994 se pravidelně úspěšně účastní mezinárodní kontroly kvality práce** organizované Dept. For Blood Serology, Medical University of Vienna pod záštitou European Federation for Immunogenetics (EFI).

V roce 2006 zahájila přípravu pro mezinárodní EFI akreditaci postupů testování HLA kompatibility pro účely HSCT.

V roce 2006 bylo do laboratoře dodáno 915 primárních vzorků biologického materiálu, z nichž 177 byly konfirmační vzorky nepřibuzných dárců (150 ze zahraničních registrů, 27 z tuzemských registrů).

Výzkumná činnost oddělení HLA analýzy v roce 2006

V rámci řešení **výzkumného záměru ÚHKT CEZ 237360001** se tým odd. HLA analýzy podílel na zlepšování metod pro optimální výběr vhodného dárce HSC. Byly analyzovány *restrospektivní studie za posledních 5 a 10 let z hlediska významu rodinných studií, frekvence HLA haplotypů a výskytu vzácných HLA alel u hematologických nemocných indikovaných k HSCT*. Při zavádění senzitivnějších metod k diagnostice *alosenzibilizace krevními přípravky* byla ve spolupráci s odd. imunohematologie a laboratoří průtokové cytometrie provedena pilotní studie srovnávající dostupné metody detekce a specifikace HLA aloprotilátek.



Počet výkonů za posledních pět let.

HLA serologie	2002	2003	2004	2005	2006
— Vyšetření antigenů HLA I. třídy	1.309	1.212	1.454	1.443	1.110
— z toho pacienti a jejich příbuzní	744	816	1079	1145	914
— z toho dárce krve/kostní dřeně a paneloví dárce	367	227	232	182	185
— Vyšetření antigenu HLA-B27	177	163	122	92	65
— Paternitní spory	21	6	21	24	11
— Lymfocytární cross-match	1.267	1.285	1.644	1.777	1.610
— z toho před TKD/HSCT	91	86	144	167	160
— z toho před podáním trombokonzentrátu	1.176	1.189	1.500	1.610	1.450



RNDr. Milada Loudová, CSc. se v rámci **výzkumného záměru ÚHKT CEZ 237360001** věnuje studiu polymorfismu *KIR* genů a jejich vlivu na úspěšnost HSCT.

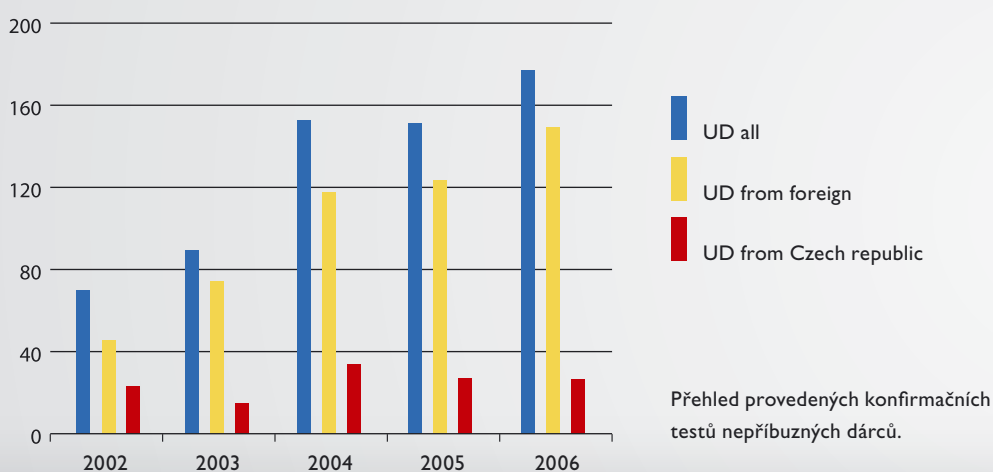
IGA grant NR/7984-3: Vliv inkompatibilit v DP genech na úspěch transplantací hematopoetických kmenových buněk – hl. řešitel Ing. Milena Vraná (doba řešení 2004–2006)

Z výsledků získaných v rámci tohoto grantu vyplývá, že rozšíření požadavku plné alelické shody o HLA-DPBI

lokus při vyhledávání vhodného nepřibuzného dárce HSC by dále snížilo naději na jeho nalezení a prodloužilo dobu hledání. Proto testování tohoto lokusu nebylo zahrnuto do vyšetření před HSCT.

V rámci grantu byla také zavedena metodika SBT, která je od roku 2005 rutinně využívána při hledání vhodných dárců HSCT.

Výsledky své práce prezentují pracovníci na národních i mezinárodních odborných akcích a v odborném tisku. ■



ODDĚLENÍ EXPERIMENTÁLNÍ VIROLOGIE

Vedoucí oddělení:

Zástupce vedoucího:

RNDr. Šárka Němečková, DrSc.

RNDr. Eva Hamšíková

Počet zaměstnanců:	38
Lékaři:	3
VŠ ostatní:	21
Laboranti:	9
SŠ ostatní:	1
Ostatní personál:	4



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

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

Součástí oddělení je *Národní referenční laboratoř pro papillomaviry*.

Laboratoř rekombinantních vakcín

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

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

Rekombinantní viry vakcinie

Analyzovali jsme úlohu faktorů virulence (inhibitor CC chemokinů–35k u viru PI3, 3 β –hydroxysteroid dehydrogenáza u viru MVA) při množení viru vakcinie, při vyvolání imunitní odpovědi a jejich účinek na protinádorový efekt vakcín. Nalezli jsme způsob jak zvýšit účinnost virové vakcíny při léčbě myši s nádory vyvolanými papillomavirem typu 16, vložením genů pro molekuly Flt3 ligand a rozpustný receptor TGF β . Zkonstruovali jsme virové vakcíny vyvolávající u části myši imunitu proti jedné oblasti proteinu BCR-ABL, který je specifický pro chronickou myeloidní leukemii. Při testování na myších se tyto vakcíny osvědčily zejména v kombinaci s jinými typy vakcín, jako jsou DNA vakcíny a CyaA.

CyaA vakcín

Spojením antigenního polypeptidu s molekulou proteinového nosiče CyaA lze připravit vakcínu, která účinně

stimuluje buňky prezentující antigeny. Tímto způsobem jsme zkonstruovali ve spolupráci s Laboratoří molekulární biologie bakteriálních patogenů MBÚ AV ČR vakcíny proti proteinům hojným v buňkách chronické myeloidní leukemie BCR-ABL a WT1. U vakcín proti BCR-ABL jsme našli schopnost částečně chránit myši před rozvojem leukemie. Imunogennost nově připravené vakcíny proti WT1 se v současnosti vyšetřuje.

Laboratoř molekulární onkologie

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

Vakcína proti CML

Pro CML je charakteristická tvorba fúzního genu BCR-ABL. Onkogenní vlastnosti jeho produktu významně přispívají ke vzniku a rozvoji onemocnění. Velkým přírůskem při léčbě CML se v posledních letech stal přípravek Glivec, který inhibuje kinázovou aktivitu fúzního proteinu BCR-ABL. U části pacientů však tato léčba selhává, neboť se selektují mutanty BCR-ABL, které jsou k účinkům Glivecu rezistentní. Jednou z možností léčby těchto pacientů je imunoterapie vakcínou namířenou proti proteinu BCR-ABL. Tato vakcína by se však mohla uplatnit i u pacientů léčených Glivecem úspěšně, neboť u nich v malé míře přežívají nádorové buňky, které mohou vést k opětovnému rozvoji onemocnění po přerušení podávání Glivecu.

U fúzního genu BCR-ABL se na spoji genů bcr a abl vytváří unikátní sekvence obsahující nové antigenní determinanty (epitopy), proti kterým může být namířena protinádorová imunitní odpověď. Také mutace způsobující rezistenci ke Glivecu mohou vést ke vzniku nových epitopů. Tuto domněnku jsme posílili počítačovou analýzou mutovaných sekvencí, která ukázala, že některé mutace by skutečně mohly vést k zesílení vazby mutovaného epitopu na molekuly hlavního histokompatibilního komplexu (MHC) I. třídy, a to jak u lidí, tak také u laboratorních myši. Pokusili jsme se proto z myších nádorových buněk nesoucích lidský gen BCR-ABL připravit buněčné linie rezistentní ke Glivecu, které nám měly sloužit k vývoji experimentálních

vakcín namířených proti mutantům způsobujícím rezistenci ke Glivecu. Podařilo se nám získat buněčné klony rostoucí v médiu s Glivecem, u kterých jsme prokázali přítomnost mutací zodpovědných za rezistenci ke Glivecu. Tyto mutace však podle počítačové analýzy nevedou ke vzniku nových epitopů, takže nejsou vhodným cílem pro vývoj vakcín.

Při přípravě DNA vakcíny proti jednotlivým epitopům BCR-ABL vyvíjíme expresní systém, které by zajistil vysokou produkci epitopů a jejich účinnou prezentaci molekulami MHC I. třídy. Pomocí dobře definovaného epitopu (amino-kyseliny 49–57) onkoproteinu E7 lidského papillomaviru typu 16 (HPV16) jsme porovnali účinnost imunizace epitopem připojeným za signální sekvenci (SS) adenovirového proteinu nebo na C–konec beta–glukuronidázy (GUS) *E. coli* a obalového proteinu (CP) viru A bramboru. Nejsilnější imunitní reakce byla indukována fúzí epitopu s GUS (obr. 1).

Novější poznatky svědčí o tom, že se u lidí vyvíjejí imunitní reakce i proti přirozeným (nemutovaným) epitopům BCR-ABL. Na základě počítačové analýzy jsme proto z proteinu BCR-ABL vybrali 4 epitopy, které jsme připojili ke GUS. DNA imunizace myši BALB/c ukázala, že je možné vyvolat protinádorovou odpověď i přirozenými epitopy BCR-ABL. Tento efekt byl však pouze slabý, tak naše další úsilí bude zaměřeno na jeho posílení.

DNA vakcíny proti HPV16

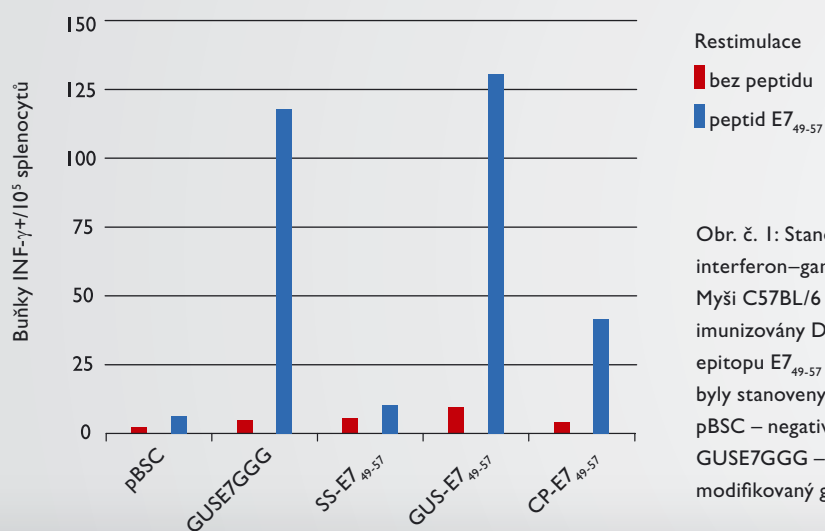
Lidský papillomavirus typu 16 (HPV16) je nejčastějším typem podílejícím se na vzniku karcinomu děložního hrdla. V předchozích letech se nám podařilo vyvinout účinnou DNA vakcínu proti onkoproteinu E7 HPV16 spojením mutovaného onkogenu E7 (E7GGG) s genem pro beta–glukuronidázu (GUS) *E. coli*. Její účinnost jsme se dále pokusili posílit přípravou delečních mutantů, u kterých jsme prokázali zvýšené množství antigenu E7 v transfek-

vaných buňkách. Dosáhli jsme tak sice podstatného zvýšení tvorby protilátek proti E7, avšak protinádorová imunita nebyla významně ovlivněna. Pokračovali jsme proto v modifikacích genu E7GGG.GUS, které by mohly zvýšit jeho imunogennost. Využili jsme k tomu syntetické geny E7GGG s kodóny optimalizovanými pro expresi v rostlinných (pE7GGG) a lidských buňkách (hE7GGG). Přestože produkce proteinu E7GGG z těchto genů byla v lidských buňkách 293T oproti původnímu genu E7GGG zvýšena (u genu pE7GGG 2x, u hE7GGG asi 5x; obr. 2), u fúzních genů pE7GGG.GUS a hE7GGG.GUS jsme zvýšení v porovnání s genem E7GGG.GUS nezaznamenali. Imunogennost genů se syntetickými sekvencemi E7GGG testujeme v současné době.

Ke genu GUS jsme v minulých letech připojili také onkogen E6 HPV16. Výsledný fúzní gen E6.GUS byl však, na rozdíl od E7GGG.GUS, málo imunogenní. Analýza exprese E6.GUS ukázala, že podobně jako u samotného genu E6, probíhá u E6.GUS dvojí alternativní sestřih, který podstatně snižuje tvorbu kompletního antigenu E6. Obdobný výsledek jsme získali i u nově sestrojeného konstruktů GUS.E6. Pokoušíme se proto zlepšit protinádorový účinek těchto fúzních genů zabráněním sestřihu genu E6. Mutagenézí *in vitro* se nám podařilo odstranit sekvenci řídící tento sestřih a zvýšit tak množství kompletního antigenu E6. Následné imunizační pokusy na myších by měly prokázat, zda tato modifikace zvýší také imunogennost příslušných genů.

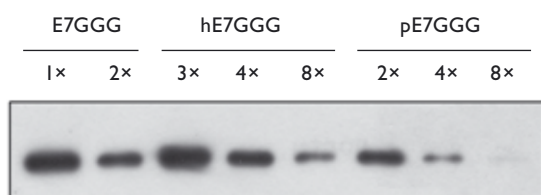
Produkce antigenů HPV16 v rostlinách

V rámci spolupráce s Ústavem molekulární biologie rostlin AV ČR v Českých Budějovicích se podílíme na projektu, jehož cílem je využít pro přípravu vakcíny proti HPV16 produkci papillomavirových antigenů v rostlinách. Připravili



Obr. č. 1: Stanovení lymfocytů T produkujících interferon–gama (IFN–γ) metodou ELISPOT.

Myši C57BL/6 byly pomocí genové pistole imunizovány DNA vakcínami namířenými proti epitopu E7₄₉₋₅₇ a specificky aktivované lymfocyty byly stanoveny u buněk izolovaných ze slezin. pBSC – negativní kontrola („prázdný“ plazmid), GUSE7GGG – pozitivní kontrola (obsahuje celý modifikovaný gen E7).



Obr. č. 2: Stanovení exprese syntetických genů E7GGS imunoblotingem. Lidské buňky 293T byly transfekovány příslušnými plasmidy a 2 dny po transfekci byly z buněk připraveny lyzáty. Proteiny byly elektroforeticky rozděleny a antigen E7 byl detekován specifickou monoklonální protilátkou. Na obrázku je vyznačeno ředění vzorků.

jsme různé formy fúzních genů E7GGS s GUS, které slouží k jaderné a chloroplastové transformaci rostlin. Po jaderné transformaci již byly získány transgenické rostliny (brambor, rajče, salát) stabilně produkující antigen E7. Po částečné purifikaci tohoto antigenu použijeme získaný materiál k imunizaci myši a budeme testovat vyvolané protinádorové imunitní reakce.

S Ústavem experimentální botaniky AV ČR v Praze spolupracujeme na produkci papillomavirových antigenů v rostlinách s využitím rostlinných virových vektorů. Podíleli jsme se na konstrukci fúzních genů, u kterých je k obalovému proteinu (CP) viru A bramboru připojen epitop (aminokyseliny 108–126) z kapsidového proteinu L2 HPV16 a celý gen E7GGS nebo jeho imunogenní část (aminokyseliny 44–60). Produkci příslušných fúzních proteinů jsme prokázali po transfekci lidských buněk 293T. DNA imunizace myši fúzními konstrukty pak ukázala aktivaci buněčné imunity proti E7, avšak nepodařilo se prokázat imunogennost epitopu L2.

Fúzními konstrukty byly transformovány také bakterie *E. coli*, u kterých byla elektronovou mikroskopií prokázána tvorba částic podobných virům (*virus-like particles*, VLP). Tyto VLP byly z bakterií izolovány a použity k imunizaci myši. Vyvolali jsme tak protilátkovou odpověď proti CP, ale účinnou protinádorovou imunitu namířenou proti onkoproteinu E7 jsme neindukovali. Testujeme proto různá adjuvans, která by mohla posílit protinádorový efekt VLP.

Laboratoř imunoterapie a genové terapie nádorů

Hlavním cílem laboratoře je imunoterapie chronické myeloidní leukemie (CML). Modelovým systémem jsou nádory vyvolané buňkami transformovanými hybridním genem BCR-ABL u myši.

Převážná část prací probíhá na myších Balb/c. V modelových pokusech používáme dvě myší linie transformované lidským hybridním genem BCR-ABL, označené jako B210 a I2B1. Obě linie vyvolávají nádory u syngenních zvířat, při čemž buňky I2B1 jsou více než 100x onkogennější než

buňky B210 po intravenózním podání a krom toho po subkutánní aplikaci vyvolávají tvorbu solidních nádorů.

Příprava buněk využitelných jako vakcíny

Od buněk B210 jsme izolovali linii deficientní v buněčné thymidin kináze (TK⁻), kterou jsme transfekovali plasmidy s genem pro TK viru herpes simplex a získali buňky, které tuto TK produkují (HSV TK⁺). Kromě toho jsme připravili buněčné linie, které kromě HSV TK produkují některý z následujících cytokinů: IL2, IL12 či GM-CSF. Zatímco buňky HSV TK⁺ si podržely onkogenní vlastnosti, buňky produkující navíc některý z uvedených cytokinů byly neonkogenní. Od buněk I2B1 se také podařilo obdobným způsobem izolovat TK⁻ linii; ta si podržela vysokou onkogenost rodičovských buněk. Pokusy o izolaci linií, které by produkovaly HSV TK a výše uvedené cytokiny však zatím selhaly.

Pro izolaci genově modifikovaných buněk proto využíváme jinou strategii. Postupně konstruueme plasmidy, které kromě transgenů našeho zájmu nesou gen pro resistenci k antibiotiku blastidinu. Produkt tohoto genu by měl umožnit v přítomnosti antibiotika selekci genově modifikovaných buněk. Prozatím jsme konstruovali bicistronické plasmidy, které kromě genu pro blastidinovou resistenci nesou gen pro GM-CSF nebo gen pro endostatin. První linie, kterou se nám podařilo tímto způsobem odvodit, produkuje vysoké množství GM-CSF.

Terapeutické vlastnosti modifikovaných buněk *in vivo*

Terapeutickou schopnost linií odvozených od buněk B210 jsme testovali na myších. Subkutánní nádory, vyvolané buňkami I2B1, byly po terapii menší a objevily se později, než u kontrolních zvířat. Část myši zůstala zcela bez nádorů. Jako nejvýhodnější se ukázala kombinace s aplikací cyklofosfamidů. Systém je třeba dále prověřovat s cílem nalézt optimální podmínky pro imunoterapii buněčnými vakcínami.

Vzhledem k tomu, že v budoucnu plánujeme využít ve velkém rozsahu kombinace imuno- a chemoterapie, zahájili jsme soustavné pokusy s cílem nalézt chemoterapii vhodnou pro daný systém. Zaměřili jsme se hlavně na cyklofosfamid, Glivec, interferon alfa (INF- α) a, pro nádory exprimující HSV TK, ganciclovir.

DNA vakcíny založené na BCR-ABL

V opakovaných pokusech jsme prokázali schopnost DNA BCR-ABL vakcíny (plazmid, který nese celý hybridní gen) navodit imunitu proti buňkám B210 i I2B1. Pokusy, jejichž cílem bylo navodit protekci k čelení pomocí plazmidů, které obsahují informaci jen pro fúzní zónu hybridního genu (o délce 25 aa), doposud nepřinesly přesvědčivé výsledky. Konstruovali jsme proto řadu plazmidů, které obsahují vzájemně se překrývající fragmenty hybridního genu, s cílem identifikovat sekvence zodpovědné za imunogen-

nost celého genu. V prvním pokusu jsme použili celkem 7 fragmentů, pokrývajících celý hybridní gen s výjimkou dvou úseků. Žádná z těchto vakcín nevyvolala statisticky významný ochranný účinek, ale jejich směs imunizovala téměř stejně silně jako vakcína obsahující celý gen. To svědčí proto, že protein BCR-ABL obsahuje několik epitopů, jejichž přítomnost je nutná pro vyvolání účinné imunity. Nedávno jsme konstruovali plazmidy obsahující chybějící fragmenty hybridního genu. Jejich imunogennost bude prověřena v nejbližší době.

Sledování pacientů s CML

Pokračovali jsme v sledování imunologického profilu pacientů s CML. Podařilo se sice do studie zařadit dva nové pacienty, ale nedaří se získávat plynule další vzorky od již sledovaných pacientů. Více než jeden vzorek materiálu byl získán pouze od poloviny pacientů, od dalších desíti pacientů byl odebrán pouze jeden další vzorek. Pacienti byli na klinickém oddělení ústavu léčení buď či INF- α či preparátem Glivec. Pro malý počet pacientů a nehomogenost skupiny je nutné dosavadní poznatky hodnotit s velkou opatrností. Nicméně dosavadní výsledky naznačují, že terapie hydroxyureou neovlivnila výrazně zkoumané parametry humorální ani buněčné imunity, zatímco u pacientů léčených INF- α došlo k zvýšení hladiny celkového IgE, snížení množství lymfocytů CD8+ a CD19+ a ve stimulovaných buňkách CD3+ k zvýšení produkce cytokinů IL2, a IL4. Pacienti léčení Glivcem vykázali snížení hladin IgG3, IgA a IgM, pokles lymfocytů CD8+ a ve stimulovaných buňkách CD3+ zvýšení produkce intracelulárních cytokinů IL2 a INF- α , ale pokles IL4. U těchto pacientů byly také nejčastěji prokázány autoprotilátky.

Laboratoř molekulární epidemiologie virů

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

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

omavirů pro klinickou praxi. Výběr vhodné metody je základem podmínkou eventuální implementace HPV testace do rutinního screeningu pacientek.

Zavádíme nové metody typizace širokého spektra HPV typů a detekce neutralizačních protilátek. Tyto metody chceme využít pro sledování účinnosti vakcín proti papilomavirům, z nichž jedna je již v České republice aplikována dívkám a mladým ženám ve věku 9–26 let a druhá bude pravděpodobně uvedena na trh v polovině roku 2007.

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

HPV a riziko vzniku karcinomu orální dutiny a orofaryngu

Ve spolupráci s Klinikou ORL a chirurgie hlavy a krku I. LF UK a FN Motol a s College of Public Health, Department of Epidemiology, University of Iowa, USA, provádíme dlouhodobou studii vztahu mezi papilomaviry a vznikem nádorů orální dutiny a orofaryngu. První výsledky naší studie publikované v roce 2004 a 2005 ukazují, že pacienti s HPV DNA pozitivními nádory bývají spíše mladší, nekuřáci a abstinenti. Oproti tomu pacienti s HPV DNA negativními nádory se chovají značně rizikověji ve smyslu kouření a spotřeby alkoholu. Zdá se tedy, že nádory hlavy a krku jsou vyvolány různými mechanismy a nádory vyvolané infekcí vysoce rizikovými typy (HR) HPV, které byly s jistotou usvědčeny jako nutná podmínka rozvoje karcinomu děložního hrdla, tvoří etiologicky samostatnou skupinu. Výsledky zveřejněné v letošním roce ukazují, že pacienti s HPV pozitivními nádory mají výrazně vyšší pravděpodobnost přežití po léčbě. Další z faktorů, které jsme identifikovali jako rizikové z hlediska přežívání pacientů, je mužské pohlaví, klasifikace nádoru a přítomnost ruptury lymfatických uzlin. Dlouhodobé sledování pacientů též ukázalo, že po léčbě dochází k vymizení HR HPV virů ve výplachu z dutiny ústní a také poklesu HPV16 E6/E7-specifických protilátek. Další sledování by mělo ukázat, zda tyto markery by mohly být markery rekurence onemocnění. Další výzkum zaměřujeme na rozšíření studovaného souboru, sledování prognózy pacientů s HPV DNA pozitivními a negativními nádory, eventuálně sledováním odpovědi těchto pacientů na léčbu.

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

Cílem projektu je provést předvakuční studii zaměřenou na typově specifickou prevalenci HPV a HPV-specifických protilátek. Tato studie je nezbytným předpokladem pro preventivní vakcinaci proti lidským papilomavirům, která by měla zabránit HPV infekci typy, obsaženými ve vakcíně a následně vzniku většiny lidských nádorových onemocnění, s takovou infekcí spojených. Jedná se pře-

devším o karcinom děložního hrdla, na který každoročně umírá v ČR téměř 500 žen a dalších anogenitálních nádorových onemocnění a některých nádorů orofaryngu a dutiny ústní.

Naše předběžné výsledky ukazují, že HPV vyvolává řadu onemocnění, přičemž nejčastěji se vyskytujícím typem v prekancerózách a všech typech vyšetřovaných karcinomů je HPV16. Zatímco jeho prevalence ve skvamózních karcinomech hrdla děložního (SKDH) v české populaci je 62.9%, v karcinomech análních, vulvárních a hlavy a krku je téměř výhradním typem s prevalencí téměř 90%. Ve SKDH jsme našli dále ve 14.3% HPV18, v 5.7% HPV45 a ve 4.3% HPV33. Oproti tomu v nádorech jiné anatomické lokalizace byl nalezen pouze typ HPV33 (7.9%) a HPV45 (1.1%). V prekancerózách a kondylomatech anogenitálního traktu bylo spektrum typů HPV širší. Po nejčastěji zastoupeném HPV6 (40.7%) to byl typ HPV16 (31.4%), HPV11 (11.9%), HPV33 (8.5%), HPV45 (2.5%) a HPV18 (1.7%). Vakcína Silgard firmy Merck&Co., která se v prosinci 2006 dostala na náš trh, obsahuje 4 typy HPV (HPV16, 18, 6, 11). Z našich výsledků je zřejmé, že vakcína Silgard by v české populaci poskytla prevenci pro většinu HPV asociovaných onemocnění, asi 75% SKDH, 90% karcinomů jiné anatomické lokalizace, které jsou vyvolány infekcí HR HPV, 91% kondylomat vulvy a anální oblasti a 84% vulvárních intraepiteliálních neoplázií.

Detekce specifické protilátkové odpovědi v lidských sérech

Provádíme detekci protilátek proti kapsidám (virus-like particles, VLP), odvozeným od vysoce rizikových typů (16, 18, 31, 33) a nízkorizikových typů (6, 11) HPV, které připravujeme v rekombinantním bakulovirovém systému na hmyzích buňkách a dále proti onkoproteinům HPV16 E6 a E7, připraveným v bakteriálním expresním systému v souborech sér pacientů s prekancerózními lézemi a nádory, asociovanými s HPV infekcí. Ve studiích, které sledují pacienty po odstranění lézí, se zajímáme o případné změny v hladině protilátek, a vztah takových změn ke klinickému stavu pacientů. Prevalenci stejných protilátek stanovujeme ve zdravých osobách, abychom získali přehled o promoženosti naší populace a podílu séropozitivních osob v různých věkových skupinách.

Abychom ušetřili vzácný klinický materiál, pracujeme na zavedení multiplexového testu na mikročasticích, který by nám umožnil vyšetřit přítomnost protilátek proti různým typům VLP v jednom testu. Kromě toho zavádíme neutralizační test na permissivních buňkách, který využívá schopnosti specifických neutralizačních protilátek zabránit vstupu pseudovirionů, tvořených hlavním a minoritním obalovým proteinem HPV, nesoucím gen pro sekretorickou alkalickou fosfatázu. V nepřítomnosti protilátek pseudoviriony vstupují do buněk, které poté nasyntetizovanou

fosfatázu sekretují do média, kde ji lze detekovat pomocí luminiscenčního nebo kolorimetrického stanovení.

Detekce virově-specifických antigenů v transgenních rostlinách

Ve spolupráci s Ústavem molekulární biologie rostlin AV ČR provádíme detekci proteinů odvozených od HPV16 (fúzní protein obsahující onkoprotein E7GGG a bakteriální enzym glukuronidázu) v rostlinných protoplastech a listech transgenních rostlin (rajčata, brambory) z těchto protoplastů odvozených. V letošním roce jsme testovali expresi genu E7GGG.GUS v protoplastech a transgenních rostlinách v závislosti na délce vloženého E7 fragmentu. Bramborové protoplasty a posléze salát a rajčata byly transfekovány třemi transgeny: E7GGG41.GUS, E7GGG60.GUS a E7GGG75.GUS. Expres E7 proteinu byla nepřímo úměrná délce E7 fragmentu: nejvyšší produkci (jak u protoplastů tak i u rostlin) jsme detekovali po vnesení genu s nejkratším fragmentem E7 (41aa). Připojení StrepTag sekvence, která kóduje 8 aminokyselin a usnadňuje purifikaci rekombinantního proteinu, na 3'konci vloženého genu, u protoplastů produkci proteinu v buňkách nezvýšilo.

Dále jsme srovnávali produkci E7 proteinu po transfekci protoplastů plazmidy s vloženými E7GGG, E7GGG.GUS a syntetickými vektory s kodóny optimalizovanými pro expresi v lidských (hE7GGG.GUS) a rostlinných buňkách (pE7GGG.GUS) a pE7GGG.Nco.GUS. Nejvyšší expres byla prokázána v protoplastech transfekovaných syntetickým vektorem pE7GGG.Nco.GUS. Množství proteinu bylo mnohonásobně vyšší než u ostatních konstruktů, u kterých byla kromě genu E7GGG, kde jsme expresi E7 nezjistili, produkce srovnatelná.

Detekce protilátek proti TT viru v populaci České republiky

Torque teno virus (TTV) je velmi variabilní, genotypy TTV jsou v současné době rozděleny na základě sekvence kapsidového proteinu do pěti hlavních fylogenetických skupin označených I–5. Pomocí dvou PCR systémů, používaných pro genotypizaci, byly identifikovány genotypy u vzorků sér dárců krve a párových vzorků sér a cervikálních stěrů žen s cervikálními lézemi a zdravých žen. Nejvíce zastoupen byl genotyp I, následoval genotyp 3, 5 a 2, genotyp 4 nebyl nalezen. Zástupce skupiny I, prototyp TTV TA 287, byl použit pro návrh primerů pro amplifikaci kapsidového genu. Celý kapsidový gen byl namnožen, a naklonován do vektoru pCR®4-TOPO TOPO TA klonovacím kitem a sekvenován T3, T7 a M13 forw, M13 rev odvozené od vektoru a NG61 a NG63 odvozené od středu ORF1 genu. Dva získané klony patří ke genotypu GIa a dva ke genotypu G3, který je druhým nejvíce zastoupeným genotypem. Přes vnesená EcoRI místa byly klony překlony do vektoru pBSK a místa BamHI a NotI do vektoru pVL1392. ■

REFERENČNÍ LABORATOŘE

NÁRODNÍ REFERENČNÍ LABORATOŘ PRO PORUCHY HEMOSTÁZY A REFERENČNÍ PRACOVISTĚ PRO NĚKTERÉ DNA METODIKY

Vedoucí laboratoře:

RNDr. Ingrid Hrachovinová



Byla prováděna supervize nad pořádáním externí kontroly kvality práce v koagulačních metodikách v České republice organizovanou SEKK (www.sekk.cz) včetně připomínek k výsledkům jednotlivých cyklů. EQA byla rozšířena o stanovení D-dimérů. Vzhledem neustálým problémům se stanovením D-dimérů, které vyplývaly z výsledků EQA, zorganizovala NRL ve spolupráci se SEKK seminář o stanovení D-dimérů, který se setkal s velkým ohlasem. Výsledkem semináře byl též návrh spojit se při EQA D-dimerů s mezinárodní EQA – Holandskou ECAT a tím zvětšit množství uživatelů v jednotlivých skupinách D-dimerů. Zasluhou naší NRL byla spolupráce navázána a od roku 2007 EQA D-dimerů probíhá společně s ECAT. NRL též zorganizovala

pilotní studii EQA u specializovaných metodik (FVIII, FIX, FXI, PS, APCR atd.), na kterou naváže samostatný cyklus EQA specializovaných koagulačních metodik posílaných 2x ročně.

Pro Národní referenční laboratoř DNA metodik (vedoucí Prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.) jsme organizovali a připravovali vzorky pro každoroční kontrolu kvality práce v DNA metodikách pro stanovení FV Leiden, protrombinové mutace, MTHFR 677T.

Referenční laboratoř testovala kvalitu koagulačních reagentů, které se zavádějí na český trh. Byla jednou z 20 světových laboratoří, které v roce 2006 testovaly mezinárodní standardy pro vyšetření trombofilních markerů. ■

REFERENČNÍ LABORATOŘ PRO IMUNOHEMATOLOGII

Vedoucí laboratoře:

MUDr. Martin Písačka



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

ností opatřit vhodnou krevní konservu a spolupracuje s International Blood Group Reference Laboratory v Bristolu a řadou dalších světových imunohematologických pracovišť při ověřování neobvyklých nálezů. V laboratoři jsou ověřovány nově zaváděné reagenty a systémy na stanovení krevních znaků a protilátek. Provádí se příprava vzorků a dozor nad systémem externí kontroly kvality imunohematologických vyšetření v České republice (se zahraniční účastí – SR, Rusko – SEKK cykly Imunohematologie základní a Imunohematologie speciální). Dále jsou v laboratoři vyšetřovány trombocytární, granulocytární a HLA protilátky a následně identifikovány specifické trombocytární protilátky a detekovány trombocytární antigeny. ■

AKREDITOVANÁ NÁRODNÍ REFERENČNÍ LABORATOŘ PRO DNA DIAGNOSTIKU

Vedoucí laboratoře:

Zástupce vedoucí laboratoře:

Manažerka jakosti:

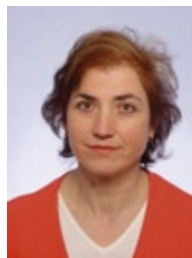
Metroložka:

RNDr. Marie Dobrovolná

Prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.

Ing. Milena Vraná

Ing. Eva Otáhalová



Akreditovaná vyšetření:

- Stanovení genotypu hlavního histokompatibilního systému člověka – HLA (technická vedoucí: RNDr. Marie Dobrovolná) – prováděno na odd. 306- HLA analýza
- Diagnostické vyšetření fúzního genu BCR-ABL (technická vedoucí: Ing. Eva Otáhalová) prováděná na odd. 303 – molekulární genetika
- Kvantitativní monitorování transkriptu BCR-ABL (technická vedoucí: RNDr. Jana Moravcová, CSc.) – prováděná na odd. 303 – molekulární genetika
- Vyšetření buněčného chimérismu (technická vedoucí RNDr. Zuzana Siegllová, PhD.) – prováděná na odd. 303 – molekulární genetika
- Vyšetření klonality pomocí X-vázaného polymorfismu (technická vedoucí Mgr. Monika Belíčková) – prováděná na odd. 303 – molekulární genetika
- Identifikace osob v paternitních sporech (technická vedoucí RNDr. Zuzana Siegllová, PhD.) – prováděná na odd. 303 – molekulární genetika

Národní referenční laboratoř pro DNA diagnostiku získala od Českého institutu pro akreditaci, o.p.s.(národního akreditačního orgánu) osvědčení o akreditaci pro „analýzu lidského genomu z hlediska jeho informačního obsahu a funkce“ v roce 2002 podle normy ČSN EN ISO/IEC 17025 „Všeobecné požadavky na způsobilost zkušebních a kalibračních laboratoří“ a v roce 2004 i podle ČSN EN ISO 15189 „Zdravotnické laboratoře – Zvláštní požadavky na jakost a způsobilost“. V roce 2006 probíhaly změny v zavedeném systému tak, aby vyhovoval revidované ČSN EN ISO/IEC 17025:2005.

Národní referenční laboratoř pro DNA diagnostiku v roce 2006 ve spolupráci s Českým institutem pro akreditaci, o.p.s. zahájila jednání o možnosti paralelního posuzování systému kvality národním akreditačním orgánem a mezinárodní European Federation For Immunogenetics společným týmem posuzovatelů pro SOP 05: Stanovení genotypu hlavního histokompatibilního systému člověka – HLA.

Díky každodennímu úsilí všech pracovníků akreditované Národní referenční laboratoře pro DNA diagnostiku je možno pozorovat výhody zavedeného systému managementu, který umožňuje vysokou míru kontrolovatelnosti provozu laboratoře. Na základě průběžného přezkoumávání zavedeného systému managementu kvality a v souladu s doporučeními pravidelných dozorových návštěv akreditačního orgánu je průběžně modernizováno a posilováno technické vybavení laboratoře. Průběžně je sledována i kvalita prováděných zkoušek a celého systému. Pomocí externích a interních kontrol kvality je pravidelně ověřována správnost a přesnost vydávaných výsledků. Stanovení metrologické návaznosti používaných zařízení pomocí soustavy kalibrací pomáhá udržovat jejich přesnost.

Management laboratoře je v kontaktu s vedením ústavu a dle institucionálních potřeb předává své zkušenosti svým spolupracovníkům z dosud neakreditovaných laboratoří (v roce 2006 proběhl seminář pro provádění interních auditů).

NRL udržuje databázi laboratoří provádějících molekulárně genetická vyšetření a informace o tuzemských laboratořích předává do celoevropského registru Orphanet a celosvětového GeneTests. ■



NÁRODNÍ REFERENČNÍ LABORATOŘ PRO PAPILLOMAVIRY

Vedoucí laboratoře:

RNDr. Ruth Tachezy, PhD.

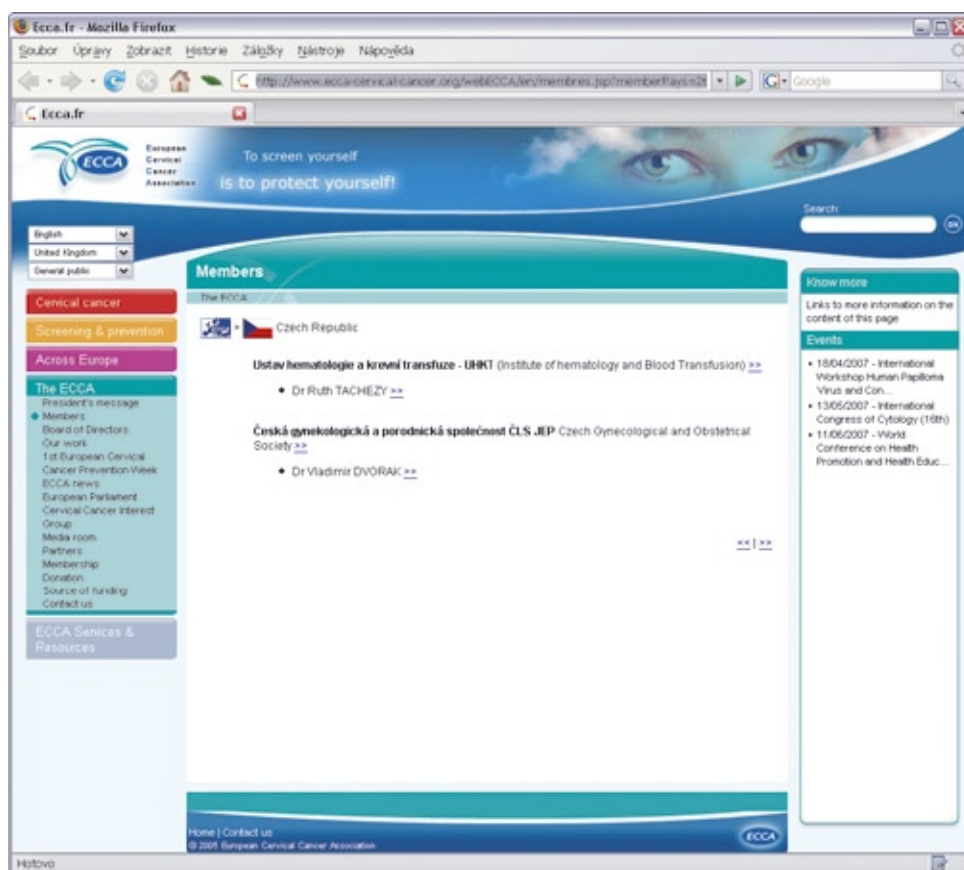


NRL pro papillomaviry (PV) provádí klinickou diagnostiku anogenitálních HPV infekcí standardní detekcí HPV DNA v klinických vzorcích metodou Hybrid Capture II firmy DIGENE (Dy nex), metodou Amplicor (PCR) firmy ROCHE a metodou INNOLipa (PCR) firmy INNOGENETICS. Kromě toho provádí i vyšetření různých typů materiálů pomocí jiných PCR metod doplněných typizací prováděnou reverzní hybridizací, či sekvenací. Detekci HPV v histologických materiálech provádíme in situ hybridizací (průběhy značené digoxigeninem, DAKO). Detekce PV provádíme v širokém spektru klinických materiálů. Vyšetřujeme materiály na přítomnost kožních typů

papillomavirů a zvířecích papillomavirů metodou, která umožňuje detekovat i vzdáleně příbuzné izoláty PV.

Laboratoř též zavádí a testuje metody sérologické diagnostiky HPV-specifických protilátek. Tyto metody využívá pro výzkumné účely. Zatím je nelze využít pro účely diagnostické.

NRL testuje komerční soupravy pro stanovení HPV infekcí, připravuje vzorky pro externí hodnocení kvality terénních laboratoří a poskytuje konzultační a školicí služby. V roce 2006 laboratoř vypracovala 2 expertizní zprávy a připravila vzorky EHK pro 27 laboratoří. Jednou do roka pořádá konzultační dny pro pracovníky terénních labo-



Webové stránky ECCA ukazující členské instituce z České republiky.

ratoři. V roce 2006 bylo předneseno na této konferenci 10 přednášek a zúčastnilo se 150 lidí. Pracovníci laboratoře přednášejí na Katedře mikrobiologie, Katedře gynekologie IPVZ a Katedře dermatovenerologie IPVZ. NRL pro PV je od roku 2004 úspěšně zapojena do mezinárodního Externího hodnocení kvality a v roce 2005 také úspěšně absolvovala. V roce 2006 byly www stránky NRL pro PV www.papillomavirus.cz přeloženy do angličtiny. Pracovníci NRL v roce 2006 přeložili první vzdělávací materiály vytvořené mezinárodní organizací, European Cervical Cancer Association (<http://www.ecca-cervical-cancer.org/contents/Home/index.asp>), jejíž je ÚHKT reprezentovaný NRL pro PV od roku 2005 členem. Tyto materiály byly dále ve stejném roce modifikovány a jsou vystaveny na webových stránkách laboratoře a webových stránkách ECCA.

Ve spolupráci s firmou Dynex, která podpořila projekt grantem JPD3, Z.04.3.07/4.2.01.1/0008, byl proveden dotazníkový průzkum, který ověřil kvalitu a srozumitelnost těchto materiálů.

Příklad výsledků dotazníkového průzkumu ověřující kvalitu a srozumitelnost informačních materiálů pro laickou veřejnost.

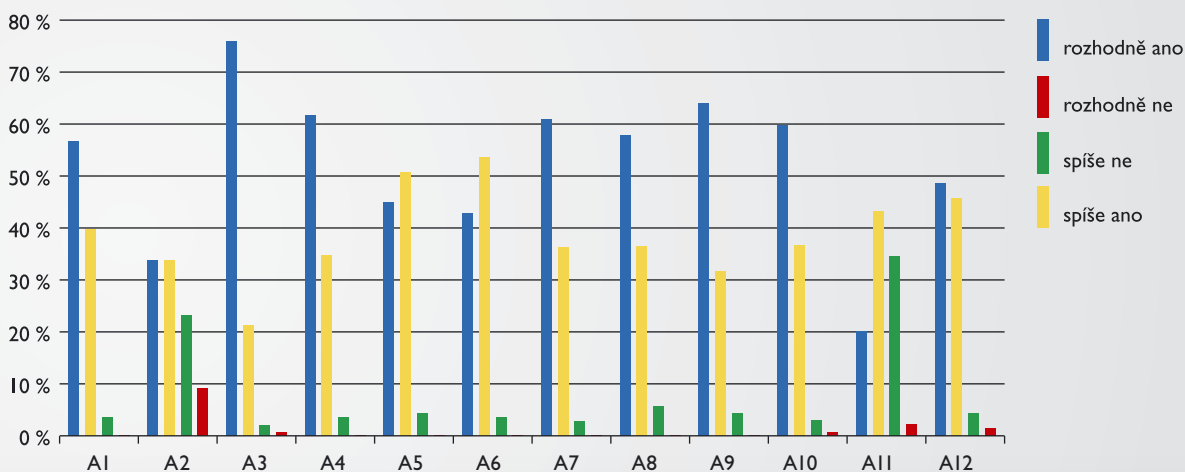
Legenda:

- A1 Líbí se Vám vzhled letáku?
- A2 Znála jste problematiku zpracovanou v letáku již dříve?
- A3 Bylo Vám z letáku jasné, komu je leták určen?
- A4 Bylo Vám po přečtení letáku jasné, kdo jej vydal a proč?
- A5 Obsahuje leták všechny informace, které byste očekávala?
- A6 Pomohl Vám leták objasnit všechny informace, které Vás znepokojovaly nebo které jste potřebovala upřesnit?
- A7 Byly všechny podstatné body zřejmé?

- A8 Byly všechny medicínské výrazy vysvětleny srozumitelně?
- A9 Byl popis metod odběru materiálu, jeho zpracování a léčebných výkonů vysvětlen dostatečně srozumitelně?
- A10 Pomohl Vám leták porozumět výsledkům vyšetření a jejich významu či porozumět samotnému onemocnění?
- A11 Přiměl Vás leták k tomu, že se chystáte o zmiňované problematice zahájit debatu v rodině či v okruhu svých přátel?
- A12 Přinesl Vám leták informace, které Vám podle Vašeho názoru v budoucnu pomohou v rozhovoru s lékařem?

Zástupci laboratoře byli v roce 2006 členy Komise pro vakcinaci proti papillomavírům vytvořenou pod Českou lékařskou společností JEP. Tato komise koncem roku zaslala své „usnesení“ náměstkovi pro ochranu a podporu veřejného zdraví MZ ČR. V prosinci NRL též vytvořila doporučení pro používání vakcíny Silgard firmy Merck&Co. a poslala je jednak náměstkovi pro ochranu a podporu veřejného zdraví MZ ČR a zároveň je vystavila na webových stránkách laboratoře. Pracovníci laboratoře jsou nadále členy Komise pro prevenci karcinomu cervixu organizovanou firmou GSK a MSD.

V roce 2006 se pracovníci laboratoře účastnili aktivně vzdělávacích kampaní laické i odborné veřejnosti zaměřené na prevenci karcinomu hrdla děložního. ■



Příklad výsledků dotazníkového průzkumu ověřující kvalitu a srozumitelnost informačních materiálů pro laickou veřejnost.

EKONOMICKÝ ÚSEK

Vedoucí úseku:
Zástupce vedoucího:

Ing. Pavla Pintrová
Luba Brychová

Počet zaměstnanců:	16
VŠ celkem:	1
SŠ celkem:	14
Ostatní:	1



Posláním ekonomického úseku je odborná pomoc vedení a pracovníkům ústavu v ekonomických, obchodních a personálně-právních činnostech a vztazích. V roce 2006 byl spuštěn provoz moderního ekonomického systému HELIOS GREEN (dále EIS) a v souvislosti s tím došlo i k reorganizaci úseku podle jednotlivých modulů systému. S výjimkou personálního a mzdového modulu jsou nyní všechny ekonomické informace integrovány v jediné společné databázi.

Výsledné členění ekonomického úseku od 1. 1. 2006

Obchodní oddělení – vedoucí Luba Brychová

Oddělení zajišťuje objednávky materiálů a služeb včetně kontroly, zda byly objednávky splněny řádně a včas. K tomu využívá modul SKLAD a funkce EIS „generování příjmy z objednávek“.

V roce 2006 byly založeny elektronické kmenové karty všech materiálů zajišťovaných obchodním oddělením a tak byl učiněn důležitý první krok k možnosti zavedení elektronických žádavek v ÚHKT. Pod obchodní oddělení byl znovu

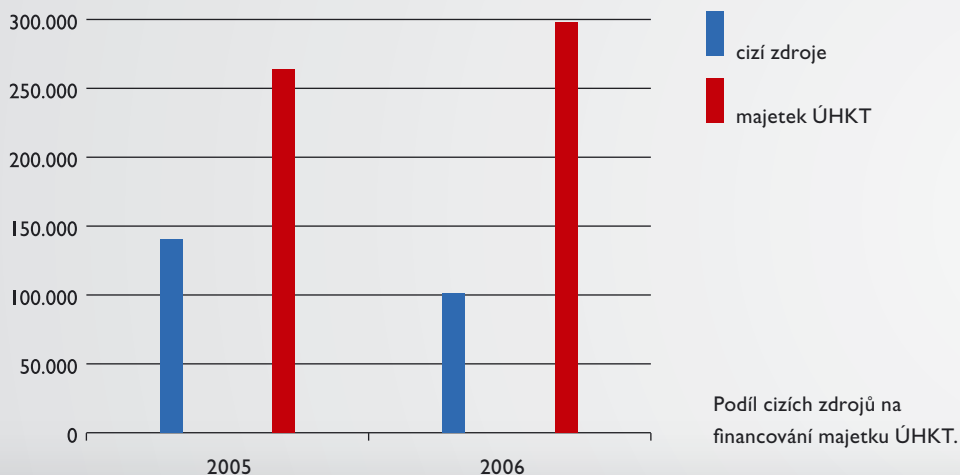
organizačně začleněn sklad všeobecného materiálu, který využívá stejný modul EIS.

Oddělení účtáren – vedoucí Michaela Straková

Oddělení zajišťuje veškeré činnosti finančního účetnictví. K tomu využívá modul ÚČETNICTVÍ. Pod oddělení účtáren byla z toho důvodu organizačně začleněna pokladna, která je od roku 2006 rovněž vedena elektronicky. Bankovní výpisy se nově importují přímo do EIS, kde dochází k jejich zaúčtování. Od poloviny roku 2006 je součástí EIS také modul SMLOUVY a ZAKÁZKY, kde se sleduje čerpání rozpočtů grantů a klinických studií a hospodaření se sponzorskými dary.

Oddělení personální – vedoucí Pavlína Melicharová

Oddělení bylo rozšířeno o mzdovou účtárnu, se kterou společně využívá personální a mzdový modul VEMA. Personální modul byl nově pořízen v polovině roku 2006. Po jeho naplnění daty bude možné elektronicky sledovat všechny důležité lhůty, týkající se kvalifikačních a zdravotních předpokladů zdravotnických pracovníků pro výkon jejich povolání. Bylo vytvořeno datové rozhraní pro přenos účetních informací o platech do EIS. Tyto informace se dříve zadávaly ručně.



ROZVAHA	k 1. 1. 2006	k 31. 12. 2006	ZMĚNA
stálá aktiva	209.924	234.393	24.469
v tom: budovy a pozemky	133.221	168.321	35.100
přístroje	44.439	46.495	2.056
pracovní stroje	7.341	7.660	319
výpočetní technika	3.280	2.782	-498
zásoby	27.610	35.231	7.621
v tom: krevní výrobky	3.098	3.588	490
krevní deriváty	7.559	15.456	7.897
léky	7.915	10.580	2.665
zdravotnický materiál	8.377	4.700	-3.677
kancelářské potřeby	200	165	-35
peníze	50.479	72.529	22.050
v tom: FKSP	1.090	1.366	276
pohledávky	116.429	57.029	-59.400
odběratelé	103.597	70.851	-32.746
z toho: malé zdravotní pojišťovny	27.374	13.759	-13.615
VZP	72.436	53.779	-18.657
ostatní odběratelé	3.787	3.307	-480
vyúčtování zdravotní péče	37.117	3.998	-33.119
dohadné účty pasivní	-25.653	-18.964	6.689
jiné pohledávky	875	875	0
poskytnuté zálohy	497	234	-263
AKTIVA CELKEM	404.443	399.182	-5.261
závazky	-140.244	-101.052	39.192
v tom: k dodavatelům	-119.293	-84.579	34.714
k zaměstnancům	-8.362	-7.525	837
k pojišťovnám	-4.826	-4.409	417
k státnímu rozpočtu	-4.915	-3.195	1.720
ostatní	-269	-1.342	-1.073
přijaté zálohy	-2.585	0	2.585
fondy	-291.877	-336.715	-44.838
v tom: investičního majetku	-209.924	-234.369	-24.445
oběžných aktiv	-31.532	-50.147	-18.615
reprodukce IM	-43.379	-44.536	-1.157
rezervní	-5.452	-5.979	-527
sociální	-1.529	-1.685	-156
odměn	-61	0	61
ztráta	27.679	38.585	10.906
neuhrazená ztráta minulých let	27.679	27.679	0
hospodářský výsledek po zdanění	0	10.906	10.906
PASIVA CELKEM	-404.443	-399.182	5.261

Tabulka I: Rozvaha – účetní výkazy ÚHKT za rok 2005 a 2006 jsou zveřejněny na internetových stránkách ústavu.

Do přímé řídicí působnosti ekonomického náměstka ještě spadá:

- Agenda vyúčtování zdravotní péče příslušným zdravotním pojišťovnám, která využívá modul POJIŠŤOVNA klinického informačního systému. V roce 2007 bude nutné oba specifické informační systémy ÚHKT propojit datovým rozhraním.
- Agenda majetková, kde se v modulu MAJETEK vedou záznamy o zařazování a vyřazování dlouhodobého majetku v účetní evidenci. Tato agenda byla organizačně začleněna do ekonomického úseku v roce 2006 a došlo tak k oddělení odpovědnosti za účetní a technickou evidenci majetku. Posledně jmenovaná využívá integrovaný modul EIS ÚDRŽBA a zajišťuje ji biomedicínský technik klinického úseku. Oba moduly sdílejí společnou databázi majetku a příslušné dokumenty. V roce 2007 dojde k přechodu na plně elektronickou inventarizaci majetku pomocí čárových kódů.

Výsledky hospodaření ústavu

O zlepšeném hospodaření nejmýlněji vypovídá graf podílu cizích zdrojů na financování majetku ÚHKT. Ačkoliv se objem majetku nijak významně nezměnil, cizí zdroje se podílejí na jeho financování již jen z 25 %. Hlavní příčinou této příznivé změny je především úprava výše záloh na 2. pololetí, které bylo v prvních měsících roku 2006 dosaženo intenzivním jednáním se zdravotními pojišťovnami nad vyúčtováním 2. pololetí roku 2005. Významně se na snížení zadluženosti podílela i účelová dotace poskytnutá zřizovatelem.

Celkový objem majetku se v zásadě nijak nezměnil, změnila se však jeho vnitřní struktura. A sice (v souladu s dlouhodobými záměry vedení ústavu) ve prospěch stálých složek majetku. V roce 2006 byla dokončena první velká investiční akce ÚHKT v rámci programového financování rozvoje ostatních medicínských oborů Ministerstvem zdra-

voťnictví. ÚHKT se podílel na této akci vlastními zdroji ve výši 16,7 milionu Kč, ze státního rozpočtu byla poskytnuta částka 28,8 milionu Kč. Hodnota budov v pořizovacích cenách se za rok 2006 zvýšila o 33 %. V průběhu roku pak pokračovaly přípravné práce na zahájení navazující investiční akce programového financování.

Hodnota zdravotnické a laboratorní techniky v pořizovacích cenách vrostla v roce 2006 o 10 %, hodnota inventáře o 20 %. O radikálním zlepšení prostředí pro poskytování zdravotní péče svědčí také fotografie v jiných částech této zprávy. Celkově bylo proinvestováno 54,7 milionů Kč, 9,5 milionu Kč bylo vynaloženo z nákladů na nově pořízený majetek v cenách do 40 tisíc Kč. Další 11,3 milionů Kč bylo vynaloženo na udržování staršího majetku v provozuschopném stavu.

V roce 2006 byl na klinickém úseku dobudován pohotovostní sklad krevních derivátů, odpovídající parametrum požadovaným Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Krevní deriváty uskladněné na klinickém úseku jsou nově evidovány v samostatné skladové evidenci v rámci EIS.

V souvislosti s tím došlo k nárůstu zásob o 7,6 milionu Kč a bude nutné rozlišit tento evidenční nárůst zásob od možného fyzického zvýšení zásob z důvodu komfortnějšího skladovacího prostoru. V sortimentu krevních derivátů však bohužel obchodní strategie firem dodávajících imunoglobulin a současný nedostatek tohoto důležitého léčiva na trhu v České republice, vyvolávají potřebu většího předzásobení, než tomu bylo v minulosti.

ÚHKT k 31. 12. 2006 disponuje finančními fondy ve výši 52,2 milionu Kč, které zůstatek bankovních účtů v plné výši pokrývá. Celková suma splatných pohledávek a finančních prostředků převyšuje splatné závazky o 28,5 %. V roce 2006 nezaznamenal ústav žádné problémy s likviditou. Celkový objem závazků k dodavatelům se snížil o 34,7 milionů Kč, 20,3 milionů Kč závazků však představuje úhrada léčiv pro mimořádně nákladného pacienta, jejíž splatnost je podle dohody s výrobcem odložena. Pokud hodnotíme vývoj závazků bez přihlídnutí k této zcela výjimečné události, můžeme konstatovat jejich pokles o celých 47,2 % (55 milionů Kč).

Stručné zdůvodnění dosaženého hospodářského výsledku za rok 2006

ÚHKT ještě koncem prosince minulého roku očekával hospodářský výsledek za rok 2006 ve výši dotace na oddlužení. A to i přesto, že v souvislosti s přechodem na nový EIS byly začátkem roku 2006 přehodnoceny účetní odpisy a vytvořeny zdroje na nutné rekonstrukce a modernizaci klinických a výzkumných oddělení. Ústav se s velkým úsilím vypořádal i s neočekávaným krácením institucionálních finančních prostředků na řešení výzkumného záměru ve výši 16.685.000 Kč, ačkoliv bylo oznámeno až koncem prvního

pololetí (rozhodnutím č. I o změně rozhodnutí č. MZO 00023736 ze dne 9.2.2005).

Podle úhradové vyhlášky MZ 550/2005 a 101/2006 bylo počínaje 1. pololetím 2006 zdravotními pojišťovnami uplatňováno krácení plateb z důvodu regulace indukované péče. Regulační mechanismus se vypočítává z dávek cizích poskytovatelů, o kterých nemá ÚHKT informace. Pro řízení objemu indukované péče v průběhu hodnoceného období chybí validní podklady. Regulační mechanismus tedy ve skutečnosti nic nereguluje a je čistou sankcí.

Začátkem roku 2007, v době uzávěrkových prací, ÚHKT obdržel od VZP vyúčtování péče za 1. pololetí, kterým uplatnila nárok na storno paušálních úhrad o 3.170.000 Kč z titulu regulace indukované péče a současně i revizní zprávu, kterou VZP odmítla dávky vysoce nákladné péče jediného pojištěnce za 2. pololetí 2006 v ceně 27.049.000 Kč. Ačkoliv podmínky úhrady revidované nákladné péče byly dohodnuty závazně předem, k termínu účetní uzávěrky nebylo možné odmítnuté dávky zaúčtovat do výnosů. Podobně i odůvodněné žádosti ředitele ÚHKT o upuštění od regulace vyžádané péče nemohlo být k termínu uzávěrky ze strany VZP vyhověno a na regulační mechanismus byla proto podle účetních předpisů vytvořena dohadná položka.

Dosažený hospodářský výsledek mínus 10.906.000 Kč po odečtení výše uvedených sankcí VZP převyšuje poskytnutou dotaci na oddlužení o plus 1.310.000 Kč.

Změny v objemu a struktuře poskytované zdravotní péče v roce 2006

V roce 2006 vzrostl objem zdravotní péče poskytované ÚHKT o 6,85 % tj. o 18,5 milionu bodů. Ve srovnání s rokem 2005 se v péči poskytované ÚHKT vyskytly následující trendy:

- o 24,3 % tj. 6,7 milionu bodů se zvýšil výkon v odbornosti alergologické a imunologické
- o 2,8 % tj. 3,2 milionu bodů vzrostl výkon laboratoří lékařské genetiky
- o 13,0 % tj. 3,7 milionu bodů se snížil výkon lůžkového oddělení
- o 22,6 % tj. 1,0 milionu bodů se snížil výkon v odbornosti lékařské mikrobiologie
- o 5,7 % tj. 1,0 milionu bodů se snížil výkon laboratoří hematologie

Údaje jsou ve srovnatelných bodových hodnotách dle seznamu zdravotních výkonů 2006, kterým byly navýšeny platové indexy lékařů. Novému kalkulačnímu vzorci je nutno přičítat i odchylky počtu bodů v ostatních odbornostech v ÚHKT, kde jinak nedošlo k výrazným změnám v objemu poskytované péče.



Podle úhradové vyhlášky MZ 550/2005 a 101/2006 bylo podmínkou paušální úhrady dosažení stejného počtu bodů jako v roce 2005. Bohužel však již není možné zajistit, aby pacienti přicházeli ze stejných zdravotních pojišťoven jako v referenčním období. Proto jsou v konečném vyúčtování zálohové úhrady některými zdravotními pojišťovnami kráceny, i když výkon ústavu jako celku vzrostl. Tam, kde došlo k překročení referenčního počtu bodů, byly úhrady navýšeny pouze v případě, že se tato změna týkala nákladné péče nad 1 milion Kč.

Změny v odměňování zaměstnanců v roce 2006

Rozpočet osobních nákladů pro rok 2006 byl na 100% dodržen. Plánovaný celkový nárůst oproti roku 2005 – tj. 12%, se však v jednotlivých profesních skupinách projevuje různě. To je v souladu s dlouhodobými záměry vedení ústavu i zřizovatele. Podle bonusového a sankčního řádu, který však nakonec nebyl pro vedení ústavu závazný, bylo záměrem zřizovatele zvýšení celkových příjmů lékařů o více než 10% – ve skutečnosti bylo dosaženo růstu o 16%. Dalším úkolem zřizovatele bylo zvýšení celkových příjmů zdravotních sester o více než 7%. V tomto případě nebyly, na rozdíl od lékařů, podniknuty žádné systémové kroky k zajištění dodatečných finančních zdrojů ze zdravotního pojištění na tyto náklady. Přesto byl cíl zřizovatele v ÚHKÚ naplněn – celkové příjmy zdravotních sester se zvýšily o 8%, zdravotních laborantů o 7%.

Pro finanční zdraví i budování mezinárodní prestiže ÚHKÚ je důležitá vědecká aktivita zaměstnanců ústavu. Příjmy ze zdravotního pojištění nepokrývají režijní náklady ani rozšířenou reprodukci a je to především zásluha vědecké činnosti, že se ústavu týkají obecné problémy financování zdravotní péče v poněkud menší míře než ostatních

poskytovatelů. Dlouhodobým cílem vedení ústavu je proto všestranná podpora vědeckých aktivit zaměstnanců, kteří se zabývají výzkumem onemocnění krve. Tento záměr se v posledních letech projevuje i růstem platů výzkumných pracovníků. V roce 2006 představoval 15%. Diference mezi vysokoškolsky vzdělanými zdravotníky a pracovníky výzkumu se tak v roce 2006 znovu prohloubila.

Průměrný plat všech zaměstnanců ÚHKÚ se meziročně zvýšil o 2.670 Kč na výsledných 25.070 Kč. Více než polovinu přírůstku zapříčinila změna tarifních platů k 1. 1. 2006. Přepočtený evidenční počet zaměstnanců ÚHKÚ se nezměnil.

Kontrola rozpočtu

V roce 2006 pokračovaly systematické práce na zkvalitnění finanční kontroly a řízení likvidity. Schválený rozpočet byl na 100% dodržen v oblasti osobních nákladů, v oblasti společných režii byly dosaženy úspory ve výši 1,2 milionu Kč.

V oblasti výnosů došlo k významné změně v důsledku krácení institucionálních finančních prostředků na řešení výzkumného záměru ve výši 16,7 milionů Kč (rozhodnutím č. I o změně rozhodnutí č. MZO 00023736 ze dne 9. 2. 2005). Bylo však následně vyváženo provozní dotací na oddlužení ve výši 18 milionů Kč.

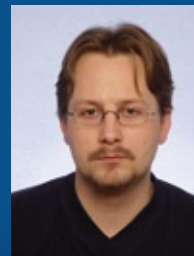
V roce 2006 se uskutečnila konzultační návštěva komisařky mezinárodní akreditační agentury JCI a v návaznosti na ni se vedení ústavu rozhodlo přiblížit se podmínkám poskytování péče ve srovnatelných zahraničních centrech co nejrychleji. O 12,9 milionů Kč se oproti rozpočtu zvýšily ostatní náklady na majetek. Díky příznivému vývoji hospodářského výsledku a výraznému zlepšení likvidity v průběhu celého roku bylo možné začít dlouhodobý záměr ÚHKÚ naplňovat v předstihu. ■

SPRÁVA POČÍTAČOVÉHO INFORMAČNÍHO SYSTÉMU (SPIS)

**Vedoucí oddělení:
Zástupce vedoucího:**

**RNDr. Petr Tobiška, PhD.
Petr Ševčík**

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



Odborná činnost

Oddělení SPIS spravuje ústavní počítačovou síť, což kromě údržby infrastruktury a aktivních prvků zahrnuje i správu serverů a uživatelských stanic (Linux, OpenBSD, Windows).

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

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

Výsledky v roce 2006

V průběhu roku 2006 došlo významným změnám v infrastruktuře serverů a internetového připojení. Díky příslušnosti ÚHKT k akademické obci můžeme být nyní do internetu připojeni v rámci sítě PASNET (www.pasnet.cz). Nové připojení významně zvýšilo kapacitou a použitá optická technologie navíc slibuje uspokojovat potřeby ústavu na mnoho let dopředu.

S přechodem na nového internetového poskytovatele je spojeno i vytvoření nového firewallu podporujícího VPN, díky němuž mohou uživatelé připojení kdekoli do internetu využívat prakticky všech síťových služeb stejně jako by pracovali přímo na půdě ústavu, to vše při zachování vysoké míry bezpečnosti nezávisle na platformě, kterou používají.

Bylo reimplementováno síťové spojení ÚHKT se Všeobecnou fakultní nemocnicí včetně VPN pro oddělení cytogenetiky. Nově byla pomocí VPN propojena Oddělení

buněčné terapie a Banka pupečnickové krve sídlící ve FN Motol s počítačovou sítí ÚHKT.

Do provozu byly uvedeny nové webové stránky www.uhkt.cz. Kromě přehlednější struktury, atraktivnější grafického provedení a inherentní dvojjazyčnosti nabízí databázi pracovníků, která čtenáři rychle umožní vytvořit si obrázek o profesním zaměření, publikační a pedagogické činnosti a řešených grantech. Novou tvář získala i databáze cytogenetických a DNA pracovišť v ČR.

Na ústavním serveru jsou provozovány weby NRL pro papillomaviry (www.papillomavirus.cz), Banky pupečnickové krve (www.bpk.cz) a Společnosti pro transfuzní lékařství při ČLS (www.stl-cls.net).

Pro zjednodušení správy i každodenní práce uživatelů bylo sjednoceno přihlašování ke sdíleným síťovým prostředkům, k e-mailu i k intranetu pomocí LDAP. Intranetový webový portál je díky tomu po autorizaci zaměstnanci přístupný i z internetu. Portál umožňuje distribuovat správu částí jednotlivým oddělením nebo uživatelům, kteří se tak mohou sami stát autory jeho obsahu.

Plánované aktivity

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

Pro elektronický přenos a následné zobrazování RTG snímků je plánována implementace systému PACS a komunikace pomocí protokolu DICOM. Z laboratoří VFN budou přenášeny výsledky mikrobiologických, RTG a patologických vyšetření a následně importovány do nemocničního systému UNIS.

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

STŘEDISKO VĚDECKÝCH LÉKAŘSKÝCH INFORMACÍ (SVLI)

**Vedoucí oddělení:
Zástupce vedoucí:**

**Mgr. Jana Havelková
Hana Petrášková**

**Počet zaměstnanců:
VŠ celkem:
SŠ celkem:**

**8
5
3**



Odborná činnost

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

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

Publikační činnost ÚHKT za rok 2005 byla zpracována a uložena do nového automatizovaného systému *Advanced Rapid Library (ARL)*. Úspěšně proběhla i konverze dat publikačních aktivit ÚHKT za roky 1992–2004 do tohoto systému. Z intranetových a internetových stránek ÚHKT je přímý link na online katalog ARL/EPCA (<http://arl4.library.sk/i2/i2.entry.cls?ictx=uhkt&logout=1&language=2&skin=>).

V prosinci 2006 byla zahájena implementace automatizovaného knihovnického systému *MEDVIK (Medicínská virtuální knihovna)*, plná automatizace odborné knihovny a zahájení ostrého provozu. Nový systém však klade určité zvýšené nároky na vybavení SVLI potřebným hardwarem a softwarem.

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

Ze 112 odebíraných titulů periodik je dostupných v online verzích 45 titulů časopisů.

Prostřednictvím ústavního intranetu byly přístupné databáze:

- velkoplošná multilicence *Web of Knowledge (Web of Science, JCR – Journal Citation Reports, Current Contents Connect)*
- bibliografická databáze *Bibliographia Medica Českoslovac (BMČ)*
- OVID (*OVID Medline 1966+, EBM Reviews 1991+, Biomedical Core Collection*)
- v rámci národní multilicence nám byl zachován volný přístup do databáze *EBSCO–EIFL Direct*
- byl zajištěn zkušební bezplatný přístup do největší světové abstraktové, citační a referenční databáze *SCOPUS* od září 2005 do konce roku 2006.

V roce 2006 bylo pro zaměstnance ÚHKT zpracováno 62 retrospektivních i průběžných rešerší z výše uvedených i dalších zdrojů.

Bylo předplaceno celkem 122 titulů periodik – 68 českých a slovenských, 52 zahraničních. Většinou se jednalo o specializované časopisy s vysokým Impact Factorem, šest titulů má I.F.>25.

Knihovna odebírá 19 v ČR unikátních zahraničních titulů, náklady na tyto unikáty v roce 2006 činily 796.125 Kč. Celkové náklady na předplatné odborných časopisů pro rok 2006 byly 2.158.230 Kč.

Roční přírůstek činil 102 knihovních jednotek odborných monografií v hodnotě 161.044 Kč.

V rámci meziknihovních služeb *MVS* bylo celkem vyřízeno 474 externích požadavků, v elektronické podobě bylo poskytnuto 265 článků jako *DDS (Document Delivery Service)*.

Pro zaměstnance ÚHKT SVLI zajistilo dodání 972 článků, z toho prostřednictvím mezinárodní služby *DDS SUBITO* celkem 179 článků.



Pracovnice SVLI pod vedením pí Hany Petráškové spravovaly a jedenkrát týdně provozovaly zaměstnancovou knihovnu odborů ÚHKT s beletrií. Roční přírůstek zde v roce 2006 činil včetně darů 67 knih v ceně 15.000 Kč, 120 uživatelů knihovny si vypůjčilo celkem 1.050 knih.

Oddělení grafických služeb SVLI v roce 2006 zhotovilo celkem 37 posterů, 19 prezentačních prací různého rozsahu a složitosti (s průměrným počtem stran 30), 13 příprav publikací do tisku a 51 drobných DTP, ústavní novoročenku, jmenovky pro zaměstnance ÚHKT a jiné grafické práce pro zaměstnance ÚHKT i externí zákazníky.

Vzdělávací aktivity pořádané v SVLI

Pracovnice SVLI na požádání poskytují zaměstnancům ÚHKT individuální konzultace a instruktáže zejména v oblasti elektronických informačních zdrojů.

Účast na odborných akcích

Pracovníci SVLI se diferencovaně zúčastnili následujících akcí:

- z oblasti *informatiky a knihovnictví*:
 - Inforum 2006
 - Knižní veletrh 2006
- z oblasti *počítačové grafiky a výpočetní techniky*:
 - PC kurzy: MS Access, Tvorba www stránek

Národní a mezinárodní spolupráce

Na ukončený projekt MŠMT ČR LI0004I – *Web of Knowledge – Velkoplošná multilicence bibliografické databáze* navazuje v letech 2004–2008 grantový projekt IN04I44 – *Web of Knowledge*, který zaměstnancům ÚHKT umožňuje on line přístup do databází *Web of Science*, *Journal Citation Report* a *ISI Current Contents Connect*.

SVLI i v roce 2006 evidovalo *publikační činnost* vědeckých pracovníků ústavu za předchozí rok 2005 a pokračovalo ve vytváření a údržbě ústavních *databází* publikací, včetně jejich výstupů – tiskových i na webových stránkách ÚHKT (<http://arl4.library.sk/i2/i2.entry.cls?ictx=uhkt&logout=1&language=2&skin=>).

SVLI zpracovalo a předalo údaje o publikační činnosti ústavu za rok 2005 do celostátního *Registru informací o výsledcích státem podporovaného výzkumu a vývoje (RIV)* radě vlády ČR. Předání těchto dat v přesně definované podobě je jednou ze základních podmínek pro poskytnutí institucionálních i účelových prostředků na výzkum a vývoj. Publikační aktivita pracovníků ÚHKT za rok 2006 bude zpracována během února 2007.

Na ústavních webových stránkách (http://www.uhkt.cz/veda_vyzkum/granty) SVLI každoročně aktualizuje údaje o probíhajících *grantech* a *výzkumných projektech*, kterých se zaměstnanci ústavu účastní.

Materiálně technický vývoj

Dne 15. 12. 2006 jsme zahájili implementaci a testování nového automatizovaného knihovnického systému MEDVIK, ostrý provoz byl spuštěn dne 15. 1. 2007. V souvislosti s přechodem na plně automatizovaný provoz odborné knihovny bylo třeba upgradovat většinu PC ve SVLI a instalovat XP Windows. Potřebná zařízení pro provoz automatizovaného systému MEDVIK (např. tiskárna čárového kódu, snímače čárového kódu, digital sender) máme do konce roku 2007 zatím zapůjčená od Národní lékařské knihovny. Nákup těchto zařízení byl zařazen do plánu investic pro rok 2007. ■

TECHNICKÝ ÚSEK

Vedoucí úseku:

Zástupce a vedoucí technického oddělení:

Ing. Michal Procházka

Miloš Hobza

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



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

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

Z legislativní části je to pak především příprava smluv uzavíraných s dodavateli.

V roce 2006 byla realizována a uvedena do provozu rekonstrukce ambulantní části ústavu. Stavební práce činily 36,418 mil. Kč. Přípravné práce začaly již v roce 2005, kdy byl vypracován a schválen investiční záměr, zadání a vypracování projektové dokumentace. Vlastní stavba pak začala v II/ 2005, stěžejní část probíhala v roce 2006. Plochy, které byly renovovány a instalované technologie jsou zároveň i projektovými parametry (viz tabulka).

Pro skladování léků a zdravotnického materiálu byl zvolen moderní automatický systém HÄNEL LEAN – LIFT. Ovládání je pomocí klávesnice, kde se zadá požadavek k vydání.

Obdobné zařízení ROTOMAT je i na ambulanci v recepci, kde je využito jako kartotéka. Ostatní části ambulance jsou vybaveny moderně a svým vzhledem nepůsobí

jako nemocniční prostředí, což dokazuje fotodokumentace, kde je uveden původní stav a stav po rekonstrukci.

Stavební akce byla dokončena v září a kolaudace proběhla v říjnu. Stavba byla předána do užívání bez závad a nedodělků.

Dále bylo pokračováno v přípravě investiční akce rekonstrukce komplementu, která ovšem byla pozastavena, protože na návrh ministra zdravotnictví byly odebrány původně přidělené (ve státním rozpočtu) systémové státní dotace. Důvodem bylo snížení výdajů na financování programů reprodukce majetku v návaznosti na zajištění některých nezabezpečených výdajů ze státního rozpočtu kapitoly Ministerstva zdravotnictví na rok 2006. Na přípravu akce byly proto vynaloženy vlastní prostředky na inženýrskou činnost, projektovou dokumentaci pro stavební povolení i pro realizaci stavby, bylo vydáno stavební povolení a probíhala příprava pro Registraci akce v systému ISPROFIN. Výše dotace dle dokumentace programu financování může činit až 75% plánovaných investičních nákladů, zbylé náklady je třeba uhradit z vlastních zdrojů. Výše státních prostředků, které byly schváleny ve státním rozpočtu na rok 2007 činí 52 mil. Kč. Výběr dodavatele stavby bude možné zahájit až po registraci akce, kterou provádí Ministerstvo zdravotnictví ČR.

Další významnou akcí, která probíhá, je rekonstrukce elektrických silových rozvodů v budově A. Rozvody druhého patra již byly dokončeny za 0,420 mil. Kč. První patro je před dokončením a bude společně dokončeno s přízemím do konce února 2007.

Pracovníci technického úseku se také účinně podílejí na přípravě mezinárodní akreditace JCI pro klinický úsek. ■

Kanceláře a pracovny	161 m ²
Oddělení zdravotnických zařízení	381 m ²
Laboratoře a zkušebny	49 m ²
Archivy a skladovací prostory	101 m ²
Vnitřní komunikační prostory	95 m ²
Skladovací systém	2 ks

Výzkumný záměr

Reg. č. MZO 0002373601
 Název **Význam molekulárně biologických vyšetření pro objasnění patogeneze a pro diagnostiku poruch krvetvorby a využití krvetvorné buňky v léčbě onemocnění krvetvorby a jiných tkání.**
 Trvání 2005–2011
 Řešitel **Doc. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.**
 Anotace Využití molekulárně biologických vyšetření pro objasnění patogeneze a pro diagnostiku a léčbu poruch krvetvorby. Sledování významu změn struktury a funkce genomu pro diagnosu, prognosu a léčbu vrozených a získaných onemocnění krvetvorby. Sledování významu aktivity jednotlivých složek koagulačního systému u nádorových onemocnění krvetvorby. Objasnění molekulární podstaty vzácných fenotypů erytrocytů a některých vrozených poruch erythropoezy. Využití kmenové krvetvorné buňky v léčbě a onemocnění krvetvorby a jiných tkání, manipulace s kmenovými krvetvornými buňkami pro buněčnou terapii, sledování úlohy transplantace krvetvorných buněk v léčbě nádorových onemocnění krvetvorby, sledování bezpečnosti mobilizace a separace dárců krvetvorných buněk získaných z periferní krve, sledování genetických faktorů ovlivňujících úspěšnost transplantace krvetvorných buněk.

Grantové projekty

Mezinárodní granty

Reg. č. 5. RP EU QLK3-CT-2003-01772
 Název **BLOODGEN: Blood grouping and genotyping: improving patient safety and blood transfusion compatibility**
 Trvání 2003–2006
 Řešitel University of the West of England, Bristol, UK
 Spoluřešitel **MUDr. Martin Písačka**
 Anotace Currently, all blood utilised in transfusion is phenotyped by serological means. As a consequence, blood is not phenotype-matched for all clinically significant antigens and there is a real risk of patients becoming alloimmunized to incompatible blood units. The BloodGen consortium proposes to demonstrate the use of molecular genetic techniques to genotype a large cohort of individuals drawn from across the EU in order to demonstrate the accuracy and improvement of this technology over standard serological testing. The project will utilise two novel technologies involving single-nucleotide polymorphism detection, on biochips and by using real-time fluorescence sequence specific primer PCR techniques. The project will use these two different technologies as one provides the ability to screen for large numbers of blood group alleles, whilst the other is able to test for a smaller number of alleles but with much higher throughput.

Reg. č. NIH IR21DE017212-01A1
 Název **International Collaborative HNC Research (planning grant)**
 Trvání 2006–2008
 Řešitel Elaine M Smith, Department of Epidemiology University of Iowa, College of Public Health
 Spoluřešitel **RNDr. Eva Hamšíková**
 Anotace Infekce vysokorizikovými typy HPV jako etiologický faktor části nádorů hlavy a krku. Vypracování protokolů pro molekulárně–epidemiologickou a séroepidemiologickou studii, vztah markerů HPV infekce ke klinickému průběhu onemocnění (invaze, metastázy, rekurence, přežití)

Ministerstvo zdravotnictví ČR

Reg. č. 05-OZP/4
Název **Příspěvek ke standardizaci genetické diagnostiky vytvořením návrhů směrnic pro správnou laboratorní praxi a rozvíjením metod řízení jakosti**
Trvání 2005–2008
Řešitel **Prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.**
Anotace V roce 2005 byly vypracovány směrnice pro diagnostiku Huntingtonovy choroby, Fragilního X, mitochondriálních poruch, směrnice pro molekulární detekci koagulačních defektů–faktorů II a V a von Willebrandovy choroby a tři metodické směrnice z oblasti cytogenetického vyšetřování. Byl připraven návrh „Doporučení pro validaci molekulárně genetických metod vyšetřování lidského genomu“, který byl zaslán odborníkům k diskuzi.

IGA MZ–Interní grantová agentura MZ ČR

Reg. č. IGA MZd NR8748
Název **Nové molekulární markery reziduální nemoci, progresu a rezistence leukemických pacientů a pacientů s myelodysplastickými syndromy**
Trvání 2006–2008
Řešitel **RNDr. Cedrik Haškovec, CSc.**
Anotace Nové molekulární markery minimální reziduální nemoci pacientů s akutní myeloidní leukémií, progresu nemoci pacientů s myelodysplastickými syndromy a rezistence pacientů s chronickou myeloidní leukémií k inhibitoru STI-571. Geny Wt-1, Survivin a s leukemiemi asociovaných antigenů (LAA). Kvantitativní reverzní řetězová polymerázová reakce v reálném čase. Western blotting. Krátkodobá kultivace leukemických buněk in vitro.

Reg. č. IGA MZd NR8754
Název **Cirkulující endotelové progenitory a cirkulující zralé endotelie u pacientů po alogenní nebo autologní transplantaci krvetvorných buněk**
Trvání 2006–2008
Řešitel **MUDr. Kateřina Benešová, CSc.**
Anotace Stanovení počtu endotelových prekurzorů (EPC) a zralých endotelových buněk (CEC) pomocí kultivace a průtokové cytometrie; a to v krvi pacientů v průběhu autologní a alogenní transplantace a v průběhu mobilizace zdravých dárců krvetvorných buněk. Korelace počtu CEP u pacientů po autologní transplantaci s aktivitou onemocnění. Zjištění vlivu G-CSF na mobilizaci těchto buněk do oběhu u zdravých dárců. Korelace počtu zralých endotelových buněk s potransplantačními komplikacemi. Měření cévní reaktivity dárců v průběhu mobilizace a pacientů v různých fázích léčby pomocí ultrazvuku. Bude zjištěno, zda cévní reaktivita koreluje s počtem CEP u pacientů a zdravých dárců stejně jako koreluje

u osob s rizikem cévních chorob. Cílem projektu je dokázat možnost monitorace CEC a CEP jako prediktivního faktoru pro potransplantační komplikace či relaps a zjistit, zda aktivitu některých hematologických nádorů není možno měřit neinvazivním ultrazvukovým monitorováním.

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

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

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

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

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

Reg. č. IGA MZd NR7984-3
 Název **Vliv inkompatibilit v DP genech na úspěch transplantací hematopoetických kmenových buněk**
 Trvání 2004–2006
 Řešitel **Ing. Milena Vraná**
 Anotace Studium vlivu HLA-DP genů na transplantace hematopoetických kmenových buněk (HSCT). Porovnání neshod mezi pacientem a nepřibuzným dárcem v HLA-DP s parametry úspěšnosti transplantace. Úprava standardního protokolu vyhledávání nepřibuzných dárců HSC: zavedení metody Sequence-Based Typing, v indikovaných případech rutinní genotypizace HLA-DP touto metodou.

Reg. č. IGA MZd NR7989-3
 Název **Cílené tlumení genové aktivity pomocí siRNA v primárních buněčných kulturách pacientů s CML a leukemických buněčných liniích (K562, MOLM-7, KU-812)**
 Trvání 2004–2006
 Řešitel **RNDr. Hana Bruchová, PhD.**
 Anotace V projektu budou využity siRNA pro potlačení genové exprese genů MMP8, MMP9, PCNA, MAPK p38, Bmi-1, BCR/ABL u leukemických buněčných linií odvozených od CML pacientů a u primárních kultur získaných kultivací leukocytů z periferní krve CML pacientů.

Reg. č. IGA MZd NR7995-3
 Název **Mapování zlomových míst delecí a kryptických aberací chromosomů 3 a 7 u hematologických malignit molekulárně cytogenetickými metodami**
 Trvání 2004–2006
 Řešitel **RNDr. Jana Březinová, PhD.**
 Anotace Mapování zlomových míst na chromosomech 3 a 7 v buňkách kostní dřeně nemocných s myeloidními a lymfatickými malignitami molekulárně cytogenetickými metodami. Vyhodnocení významu odlišných zlomových míst pro prognózu nemocných.

Reg. č. IGA MZd NR7998-3
 Název **Indukce procesů blokujičích nádorovou buněčnou proliferaci inhibicí ribozomální syntézy v nukleolech leukemických buněk.**
 Trvání 2004–2006
 Řešitel **RNDr. Ivan Kalousek, CSc.**
 Anotace Charakterizace, kvantifikace a buněčná selektivita antiproliferativních procesů cílených do nukleolu nádorových buněk bude studována zkoumáním změn exprese rRNA a ex-prese, modifikace a integrity proteinových faktorů ribozomálního transkripčního aparátu. Budou užity buněčné modely reprezentované leukemickými liniemi na různé úrovni hematopoetické diferenciace. Represe proliferace a buněčná smrt bude navozena vnějšími efekty, zejména terapeuticky účinnými činidly.

Reg. č. IGA MZd NR8004-3
 Název **Kombinovaná imunoterapie nádorů vyvolaných lidským papillomavirem**
 Trvání 2004–2006
 Řešitel **RNDr. Šárka Němečková, DrSc.**
 Anotace Úkolem projektu je vývoj imunoterapeutického postupu pro nádory asociované s papillomavirem, založeného na tzv. „prime/boost“ strategii, spočívající v kombinování několika typů odlišných vakcín. Jsou to zejména DNA vakcíny, rekombinantní viry vakcinie a dendritické buňky, do nichž byly vneseny nádorové antigeny.

Reg. č. IGA MZd NR8223-3
 Název **Analýza transplantační aktivity, indikací a transplantačních výsledků v České republice–Národní registr transplantací krvetvorných buněk**
 Trvání 2004–2006
 Řešitel **Doc. MUDr. Petr Cetkovský, PhD.**
 Anotace Retrospektivní analýza transplantací krvetvorných buněk prováděná v ČR od devadesátých let v rámci registru provedených transplantací. Analýza indikací, výsledků transplantací podle diagnóz: akutní a chronické leukemie, lymfomy, myelom, solidní tumory. Zhodnocení prognostických faktorů, různých metod (typy transplantací), vliv na výsledky transplantační léčby. Porovnání výsledků dosažených v ČR s výsledky publikovanými v rámci Evropy a USA. Odhad vývoje trendu transplantací ČR, indikací, transplantačních metod.

Reg. č. IGA MZd NR8233-3
 Název **Cílená experimentální terapie leukemií specifickým účinkem antireceptorových monoklonálních protilátek**
 Trvání 2004–2006
 Řešitel **RNDr. Petr Stöckbauer, CSc.**
 Anotace Buněčná a molekulární charakterizace nových antireceptorových monoklonálních protilátek proti antigenům leukemických buněk vhodných pro vývoj specifických terapeutik pro léčbu akutní a chronické myeloidní leukemie.

GA ČR–Grantová agentura ČR

Reg. č. GA ČR GP310/06/P421
 Název **Prevalence protilátek proti TT viru v populaci České republiky**
 Trvání 2006–2008
 Řešitel **Mgr. Martina Saláková, PhD.**
 Anotace V roce 1997 byl v séru pacienta s potransfuzní hepatitidou nejasného původu identifikován virus, nazvaný TT virus (TTV). TTV je malý DNA virus s kruhovým jednořetězcovým genomem o velikosti okolo 3.8 kb. Přestože se jedná o DNA virus, je TTV velmi heterogenní a do současné doby bylo identifikováno nejméně 40 genotypů, které lze rozdělit do pěti fylogenetických skupin. TTV je rozšířen po celém světě, prevalence dosahuje až 98% u zdravé populace. V České republice je prevalence TTV v normální populaci, kterou reprezentují zdraví dárci krve, 52.6%. V předchozím projektu, který byl řešen v ÚHK T na oddělení experimentální virologie a podporován grantem GAČR 310/00/1060, jsme zjistili zastoupení TTV v ČR ve skupinách dárců, dětí a v rizikových skupinách pro sexuální, transplacentární a parenterální přenos. TTV DNA jsme detekovali metodou PCR, která udává rozdílné výsledky v prevalenci, v závislosti na použitých primerech. Proto je potřebné vytvořit systém pro přípravu antigenu pro detekci protilátek proti TTV. Výsledky získané v předchozím projektu umožní 1) na souboru vzorků se známým genotypem určeným sekvenací zjistit, zda jsou TTV protilátky typově specifické, či zda reagují zkříženě i s dalšími genotypy, 2) porovnat prevalenci TTV vyjádřenou detekcí TTV DNA a detekcí TTV specifických protilátek, 3) zjistit, zda všichni infikovaní jedinci vytváří specifické protilátky.

Reg. č. GA ČR GA303/04/0003
 Název **Proteomická analýza myšího modelu hereditární hemochromatózy**
 Trvání 2004–2006
 Řešitel **Mgr. Jiří Petrák, PhD.**
 Anotace Dědičná hemochromatóza typu I je autozomálně-recesivní dědičné onemocnění metabolismu železa postihující z 200–300 jedinců. Nemocní vstřebávají z potravy velké množství železa, které se potom ukládá v různých orgánech a tkáních. Depozice železa vedekoxidativnímu poškození tkání a orgánovému selhání. Současná znalost molekulárního mechanismu tohoto onemocnění je bohužel velmi omezená i navzdory znalosti mutovaného genu, který onemocnění způsobuje. V tomto projektu navrhujeme využít moderních proteomických metod – dvojrozměrné elektroforézy a hmotnostní spektrometrie – k analýze rozdílů v expresi bílkovin mezi myším modelem dědičné hemochromatózy (HFE-knockout) a kontrolním zvířetem. Projekt je zaměřen na tkáň kritické pro přetížení železem – na enterocyty tenkého střeva a játra. Proteomická analýza je schopná zachytit molekulární změny vedoucí k celkovému přetížení železem a identifikovat bílkoviny podílející se na patofyziologii dědičné hemochromatózy.

Reg. č. GA ČR GA310/04/0004
 Název **Faktory virulence viru vakcinie a jejich role při indukcii buněčné imunity**
 Trvání 2004–2006
 Řešitel **RNDr. Šárka Němečková, DrSc.**
 Anotace Projekt je zaměřen na studium neesenciálních genů vakcinačního viru kmene Praha, které přispívají k virulenci viru vakcinie. Jsou to geny, jejichž produkty interferují s imunitní odpovědí hostitele: solubilní receptor IFN γ (gen B8R), solubilní inhibitor CC-chemokinů (C23L/B29R), imunosupresivní faktor 3 β hydroxysteroid dehydrogenáza (A44L) nebo jsou to tzv. geny hostitelského spektra (K1L, C7L). Cílem projektu je určení vlivu delece těchto genů na buněčnou imunitní odpověď k očkování virem vakcinie při použití E7 proteinu lidského papillomaviru 16 jako modelového monitorovacího antigenu. Na základě delečních mutantů a rodičovského viru budou připraveny rekombinanty s genem E7. U myši imunizovaných těmito viry budou stanoveny E7-specifické CTL a T buňky produkující IFN γ , IL4 buňky vázající tetramery. Dále bude sledován vliv delece genů na funkci infikovaných antigen prezentujících buněk. Účinek buněčné imunity in vivo bude stanoven pomocí čelenže E7 produkujících nádorových buněk.

Spolupráce na mimoústavních projektech

IGA MZ–Interní grantová agentura MZ ČR

Reg. č. IGA MZd NR8317-3
Název **Studium lidských leukemických kmenových buněk a progenitorů**
Trvání 2005–2008
Řešitel MUDr. Jan Živný, PhD.,
I. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze
Spoluřešitel **RNDr. Ludmila Doležalová, CSc.**
Anotace Projekt je zaměřen na objasnění mechanismů TRAILem indukované apoptózy a klíčových molekul využitelných pro regulaci TRAILem kontrolované signální dráhy u leukemických kmenových buněk a progenitorů.

Reg. č. IGA MZd NR8339-3
Název **Autologní transplantace kmenových buněk kostní dřeně u pacientů s transverzální míšní lézí**
Trvání 2005–2007
Řešitel Prof. MUDr. Eva Syková, DrSc.,
2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze
Spoluřešitel **MUDr. Petr Kobylka, CSc.**
Anotace U významné části nemocných se spinálním poraněním přetrvávají těžké trvalé následky, které často vedou u pacientů k trvalé invaliditě. Ztráta většího množství neuronálních elementů, zjizvení tkáně a omezené možnosti regenerace vedou k procesu patologické remodelace míšní tkáně a k následné atrofii. Rozsáhlé preklinické studie na potkaních s míšním poraněním ukázaly, že transplantované kmenové buňky (KB) kostní dřeně v poraněné míše přežívají, migrují do místa léze, a vedou k regeneraci axonů a k zlepšení motorických a senzorických funkcí. Toho bylo u míšních lézí dosaženo jak implantací hematopoetických, tak hlavně implantací mesenchymových buněk kostní dřeně. Cílem naší klinické studie je: 1. podpořit regeneraci míšní tkáně přímo v ložisku poškození za pomoci KB kostní dřeně implantací jaderných buněk, 2. zavést kultivaci autologních mezenchymových buněk kostní dřeně pro klinické užití, ověřit jejich bezpečnost a vypracovat protokoly, odpovídající standardům GMP EU.

Reg. č. IGA MZd NR8047-3
Název **Terapeutická vaskulogeneze u pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin**
Trvání 2004–2006
Řešitel MUDr. Miroslav Chochola, CSc.,
I. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze
Spoluřešitel **MUDr. Petr Kobylka, CSc.**
Anotace Celkem 60 pacientů s kritickou ischemií dolní končetiny bez možnosti další revaskularizace bude randomizováno do tříramenné studie. V prvním rameni budou pacienti léčeni standardně prostaglandinem E. Ve druhém

rameni bude probíhat eskalační studie zaměřená na optimální dávku G-CSF a simvastatinu k mobilizaci endotelových prekursorů. Ve třetím rameni bude pacientům odebrána kostní krev a po zpracování aplikována do postižené končetiny. Primárním cílem bude účinnost a bezpečnost experimentálních metod terapie. Sekundárním cílem bude zjištění rozdílů mezi diabetiky a nediabetiky a stanovení optimálního poměru jednotlivých buněčných populací podílejících se na terapeutickém efektu. Sledován bude ústup bolesti, zhojení trofických efektů a doba do amputace končetiny. Součástí projektu bude studie kvality života a ekonomická kalkulace.

Reg. č. IGA MZd NR8080-3
Název **Prediktivní hodnocení prognostických faktorů se zaměřením na genetiku a stratifikaci léčby včetně transplantací krvetvorných buněk ve standardizovaném celostátním klinickém registru akutních leukemií. Udržení kontinuity hlášení a management dat.**
Trvání 2004–2006
Řešitel Prof. MUDr. Karel Indrák, DrSc.,
Lékařská fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci
Spoluřešitel **MUDr. Jacqueline Maaloufová**
Anotace Udržení kontinuity hlášení a managementu dat v celostátním klinickém registru akutních leukemií, zpřesnění epidemiologických dat o AL a rozšíření prediktivního hodnocení prognostických faktorů a individuální stratifikace léčebných přístupů. Provedení detailní statistické analýzy prognostického významu genetických změn a přínosu jednotlivých genetických metod pro jejich identifikaci. Provádění analýzy výsledků stratifikované konsolidační léčby se zvláštním zaměřením na hodnocení indikačních kritérií transplantací krvetvorných buněk a hodnocení dosažených výsledků a komplikací transplantací v různých fázích choroby. Hodnocení výsledků různých léčebných přístupů u starých nemocných s AL.

Reg. č. IGA MZd NR8092-3
Název **Schopnost dendritických buněk stimulovat nádorově specifickou imunitní odpověď u pacientů s lymfoidními malignitami**
Trvání 2004–2006
Řešitel MUDr. Robert Pytlík,
I. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze
Spoluřešitel **MUDr. Petr Kobylka, CSc.**
Anotace Schopnost intranodálně podaných dendritických buněk, pulsovaných tetanovým toxoidem či apoptotickými nádorovými buňkami, bude zkoumána u celkem 20–40 pacientů s chronickou lymfatickou leukemií či folikulárním lymfomem. Hodnocena bude protilátková, buňková a klinická odpověď. Srovnávána bude imunitní odpověď u pacientů s výše uvedenými onemocněními, dále bu-

dou srovnávání pacienti s dosud neléčeným onemocněním a pacienti v kompletní remisi. Primárním cílem bude navození měřitelné imunitní odpovědi, sekundárním cílem navození klinické odpovědi. V případě imunizace dendritickými buňkami s tetanovým toxoidem bude odpověď u pacientů srovnána s odpovědí u 5 zdravých dobrovolníků. V paralelně probíhajících laboratorních experimentech bude zjišťována produkce chemokinů nádorovými buňkami a schopnost zralých dendritických buněk migrovat po směru chemotaktického gradientu do nádorových uzlin.

Reg. č. IGA MZd NR8143-3

Název **Intrakoronární versus intramyokardiální autologní transplantace kmenových buněk kostní dřeně do ložiska neviabilního myokardu**

Trvání 2004–2006

Řešitel Doc. MUDr. Jan Tošovský, CSc.,
Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Spoluřešitel **MUDr. Petr Kobylka**

Anotace Experimentálně byla prokázána schopnost diferenciaci mezenchymových kmenových buněk (např. z kostní dřeně) do různých tkání včetně myokardu. Tyto skutečnosti tvoří teoretickou bázi pro pokusy o autologní buněčnou terapii neviabilního myokardu. Cílem je zvýšit v myokardu počet primitivních kmenových buněk, schopných diferenciaci v infarktovém ložisku natolik, aby byl nastartován v klinicky významném měřítku proces novotvorby kontraktilních a cévních struktur (regenerace myokardu). Navrhujeme prověřit účinnost myokardiální regenerace intrakoronárním nebo intramyokardiálním podáním autologních kmenových buněk u pacientů s ložiskem neviabilního myokardu během aortokoronárního bypassu. Implantace kmenových buněk do neviabilního myokardu by mohla vést ke zlepšení kontraktility, perfuze i metabolismu postižené oblasti. Randomizovanou studií nebyl prověřen event. rozdíl mezi intrakoronárním a intramyokardiálním podáním těchto buněk.

Reg. č. IGA MZd NR8225-3

Název **Autologní transplantace kmenových buněk kostní dřeně po akutním infarktu myokardu**

Trvání 2004–2006

Řešitel MUDr. Jan Horák, CSc.,
Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Spoluřešitel **MUDr. Petr Kobylka, CSc.**

Anotace V randomizované klinické studii u pacientů po rozsáhlém infarktu myokardu, léčeném přímou koronární angioplastikou, bude sledován vliv implantace kmenových buněk z kostní dřeně do infarktové tepny na dlouhodobý klinický vývoj a funkci levé komory.

GA ČR–Grantová agentura ČR

Reg. č. GA ČR GA301/04/0407

Název **Nestabilita genomu leukemických buněk na chromosomové úrovni**

Trvání 2004–2006

Řešitel **Prof. Ing. Kyra Michalová, DrSc.,**
Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Spoluřešitel **RNDr. Jana Březinová**

Anotace Cílem projektu je studium nestability genomu leukemických buněk pomocí molekulárně cytogenetických metod FISH, mFISH, mBAND a podrobná analýza komplexní chromozomové aberace v buňkách kostní dřeně dospělých i dětských nemocných s akutními leukemiemi a myelodysplastickým syndromem molekulárně-cytogenetickými metodami, určení opakované balancované i nebalancované chromozomové změny a zjištění, zda nebalancované přestavby vedou ke vzniku rekurentních abnormalit – sledování klonálního vývoje u vybraných pacientů s diagnózou MDS, AML, ALL a CML při postupu onemocnění.

Reg. č. GA ČR GA521/06/0973

Název **Expresse antigenních papillomových virových epitopů v rostlinách pomocí rostlinného virového vektoru**

Trvání 2006–2008

Řešitel **RNDr. Noemi Čeřovská, CSc.,**
Ústav experimentální botaniky AV ČR

Spoluřešitel **MUDr. Mgr. Dana Pokorná**

Anotace Cílem projektu je optimalizace produkce antigenních proteinů lidského papillomaviru viru 16 (HPV16) v rostlinách a jejich využití k vývoji experimentálních vakcín pro prevenci a terapii nádorů vyvolaných tímto virem. Rostlinný materiál obsahující antigeny HPV16 bude připraven pomocí rekombinantního rostlinného virového vektoru odvozeného od X viru bramboru (PVX), označeného pgRI06. Ke zvýšení exprese heterologních proteinů bude zkoumán vliv nestrukturního potyvirového proteinu (HC-Pro), který je známý jako supresor „gene silencing“. Imunogennost antigenů syntetizovaných v rostlinách bude studována na myším modelu metodami detekce specifické protilátkové, buněčné a protinádorové imunity in vitro a in vivo. V plánovaných pokusech budou využity myši buňky transformované HPV16.

Reg. č. GA ČR GD310/05/H533

Název **Studium infekčních chorob a jejich původců**

Trvání 2005–2008

Řešitel MUDr. Zora Mělková, PhD.,

I. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze

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

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

Reg. č. GA ČR GA301/05/2240

Název **Imunitní mechanismy v protinádorovém účinku onkolytického viru**

Trvání 2005–2007

Řešitel Prof. MUDr. Tomáš Eckschlag, CSc., 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze

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

Anotace Onkolytické viry (OV) jsou viry, které infikují a následně lyzují nádorové buňky a nepostihují při tom normální buňky. Zpravidla jsou geneticky modifikované, ale vyskytují se i přirozené OV. K přirozeným OV patří i reoviry (RV). Preklinické studie prokázaly jejich účinnost proti řadě lidských nádorů. RV infikují a lyzují buňky s aktivací signální dráhy onkogenu ras. OV ničí buňky nejen replikací, ale i indukci protinádorové imunity. Na druhé straně protivirová imunita omezuje protinádorovou účinnost OV. Studie má dvě části. V první plánujeme potvrdit účinnost RV na lidské meduloblastomové lince a optimalizovat podmínky lytické

infekce. Cílem je vytvořit podmínky pro možné použití RV v léčbě nádorů. V druhé části budeme studovat účinek RV namyšší buňky transformované HPV16 a aktivovaným H-ras. Porovnáme účinnost RV u myší neimunizovaných a preimunizovaných inaktivovaným virem a imunizační účinnost nádorové vakcíny infikované RV a neinfikované. Plánujeme posoudit účinnost terapie OV v kombinaci s imuno- a/nebo chemoterapií. Cíle studie:

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

Reg. č. GA ČR GA521/05/2092

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

Trvání 2005–2007

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

Spoluřešitel **RNDr. Viera Ludvíková**

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

Reg. č. GA ČR GD204/03/H066
Název **Molekulární mechanismy buněčných interakcí**
Trvání 2003–2007
Řešitel Doc. RNDr. Jitka Forstová, CSc.,
Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova v Praze

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

Anotace Cílem projektu je dosáhnout zvýšení vědecké kvality prací doktorského studijního programu

1) rozšířením jejich myšlenkových a metodických přístupů o nekonvenční pohledy a řešení, jejichž inspiraci často bývají diskuse na interdisciplinární úrovni
2) využitím „know-how“ a přístrojových kapacit zúčastněných týmů pro potřeby vědecké výchovy. Uskupení 15 školitelů a 30 studentů (ze dvou fakult Univerzity Karlovy, VŠCHT, 4 ústavů AVČR a jednoho rezortního ústavu Ministerstva zdravotnictví) vytvoří výzkumný rámec pro školení studentů v oborech molekulární, buněčné a vývojové biologie, biochemie, fyziky, virologie, mikrobiologie, parazitologie a imunologie.

Reg. č. GA ČR GA523/04/0755
Název **Biologické a protinádorové účinky oligomerů pankreatické ribonukleázy A**
Trvání 2004–2006
Řešitel Doc. RNDr. Pavla Poučková, CSc.,
I. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze

Spoluřešitel **RNDr. Josef Souček, CSc.**

Anotace Vzhledem k tomu, že býčí seminální ribonukleáza (BS-RNáza), jako jediný známý přirozený dimer, má významné biologické a zejména protinádorové účinky, rozhodli jsme se zaměřit naši pozornost na studium možných biologických účinků di-, tri- a tetramerů pankreatické RNázy A. Ke spolupráci na tomto projektu jsme zvolili laboratoře veronské university v Itálii, řízené prof. M. Libonati, které se zabývají přípravou těchto oligomerů na vysoké úrovni. Nedostatek biologických účinků monomerní RNázy A, a na druhé straně významné biologické účinky BS-RNázy, mohou být logicky přičítány rozdílu v jejich kvarterní struktuře. Ve skutečnosti, zatímco cytosolický ribonukleázový inhibitor (cRI) může blokovat monomerní RNázu A po vstupu do buňky, BS-RNáza díky své dimerické struktuře může odolat interakci s inhibitorem a tím uplatnit svou enzymovou aktivitu v buňce. Na základě těchto předpokladů byly zkonstruovány di-, tri- a tetraméry RNázy A. Naším úkolem je testování biologických vlastností těchto oligomerů RNázy A v systému *in vitro*, zejména jejich protinádorového a imunosupresivního účinku a také cytotoxického účinku na kmenové buňky lidské kostní dřeně.

Grantová agentura Akademie věd ČR

Reg. č. GA AV ČR IAA400500507
Název **Nanobiotechnologie pro vytváření rozhraní mezi biologickým prostředím a umělými objekty**
Trvání 2005–2007
Řešitel RNDr. Eduard Brynda, CSc.,
Ústav makromolekulární chemie AV ČR

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

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

Ministerstvo školství, mládeže a tělovýchovy

Reg. č. MŠMT IM0538
Název **Centrum buněčné terapie a tkáňových náhrad**
Trvání 2005–2009
Řešitel Prof. MUDr. Eva Syková, DrSc.,
2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze

Spoluřešitel **MUDr. Petr Kobylka, CSc.**

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

Reg. č. LC06044 MŠMT ČR
Název **Centrum experimentální hematologie**
Trvání 2065–2010
Řešitel Prof. MUDr. Eduard Nečas, DrSc., I. LF UK,
Ústav patologické fyziologie
Spoluřešitel **RNDr. Ludmila Doležalová, CSc.**
Anotace Identifikovat a popsat molekulární mechanismy normální a patologické krvetvorby. Integrovat dvě vědecká hematologická pracoviště, kvalitativně zvýšit jejich metodickou úroveň a a možnosti zahraniční spolupráce. Zkvalitnit výchovu studentů. Zvýšit počet a kvalitu publikací.

Ministerstvo životního prostředí

Reg. č. MŽP SL/5/160/05
Název **Faktory životního prostředí ve vztahu ke zdraví**
Trvání 2005–2007
Řešitel MUDr. Radim Šrám, DrSc., Ústav experimentální medicíny AV ČR
Spoluřešitel **Prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.**
Anotace Dopady znečištění ovzduší na výsledky těhotenství a na infekční onemocnění u dětí s alergiemi. Studium genotoxicity a mutagenity komplexních směsí organických látek v ovzduší.
Grantová Česko–Rakouská agentura Kontakt

Reg. č. 2005-II
Název **Native electrophoresis: A new tool to detect plasma protein binding of parenteral iron drugs in pharmacokinetic studies**
Trvání 2005–2006
Řešitel Dr. Barbara. Scheiber-Mojdehkar,
Med. Univ. of Vienna, Dept. of Medical Chemistry
Spoluřešitel **MUDr. Daniel Vyoral, CSc.**
Anotace Parenterální preparáty železa (IVI) jsou v klinické praxi používány již mnoho let, přestože jejich metabolismus i farmakologické vlastnosti jsou neúplně prozkoumány. Cílem této studie je tyto vlastnosti IVI preparátů popsat. Při studiích používáme makrofágy a hepatocyty v tkáňové kultuře značené radioaktivními preparáty IVI (například ⁵⁵Fe–Venofer®, připraveným na zakázku firmou Vifor International). Metabolismus těchto léků v buňkách i jejich farmakokinetika jsou studovány pomocí nedenaturujících separačních technik, zejména pomocí nativní nedenaturující elektroforézy.
Závěry studie umožní hodnotit mechanismus účinku, účinnost a bezpečnost léčiv určených pro intravenózní suplementační terapii železem (IVI).

Klinické studie

1. EORTC 06011 – podávání decitabinu nemocným s pokročilými stadii MDS, kteří nejsou indikováni k intenzivní léčbě a transplantaci krvetvorných buněk.
2. EORTC 06023 – podávání infliximabu nemocným s časnými stadii MDS s relativně nízkým rizikem rozvoje AML.
3. MGI Pharma study – podávání azacytidinu starším nemocným s pokročilými stadii MDS, kteří nejsou indikováni k SCT.
4. Pivotal randomizovaná studie s přípravkem Lonafermib (SCH66336) versus placebo v léčbě nemocných s myelodysplastickým syndromem nebo chronickou myelomonocytární leukémií, kteří jsou závislí na substituci trombocytárními koncentráty s nebo bez anémie.
5. Otevřená multicentrická studie zpřístupňující a hodnotící léčbu perorálním přípravkem AMN 107 u dospělých pacientů s chronickou myeloidní leukémií v chronické fázi, akcelerované fázi nebo blastické krizi, kteří jsou rezistentní na léčbu imatinibem (Glivec) či léčbu imatinibem (Glivec) netolerují CAMN107A2109.
6. Randomizovaná, multicentrická, otevřená studie, 2. fáze BMS-354825, při perorálním podávání 70 mg 2× denně, nebo 140 mg 1× denně u pacientů s chronickou myeloidní leukémií v akcelerované fázi či lymfoidním nebo myeloidním blastickým zvratu, nebo u Ph+ akutní lymfoblastovou leukémií resistentních či netolerujících Imatinib mesylát (Glivec).
7. Randomizovaná, multicentrická, otevřená studie, 3. fáze BMS-354825, při perorálním podávání 50 mg nebo 70 mg 2× denně, nebo 100 mg a 140 mg 1× denně u pacientů s chronickou fází Ph+ či BCR/ABL+ chronickou myeloidní leukémií, resistentních k Imatinib mesylátu.
8. Multicentrická, randomizovaná, dvojité slepá srovnávací studie přípravku Caspofungin v léčbě invazivní kandidázy u dospělých.
9. Prospektivní, otevřená, komparativní, multicentrické klinické hodnocení porovnávající Voriconazol s Itraconazolem za účelem primární profylaxe invazivních mykotických infekcí u pacientů po alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk.
10. Multicentrická randomizovaná klinická studie pacientů s nově diagnostikovanou CML (Central European Leukemia Study Group CELSG), srovnávající INF alfa s kontinuálně nebo intermitentně podávaným cytosinarabiosidem v orální formě (YNK-01) – v současné době ve fázi následného sledování pacientů.
11. Multicentrická randomizovaná studie srovnávající pegylovanou formu interferonu (PegINF-alfa-2a) s INF-alfa-2a u pacientů s nově diagnostikovanou CML.
12. Evropská kooperativní studie – léčba Glivecem – pro starší nemocné s MDS RAEB, RAEB-T.
13. Studie o účinnosti a bezpečnosti rFVIIa Novo Seven v léčbě von Willebrandovy choroby.
14. Dvě studie „posouzení in vitro diagnostik“, systémy CellBind (Sanguin, Amsterdam–Exbio, Olomouc) a FreeLys (Diagast, Lille–Hebios, Ostrava).
15. Probíhá sledování nemocných zařazených do EORTC studií chemoterapie s následnou SCT alogenní či autologní.

SPOLUPRÁCE

Mezinárodní spolupráce

Klinický úsek

- EORTC – podílí se na molekulární studii pro léčbu akutní myeloidní leukémie – protokol EORTC – léčba MDS přípravky Decitabine a Remicade – studie č. 06023 a 06011
- MDS Foundation – uznáním kvality diagnostické a léčebné péče o nemocné s MDS je jmenování ÚHKT *Evropským centrem excellence* – MUDr. Jaroslav Čermák, CSc. je vedoucím tohoto centra
- European LeukemiaNet (v roce 2005 associated members, řádné členství od r. 2006)
- Baxter BioScience, Biomedical Research Center, Orth/Donau, Austria – koagulační laboratoř – spolupráce na projektu TTP
- The CBR institute for Biomedical Research, Harvard medical school, Boston, USA – koagulační laboratoř
- Research Program Infection and Cancer; Department of Genome Modifications and Carcinogenesis, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany
- Rega Institute for Medical Research, University of Leuven, Laboratory of Clinical and Epidemiological Virology, Leuven, Belgium
- Rudjer Boskovic Institute, Zagreb, Croatia
- Bone Marrow Donors Worldwide (BMDW) prostřednictvím Českého registru dárců kostní dřeně IKEM, Praha

Transfuziologický úsek

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

Výzkumný úsek

- Department of Cell and Developmental Biology, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, USA
- Leibnitz Institute of Polymer Research, Germany
- University of Toronto, Canada
- Dept. Cell Physiol., Albert Einstein College of Medicine (AECOM), New York, USA
- Dept. Nutritional Sciences & Toxikology, University of California, Berkeley, CA, USA
- Dept. Neurological and Vision Sciences, Medical Faculty, University of Verona, Italy
- Wisconsin Univ., Madison, USA
- Children's Cancer Institute Sydney, Australia
- European Leukemia Network
- Dept. Molecular Hematology, University Torino, Turín, Itálie
- EMQN – European Molecular Genetics Quality Network
- OECD – Steering Group for Genetic Testing
- Dept. Hematology, Univ. Hosp. Gasthuisberg, Leuven, Belgie
- College of Public Health, Department of Epidemiology, University of Iowa, USA

Domácí spolupráce

Klinický úsek

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

Transfuziologický úsek

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

Výzkumný úsek

- Ústav makromolekulární chemie AV ČR, Praha
- Ústav radiotechniky a elektroniky AV ČR, Praha
- Vysoká škola chemicko-technologická, Praha
- Lékařská fakulta UK, Praha
- MBÚ AV ČR
- Ústav patologické fyziologie I. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha
- Biofyzikální ústav I. lékařské fakulty UK, Praha
- I. interní klinika I. lékařské fakulty UK, Praha
- Oddělení pediatrie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc
- Katedra parazitologie PřF UK, Praha
- Ústav makromolekulární chemie AV ČR, Praha
- Ústav živočišné fyziologie a genetiky AV ČR, Liběchov
- Archeologický ústav AV ČR
- Ústav molekulární genetiky AV ČR

- Ústav molekulární biologie rostlin AV ČR, České Budějovice
- Ústav experimentální botaniky AV ČR, Praha
- CLIP, FN Motol Praha
- Ústav experimentální medicíny AV ČR
- Katedra antropologie a genetiky člověka PřF UK
- Ústav patologie FNKV
- Ústav patologie 2. lékařské fakulty UK, Motol
- Gynekologicko-porodnická klinika, 2. LF UK Motol
- Klinika ORL, 2. lékařské fakulty UK, Motol
- Klinika chirurgie, FNKV
- Centrum gynekologické a onkologické prevence, Kateřinská ulice, Praha
- Ústav molekulární biologie rostlin AV ČR, České Budějovice
- Centrum nádorové cytogenetiky ÚKBLD, VFN a I. LF UK
- Klinika dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty UK a FN Motol, spolupráce při rutinních vyšetřeních pacientů, jejich příbuzných a nepříbuzných dárců HSC
- Neurologická klinika I. lékařské fakulty UK Praha – doc. MUDr. Karel Šonka, DrSc., spolupráce na problematice HLA asociace s diagnózou s narkolepsií u českých pacientů
- I. interní klinika I. lékařské fakulty UK, Praha – MUDr. Robert Pytlík, doc. MUDr. Marek Trněný, CSc., spolupráce při HLA typizacích buněčných linií odvozených od onkohematologických pacientů v rámci řešení Výzkumného záměru MŠM 002I620808
- Ústav biologie a lékařské genetiky UK 2. lékařské fakulty a FN Motol – RNDr. Daniel Chudoba, spolupráce při kultivaci fibroblastů pro HLA typizace pacientů v aplázii či s diagnózou fetomaternálního engraftmentu
- Český registr dárců kostní dřeně (CBMD), IKEM Praha
- Český národní registr dárců dřeně (ČNRDD), Plzeň
- Průběžná kooperace s HLA pracovišti v ČR (IKEM Praha, Olomouc, Plzeň, Brno, Ostrava, Hradec Králové)

OCENĚNÍ/VYZNAMENÁNÍ

Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.

- Pamětní medaile Univerzity Karlovy, únor 2006

Prof. MUDr. Karel Smetana, DrSc.

- Vědecká cena České a slovenské mikroskopické společnosti
- Pamětní medaile Palackého Univerzity
- Babákova medaile České a Slovenské biologické společnosti
- Medaile České lékařské společnosti

RNDr. Michal Šmahel, PhD.,

RNDr. Eva Sobotková, CSc.,

RNDr. Šárka Němečková, DrSc.

- Cena ministra zdravotnictví za úspěšné řešení grantového projektu IGA MZ NC7552-3 „Imunizace proti nádorům vyznačujícím se různými únikovými mechanismy“.

Prof. MUDr. Vladimír Vonka, DrSc.

- Cena předsednictva ČLS JEP za rok 2006 a Cena Nadace Paula Jansena, v oboru klinická imunologie za rok 2006 za monografii J. Beran, J. Havlík, V. Vonka. *Očkování: minulost, přítomnost, budoucnost* (spoluautor též Š. Němečková), nakladatelství Galén.
- „Award of the Year in Recognition of his Life-long Contribution to the Understanding of the Role of Viral Infections in Cancer“, uděleno u příležitosti 23rd International Papillomavirus Conference, Praha, září 2006.

Ceny za nejlepší prezentace

MUDr. David Pohlreich

- Jungforscher Preis Austrotransplant 2006, Salzburg, cena za nejlepší práci v oblasti klinické transplantační medicíny „Snižené počty class switched B-lymfocytů – nový biomarker chronické GVHD“.

VĚDECKO-PEDAGOGICKÉ TITULY, VĚDECKÉ HODNOSTI, ATESTACE

Habilitace

Doc. – MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.

- obhajoba habilitační práce „Nové přístupy k diagnostice a léčbě myelodysplastického syndromu“ na I. lékařské fakultě UK v Praze.

Získání vědecké hodnosti PhD.

Mgr. Hana Žižková

- obhajoba disertační práce na téma „Telomerázová aktivita a exprese jejích regulačních genů u pacientů s MDS a akutní leukemií“, PřFUK Praha, Oborová rada Molekulární biologie

Mgr. Karel Fišer

- obhajoba disertační práce na téma „Genová exprese v průběhu chronické myeloidní leukemie“, PřFUK Praha, Oborová rada Fyziologie živočichů

Ing. Michaela Pluskalová, PhD.

- obhajoba dizertační práce na téma: „Studie účinku fotodynamické terapie ALA-PDT na leukemickou buněčnou linii K562“, VŠCHT, Praha, Fakulta potravinářské a biochemické technologie.

Získání akademického titulu

Ing. Kristýna Kneřová

- obhajoba diplomové práce na téma „Modifikace destičkových bílkovin při aktivaci krevních destiček“. FPBT VŠCHT Praha, Ústav biochemie a mikrobiologie

Ing. Josef Komárek

- obhajoba diplomové práce na téma „Vliv oxidace celulosy na aktivaci lidských krevních destiček“. FPBT VŠCHT Praha, Ústav biochemie a mikrobiologie

Ing. Jana Štikarová

- obhajoba diplomové práce na téma „Vliv oxidační modifikace fibrinogenu na jeho interakci s krevními destičkami“. FPBT VŠCHT Praha, Ústav biochemie a mikrobiologie

Atestace

MUDr. Michal Kouba

- atestace v oboru Hematologie a transfuzní lékařství

MUDr. Dana Mikulenková

- atestace v oboru Hematologie a transfuzní lékařství

Mgr. Lucie Váchalová

- atestace I. stupně v oboru Vyšetřovací metody v lékařské genetice – molekulární genetika

Mgr. Jana Rulcová

- specializační vzdělávání JOP v oboru Vyšetřovací metody v lékařské genetice – molekulární genetika

PEDAGOGICKÁ ČINNOST

Pregraduální výuka

V rámci I. LF UK

V roce 2006 probíhala již čtvrtým rokem výuka mediků v rámci *Ústavu klinické a experimentální hematologie I. LF* pod vedením Prof. MUDr. Pavla Klenera, DrSc. Toto společné pracoviště ÚHK a I. lékařské fakulty UK významně přispělo ke zkvalitnění pregraduální výuky hematologie a transfuziologie. Výuka je zajišťována i v anglickém jazyce a podílejí se na ní tito pracovníci s částečným pracovním úvazkem na I. LF:

Pracovníci ÚKEH

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

Na jiných fakultách

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

Pracovníci vyučující studenty

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

Postgraduální profesní vzdělávání

V rámci IPVZ

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

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

Vedoucím subkatedry je Doc. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc. Dalšími pracovníky katedry jsou z ÚHK MUDr. Hana Klamová, CSc. a MUDr. Jana Sajdová.

Zúčastňují se i výukových aktivit Katedry klinické onkologie IPVZ, jejíž vedoucím je Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc. Součástí výuky je též prezentace problematiky jednotlivých laboratoří ústavu.

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

Jiné formy postgraduálního vzdělávání

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

- *Semináře klinického úseku*
(organizuje MUDr. Jiří Schwarz, CSc.)
- *Semináře transfuziologického úseku*
(organizují MUDr. Ivan Fales, MUDr. Šárka Vodvářková, MUDr. Zdenka Gašová, CSc.)
- *Praktický kurz moderní metody v hematologii*
(organizuje Prof. Ing. Jan E. Dyr, DrSc.) Evropský sociální fond, Senzory a biosenzory pro biotechnologie
- *Praktický kurz moderní metody v molekulární genetice*
(organizuje Prof. Ing. Jan E. Dyr, DrSc.) Evropský sociální fond, Senzory a biosenzory pro biotechnologie
- *Základy DNA diagnostiky v molekulární genetice*
- *TROMBÓZA A HEMOSTÁZA, Věda a výzkum,*
(organizuje Prof. Ing. Jan E. Dyr, DrSc.) společné semináře ÚHK a České společnosti pro trombózu a hemostázu České lékařské společnosti JEP
- *Praktický kurz biočipových technologií*
- *Kvantitativní RT-PCR*
- *Molekulární základy medicíny*

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

Oddělení cytogenetiky zajišťuje školení vysokoškoláků v nových metodách (FISH, I-FISH, mFISH).

Na odděleních ÚHK probíhají i školení a kurzy pro střední zdravotnický personál

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

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

Postgraduální vědecká příprava

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

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

Školitelé:

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

Doktorandi:

- RNDr. Katarína Babiarová
- Mgr. Jana Dvořáková
- Mgr. Karel Fišer
- Mgr. Tarik Khaznadar
- Ing. Petra Křížová
- Mgr. Zuzana Lacinová
- Mgr. Vincent Lučanský
- Mgr. Kateřina Mocová
- Mgr. Darina Moučková
- Ing. Eva Otáhalová
- Ing. Michaela Pluskalová
- Mgr. Ingrid Poláková
- Mgr. Dana Provazníková
- MUDr. Peter Salaj
- Ing. Alžběta Sobotková
- Ing. Jana Štikarová
- Mgr. Marek Babušiak
- Mgr. Klára Elknerová
- MUDr. Pavel Gabriel
- Mgr. Alžběta Kráčmarová
- Ing. Roman Kotlín
- Mgr. Monika Lakatošová
- Mgr. Jana Macková
- Mgr. Michaela Merkerová
- Mgr. Denisa Myslivcová
- Mgr. Gabriela Pešlová
- Mgr. Jaroslav Polák
- MUDr. Renata Procházková
- Ing. Tomáš Riedel
- Mgr. Martina Saláková
- Mgr. Eva Stodůlková
- Ing. Pavla Tejklová

- Mgr. Eva Vajdová
- Ing. Martina Vaníčkova-Chytilová
- MUDr. Kateřina Želiszevská
- Mgr. Hana Žižková
- Mgr. Kamila Žůrková

Diplomanti:

- Petra Barešová
- Martina Hladíková
- Kateřina Jirásková
- Andrea Kestlerová
- Josef Komárek
- Tereza Lopotová
- Pavel Májek
- Zuzana Reicheltová
- Iveta Šárová
- Lucie Víchová
- Nikola Čuřík
- Petr Chlanda
- Kristýna Kneřová
- Petra Kolbeková
- Tereza Kopincová
- Lucie Lorková
- Eva Ouřadníková
- Zuzana Samková
- Jana Štikarová

Stážisté na klinickém úseku:

- MUDr. Jan Kořen I. interní klinika VFN UK
- MUDr. Blanka Vacková I. interní klinika VFN UK
- MUDr. Jan Frič Nemocnice Městec Králové
- MUDr. Jiří John Interní oddělení Nemocnice Na Homolce
- MUDr. Jana Ševčíková Interní klinika I. lékařská fakulta ÚVN Střešovice
- MUDr. Daniela Krátká Interní klinika I. lékařská fakulta ÚVN Střešovice
- MUDr. Jolana Mertová Transfuziologický úsek ÚHKT
- MUDr. Martina Böhmová Transfuziologický úsek ÚHKT
- Veronika Prokopová Farmaceutická fakulta UK Hradec Králové

Stážisté na transfuziologickém úseku:

- MUDr. Michal Kouba Klinický úsek ÚHKT
- Veronika Prokopová Farmaceutická fakulta UK Hradec Králové
- MUDr. Marie Rusínová Masarykova nemocnice Jilemnice

Stážisté na výzkumném úseku:

- RNDr. Jana Schmuczerová, PhD.
Ústav experimentální medicíny AV ČR, Praha

ČLENSTVÍ V RADÁCH A KOMISÍCH

Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.

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

MUDr. Kateřina Benešová, CSc.

- Člen European Society for Blood and Marrow Transplantation

Prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.

- Člen oborových rad PDSB:
 - Molekulární a buněčná biologie, genetika a virologie
 - Biochemie a patobiochemie
 - Antropologie
- Antropologie
- Člen komise grantové agentury GA AV ČR, OR 05, Lékařské a molekulárně biologické vědy
- Člen přípravného organizačního výboru Výroční konference evropské společnosti pro genovou terapii v roce 2005 v Praze
- Zástupce ČR v EMQN (European Molecular Genetic Quality Network)
- Člen (expert) pracovní skupiny pro zajištění kvality v molekulárně

genetickém testování Biotechnologické sekce při OECD

- Člen redakční rady Časopisu lékařů českých
- Soudní znalec ve zdravotnictví – obor genetika

Doc. MUDr. Petr Cetkovský, PhD.

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

Doc. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.

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

Prof. Ing. Jan E. Dyr, DrSc.

- Člen Rady programu Nanotechnologie pro společnost
- Člen Vědecké rady I. lékařské fakulty UK Praha
- Člen Oborové rady doktorského studijního programu „Chemie“ pro obor „Biochemie“ na Fakultě potravinářské a biochemické technologie VŠCHT v Praze

- Člen Oborové rady studijního oboru „Biochemie“ na Přírodovědecké fakultě University Karlovy v Praze
- Člen stálé Komise pro obhajoby doktorských disertací v oboru „Biochemie, biofyzika a molekulární biologie“ AV ČR
- Člen Komise pro obhajoby na Ústavu biochemie a mikrobiologie VŠCHT Praha
- vedoucí vědecko-výzkumné sekce ČSTH

MUDr. Zdenka Gašová, CSc.

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

RNDr. Eva Hamšíková

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

RNDr. Cedrik Haškovec, CSc.

- Člen oborové rady Molekulární a buněčné biologie, genetiky a virologie v rámci sekce Biomedicína při PŘF UK
- Oponent grantů IGA MZČR, GAAV a MŠMT

RNDr. Ingrid Hrachovinová

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

RNDr. Zbyněk Hrkal, DrSc.

- Sekretář České společnosti pro fotobiologii a fotodynamickou terapii
- Člen Swiss Proteomic Society; European Society for Photobiology

Ivana Karlachová

- Člen European Society for Blood and Marrow Transplantation

MUDr. Petr Kobylka, CSc.

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

RNDr. Šárka Němečková, CSc.

- Člen oborové rady pro doktorské studium v oborech genetika a molekulární biologie a mikrobiologie
- Člen komisí pro udělování titulu DrSc. v oboru imunologie a mikrobiologie
- Člen redakční rady Acta Virologica

MUDr. Jacqueline Maaloufová

- Člen výboru České leukemické skupiny CELL

MUDr. Markéta Marková, CSc.

- Člen European Society for Blood and Marrow Transplantation

Prof. Ing. Kyra Michalová, DrSc.

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

Bc. Andrea Molčanová

- Člen European Society for Blood and Marrow Transplantation

Bc. Markéta Paťorková

- Člen European Society for Blood and Marrow Transplantation

MUDr. Martin Písačka

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

- Člen akreditační komise Ministerstva zdravotnictví

MUDr. David Pohlreich

- Člen European Society for Blood and Marrow Transplantation

MUDr. Peter Salaj

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

MUDr. Jiří Schwarz, CSc.

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

RNDr. Zuzana Siegllová, PhD.

- Člen zkušební komise pro doktorské zkoušky a komise pro obhajoby disertačních prací doktorského studijního programu biologie, obory: molekulární a buněčná biologie, genetika a virologie
- Člen oborové rady studijního programu antropologie a genetiky člověka
- Člen zkušební komise pro státní závěrečné zkoušky (rigorózní a magisterské) a komise pro obhajoby disertačních prací doktorského studijního programu biologie, specializace antropologie
- Člen the Myelodysplastic Syndromes Foundation
- Člen the International Society of Forensic Genetics
- Člen výboru Společnosti soudních znalců ze zdravotnictví a příbuzných oborů

Prof. MUDr. Karel Smetana, DrSc.

- Předseda Oborové rady 02 – Biologie a patologie buňky pro postgraduální

doktorské studium při Universitě Karlově

- Předseda komise pro státní zkoušky a obhajoby doktorských prací pro obor Biologie a patologie buňky při Universitě Karlově
- Místopředseda České histochemické společnosti
- Člen Koordinační rady „Biomedicina“ pro postgraduální doktorská studia na Universitě Karlově
- Člen mezinárodního výboru International Workshop on the Cell Nucleus
- Předseda komise pro atestační zkoušky z oboru „Laboratorní metody v hematologii“ Institutu pro další vzdělávání ve zdravotnictví
- Ko-editor časopisu Journal of Applied Biomedicine
- Člen redakční rady časopisu Hematology

RNDr. Petr Stöckbauer, CSc.

- Člen European Haematology Association

RNDr. Michal Šmahel, PhD.

- Člen komise pro státní doktorské zkoušky a obhajoby disertačních prací studijního programu molekulární a buněčná biologie, genetika a virologie, UK Praha

RNDr. Ruth Tachezy, PhD.

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

MUDr. Veronika Válková, CSc.

- Člen European Society for Blood and Marrow Transplantation

MUDr. Antonín Vítek

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

Prof. MUDr. Vladimír Vonka, DrSc.

- Člen Vědecké rady 3. lékařské fakulty UK
- Člen bioetické komise při Radě vlády pro vědu a výzkum
- Člen Rady (Council) European Association for Cancer Research
- Člen České lékařské akademie a učené společnosti
- Člen redakční rady Central Europ. J. Publ. Health
- Předseda Pracovní skupiny pro očkování proti lidským papillomavirům při ČLS JEP
- Předseda výboru Společnosti pro genovou a buněčnou terapii a protinádorové vakcíny ČLS JEP

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

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

Vědecká rada ÚHKT

Ústavní členové

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

Externí členové

- Prof. MUDr. Jan Bubeník, DrSc. Ústav molekulární genetiky AV ČR
- Prof. RNDr. Milan Kodíček, DrSc., VŠCHT
- Prof. MUDr. Emanuel Nečas, DrSc., Ústav patologické fyziologie I. LF UK

- RNDr. Kateřina Roubalová, CSc., SZÚ, laboratoř pro herpetické viry
- Prof. MUDr. Jan Starý, DrSc., 2. dětská klinika FN Motol

Dozorčí rada ÚHKT

Rozhodnutím ministra zdravotnictví MUDr. Davida Ratha byla dozorčí rada ÚHKT ke dni 30. 6. 2006 zrušena.

Předseda

- Prof. MUDr. Václav Pačes DrSc., ředitel Ústavu molekulární genetiky AV ČR

Místopředseda

- Prof. JUDr. Karel Malý DrSc., profesor Právnické fakulty UK

Členové

- Mgr. Michal Basch, starosta MČ Praha 2
- Ivo Budil, promován filozof, redaktor, externí spolupracovník Českého rozhlasu
- Václav Hudeček, houslový virtuóz
- Prof. JUDr. Ing. Roman Makarius, ředitel Českého báňského úřadu
- Dr. Meda Mládková PhD., prezidentka správní rady Muzeum Kampa
- Ing. Jozef Pristach, vědecký pracovník ÚHKT
- Mgr. Michal Prokop, předseda Rady Českého rozhlasu
- Věra Roušalová, pracovnice Finančního odboru MZ
- Ing. Sylva Stodulková, ředitelka Oboru kontroly MZ
- Ing. Jiří Svoboda, ředitel Odboru aktivace a správy majetku ČSOB a. s.
- Prof. MUDr. Eva Syková DrSc., ředitelka Ústavu experimentální medicíny AV ČR
- Ing. Jindřich Vodička, náměstek generálního ředitele České přístavy a. s.

Etická komise

Předseda

- MUDr. Markéta Marková, CSc.

Členové

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

Tým kvality péče ÚHKT

Tým kvality péče je poradním orgánem ředitele ÚHKT, odpovídajícím za koordinační a koncepční činnosti v procesu kontinuálního zvyšování kvality péče v ÚHKT.

Koordinátor Týmu kvality péče:

- Mgr. Simona Brixiová

Členové Týmu kvality péče:

- Doc. MUDr. Petr Cetkovský, PhD.
- MUDr. Kateřina Benešová, CSc.
- MUDr. Zdenka Gašová, CSc.
- Ivana Picková
- Jana Reichelová

Odbor vnitřního auditu a kontroly

Odbor vnitřního auditu a kontroly je funkčně nezávislý útvar přímo podřízený řediteli ústavu, odpovídající za kontrolu dodržování obecně závazných právních předpisů i vnitřních předpisů ústavu, včasné rozpoznávání rizik vztahujících se k činnosti ústavu a dostatečné účinnosti vnitřního kontrolního systému ústavu.

Interní auditor:

- Ing. Bohumil Červíček

ORGANIZACE KONFERENCÍ A ŠKOLÍCÍCH AKCÍ

Prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.

- Organizace praktických kurzů pro postgraduální studenty „Základy DNA diagnostiky“ a „Čipové technologie“

Doc. MUDr. Petr Cetkovský, PhD.

- Pražský hematologický den, 19. 10. 2006, Praha

Prof. Ing. Jan E. Dyr, DrSc.

- Senzory a biosenzory pro biotechnologie, Evropský sociální fond, Biosenzory v hematologii, semestrální kurz únor–květen 2006, ÚHKT Praha
- Senzory a biosenzory pro biotechnologie, Evropský sociální fond, Moderní metody v molekulární genetice, praktický kurz, duben 2006, ÚHKT Praha
- Senzory a biosenzory pro biotechnologie, Evropský sociální fond, Moderní metody v hematologii, praktický kurz, prosinec 2006, ÚHKT Praha
- Trombóza a Hemostáza, Věda a výzkum, společné semináře ÚHKT a České společnosti pro trombózu a hemostázu České lékařské společnosti JEP

MUDr. Ivan Fales

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

MUDr. Zdenka Gašová, CSc.

- Board meeting of European Society of Hemapheresis and Hemotherapy (ESFH), Praha, 28. 1. 2006
Organizace seminářů Transfuziologického úseku

RNDr. Eva Hamšíková

- 23rd Papillomavirus Conference and Clinical Workshop, September 1.–7., 2006, Praha

RNDr. Ingrid Hrachovinová

- D-diméry v laboratorní a klinické praxi. VFN, Praha, 6. 4. 2006

RNDr. Zbyněk Hrkal, DrSc.

- Proteomika a její uplatnění v medicíně: přednáškový večer Ústavu hematologie a krevní transfuze Praha, Praha, Lékařský dům, 27. 2. 2006

MUDr. Petr Kobylka, CSc.

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

Prof. Ing. Kyra Michalová, DrSc.,

RNDr. Jana Březinová, PhD.

- Organizace stáží pro NCO NZO Brno

RNDr. Šárka Němečková, DrSc.

- Organizace seminářů *Molekulární základy medicíny*

MUDr. Martin Písačka

- Organizace dvoudenního setkání zástupců řešitelských pracovišť konsorcia grantu EU BloodGen

MUDr. Šárka Rahmatová

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

MUDr. Jiří Schwarz, CSc.

- Organizace seminářů Klinického úseku

RNDr. Zuzana Siegllová, PhD.

- Organizace seminářů odd. molekulární genetiky
- Organizace MPZ v oboru Kvantitativní vyšetření buněčného chimerizmu po alogenní transplantaci krvetvorných buněk (pilotní pracoviště jmenované ČIA)
- Organizace MPZ v oboru Paternitní expertízy, identifikace a určování

příbuznosti osob na základě testů DNA (pilotní pracoviště jmenované ČIA)

Ing. Jiří Suttner, Csc.

- Senzory a biosenzory pro biotechnologie, Evropský sociální fond, semestrální kurz únor–květen 2006, VŠCHT Praha
- Biosenzory v hematologii, semestrální kurz únor–květen 2006, ÚHKT Praha

RNDr. Ruth Tachezy, PhD.

- Odborná konference – konzultační den NRL PV, Praha, 24. 5. 2006
- 23rd Papillomavirus Conference and Clinical Workshop, September 1–7, 2006, Praha

Prof. MUDr. Vladimír Vonka, DrSc.

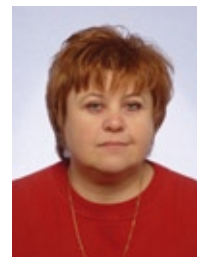
- 4th International Workshop on DNA vaccines, květen 2006, Třešť
- 23rd Papillomavirus Conference and Clinical Workshop, September 1–7, 2006, Praha

ODBORNÁ ČINNOST NELÉKAŘSKÝCH ZDRAVOTNICKÝCH PRACOVNÍKŮ (NLZP)

SESTRY A OSTATNÍ NLZP

Hlavní sestra ÚHKT:
Zástupce:

Mgr. Lucie Vylitová
Mgr. Simona Brixiová



Celkem sester:	82
Registrovaných podle zákona 96/2004 Sb:	80
Fyzioterapeut:	1
Nutriční terapeut:	1
Zdravotně – sociální pracovník:	1
Biomedicínský technik:	1
Ošetřovatel:	8
Sanitář:	25
Ostatní:	1

Ošetřovatelský personál Klinického a Transfuziologického úseku se podílí na poskytování komplexní základní a specializované zdravotní péče pacientům ÚHKT, dárčům krevních složek je věnována zvláštní péče. Naším cílem je poskytování kvalitní ošetřovatelské péče, která je v souladu s moderním pojetím této péče v EU. Snažíme se, aby pacient trávil v našem ústavu jen dobu nezbytně nutnou a v maximální možné míře vycházíme vstříc potřebám nemocných. Ošetřovatelský personál se značnou mírou podílí na přípravách k mezinárodní akreditaci.

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

Vzdělávací aktivity

Klinický úsek

- Kurz: Péče o periferní žilní vstupy (FN Motol, 12 sester)
- Kurz: Řešení náročných manažerských situací v ošetřovatelství I. a 2. část (NCONZO Brno, 1 sestra)
- Odborná konference: Problematika ošetřování nemocných se selháváním životních funkcí (NCONZO Brno, 2 sestry)
- Kurz: EKG pro všeobecné sestry (NCONZO Brno, 4 sestry)
- Odborná konference: Péče o rány (FN Motol, 10 sester)
- Kurz: Aplikace injekcí pomocí SURECLICK Aranesp (ÚHKT, fa Amgen, 12 sester)
- Kurz: Aplikace injekcí pomocí SURECLICK Neulasta (ÚHKT, fa Amgen, 11 sester)
- I. studijní den České společnosti pro kvalitu ve zdravotnictví: Jak zavést kvalitu do zdravotnického zařízení (1 sestra)
- Školící program: Manažerské dovednosti I. (Centrum dohody s.r.o. Praha, 5 sester)
- Seminář: Vzdělávání ve zdravotnictví 2x (IPVZ Praha, 1 sestra)
- Konference: Ošetřování nemocných v intenzivní a resuscitační péči (NCONZO Brno, 4 sestry)
- Seminář: Legislativa zdravotnických prostředků (biomedicínský technik)

- Konference: Chirurgické ústenky a vše, co byste o nich měli vědět (4 sestry)
- Roční přerušovaný kurz hemato-onkologie (VFN Praha, I. int., 6 sester)

Transfuziologický úsek

- Nácvik neodkladné resuscitace, Praha (6 sester)
- NCO NZO, Inovační kurz pro vrchní sestry TO, Brno (2 sestry)
- Odborná konference "Zákon 96/2004 Sb.", Brno (2 sestry)
- Seminář Ošetrovatelský proces u pacientů v intenzivní hematoonkologické péči (4 sestry)
- Seminář Ošetrovatelský proces u pacientů s hematoonkologickým onemocněním, Praha (8 sester)
- Bezpečnost krevní transfuze, Praha (4 sestry)
- Odběry biologického materiálu a preanalytická fáze, Praha (1 sestra)

Účast na odborných akcích

Klinický úsek

- Mezioborový kongres: Hojení ran (1 sestra)
- Odborná konference: Dny Marty Stařkové (ÚTPO I. LF, 1 sestra)
- 15. Hoderův den (VFN – KAR, 6 sester)
- XXX. Brněnské onkologické dny (5 sester)
- XX. Olomoucké hematologické dny (Olomouc, 12 sester, 1x aktivní účast)
- EBMT, Hamburk, Německo (4 sestry, 2x aktivní účast)
- Kongres: Cesta k modernímu ošetrovatelství (FN Motol, 1 sestra)
- XII. Liberecké dny sester (Liberec, 3 sestry)
- XXIII. konference nutričních terapeutů ČR s mezinárodní účastí (nutriční terapeutka)
- VII. Sesterský seminář EDIPO (FN Plzeň, 4 sestry)
- Sympozium: Den metrologie ve zdravotnictví (biomedicínský technik)

Transfuziologický úsek

- Pracovní dny SZP Sedmihorky (4 sestry)

Dosažení vyšší kvalifikace

Klinický úsek

- Kurz: Všeobecný sanitář (VFN, 3 sanitáři)
- VŠ: bakalářské studium ošetrovatelství – studuje 5 sester
- VŠ: magisterské studium FHS UK – Řízení a supervize ve zdravotnických zařízeních – studuje 1 sestra
- Vyšší zdravotnická škola: studuje 1 ošetrovatel

- Vyšší zdravotnická škola: ukončily 2 sestry
- Střední zdravotnická škola – studuje 3 sanitáři+1 ošetrovatelka
- PSS obor ARIP – studují 2 sestry
- PSS obor ARIP – ukončily 2 sestry
- PSS obor onkologie – studují 2 sestry
- PSS obor onkologie – ukončila 1 sestra

Transfuziologický úsek

- PSS obor Transfuzní služba (ukončily 2 sestry)

Organizace odborných konferencí a seminářů

Klinický úsek

- „Ošetrovatelský proces u pacientů se selháváním základních životních funkcí a intenzivní hematologická péče“ (registrace u ČAS pod číslem ČAS/KK/2483/2006 dle vyhl. MZČR č. 423/2004 Sb.)
Termín konání: 21. 6. 2006
Místo konání: Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha
(aktivní účast 5 sester, pasivní účast 40 sester)
- „Specifika ošetrovatelské péče u pacientů v hematologické ambulantní péči“ (registrace u ČAS pod číslem ČAS/KK/2482/2006 (dle vyhl. MZČR č. 423/2004)
Termín konání: 18. 10. 2006
Místo konání: Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha
(aktivní účast 6 sester, pasivní účast 25 sester)

Výuka

Klinický úsek

- Mgr. Simona Brixiová
 - LF – ošetrovatelská péče v hemato-onkologii
 - VZŠ, P 2, Ječná 33 – vedení 3 absolventských prací
 - VZŠ, P 2, Ječná – vedení odborné praxe studentek
- sestry JIP, lůžkového oddělení, ambulance
 - VZŠ, P 2, Ječná 33 – vedení odborné praxe studentek

LABORANTI

Vedoucí laborantka ÚHKT:

Jitka Němcová

Celkem laborantů:	87
Registrovaných podle zákona 96/2004 Sb:	81
Zdravotnických pracovníků:	73
Laborantů ve výzkumu:	14



Laborantky a laboranti ÚHKT pracují ve třech úsecích – *Klinický úsek, Transfuziologický úsek a Výzkumný úsek*. Vzdělávání probíhá formou akreditovaných kurzů, symposií, konferencí a seminářů. Je vždy podřízeno pracovní náplni na jednotlivých úsecích, ve kterých laboranti pracují.

Vzdělávací aktivity vedou ke zvyšování, prohlubování a rozšiřování kvalifikace laborantů ÚHKT a zároveň k získání kreditů do kreditního systému MZ ČR podle vyhlášky 423/2004 Sb. zákona 96/2004 Sb.

V roce 2006 vzrostl počet aktivních příspěvků na Odborných akcích formou posterů a přednášek. Laborantky a laboranti ÚHKT se také úspěšně zapojují do publikační činnosti ve spolupráci s VŠ pracovníky na svých úsecích. Současně se nemalou měrou podílejí na grantech a Výzkumném záměru ÚHKT.

Všechny laborantky a laboranti ÚHKT spolupracují s *Týmem kvality péče*, a tak účinně napomáhají přípravě k akreditaci ÚHKT.

Vzdělávací aktivity

- Konference: *Česká transfuzní služba včera, dnes a zítra* – Lékařský dům, Praha
- Regionální konference – FN Motol
- Konference: *Vybrané laboratorní postupy na úseku zpracování krve* – FN KV
- 2. Regionální konference – FN Motol
- Konference: *Výroba, zpracování a expedice transfúzních přípravků* – FN KV
- Celostátní konference ÚVN Střešovice
- Konference: *Pracovní dny sekce biochemických laborantů* – Lékařský dům, Praha
- Celostátní konference zdravotních laborantů VFN Praha

- Slavnostní konference: *Laborant v hematologii* – FN KV
- Kurz: *Hygiena rukou v prevenci nosokomiálních nákaz* – ÚHKT
- Kurz: *Kardiopulmonální resuscitace* – ÚHKT
- Odborná konference „Zákon 96/2004 Sb.“, Brno (2 sestry, 4 laborantky)
- Celostátní konference zdravotních laborantů, Praha (2 laborantky)

Účast na odborných akcích

- 6. Hradecký den cytogenetiky a molekulární genetiky – Hradec Králové
- Pracovní dny SZP – zdravotních laborantů – Harrachov
- XIII. Slovensko – Česká konference o hemostáze a trombóze s mezinárodní účastí-MFN Martin
- XXX. Brněnské onkologické dny, XX. Konference pro sestry a laboranty – Brno
- XX. Olomoucké hematologické dny- Olomouc
- Banka pupečnickové krve – slavnostní setkání – Praha
- Symposium Pražský hematologický den – Praha
- VII. Česko-Slovenské dny laboratorní hematologie s mezinárodní účastí – Hradec Králové
- Pracovní dny SZP Sedmihorky (3 laborantky)

Dosažení vyšší kvalifikace

Eva Kohoutová

- atestace v oboru laboratorní vyšetřovací metody v genetice NCONZO

Hana Klimentová

- atestace v oboru laboratorní vyšetřovací metody v genetice NCONZO

PÉČE O ZAMĚSTNANCE

Péče o zaměstnance ÚHKT je zajišťována dohodami se Základní organizací Odborového svazu zdravotnictví a sociální péče ČR působící v ÚHKT.

Seznam služeb a výhod pro zaměstnance, které byly odborovou organizací působící v ÚHKT sjednány s vedením ústavu, jsou zakotveny v kolektivní smlouvě. Odborová organizace zajišťuje nebo se podílí na následujících aktivitách:

Rekreace

- příspěvek z FKSP na prázdninovou rekreaci dětí zaměstnanců (3000 Kč na jedno dítě)
- pořádání zimního lyžařského tábora pro děti zaměstnanců
- zajišťování finančně dotované zimní i letní rekreace v horské chalupě v Bedřichově v Jizerských horách
- pořádání jednodenních sportovních zájezdů finančně dotovaných z FKSP

Kulturně společenské akce

- zajišťování vstupenek do divadel s příspěvkem z FKSP
- pořádání srazu bývalých zaměstnanců ÚHKT – důchodců

Ostatní

- finanční příspěvek na zdravotní rehabilitaci
- finančně dotované stravování v závodní jídelně nebo nákup stravenek „Gastrotur“
- příspěvek na penzijní připojištění se státním příspěvkem (200 Kč měsíčně)
- půjčování knih z beletristické knihovny odborové organizace, která je odborně vedena pracovníky SVLI (roční nákupy v ceně více než 12.000 Kč)
- finanční podpora zájmové činnosti zaměstnanců ve sportovním a fotografickém klubu
- finanční příspěvek na zdravotní rehabilitaci
- půjčování sportovního inventáře
- zajišťování provozu a údržby horské chalupy v Bedřichově v Jizerských horách

Fotoklub

V posluchárně ÚHKT se pravidelně dvakrát v měsíci scházejí členové fotoklubu Třináctá komora. Hodnotí kolekce fotografií fotoklubů v rámci soutěže *Mapový okruh Nekázanka*. Obohacením byly přednesené semináře např. o focení pomocí blesku, o práci s velkoformátovým fotoaparátem Magnola, či o úpravách snímků pomocí programu Photoshop. Novinkou na schůzkách bylo vyhlášení vnitroklubové měsíční soutěže fotografií. Nedílnou součástí každoroční činnosti fotoklubu se stala víkendová fotografická soustředění. Tématem kratšího semináře bylo focení na téma obrazů El Greca. Delší, víkendové soustředění bylo zaměřeno na focení půvabné podzimní šumavské krajiny.

Fotoklub uspořádal dvě fotografické soutěže. Principem obou soutěží bylo vyfotit během dvanácti hodin dvanáct předem neznámých témat. Zajímavostí byla témata ve formě citátů, která vybízela jednak k zamyšlení, jednak umožňovala velmi rozdílné možnosti realizace.

Své práce vystavovali členové v Akademickém klubu ve Faustově domě na výstavě s názvem *O všem, ovšem II*. Členové fotoklubu fotografovali při slavnostním otevření nových prostorů ambulance a rovněž pořídili novou fotodokumentaci z jednotlivých pracovišť ÚHKT.

PUBLIKAČNÍ ČINNOST 2006 (VYBRANÉ PUBLIKACE)

Původní práce v recenzovaných časopisech — řazeno podle IF

1. Béné, M.; Castoldi, G.; Derolf, A.; Garand, R.; Haas, T.; Haferlach, T.; Knapp, W.; Kuhlein, E.; Lemež, P.; Ludwig, W.; **Marinov, I.**; Matutes, E.; **Michalová, K.**; Porwirt-MacDonald, A.; Orfao, A.; Schoch, C.; Talmant, P.; Van't Veer, M.; Zemanová, Z.; Zühlendorf, M.
Near-tetraploid acute myeloid leukemias: an EGIL retrospective study of 25 cases.
Leukemia. Vol. 20, no. 4 (2006), s. 725–728.
Impact Factor: 6.612
2. Smith, E.; Ritchie, J.; Pawlita, M.; Rubenstein, L.; Haugen, T.; Turek, L.; **Hamšíková, E.**
Human papillomavirus seropositivity and risks of head and neck cancer.
Int. J. Cancer. Vol. 120, no. 4 (2006), s. 825–832.
Impact Factor: 4.700
3. **Čmejlová, J.**; Doležalová, L.; Pospíšilová, D.; Petrýlová, K.; **Petrák, J.**; **Čmejla, R.**
Translational efficiency in patients with Diamond-Blackfan anemia.
Haematologica/Hematol. J. Vol. 91, no. 11 (2006), s. 1456–1464.
Impact Factor: 4.575
4. Peková, S.; Baran-Marszak, F.; **Schwarz, J.**; Maťoška, V.
Mutated or non-mutated? Which database to choose when determining the IgVH hypermutation status in chronic lymphocytic leukemia?
Haematologica/Hematol. J. Vol. 91, no. S1 (2006), s. 435–436.
Impact Factor: 4.575
5. Smolej, L.; Andrys, C.; Peková, S.; **Schwarz, J.**; Belada, D.; Žák, P.
Plasma levels of basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor and their association with IgVH mutation status in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia.
Haematologica/Hematol. J. Vol. 91, no. 10 (2006), s. 1432–1433.
Impact Factor: 4.575
6. **Macková, J.**; Stašíková, J.; Kutinová, L.; Mašín, J.; **Hainz, P.**; **Hamšíková, E.**; Šimšová, M.; **Gabriel, P.**; Šebo, P.; **Němečková, Š.**
Prime/boost immunotherapy of HPV16-induced tumors with E7 protein delivered by Bordetella adenylate cyclase and modified vaccinia virus Ankara.
Cancer Immunol. Immunother. Vol. 55, no. 1 (2006), s. 39–46.
Impact Factor: 4.086
7. **Petrák, J.**; Myslívová, D.; Man, P.; **Čmejla, R.**; **Čmejlová, J.**; Vyoral, D.
Proteomic analysis of iron overload in human hepatoma cells.
Am. J. Physiol. – Gastr. Vol. 290, no. 5 (2006), s. G1059–G1066.
Impact Factor: 3.472
8. Špíšek, R.; **Gašová, Z.**; Bartůňková, J.
Maturation state of dendritic cells during the extracorporeal photopheresis and its relevance for the treatment of chronic graft-versus-host disease.
Transfusion. Vol. 46, no. 1 (2006), s. 55–65.
Impact Factor: 3.160
9. Schneppenheim, R.; Kremer Hovinga, J.; Becker, T.; Budde, U.; Karpman, D.; Brockhaus, W.; **Hrachovinová, I.**; Korczowski, B.; Oyen, F.; **Rittich, Š.**; Von Rosen, J.; Tjonnfjord, G.; Pimanda, J.; Wienker, T.; Lämmle, B.
A common origin of the 4143insA ADAMTS13 mutation.
Thromb. Haemostasis. Vol. 96, no. 1 (2006), s. 3–6.
Impact Factor: 3.056
10. **Čmejla, R.**; **Petrák, J.**; **Čmejlová, J.**
A novel iron responsive element in the 3'UTR of human MRCKalpha.
Biochem. Biophys. Res. Commun. Vol. 341, no. 1 (2006), s. 158–166.
Impact Factor: 3.000
11. Pummannová, M.; Roubalová, K.; **Vítek, A.**; **Sajdová, J.**
Comparison of quantitative competitive polymerase chain reaction-enzyme-linked immunosorbent assay with LightCycler-based polymerase chain reaction for measuring cytomegalovirus DNA in patients after hematopoietic stem cell transplantation.
Diagn. Microbiol. Infect. Dis. Vol. 54, no. 2 (2006), s. 115–120.
Impact Factor: 2.738
12. Indrová, M.; Bieblová, J.; Jandlová, T.; **Vonka, V.**
Chemotherapy, IL-12 gene therapy and combined adjuvant therapy of HPV16-associated MHC class I-proficient and deficient tumours.
Int. J. Oncol. Vol. 28, no. 1 (2006), s. 253–259.
Impact Factor: 2.681
13. **Ullmannová, V.**; Popescu, N.
Expression profile of the tumor suppressor genes DLC-1 and DLC-2 in solid tumors.
Int. J. Oncol. Vol. 29, no. 5 (2006), s. 1127–1132.
Impact Factor: 2.681
14. Pohlreich, D.; Vítek, A.; Maaloufová, J.; **Cetkovský, P.**
Decreased risk of acute gastrointestinal toxicity when substituting methotrexate with mycophenolate mofetil in the prevention of graft-versus-host disease in stem cell transplantation following myeloablative conditioning regimens.
Bone Marrow Transpl. Vol. 37, no. 2 (2006), s. 235–236.
Impact Factor: 2.643
15. **Merkerová, M.**; Dostál, J.; Hradílek, M.; Pichová, I.; Hrušková-Heidingsfeldová, O.
Cloning and characterization of Sapp2p, the second aspartic proteinase isoenzyme from *Candida parapsilosis*.
FEMS Yeast Res. Vol. 6, no. 7 (2006), s. 1018–1026.
Impact Factor: 2.477
16. **Čmejlová, J.**; Černá, Z.; Votava, T.; Pospíšilová, D.; **Čmejla, R.**
Identification of a new in-frame deletion of six amino acids in ribosomal protein S19 in a patient with Diamond-Blackfan anemia.
Blood Cells. Mol. Dis. Vol. 36, no. 3 (2006), s. 337–341.
Impact Factor: 2.427
17. **Grebeňová, D.**; Kuželová, K.; Pluskalová, M.; **Pešlová, G.**; Halada, P.; **Hrkál, Z.**
The proteomic study of sodium butyrate antiproliferative/cytodifferentiation effects on K562 cells.
Blood Cells. Mol. Dis. Vol. 37, no. 3 (2006), s. 210–217.
Impact Factor: 2.427
18. **Fišer, K.**; Klamová, H.; Moravcová, J.
Gene expression profiles in two accelerations in a CML patient.
Leukemia Res. Vol. 30, no. 6 (2006), s. 751–753.
Impact Factor: 2.372
19. Parker, T.; Smith, E.; Ritchie, J.; Haugen, T.; **Vonka, V.**; Turek, L.; **Hamšíková, E.**
Head and neck cancer associated with herpes simplex virus 1 and 2 and other risk factors.
Oral Oncol. Vol. 42, no. 3 (2006), s. 288–296.
Impact Factor: 2.266
20. **Smetana, K.**; Klamová, H.; Pluskalová, M.; **Stöckbauer, P.**; **Hrkál, Z.**
To the intranucleolar translocation of AgNORs in leukemic early granulocytic and plasmacytic precursors.
Histochem. Cell Biol. Vol. 125, no. 1–2 (2006), s. 165–170.
Impact Factor: 2.239

21. **Schwarz, J.**; Pytlík, R.; Doubek, M.; Brychtová, Y.; Dulíček, P.; **Campr, V.**; Křen, L.; Penka, M.
Analysis of risk factors: the rationale of the guidelines of the Czech Hematological Society for diagnosis and treatment of chronic myeloproliferative disorders with thrombocythemia.
Semin. Thromb. Hemost. Vol. 32, no. 3 (2006), s. 231–245.
Impact Factor: 2.077
22. **Tachezy, R.**; Mlýšková, R.; **Ludvíková, V.**; Rob, L.; **Kučera, T.**; Slavík, T.; Beková, A.; Robová, H.; Pluta, M.; **Hamšíková, E.**
Longitudinal study of patients after surgical treatment for cervical lesions: detection of HPV DNA and prevalence of HPV-specific antibodies.
Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Vol. 25, no. 8 (2006), s. 492–500.
Impact Factor: 2.061
23. Škvor, J.; Liponová, P.; Poučková, P.; **Souček, J.**; Slavík, T.; Matoušek, J.
Effect of wheat leaf ribonuclease on tumor cells and tissues.
Anti-Cancer Drug. Vol. 17, no. 7 (2006), s. 815–823.
Impact Factor: 1.907
24. Babická, L.; Zemanová, Z.; Pavlišťová, L.; **Březinová, J.**; **Ransdorfová, Š.**; Houšková, L.; **Moravcová, J.**; **Klamová, H.**; **Michalová, K.**
Complex chromosomal rearrangements in patients with chronic myeloid leukemia.
Cancer Genet. Cytogen. Vol. 168, no. 1 (2006), s. 22–29.
Impact Factor: 1.640
25. **Bartošová, J.**; **Kuželová, K.**; **Pluskalová, M.**; **Marinov, I.**; Halada, P.; **Gašová, Z.**
UVA-activated 8-methoxypsoralen (PUVA) causes G2/M cell cycle arrest in Karpas 299 T-lymphoma cells.
J. Photoch. Photobiol. B. Vol. 85, no. 1 (2006), s. 39–48.
Impact Factor: 1.597
26. **Pluskalová, M.**; **Pešlová, G.**; **Grebeňová, D.**; Halada, P.; **Hrkal, Z.**
Photodynamic treatment (ALA-PDT) suppresses the expression of the oncogenic Bcr-Abl kinase and affects the cytoskeleton organization in K562 cells.
J. Photoch. Photobiol. B. Vol. 83, no. 3 (2006), s. 205–212.
Impact Factor: 1.597
27. **Sutttnar, J.**; **Otáhalová, E.**; **Čermák, J.**; **Dyr, J. E.**
Effects of malondialdehyde content in low density lipoproteins on platelet adhesion.
Platelets. Vol. 17, no. 2 (2006), s. 92–99.
Impact Factor: 1.451
28. **Vaničková, M.**; **Sutttnar, J.**; **Dyr, J. E.**
The adhesion of blood platelets on fibrinogen surface: comparison of two biochemical microplate assays.
Platelets. Vol. 17, no. 7 (2006), s. 470–476.
Impact Factor: 1.451
29. **Smetana, K.**; **Klamová, H.**; **Mikulenková, D.**; **Pluskalová, M.**; **Hrkal, Z.**
On the nucleolar size and density in human early granulocytic progenitors, myeloblasts.
Eur. J. Histochem. Vol. 50, no. 2 (2006), s. 119–124.
Impact Factor: 0.990
30. Černý, V.; Hájek, M.; Bromová, M.; **Čmejla, R.**; Diallo, I.; **Brdička, R.**
mtDNA of Fulani nomads and their genetic relationships to neighboring sedentary populations.
Hum. Biol. Vol. 78, no. 1 (2006), s. 9–27.
Impact Factor: 0.960
31. Binder, T.; **Salaj, P.**; Zima, T.; Vítek, L.
Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy.
J. Perinat. Med. Vol. 34, no. 5 (2006), s. 383–391.
Impact Factor: 0.899
32. Ovesná, J.; **Machová, K.**; Kučera, L.; Vaculová, K.; Milotová, J.
Evaluation of Czech spring malting barleys with respect to the beta-amylase allele incidence.
Plant Breed. Vol. 125, no. 3 (2006), s. 236–242.
Impact Factor: 0.823
33. Poučková, P.; Škvor, J.; Gotte, G.; Vottariello, F.; Slavík, T.; Matoušek, J.; Laurents, D.; **Souček, J.**
Some biological actions of PEG-conjugated RNase A oligomers.
Neoplasma. Vol. 53, no. 1 (2006), s. 79–85.
Impact Factor: 0.731
34. **Schwarz, J.**; **Mikulenková, D.**; **Čermáková, K.**; **Polanská, V.**; **Michalová, K.**; **Marinov, I.**; **Campr, V.**; **Ransdorfová, Š.**; **Marková, J.**; **Pavlišťová, L.**; **Březinová, J.**; **Sajdová, J.**; **Šponerová, D.**; **Volková, Z.**; **Benešová, K.**; **Čermák, J.**; **Vítek, A.**; **Cetkovský, P.**
Prognostic relevance of the FAB morphological criteria in chronic lymphocytic leukemia: correlations with IgVH gene mutational status and other prognostic markers.
Neoplasma. Vol. 53, no. 3 (2006), s. 219–225.
Impact Factor: 0.731
35. **Souček, J.**; Škvor, J.; Poučková, P.; Matoušek, J.; Slavík, T.; Matoušek, J.
Mung bean sprout (*Phaseolus aureus*) nuclease and its biological and antitumor effects.
Neoplasma. Vol. 53, no. 5 (2006), s. 402–409.
Impact Factor: 0.731
36. Humlová, Z.; **Klamová, H.**; Janatková, I.; Šandová, P.; Šterzl, I.; **Sobotková, E.**; **Hamšíková, E.**; **Haškovec, C.**; **Písačka, M.**; **Cetkovský, P.**; **Michalová, K.**; Faber, E.; Heřmanová, Z.; Ordeltová, M.; Roubalová, K.; Roth, Z.; **Vonka, V.**
Immunological profiles of patients with chronic myeloid leukemia: I. state before the start of treatment.
Folia Biol. (Prague). Roč. 52, č. 3 (2006), s. 47–58.
Impact Factor: 0.719
37. Klener, P. jr.; Anděra, L.; **Klener, P.**; Nečas, E.; Živný, J.
Cell death signalling pathways in the pathogenesis and therapy of haematologic malignancies: overview of apoptotic pathways.
Folia Biol. (Prague). Roč. 52, č. 1–2 (2006), s. 34–44.
Impact Factor: 0.719
38. Klener, P. jr.; Anděra, L.; **Klener, P.**; Nečas, E.; Živný, J.
Cell death signalling pathways in the pathogenesis and therapy of haematologic malignancies: overview of therapeutic approaches.
Folia Biol. (Prague). Roč. 52, č. 4 (2006), s. 119–136.
Impact Factor: 0.719
39. **Smetana, K.**; **Mikulenková, D.**; **Jirásková, I.**; **Klamová, H.**
A karyometric note on nucleoli in human early granulocytic precursors.
Folia Biol. (Prague). Roč. 52, č. 1–2 (2006), s. 16–20.
Impact Factor: 0.719
40. Zemanová, Z.; Kramář, F.; Babická, L.; **Ransdorfová, Š.**; **Melicherčíková, J.**; Hrabal, P.; Kozler, P.; **Michalová, K.**
Molecular cytogenetic stratification of recurrent oligodendrogliomas: utility of interphase fluorescence in situ hybridization (I-FISH).
Folia Biol. (Prague). Roč. 52, č. 3 (2006), s. 71–78.
Impact Factor: 0.719
41. **Kotlín, R.**; **Dyr, J. E.**
Vybrané metody modifikace povrchů biosenzorů pro imobilizaci proteinů.
Chem. Listy. Roč. 100, č. 3 (2006), s. 178–183.
Impact Factor: 0.445

42. Čermák, J.
Erythropoietin administration may potentiate mobilization of storage iron in patients on oral iron chelation therapy.
Hemoglobin. Vol. 30, no. 1 (2006), s. 105–112.
Impact Factor: 0.363
43. Binder, T.; Salaj, P.; Dyr, J. E.; Vaníčková, M.; Hrachovinová, I.
Hematologické aspekty těhotenské cholestatické hepatózy (ICP).
Čes. Gynek. Roč. 71, č. 2 (2006), s. 99–102.
Impact Factor: 0.000
44. Binder, T.; Salaj, P.; Zima, T.; Vítek, L.
Kyselina ursodeoxycholová, S-adenosyl-L-metionin a jejich kombinace v léčbě těhotenské intrahepatální cholestázy (ICP).
Čes. Gynek. Roč. 71, č. 2 (2006), s. 92–98.
Impact Factor: 0.000
45. Brdička, R.
Advances in functional genomics: South San Francisco, 25. a 26. dubna 2006.
Čas. Lék. čes. Roč. 145, č. 8 (2006), s. 677–678.
Impact Factor: 0.000
46. Brdička, R.; Beránek, M.; Čimburová, M.; Dvořáčková, J.; Dvořáková, D.; Hájková, J.; Haškovec, C.; Kebrdlová, V.; Karas, M.; Kratochvílová, A.; Lošan, F.; Macek, M.; Musil, F.; Putzová, M.; Rožmanová, Š.; Riedlová, P.; Sařrová, M.; Scheinost, O.; Štolba, P.; Trka, J.; Vaněček, T.; Vrtěl, R.
Frekvenční pohled na vyšetření odchylek genomu.
Čas. Lék. čes. Roč. 145, č. 2 (2006), s. 98–103.
Impact Factor: 0.000
47. Brdička, R.; Hradil, R.; Kozák, L.; Macek, M.; Habart, D.
Genetické databáze: když už nemůžeme být první, ať nejsme alespoň poslední.
Čas. Lék. čes. Roč. 145, č. 12 (2006), s. 897–900.
Impact Factor: 0.000
48. Brdička, R.; Černý, V.
Kam směřuje naše genetická výbava?
Čas. Lék. čes. Roč. 145, č. 9 (2006), s. 683–687.
Impact Factor: 0.000
49. Brdička, R.; Dobrovolná, M.
Nabídka diagnostických služeb v oblasti molekulární genetiky v České republice: je to málo, moc, nebo akorát?
Čas. Lék. čes. Roč. 145, č. 7 (2006), s. 582–584.
Impact Factor: 0.000
50. Bruchová, H.; Kráčmarová, A.; Klamová, H.; Brdička, R.
Detekce expresních profilů u pacientů s CML pomocí Atlas Plastic 8K Microarrays.
Klin. Onkol. Roč. 19, č. 5 (2006), s. 415–418.
Impact Factor: 0.000
51. Cetkovský, P.
Prognostické markery u CLL: „watch and wait“ i transplantace: editorial.
Vnitř. Lék. Roč. 52, č. 12 (2006), s. 1148–1149.
Impact Factor: 0.000
52. Cmunt, E.; Trněný, M.; Karban, J.; Šálková, J.; Michalová, K.; Zemanová, Z.; Pavlišťová, L.; Schwarz, J.; Peková, S.
Analýza rizikových faktorů u 248 pacientů s chronickou B-lymfocytární leukémií vyšetřených v době diagnózy.
Transfuz. Hemat. dnes. Roč. 12, č. 4 (2006), s. 232–239.
Impact Factor: 0.000
53. Cukrová, V.; Neuwirtová, R.; Bartůňková, J.; Jonášová, A.; Čermák, J.; Homolková, H.; Malíková, I.
Auto- a aloreaktivita T lymfocytů u myelodysplastického syndromu.
Čas. Lék. čes. Roč. 145, č. 8 (2006), s. 647–652.
Impact Factor: 0.000
54. Čapek, P.; Brdička, R.
Hypertrophic cardiomyopathy.
Čas. Lék. čes. Roč. 145, č. 2 (2006), s. 93–96.
Impact Factor: 0.000
55. Čermák, J.
Některé nové poznatky v diagnostice a léčbě stavů s přetížáním železem.
Transfuz. Hemat. dnes. Roč. 12, č. 3 (2006), s. 140–145.
Impact Factor: 0.000
56. Dlouhý, P.; Herold, I.; Kolář, M.; Beneš, J.; Cetkovský, P.; Doležal, T.; Jahoda, D.; Kouba, M.; Novák, I.; Nyč, O.; Pilnáček, J.; Ráčil, Z.; Sechser, T.; Ševčík, P.; Švihovec, P.
Postavení linezolidu v léčbě rezistentních gram pozitivních infekcí.
Klin. Mikrobiol. a inf. Lék. Roč. 12, č. 1 (2006), s. 4–9.
Impact Factor: 0.000
57. Dobrovolná, M.; Vraná, M.; Brdička, R.; Loudová, M.
Význam konfirmačních testů HLA systému nepříbuzných dárců hematopoetických kmenových buněk.
Čas. Lék. čes. Roč. 145, č. 1 (2006), s. 32–35.
Impact Factor: 0.000
58. Faber, E.; Koza, V.; Vítek, A.; Mayer, J.; Sedláček, P.; Žák, P.; Zapletalová, J.; Benešová, K.; Krejčová, H.; Steinerová, K.; Marešová, I.; Cetkovský, P.
Alogenní transplantace krvetvorných buněk u nemocných s chronickou myeloidní leukémií v České republice: retrospektivní hodnocení výsledků z let 1988 až 2005.
Vnitř. Lék. Roč. 52, č. 12 (2006), s. 1172–1180.
Impact Factor: 0.000
59. Fuchs, O.
EVII a jeho úloha u myelodysplastických syndromů, myeloidní leukémie a dalších maligních onemocnění.
Čas. Lék. čes. Roč. 145, č. 8 (2006), s. 619–624.
Impact Factor: 0.000
60. Fuchs, O.; Neuwirtová, R.
Ubikvitiny, proteasomy, sumoylace a použití dnes a zítra v terapii nádorů i jiných chorob: I. ubikvitin-proteasomový systém a transkripční faktor NF-kappaB.
Vnitř. Lék. Roč. 52, č. 4 (2006), s. 371–378.
Impact Factor: 0.000
61. Fuchs, O.; Neuwirtová, R.
Ubikvitiny, proteasomy, sumoylace a použití dnes a zítra v terapii nádorů i jiných chorob: II. sumoylace a neddylace jako posttranslační modifikace proteinů podobné ubikvitinylaci a jejich význam.
Vnitř. Lék. Roč. 52, č. 6 (2006), s. 619–627.
Impact Factor: 0.000
62. Habart, D.; Kleibl, Z.; Hrachovinová, I.
Testování DHPLC analýzy pro detekci mutací u hemofilie A.
Čas. Lék. čes. Roč. 145, č. 6 (2006), s. 484–487.
Impact Factor: 0.000
63. Houšková, L.; Zemanová, Z.; Pavlišťová, L.; Pešl, M.; Babjuk, M.; Michalová, K.
Molekulárně cytogenetické přístupy k diagnostice karcinomu močového měchýře.
Prakt. Lék. Roč. 86, č. 4 (2006), s. 212–215.
Impact Factor: 0.000
64. Hrachovinová, I.; Rittich, Š.; Salaj, P.; Suttner, J.; Dyr, J. E.; Šuláková, T.; Pták, J.; Dulíček, P.; Seeman, T.
Vrozená forma trombocytické trombocytopenické purpury.
Čas. Lék. čes. Roč. 145, č. 5 (2006), s. 390–392.
Impact Factor: 0.000
65. Chlupáč, J.; Filová, E.; Riedel, T.; Brynda, E.; Remy-Zolghadri, M.; Bareille, R.; Fernandez, P.; Daculsi, R.; Bordenave, L.; Bačáková, L.
Human endothelium on vascular prostheses modified by extracellular matrix proteins in a flow experiment.
Eng. Biomater. Vol. 9, no. 58–60 (2006), s. 10–13.
Impact Factor: 0.000
66. Kalousek, I.; Röslová, P.; Otevřelová, P.
NGAL: neutrofilní s gelatinázou asociovaný lipokalin v biochemii, fyziologii a klinické praxi.
Čas. Lék. čes. Roč. 145, č. 5 (2006), s. 373–376.
Impact Factor: 0.000

67. **Klamová, H.**
Porovnání pacientů s Ph+ CML v chronické fázi, u kterých došlo ke kompletní cytogenetické odpovědi během prvního roku léčby imatinibem, a u pacientů, kteří dosáhli takové odpovědi po 12 měsících léčby: komentář.
Novartis Oncol. News. Roč. I, č. 2–3 (2006), s. 13.
Impact Factor: 0.000
68. **Klener, P.**
Některé nové poznatky o patogenezi myeloproliferativních onemocnění a možnosti jejich efektivnější léčby.
Čas. Lék. čes. Roč. 145, č. I (2006), s. 4–8.
Impact Factor: 0.000
69. **Kolařík, D.; Netíková, I.; Marinov, I.;**
Juliš, I.; Halaška, M. jr.; Rauš, K.; Driák, D.; Záhumenský, J.; Benková, K.; Halaška, M.
Populace buněk karcinomu prsu a její změny v závislosti na protinádorové léčbě.
Čes. Gynec. Roč. 71, č. I (2006), s. 43–60.
Impact Factor: 0.000
70. **Koza, V.; Cetkovský, P.; Faber, E.; Hájek, R.; Indrák, K.; Ivašková, E.; Jebavý, L.; Jindra, P.; Kozák, T.; Mayer, J.; Sedláček, P.; Starý, J.; Trněný, M.; Vitek, A.; Vorlíček, J.; Žák, P.**
Indikace k alogenním a autologním transplantacím krvetvorných buněk: doporučení České hematologické společnosti ČLS JEP a České onkologické společnosti ČLS JEP.
Klin. Onkol. Roč. 19, č. 6 (2006), s. 310–316.
Impact Factor: 0.000
71. **Koza, V.; Cetkovský, P.; Faber, E.; Hájek, R.; Indrák, K.; Ivašková, E.; Jebavý, L.; Jindra, P.; Kozák, T.; Mayer, J.; Sedláček, P.; Starý, J.; Trněný, M.; Vitek, A.; Vorlíček, J.; Žák, P.**
Indikace k alogenním a autologním transplantacím krvetvorných buněk: doporučení České hematologické společnosti ČLS JEP a České onkologické společnosti ČLS JEP.
Prakt. Lék. Roč. 86, č. II (2006), s. 611–618.
Impact Factor: 0.000
72. **Koza, V.; Cetkovský, P.; Faber, E.; Hájek, R.; Indrák, K.; Ivašková, E.; Jebavý, L.; Jindra, P.; Kozák, T.; Mayer, J.; Sedláček, P.; Starý, J.; Trněný, M.; Vitek, A.; Vorlíček, J.; Žák, P.**
Indikace k alogenním a autologním transplantacím krvetvorných buněk: doporučení České hematologické společnosti ČLS JEP a České onkologické společnosti ČLS JEP.
Transfuz. Hemat. dnes. Roč. 12, č. 4 (2006), s. 223–231.
Impact Factor: 0.000
73. **Kráčmarová, A.; Bruchová, H.; Černý, V.; Brdička, R.;**
Podíl „paleolitických“ versus „neolitických“ haploskupin Y chromozomu u české populace.
Archeol. Rozhl. Roč. 58, č. 2 (2006), s. 237–249.
Impact Factor: 0.000
74. **Kramář, F.; Zemanová, Z.; Michalová, K.; Babická, L.; Ransdorfová, Š.; Kozler, P.; Netuka, D.**
Patogeneze mozkových gliomů: II. část: patogeneze oligodendrogliomů a gliomů v rámci dědičných onemocnění.
Čes. a slov. Neurol. Neurochir. Roč. 69, č. 102 (2006), s. 419–425.
Impact Factor: 0.000
75. **Kramář, F.; Zemanová, Z.; Michalová, K.; Babická, L.; Ransdorfová, Š.; Kozler, P.; Netuka, D.**
Patogeneze mozkových gliomů: I. část: úvod do problematiky patogeneze astrocytárních nádorů.
Čes. a slov. Neurol. Neurochir. Roč. 69, č. 102 (2006), s. 346–354.
Impact Factor: 0.000
76. **Kuželová, K.; Grebeňová, D.; Pluskalová, M.; Marinov, I.; Klamová, H.; Hrkal, Z.**
Imatinib mesylate affects tyrosine kinase activity in both leukemic and normal primary mononuclear blood cells.
J. Appl. Biomed. Roč. 4, č. 2 (2006), s. 95–104.
Impact Factor: 0.000
77. **Michalová, K.; Zemanová, Z.**
Molekulární cytogenetika v diagnostice nádorových onemocnění.
Čas. Lék. čes. Roč. 145, č. 7 (2006), s. 532–537.
Impact Factor: 0.000
78. **Penka, M.; Doubek, M.; Schwarz, J.; Pytlík, R.; Dulíček, P.; Kissová, J.; Hluší, A.; Vozobulová, V.; Černá, O.; Brychtová, Y.; Sztokowski, T.; Volková, Z.; Seghetová, J.; Schützová, M.; Hadačová, I.; Hochová, I.; Voglová, J.; Šíroky, O.; Belada, D.; Lhořánová, T.; Bubeník, B.; Vránová, M.; Mičaníková, M.; Dušek, L.**
Anagrelid v léčbě esenciální trombocytémie a dalších myeloproliferací s trombocytémií sledovaných v registru pacientů v ČR.
Vnitř. Lék. Roč. 52, č. 5 (2006), s. 498–503.
Impact Factor: 0.000
79. **Pišačka, M.**
100 let od objevení krevních skupin.
Transfuz. Hemat. dnes. Roč. 12, č. 2 (2006), s. 107–108.
Impact Factor: 0.000
80. **Polák, J.; Marková, J.; Schwarz, J.; Maaloufová, J.; Volková, Z.; Čermák, J.; Haškovec, C.**
Užití kvantitativního stanovení exprese genu Wilmsova tumoru 1 pro monitorování reziduální nemoci pacientů s akutní myeloidní leukémií.
Čas. Lék. čes. Roč. 145, č. I (2006), s. 36–42.
Impact Factor: 0.000
81. **Salaj, P.; Švorcová, V.**
Antikoagulační terapie tromboembolické nemoci v ambulantní praxi.
Practicus. Roč. 5, č. 10 (2006), s. 466–469.
Impact Factor: 0.000
82. **Skálová, A.; Tachezy, R.**
Mezinárodní kongres o papilomavirech v Praze.
Zdrav. Nov. Lékařské Listy. Roč. 55, č. 38 (2006), s. 19.
Impact Factor: 0.000
83. **Smetana, K.; Mikulenkova, D.; Klamová, H.**
A short note on the nuclear diameter in human early granulocytic progenitors.
Hematology. Vol. 11, no. 5–6 (2006), s. 399–401.
Impact Factor: 0.000
84. **Špišek, R.; Mejstříková, E.; Formánková, R.; Žižková, H.; Vávra, V.; Hrušák, O.; Šedivá, A.; Sedláček, P.; Starý, J.**
Familiární hemofagocytující lymfohistiocytóza na podkladě deficitu perforinu úspěšně léčená transplantací hematopoetických kmenových buněk: první diagnostikovaný případ v České republice.
Čas. Lék. čes. Roč. 145, č. I (2006), s. 50–54.
Impact Factor: 0.000
85. **Tachezy, R.**
Dermatovenerologické projevy infekcí vyvolaných papilomaviry.
Zdrav. Nov. Lékařské Listy. Roč. 55, č. 38 (2006), s. 20–22.
Impact Factor: 0.000
86. **Trněný, M.; Vacková, B.; Pytlík, R.; Cieslar, P.; Válková, V.; Gašová, Z.; Kobylka, P.; Trnková, M.; Krejčová, H.; Klener, P.**
Vysokodávkovaná terapie s autologní transplantací krvetvorných buněk u nemocných s Hodgkinovým lymfomem: dlouhodobé sledování léčených v jednom centru.
Čas. Lék. čes. Roč. 145, č. I (2006), s. 19–24.
Impact Factor: 0.000
87. **Vonka, V.; Hamšíková, E.**
Jak očkovat proti HPV? Plošné a co nejdříve.
Med. Tribune. Roč. II, č. 33 (2006), s. 14.
Impact Factor: 0.000

88. **Vonka, V.; Hamšířková, E.**

Karcinom děložního čípku: od poznání etiologie k profylaktické vakcině.
Čas. Lék. čes. Roč. 145, č. 7 (2006), s. 511–521.
Impact Factor: 0.000

89. **Vonka, V.**

Na adresu mladých vědeckých pracovníků.
Epidemiol. Mikrobiol. Imunol. Roč. 55, č. 2 (2006), s. 51–52.
Impact Factor: 0.000

90. **Vonka, V.**

Protiinádorové vakcíny: II. terapeutické vakcíny.
Živa. č. 3 (2006), s. 100–104.
Impact Factor: 0.000

91. **Vonka, V.**

Protiinádorové vakcíny: I. preventivní vakcíny.
Živa. č. 2 (2006), s. 53–54.
Impact Factor: 0.000

92. **Vonka, V.; Tůmová, B.**

Ptačí chřipka a hrozba pandemie.
Rev. čes. lék. Acad. č. 3 (2006), s. 31–40.
Impact Factor: 0.000

93. **Vraná, M.; Dobrovolná, M.; Cetkovský, P.;**

Nazarová, S.; Vondráčková, H.; Sedláček, P.
Analýza HLA-DPBI genu u transplantací hematopoetických kmenových buněk.
Čas. Lék. čes. Roč. 145, č. 2 (2006), s. 126–129.
Impact Factor: 0.000

94. **Žikešová, E.; Hnátková, M.; Vacková, B.;**

Jedličková, A.; Klener, P.; Trněný, M.
Cefepim v empirické terapii febrilní neutropenie u pacientů léčených vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací krvetvorných buněk.
Čas. Lék. čes. Roč. 145, č. 5 (2006), s. 383–389.
Impact Factor: 0.000

Monografie

1. **Klener, P.; et al.**

Propedeutika ve vnitřním lékařství.
Praha: Galén, 2006. 325 s. ISBN 8072624296.

2. **Klener, P.; et al.**

Vnitřní lékařství.
Praha: Galén, 2006. 1158 s. ISBN 80-7262-430-X.

Kapitoly v monografiích

1. **Gašová, Z.**

Hemoterapie. In Klener, P.; et al. Vnitřní lékařství.
Praha: Galén, 2006, s. 507–513.
ISBN 80-7262-430-X.

2. **Gašová, Z.**

Terapeutické hemaferézy. In Klener, P.; et al. Vnitřní lékařství.
Praha: Galén, 2006, s. 513–514.
ISBN 80-7262-430-X.

3. **Hrachovinová, I.**

Kontrola antikoagulační léčby v České republice: současný stav. In Roztočil, K. (pořadatel) Angiologie 2006.
Praha: Galén, 2006, s. 117–121.
ISBN 80-7262-415-6.

4. **Michalová, K.**

Genetika. In Klener, P.; et al. Vnitřní lékařství.
Praha: Galén, 2006, s. 153–166.
ISBN 80-7262-430-X.

5. **Salaj, P.**

Ischemická choroba srdeční u diabetiků. In Danzig, V.; Šimek, S.; Šimková, R. Ischemická choroba srdeční u diabetiků: epidemiologie, rizikové faktory, specifika diagnostických a terapeutických postupů.
Praha: Maxdorf, 2006, s. 42–48.
ISBN 80-7345-079-8.

6. **Smetana, K.**

Buněčné jádro (funkční morfologie a struktura). In Vyskot, B.; a kol. (ed.). Molekulární biologie a genetika XII.
Praha: Ústav molekulární genetiky AV ČR, 2006, s. 23–40. ISBN 80-902588-5-9.

7. **Vonka, V.**

Genová terapie. In Vyskot, B.; a kol. (ed.). Molekulární biologie a genetika XII.
Praha: Ústav molekulární genetiky AV ČR, 2006, s. 211–225. ISBN 80-902588-5-9.

Původní práce ve sbornících

1. **Dyr, J. E.**

Co stanovují testy na D-dimer? In Pecka, M.; Malý, J. (ed.). Laboratorní hematologie 2006.
Hradec Králové: HK Credit, 2006, s. 28–29.
ISBN 80-86780-29-5.

2. **Dyr, J. E.**

Úloha destiček v procesu hemostázy. In I. národní kongres České společnosti pro trombózu a hemostázu České lékařské společnosti J. E. Purkyně: sborník abstrakt.
Praha: Sixth Sense, 2006, s. 4–6.
ISBN 80-903810-0-6.

3. **Hrachovinová, I.; Hladíková, M.; Prelová, J.; Salaj, P.**

Generace trombinu: kde je užitečné jej měřit a jak. In Pecka, M.; Malý, J. (ed.). Laboratorní hematologie 2006.
Hradec Králové: HK Credit, 2006, s. 88–89.
ISBN 80-86780-29-5.

4. **Hrachovinová, I.**

Hemokoagulace: nové poznatky. In I. národní kongres České společnosti pro trombózu a hemostázu České lékařské společnosti J. E. Purkyně: sborník abstrakt.
Praha: Sixth Sense, 2006, s. 7–9.
ISBN 80-903810-0-6.

5. **Hrachovinová, I.; Zemanová, M.; Kudláčková, P.; Novotná, H.; Prelová, J.; Železná, I.**

Proč jdou koagulační testy špatně? In Pecka, M.; Malý, J. (ed.). Laboratorní hematologie 2006.
Hradec Králové: HK Credit, 2006, s. 61–62.
ISBN 80-86780-29-5.

6. **Kotlín, R.; Chytilová, M.; Salaj, P.; Suttmar, J.; Riedel, T.; Dyr, J. E.**

Získaná dysfibrinogenemie v souvislosti s mnohočetným myelomem. In Pecka, M.; Malý, J. (ed.). Laboratorní hematologie 2006.
Hradec Králové: HK Credit, 2006, s. 123–124.
ISBN 80-86780-29-5.

7. **Kotlín, R.; Vaničková, M.; Suttmar, J.; Riedel, T.; Salaj, P.; Dyr, J. E.**

Fibrinogen Praha II: a new case of Aa RI6H dysfibrinogenemia. In XIII. slovensko-česká konference o hemostáze a trombóze s mezinárodní účastí: abstrakty.
Bratislava: Univerzita Komenského Bratislava, 2006, s. 68–69. ISBN 80-223-2182-6.

8. **Kotlín, R.; Vaničková, M.; Suttmar, J.; Riedel, T.; Salaj, P.; Dyr, J. E.**

Fibrinogen Praha III: a novel gamma Y363N dysfibrinogenemia. In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt.
Olomouc: Rubico, 2006, s. 104–105.
ISBN 80-7346-065-3.

9. **Schwarz, J.; Penka, M.**

Harmonization of diagnostic and therapeutic measures in MPD: the Czech standpoints. In International symposium on thromboreductive therapy in CMPDs.
Antalya: AOP Orphan, 2006, nestr.

10. **Schwarz, J.**

Risk-adapted treatment of ET and PV patients with anagrelide, interferon or hydroxyurea. In Third European workshop on clinical, pathological and molecular features of PhI- myeloproliferative disorders.
Rotterdam: European working group on myeloproliferative disorders, 2006, s. 54–57.

11. **Smetana, K.; Klamová, H.; Jirásková, I.; Mikulenková, D.; Pluskalová, M.; Hrkál, Z.**

Ke karyometrii krevních buněk. In Pecka, M.; Malý, J. (ed.). Laboratorní hematologie 2006.
Hradec Králové: HK Credit, 2006, s. 19–20.
ISBN 80-86780-29-5.

Abstrakta z časopisů, sborníků, posterů

1. Avent, D.; Martinez, A.; Flegel, W.; Olsson, M.; Nogues, N.; **Pisačka, M.**; Scott, M.; Daniels, G.; De Haas, M.
The BloodGen project: towards mass scale genotyping for human blood group antigens. *Vox Sang.* Vol. 91, no. S3 (2006), s. 33–34.
2. Babická, L.; Zemanová, Z.; Pavlišťová, L.; Tajtlová, J.; Houšková, L.; **Březinová, J.**; **Melicherčíková, J.**; **Michalová, K.**
Diagnostika dětských ALL. In 39. výroční konference cytogenetické sekce. České Budějovice: Cytogenetická sekce Čs. biologické společnosti, 2006, nestr.
3. Babická, L.; **Ransdorfová, Š.**; **Březinová, J.**; Zemanová, Z.; Pavlišťová, L.; Šišková, M.; **Maaloufová, J.**; **Čermák, J.**; **Michalová, K.**
Komplexní přestavby chromosomů u dospělých nemocných s MDS a AML jsou špatným prognostickým ukazatelem. In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2006, s. 25–26. ISBN 80-7346-065-3.
4. Babická, L.; Zemanová, Z.; Kramář, F.; **Ransdorfová, Š.**; Hrabal, P.; Kozler, P.; **Michalová, K.**
Molekulárně cytogenetická analýza buněk difuzních gliomů a její přínos pro diagnostiku a léčbu. In XXX. brněnské onkologické dny s XX. konferencí pro sestry a laboranty: edukační sborník. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2006, s. 231. ISBN 80-86793-06-0.
5. Babická, L.; Zemanová, Z.; Pavlišťová, L.; **Březinová, J.**; **Moravcová, J.**; **Klamová, H.**; **Michalová, K.**
Prognostic significance of complex chromosomal rearrangements in patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica/Hematol. J.* Vol. 91, no. S1 (2006), s. 218.
6. Babická, L.; Zemanová, Z.; Kramář, F.; **Ransdorfová, Š.**; **Melicherčíková, J.**; Hrabal, P.; Kozler, P.; **Michalová, K.**
Význam molekulárně cytogenetické analýzy nádorových buněk pro diagnostiku a léčbu oligodendrogliomů. In II. dny diagnostické, prediktivní a experimentální onkologie: abstrakta. Olomouc: Solen, 2006, s. 36.
7. Banzetová, H.; Bystřická, D.; Černá, O.; **Pisačka, M.**; Poole, J.; Svobodná, J.; Trubač, P.
First finding of Gy(a-) phenotype in the Czech Republic since its discovery in 1967: possible relationship to original probands found in the USA in 1967–1968. *Vox Sang.* Vol. 91, no. S3 (2006), s. 102–103.
8. **Benešová, K.**; Krejčová, H.; **Karlachová, I.**; Doskočilová, K.; **Marešová, I.**; Mikulášová, P.; Vrzalová, A.; Hrabětová, S.; Hoffová, V.; Nepomucká, J.; Trnková, M.
National SCT registry in the Czech Republic: our experience in the first years. *Bone Marrow Transpl.* Vol. 37, no. S1 (2006), s. S256.
9. **Brdička, R.**; **Vraná, M.**; **Otáhalová, E.**
Terminologie parametrů kvality v genetickém testování. *Čas. Lék. čes. Roč.* 145, č. 3 (2006), s. 227.
10. **Bruchová, H.**; Gaikwad, A.; Mendell, J.; Prchal, J. F.
Dysregulated expression of miRNAs in polycythemia vera erythroid progenitors. *Blood.* Vol. 108, no. 11Pt1 (2006), s. 1032a.
11. Brynda, E.; **Riedel, T.**; Houska, M.; **Dyr, J. E.**; Chlupáč, J.; Filová, E.
Biomimetic nanostructures for tissue engineering. In NANO '06: abstract booklet of the international conference. Brno: Czech society for new materials and technology, 2006, s. 36.
12. Brynda, E.; Houska, M.; **Riedel, T.**; Filová, E.; Chlupáč, J.; Bačáková, L.
Biomolecular assemblies for modification of blood contacting artificial surfaces. In International conference on advances in biomaterials for drug delivery and regenerative medicine: final program and abstract book. Capri: Interdisciplinary Research Centre in Biomaterials, 2006, s. 71.
13. **Březinová, J.**; Zemanová, Z.; **Melicherčíková, J.**; Babická, L.; Šišková, M.; **Čermák, J.**; **Michalová, K.**
Detection of structural aberrations of chromosome 7 in myeloid malignancies using combination of molecular cytogenetic techniques. *Haematologica/Hematol. J.* Vol. 91, no. S1 (2006), s. 219.
14. **Březinová, J.**; Zemanová, Z.; **Melicherčíková, J.**; Pavlišťová, L.; Babická, L.; Šišková, M.; **Čermák, J.**; **Michalová, K.**
Incidence a prognostický význam chromozomových změn u myelodysplastického syndromu. In II. dny diagnostické, prediktivní a experimentální onkologie: abstrakta. Olomouc: Solen, 2006, s. 22.
15. **Březinová, J.**; Zemanová, Z.; **Melicherčíková, J.**; Pavlišťová, L.; Babická, L.; Šišková, M.; **Čermák, J.**; **Michalová, K.**
Význam strukturních přestaveb chromosomu 7 u nemocných s maligním onemocněním myeloidní řady. In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2006, s. 26. ISBN 80-7346-065-3.
16. **Cetkovský, P.**; **Vítek, A.**; **Pohlreich, D.**; **Zajíčková, M.**; **Marková, M.**; **Válková, V.**; **Čermák, J.**; **Maaloufová, J.**; **Kouba, M.**; **Soukup, P.**; **Schwarz, J.**; **Benešová, K.**; **Klamová, H.**; **Klener, P.**
A single-centre assessment of clinical outcomes and quality of life status after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in older patients. *Bone Marrow Transpl.* Vol. 37, no. S1 (2006), s. S110.
17. **Cetkovský, P.**; **Vítek, A.**; **Pohlreich, D.**; **Zajíčková, M.**; **Marková, M.**; **Válková, V.**; **Čermák, J.**; **Maaloufová, J.**; **Kouba, M.**; **Soukup, P.**; **Klener, P.**
Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients over 50: the single centre experience. *Biol. Blood Marrow Transplant.* Vol. 12, no. 2S1 (2006), s. 38–39.
18. **Cetkovský, P.**; **Vítek, A.**; **Pohlreich, D.**; **Zajíčková, M.**; **Marková, M.**; **Válková, V.**; **Čermák, J.**; **Maaloufová, J.**; **Kouba, M.**; **Soukup, P.**; **Schwarz, J.**; **Benešová, K.**; **Klamová, H.**; **Klener, P.**
Effect of up-front extracorporeal photoimmunotherapy when combined with steroids for the treatment of acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transpl.* Vol. 37, no. S1 (2006), s. S110.
19. Cmunt, E.; Trněný, M.; Karban, J.; Šálková, J.; **Michalová, K.**; Zemanová, Z.; Pavlišťová, L.; **Schwarz, J.**; Peková, S.
Analysis of risk factors of 248 patients with B-chronic lymphocytic leukemia at diagnosis. *Haematologica/Hematol. J.* Vol. 91, no. S1 (2006), s. 496.
20. **Čermák, J.**; **Vítek, A.**; **Lukášová, M.**; **Cetkovský, P.**; **Klener, P.**
A limited impact of chemotherapy on prolonged survival in myelodysplasia (MDS): an analysis of 142 patients with advanced disease. *Blood.* Vol. 108, no. 11Pt1 (2006), s. 757a.

21. Čermák, J.
Aplastická anémie: novinky v patogenezi a v léčbě. In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2006, s. 31–32. ISBN 80-7346-065-3.
22. Čermák, J.; Walterová, L.; Písačka, M.
Iron overload is a most important adverse effect of long-term transfusion therapy in myelodysplastic syndrome. Vox Sang. Vol. 91, no. S3 (2006), s. 227.
23. Čermák, J.; Peková, S.; Marinov, I.; Mikulenková, D.
Isolated granulocytopenia in patients with unclassifiable MDS may be related to a mutation of PIG-A gene leading to GPI-APs deficiency expressed predominantly on granulocytes. Blood. Vol. 108, no. 11Pt1 (2006), s. 744a.
24. Čermák, J.; Beličková, M.; Marinov, I.; Siegllová, Z.; Michalová, K.
Results of clonality assay and measurement of apoptotic rate and telomere length support usefulness of separation of refractory cytopenia from refractory anemia as a distinct subtype of early MDS. Haematologica/Hematol. J. Vol. 91, no. S1 (2006), s. 343–344.
25. Čmejlová, J.; Pospíšilová, D.; Čmejla, R.
Vliv mutací v ribozomálním proteinu S19 na jeho intracelulární lokalizaci: analýza mutací nalezených u pacientů s Diamond-Blackfanovou anémií z Českého národního registru. In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2006, s. 111–112. ISBN 80-7346-065-3.
26. Dang, Q.; Ludvíková, V.; Tachezy, R.; Hamšíková, E.; Arenberger, P.
Multiplex assay for the detection of antibodies to human papillomaviruses 16, 18, 31 and 33. Poster: 36th ESDR: annual meeting. Paris, 7.–9. 9. 2006.
27. De Witte, T.; Brand, R.; Van Biezen, A.; Mufti, G.; Ruutu, T.; Finke, J.; Von dem Borne, P.; Vitek, A.; Delforge, M.; Alessandrino, P.; Harhalakis, N.; Russell, N.; Carreras, E.; Verdonck, L.; Niederwieser, D.
Allogeneic SCT with matched related and unrelated donors for patients (pts) with refractory anemia (RA): improved survival after introduction of reduced intensity conditioning (RIC) regimens. Blood. Vol. 108, no. 11Pt1 (2006), s. 157a.
28. Dobrovolná, M.; Sedláček, P.; Špišek, R.; Chudoba, D.; Vraná, M.
HLA genotyping using DNA obtained from cultured fibroblasts in patients indicated for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. In Transfer of knowledge: east-west immunogenetics conference: final programme and book of abstracts. Praha: IKEM, 2006, s. 31–32.
29. Dobrovolná, M.; Vraná, M.; Loudová, M.; Nazarová, S.
Significance of confirmatory HLA testing of unrelated hematopoietic stem cell donors. Tissue Antigens. Vol. 67, no. 6 (2006), s. 518.
30. Doubek, M.; Pytlík, R.; Schwarz, J.; Hluší, A.; Dulíček, P.; Vozobulová, V.; Černá, O.; Brychtová, Y.; Szotkowski, T.; Volková, Z.; Seghetová, J.; Schützová, M.; Hadačová, I.; Hochová, I.; Voglová, J.; Šíroky, O.; Belada, D.; Lhoťanová, T.; Bubeník, B.; Vránová, M.; Mičaničková, M.; Kisošová, J.; Fraňková, H.; Pelková, J.; Gumulec, J.; Laská, J.; Dušek, L.; Penka, M.
Anagrelid v léčbě esenciální trombocytémie a dalších myeloproliferací: data z registru českých pacientů léčených anagrelidem. In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2006, s. 9–10. ISBN 80-7346-065-3.
31. Doubek, M.; Mužík, J.; Szotkowski, T.; Koza, V.; Cetkovský, P.; Kozák, T.; Voglová, J.; Štruncová, S.; Dušek, L.; Indrák, K.
Je přítomnost interní tandemové duplikace genu FLT3 dostačujícím kritériem pro indikování alogenní transplantace krvetvorných buněk u pacientů s AML?: analýza dat Klinického registru pacientů s akutními leukemiemi (ALERT). In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2006, s. 22. ISBN 80-7346-065-3.
32. Durkin, M.; Ullmannová, V.; Guan, M.; Popescu, N.
Deleted in liver cancer 3 (DLC-3), a novel Rho GTPase-activating protein gene, inhibits cell growth and is down-regulated in cancer. In AACR meeting abstracts online [online]. Washington: AACR, 2006, A 2569 [cit. 2007–01–19]. Dostupný z WWW: <http://www.aacrmeetingabstracts.org/search.dtl>
33. Dvořáková, J.; Hrubá, A.
Preparation of mesenchymal stem cells for purpose of tissue engineering. Poster: EuroStemCell: Summer school: Stem cell and regenerative medicine. Hydra, 15.–21. 9. 2006.
34. Dyr, J. E.
Arteriální trombóza: terapeutické strategie. In Pražský hematologický den: sborník abstrakt. Praha: Česká hematologická společnost ČLS JEP, 2006, s. 5.
35. Faber, E.; Vitek, A.; Koza, V.; Mayer, J.; Sedláček, P.; Zapletalová, J.; Benešová, K.; Krejčová, H.; Steinerová, K.; Marešová, I.; Cetkovský, P.
Allogeneic stem cell transplantation in patients with chronic myeloid leukaemia in Czech Republic: results of a retrospective analysis from the Czech National Registry and Pilsen. Bone Marrow Transpl. Vol. 37, no. S1 (2006), s. S226.
36. Faber, E.; Koza, V.; Vitek, A.; Mayer, J.; Sedláček, P.; Žák, P.; Zapletalová, J.; Benešová, K.; Krejčová, H.; Steinerová, K.; Marešová, I.; Cetkovský, P.
Výsledky alogenních transplantací krvetvorných buněk u nemocných s CML v České republice. In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2006, s. 49. ISBN 80-7346-065-3.
37. Filová, E.; Bačáková, L.; Chlupáč, J.; Houska, M.; Riedel, T.; Brynda, E.
Growth of vascular endothelial cells on fibrin assemblies. In 82. fyziologické dny [online]. Praha: Česká fyziologická společnost, 2006, [cit. 2007–01–30]. Dostupný z WWW: http://fd2006.lf2.cuni.cz/abstrakta_FD.pdf
38. Filová, E.; Brynda, E.; Bačáková, L.; Houska, M.; Riedel, T.
Protein structures for regeneration of vascular wall. Atherosclerosis Suppl. Vol. 7, no. 3 (2006), s. 250.
39. Filová, E.; Bačáková, L.; Chlupáč, J.; Houska, M.; Riedel, T.; Brynda, E.
Two- and three-dimensional fibrin assemblies control growth and differentiation of vascular endothelial cells. In 20th European conference on biomaterials: final program. Nantes: ESB, 2006, nestr.
40. Fišer, K.; Moučková, D.; Otáhalová, E.; Moravcová, J.
Gene expression profiling in CML patients resistant to treatment: specific profiles in non-responders with low BCR-ABL transcript levels. Haematologica/Hematol. J. Vol. 91, no. S1 (2006), s. 250.

41. **Fišer, K.; Moučková, D.; Moravcová, J.**
Charakterizace pacientů s CML s nízkou hladinou transkriptu BCR-ABL neodpovídajících na léčbu. In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2006, s. 17. ISBN 80-7346-065-3.
42. **Fuchs, O.; Provazníková, D.; Pešlová, G.; Kočová, M.; Marinov, I.; Špička, I.**
Differential induction of apoptosis in human leukemia cells (ML-1, ML-2, CTV-1 and KASUMI-1) exposed to the proteasome inhibitor bortezomib and the effect of transforming growth factor- β signaling pathway. Blood. Vol. 108, no. 11Pt2 (2006), s. 168b.
43. **Fuchs, O.; Provazníková, D.; Pešlová, G.; Marinov, I.; Špička, I.**
Indukce apoptózy u linií lidských myeloidních buněk MLI, ML2 a CTVI pomocí TGF- β 1, inhibitoru proteasomů-bortezomibu a jejich kombinace. In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2006, s. 94–95. ISBN 80-7346-065-3.
44. **Gašová, Z.; Böhmová, M.; Mertová, J.; Žlabová, J.; Hrušková, J.**
Granulocytové koncentráty a možnosti jejich přípravy. In XI. pracovní dny Společnosti pro transfuzní lékařství: sborník abstrakt. Brno: b. n. , 2006, nestr.
45. **Gašová, Z.; Špišek, R.; Doležalová, L.; Marinov, I.**
Imunomodulační a klinický efekt extrakorporální fotochemoterapie (ECP) u nemocných s chronickou GVHD (cGVHD) a s CTCL. In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2006, s. 75. ISBN 80-7346-065-3.
46. **Gašová, Z.; Lerlová, A.; Böhmová, M.; Mertová, J.**
PBPC collection techniques in donors and in patients. In ESFH-2006 meeting: abstract book. Umea: ESFH, 2006, s. E6.
47. **Gašová, Z.; Špišek, R.; Doležalová, L.; Marinov, I.**
The immunomodulatory and clinical effect of extracorporeal photochemotherapy in patients with chronic GVHD and CTCL: the role of dendritic cells in the procedure. Vox Sang. Vol. 91, no. S3 (2006), s. 13–14.
48. **Gašová, Z.; Żeliszewska, K.; Tomečková, V.; Špičková, J.; Mertová, J.; Böhmová, M.**
Účinnost systému Citem 10/Immunosorba při eliminaci IgG u autoimunitních onemocnění. In Pracovní dny SZP: sborník přednášek / abstrakta. Špindlerův Mlýn: b. n. , 2006, s. 41.
49. **Gašová, Z.; Špišek, R.; Marinov, I.; Doležalová, L.; Tomečková, V.**
Vliv extrakorporální fotochemoterapie na hladiny imunitních ukazatelů a dendritických buněk. In XI. pracovní dny Společnosti pro transfuzní lékařství: sborník abstrakt. Brno: b. n. , 2006, nestr.
50. **Grebeňová, D.; Kuželová, K.; Pluskalová, M.; Marinov, I.; Halada, P.; Hrkál, Z.**
Proteome changes in chronic leukemia cells JURL-MK1 induced by Imatinib mesylate treatment. In XX. biochemický zjazd. Bratislava: Ústav molekulárnej fyziológie a genetiky SAV, 2006, s. 232. ISBN 80-969532-6-5.
51. **Greinix, H.; Worel, N.; Leitner, G.; Rabitsch, W.; Hoecker, P.; Knobler, R.; Schulenburg, A.; Pohlreich, D.; Wrba, F.; Kalhs, P.**
Effect of up-front extracorporeal photoimmunotherapy when combined with steroids for the treatment of acute graft-versus-host disease. Bone Marrow Transpl. Vol. 37, no. S1 (2006), s. S87–S88.
52. **Habart, D.**
Inhibitor u hemofilie A: patogeneze a vývoj nové léčby. In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2006, s. 70. ISBN 80-7346-065-3.
53. **Hamšíková, E.; Ludvíková, V.; Rob, L.; Klozar, J.; Tachezy, R.**
The prevalence of HPV capsid antibodies in the Czech Republic. Poster: 23rd international papillomavirus conference and clinical workshop. Praha, 1.–7. 9. 2006.
54. **Haškovec, C.; Ullmannová, V.; Polák, J.; Hradcová, M.; Stöckbauer, P.**
Low proliferation ability of leukemic cells correlates with upregulation of cyclin D1 expression. In 11th international conference on differentiation therapy and innovative therapeutics in oncology: final program and abstracts book. Versailles: IUH, 2006, s. 29.
55. **Houšková, L.; Zemanová, Z.; Babjuk, M.; Pešl, M.; Michalová, K.**
Molecular cytogenetic methods in bladder cancer diagnostics. In European urology meetings: abstracts of the EAU 6th Central European meeting. Praha: EAU, 2006, s. 18.
56. **Houšková, L.; Zemanová, Z.; Březinová, J.; Babjuk, M.; Pešl, M.; Michalová, K.**
Non-invasive bladder cancer diagnostics using I-FISH method. In First ESH conference on tumour banks and downstream applications. Florence: ESH, 2006, s. 9.
57. **Houšková, L.; Zemanová, Z.; Babjuk, M.; Pešl, M.; Michalová, K.**
Využití interfázické fluorescenční in situ hybridizace (I-FISH) pro neinvazivní diagnostiku karcinomu močového měchýře. In Výroční konference České urologické společnosti ČLS JEP: sborník. České Budějovice: ČUS, s. 56.
58. **Houšková, L.; Zemanová, Z.; Babjuk, M.; Pešl, M.; Michalová, K.**
Význam metody interfázické fluorescenční in situ hybridizace pro neinvazivní diagnostiku karcinomu močového měchýře. In 7. studentská vědecká konference. Praha: I. LF UK, 2006, s. 32.
59. **Houšková, L.; Zemanová, Z.; Babjuk, M.; Pešl, M.; Michalová, K.**
Význam metody I-FISH pro neinvazivní diagnostiku karcinomu močového měchýře. In XXX. brněnské onkologické dny s XX. konferencí pro sestry a laboranty: edukační sborník. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2006, s. 278. ISBN 80-86793-06-0.
60. **Hrachovinová, I.; Salaj, P.; Rittich, Š.; Suttner, J.**
Laboratorní diagnostika trombotické trombocytopenické purpury. In Pražský hematologický den: sborník abstrakt. Praha: Česká hematologická společnost ČLS JEP, 2006, s. 11.
61. **Hrkál, Z.; Grebeňová, D.; Kuželová, K.; Pluskalová, M.; Halada, P.**
Effects of imatinib mesylate on chronic myelogenous leukemia derived cells JURL-MK1. In 7th Siena meeting: from genome to proteome: back to the future. Siena: University of Siena, 2006, s. 242.
62. **Hrubá, A.; Rahmatová, Š.; Fales, I.; Kobylka, P.**
Zpracování kmenových buněk pro transplantaci. Poster: XI. pracovní dny Společnosti pro transfuzní lékařství. Brno, 25.–27. 9. 2006.

63. **Hřebečková, J.; Koubek, K.; Suttner, J.** Aktivované a neaktivované lidské krevní destičky z hlediska jejich CD znaků. In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2006, s. 104. ISBN 80-7346-065-3.
64. **Hřebečková, J.; Koubek, K.; Radovská, A.** CD znaky krevních destiček. In Pecka, M.; Malý, J. (ed.). Laboratorní hematologie 2006. Hradec Králové: HK Credit, 2006, s. 115. ISBN 80-86780-29-5.
65. **Hubáček, P.; Maaloufová, J.; Kouba, M.; Hynčicová, K.; Zajac, M.; Cetkovský, P.** Infekce lidským herpesvirem 6 detekovaná u pacientky s novým záchytem těžké aplastické anémie. In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2006, s. 122–123. ISBN 80-7346-065-3.
66. **Humlová, Z.; Šterzl, I.; Klamová, H.; Písačka, M.; Cetkovský, P.; Janatková, I.; Šandová, P.; Hamšíková, E.; Sobotková, E.; Vonka, V.** Chronic myeloid leukemia: impact of treatment on the immunological parameters. Poster: EAACI 2006: XXV congress of the European Academy of allergology and clinical immunology. Vienna, 10.–14. 6. 2006.
67. **Humlová, Z.; Klamová, H.; Janatková, I.; Šandová, P.; Šterzl, I.; Vonka, V.** Chronická myeloidní leukemie a vliv terapie na vybrané imunologické parametry. In Pecka, M.; Malý, J. (ed.). Laboratorní hematologie 2006. Hradec Králové: HK Credit, 2006, s. 16. ISBN 80-86780-29-5.
68. **Chlanda, P.; Kutinová, L.; Macková, J.; Hainz, P.; Žůrková, K.; Němečková, Š.** Expression of soluble TGF beta receptor II by recombinant vaccinia virus enhances E7 specific immunotherapy of HPV16 tumors. Poster: 23rd international papillomavirus conference and clinical workshop. Praha, 1.–7. 9. 2006.
69. **Chlupáč, J.; Filová, E.; Riedel, T.; Brynda, E.; Remy-Zolghadri, M.; Bareille, R.; Fernandez, P.; Daculsi, R.; Bordenave, L.; Bačáková, L.** Endothelial cells seeded on protein-coated vascular prostheses under experimental shear stress condition. Atherosclerosis Supp. Vol. 7, no. 3 (2006), s. 159.
70. **Chlupáč, J.; Filová, E.; Riedel, T.; Brynda, E.; Remy-Zolghadri, M.; Bareille, R.; Fernandez, P.; Daculsi, R.; Bordenave, L.; Bačáková, L.** Innovation of clinically used vascular prostheses by protein assemblies on their luminal surface. In 82. fyziologické dny [online]. Praha: Česká fyziologická společnost, 2006, [cit. 2007–01–30]. Dostupný z [www: http://fd2006.lf2.cuni.cz/abstrakta_FD.pdf](http://fd2006.lf2.cuni.cz/abstrakta_FD.pdf)
71. **Chlupáč, J.; Filová, E.; Riedel, T.; Brynda, E.; Remy-Zolghadri, M.; Bareille, R.; Fernandez, P.; Daculsi, R.; Bordenave, L.; Bačáková, L.** Shear stress resistance of human endothelial cells seeded on planar surfaces and tubular vascular grafts coated with extracellular matrix proteins. In 20th European conference on biomaterials: final program. Nantes: ESB, 2006, nestr.
72. **Chrastinová, L.; Suttner, J.** Úloha volných radikálů při aktivaci krevních destiček. In Pražský hematologický den: sborník abstrakt. Praha: Česká hematologická společnost ČLS JEP, 2006, s. 7.
73. **Chytilová, M.; Kotlín, R.; Salaj, P.; Dyr, J. E.** Abnormal fibrinogens and platelet function. In I. národní kongres České společnosti pro trombózu a hemostázu České lékařské společnosti J. E. Purkyně: sborník abstrakt. Praha: Sixth Sense, 2006, s. 4. ISBN 80-903810-0-6.
74. **Indrák, K.; Doubek, M.; Voglová, J.; Koza, V.; Kozák, T.; Sztokowski, T.; Mayer, J.; Žák, P.; Cetkovský, P.; Michalová, K.; Jarošová, M.; Steinerová, K.; Mužík, J.; Dušek, L.; Maaloufová, J.; Sičová, K.** Analysis of 1458 acute myeloid leukemia from the ALERT project (Acute Leukemia clinical Registry) in the Czech Republic in 1996–2006. In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2006, s. 13–14. ISBN 80-7346-065-3.
75. **Indrák, K.; Doubek, M.; Voglová, J.; Koza, V.; Kozák, T.; Sztokowski, T.; Mayer, J.; Žák, P.; Cetkovský, P.; Michalová, K.; Jarošová, M.; Steinerová, K.; Mužík, J.; Dušek, L.; Maaloufová, J.** Analysis of 1458 acute myeloid leukemia from the ALERT project (Acute Leukemia Clinical Register) in the Czech Republic in 1996–2006. Haematologica/Hematol. J. Vol. 91, no. S1 (2006), s. 43.
76. **Jelínek, J.; Issa, J.; He, R.; Čmejla, R.; Čmejlová, J.; Pospíšilová, D.** RPS19 and JAK2 are not silenced by DNA methylation in Diamond-Blackfan anemia. Blood. Vol. 108, no. 11Pt1 (2006), s. 384a.
77. **Kalousek, I.; Otevřelová, P.; Röslová, P.** Butyric acid downregulates the activity of p53 in human T lymphocytes in multiple ways. FEBS J. Vol. 273, no. S1 (2006), s. 225.
78. **Kalousek, I.; Otevřelová, P.; Brodská, B.** Induction and repression of protein p21Waf1 in lymphocytes treated with actinomycin D and n-butyric acid. In XX. biochemický zjazd. Bratislava: Ústav molekulárnej fyziológie a genetiky SAV, 2006, s. 275. ISBN 80-969532-6-5.
79. **Karban, J.; Cmunt, E.; Schwarz, J.; Trněný, M.; Šálková, J.; Pytlík, R.** Stanovení znaku ZAP-70 s B-CLL pomocí průtokové cytometrie. In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2006, s. 60–61. ISBN 80-7346-065-3.
80. **Kořínková, P.; Bolcková, H.; Vytisková, J.; Linhartová, E.; Gašová, Z.; Calda, P.** Feto-neonatal alloimmune thrombocytopenia: diagnosis and management: experiences of investigations within 16 years. Vox Sang. Vol. 91, no. S2 (2006), s. 19.
81. **Kotlín, R.; Dyr, J. E.; Salaj, P.** Dysfibrinogenemie v ČR. In Pražský hematologický den: sborník abstrakt. Praha: Česká hematologická společnost ČLS JEP, 2006, s. 8.
82. **Kotlín, R.; Chytilová, M.; Suttner, J.; Salaj, P.; Blatný, J.; Dyr, J. E.** Fibrinogen Nový Jičín: nový případ výskytu mutace Aalfá 16 Arg-->Cys. In I. národní kongres České společnosti pro trombózu a hemostázu České lékařské společnosti J. E. Purkyně: sborník abstrakt k posterům. Praha: Sixth Sense, 2006, s. 14. ISBN 80-903810-0-6.
83. **Koubek, K.; Niederlová, J.; Hřebečková, J.** Detection of chemokine receptors on the human normal and leukaemic cells. In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2006, s. 94. ISBN 80-7346-065-3.
84. **Koubek, K.; Radovská, A.** Expres chemokininových receptorů na lidských normálních a patologických krevních buňkách. In Pecka, M.; Malý, J. (ed.). Laboratorní hematologie 2006. Hradec Králové: HK Credit, 2006, s. 125. ISBN 80-86780-29-5.

85. Koubek, K.; Hřebačková, J.
Systém lidských leukocytárních antigenů a jejich detekce průtokovou cytometrií. In VI. dny průtokové cytometrie. Praha: Nemocnice Na Homolce, 2006, nestr.
86. Kovářová, P.; Matějková, E.; Bolcková, H.; Šponerová, D.; Kořínková, P.
HLA alloimmunization and alloimmune platelet refractoriness in multitransfused haemato-oncological patients. Tissue Antigens. Vol. 67, no. 6 (2006), s. 581.
87. Kovářová, P.; Matějková, E.; Bolcková, H.; Šponerová, D.; Kořínková, P.
HLA alloimmunization in multitransfused haemato-oncological patients. In Transfer of knowledge: east-west immunogenetics conference: final programme and book of abstracts. Praha: IKEM, 2006, s. 32–33.
88. Kovářová, P.; Matějková, E.; Bolcková, H.; Šponerová, D.; Kořínková, P.
Vliv substituční terapie transfúzními přípravky na HLA aloimunitu hematologických pacientů. In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2006, s. 114. ISBN 80-7346-065-3.
89. Kozák, T.; Havrdová, E.; Piřha, J.; Mayerová, K.; Gregora, E.; Kobylka, P.; Rahmatová, Š.; Páchl, J.; Trněný, M.; Doležil, J.; Fiedler, J.; Koza, V.
Nové výsledky imunoablační léčby roztroušené sklerózy (RS) po delší době sledování. In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2006, s. 74–75. ISBN 80-7346-065-3.
90. Kozák, T.; Mayer, J.; Erbenová, O.; Jarošová, M.; Papajík, T.; Peková, S.; Schwarz, J.; Smolej, L.; Trbušek, M.; Trněný, M.
Stanovení laboratorních prognostických faktorů u chronické lymfocytární leukemie: harmonizační studie České skupiny pro CLL. In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2006, s. 63. ISBN 80-7346-065-3.
91. Kráčmarová, A.; Bruchová, H.; Brdička, R.; Čermák, J.
Stanovení expresních profilů u pacientů s myelodysplastickým syndromem (MDS). Chem. Listy. Roč. 100, č. 5 (2006), s. 391–392.
92. Kramář, F.; Zemanová, Z.; Michalová, K.; Ransdorfová, Š.; Babická, L.; Šindelářová, L.; Březinová, J.; Kozler, P.; Netuka, D.
Molecular cytogenetic analyses of malignant brain tumor cells. Neuro-Oncology. Vol. 8, no. 4 (2006), s. P48.
93. Křížová, P.; Salaj, P.; Suttner, J.; Schönfeldová, E.; Komárek, J.; Mášová, L.; Dyr, J. E.
Aktivace krevních destiček oxidovanou celulosou. In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2006, s. 102. ISBN 80-7346-065-3.
94. Křížová, P.; Mášová, L.; Komárek, J.; Suttner, J.; Salaj, P.; Dyr, J. E.
Vliv faktorů vnitřní cesty koagulační kaskády na aktivaci krevních destiček oxidovanou celulosou. In XIII. slovensko-česká konference o hemostáze a trombóze s mezinárodní účastí: abstrakty. Bratislava: Univerzita Komenského Bratislava, 2006, s. 69–70. ISBN 80-223-2182-6.
95. Křížová, P.; Chrástínová, L.; Dyr, J. E.
Vliv faktorů vnitřní cesty koagulační kaskády na aktivaci krevních destiček oxidovanou celulosou. In I. národní kongres České společnosti pro trombózu a hemostázu České lékařské společnosti J. E. Purkyně: sborník abstrakt. Praha: Sixth Sense, 2006, s. 15. ISBN 80-903810-0-6.
96. Kuhn, T.; Šuláková, T.; Čermáková, Z.; Hrdličková, R.; Pták, J.; Ptoszková, H.; Hrachovinová, I.; Slaný, J.
Dlouhodobé zkušenosti (25 let) s léčbou vrozené formy trombotické trombocytopenické purpury (TTP). Poster: 19. 10. 2006.
97. Kynclová, E.; Kouklíková, E.
Separace kmenových buněk. In XXX. brněnské onkologické dny s XX. konferencí pro sestry a laboranty: edukační sborník. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2006, s. 320. ISBN 80-86793-06-0.
98. Lebowitz, M.; Otáhalová, E.; Ghanbari, H.
A novel biomarker to diagnose and monitor acute myelogenous leukemia. In AACR meeting abstracts online [online]. Washington: AACR, 2006, s. PR-6 [cit. 2007-01-29]. Dostupný z WWW: <http://www.aacrmeetingabstracts.org/search.dtl>
99. Lučanský, V.; Sobotková, E.; Dušková, M.; Vonka, V.
DNA vaccination against bcr-abl-transformed cells in a mouse model. Poster: XIV annual congress of the European society of gene therapy. Athens, 9–12. 11. 2006.
100. Marinov, I.; Schwarz, J.; Mikulenkova, D.; Paličková, P.; Marešová, I.; Pučelíková, L.
Třibarevná FCM analýza ZAP-70 exprese u pacientů s CLL. In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2006, s. 66. ISBN 80-7346-065-3.
101. Marková, J.; Schwarz, J.
Real-time RT-PCR assay using the Taqman probes with LNA (locked nucleic acid) modification to determine JAK2 gene V617F mutations in myeloproliferative diseases (MPD). Haematologica/Hematol. J. Vol. 91, no. S1 (2006), s. 21–22.
102. Marková, M.; Vítek, A.; Klamová, H.; Válková, V.; Lukášová, M.; Sajdová, J.; Pohlreich, D.; Šponerová, D.; Cetkovský, P.
Allogeneic transplantation in advanced stages of CML in the third millennium: is there a difference? Haematologica/Hematol. J. Vol. 91, no. S1 (2006), s. 456.
103. Mášová, L.; Vaníčková, M.; Štikarová, J.; Májek, P.; Vichová, L.; Suttner, J.; Dyr, J. E.
Oxidační modifikace fibrinogenu a jeho interakce s GPIIb/IIIa. In XIII. slovensko-česká konference o hemostáze a trombóze s mezinárodní účastí: abstrakty. Bratislava: Univerzita Komenského Bratislava, 2006, s. 70. ISBN 80-223-2182-6.
104. Matějková, E.; Kovářová, P.; Dobrovolná, M.; Vraná, M.; Vytisková, J.; Vítek, A.; Sedláček, P.
HLA a transplantace hematopoetických kmenových buněk. In XI. pracovní dny Společnosti pro transfúzní lékařství: sborník abstrakt. Brno: b. n., 2006, s. P12.
105. Matějková, E.; Kovářová, P.; Dobrovolná, M.; Vraná, M.; Vytisková, J.; Vítek, A.; Sedláček, P.
HLA v rodinách nemocných indikovaných k transplantaci hematopoetických kmenových buněk. In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2006, s. 89. ISBN 80-7346-065-3.
106. Matějková, E.; Kovářová, P.; Dobrovolná, M.; Vraná, M.; Vytisková, J.; Vítek, A.; Sedláček, P.
Search for hematopoietic stem cell family donors. Tissue Antigens. Vol. 67, no. 6 (2006), s. 518.

107. **Matějková, E.; Kovářová, P.; Vytisková, J.; Dobrovolná, M.; Vraná, M.; Vítek, A.; Sedláček, P.**

10-years experience of search for HSCT donors in patient's family. In Transfer of knowledge: east-west immunogenetics conference: final programme and book of abstracts.

Praha: IKEM, 2006, s. 33–34.

108. **Melicherčíková, J.; Březinová, J.; Zemanová, Z.; Michalová, K.**

Molekulárně cytogenetická analýza komplexního karyotypu s der(1)t(1;5) u dvou pacientů s myelodysplastickým syndromem. In 39. výroční konference cytogenetické sekce.

České Budějovice: Cytogenetická sekce Čs. biologické společnosti, 2006, nestr.

109. **Merkerová, M.; Bruchová, H.; Kráčmarová, A.; Klamová, H.; Brdička, R.**

Analysis of Bmi-1 oncogene expression and role in chronic myeloid leukemia by a combination of siRNA and cDNA array methods. In Advances in microarray technology 2006 [CD-ROM].

Amsterdam: Select Biosciences, 2006, s. PI08b.

110. **Merkerová, M.; Bruchová, H.; Klamová, H.; Brdička, R.**

siRNA-mediated loss of function of over-regulated genes in chronic myeloid leukemia cells: searching for genes participated in leukemogenesis. In 1st ESH-AACR conference on the molecular basis for targeted therapy for leukaemia. Cascais: ESH, 2006, s. P28.

111. **Merkerová, M.; Bruchová, H.; Klamová, H.; Kráčmarová, A.; Brdička, R.**

Targeted inhibition of JNK2 in chronic myelogenous leukaemia. In Advances in functional genomics 2006 [CD-ROM]. South San Francisco: Select Biosciences, 2006, s. PI10.

112. **Michalová, K.; Zemanová, Z.; Babická, L.; Ransdorfová, Š.; Kramář, F.; Hrabal, P.; Kozler, P.**

Molecular cytogenetic analyses of malignant brain tumor cells. In 11th international human genetics: final program.

Brisbane: ICHG, 2006, s. 159.

113. **Michalová, K.; Zemanová, Z.; Pavlišťová, L.; Tajtlová, J.; Špička, I.; Zounar, R.; Gregora, E.; Smolíková, A.; Chrz, M.; Obernauerová, J.; Walterová, L.**

Molecular cytogenetic study of immunofluorescently labeled plasma cells and prognostic significance of clonal chromosomal aberrations in multiple myeloma.

Blood. Vol. 108, no. 11Pt2 (2006), s. 341b.

114. **Mikulenková, D.; Šimečková, R.; Prchal, T.; Moravcová, J.; Černíková, H.; Papáčeková, A.; Bergerová, L.; Horáčeková, V.; Jirásková, I.**

Zkušenosti s použitím analyzátoru ADVIA-120 v diagnostice akutní leukemie. In Pecka, M.; Malý, J. (ed.). Laboratorní hematologie 2006. Hradec Králové: HK Credit, 2006, s. 73–74. ISBN 80-86780-29-5.

115. **Mitterbauer, M.; Kalhs, P.; Schulenburg, A.; Rabitsch, W.; Pohlreich, D.; Fischer, G.; Hinterberger, W.; Dieckmann, K.; Rosenmayr, A.; Zielinski, C.; Greinix, H.**

Excellent long-term results of allogeneic and syngeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe aplastic anemia.

Onkologie. Vol. 29, no. S3 (2006), s. 121.

116. **Molčanová, A.; Rejšková, K.; Procházková, M.; Paťorková, M.**

Nursing care for critically ill patients after allogeneic transplantation of haematopoietic cells at haematologic intensive care unit. Bone Marrow Transpl. Vol. 37, no. S1 (2006), s. S286.

117. **Molčanová, A.; Rejšková, K.; Procházková, M.; Paťorková, M.**

Ošetrovatelská péče o pacienty po alogenní transplantaci PBPC v kritickém stavu na jednotce intenzivní a hematologické péče. In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt.

Olomouc: Rubico, 2006, s. 40. ISBN 80-7346-065-3.

118. **Mužík, J.; Salaj, P.; Smejkal, P.; Penka, M.; Blatný, J.; Hrachovinová, I.; Dušek, L.; Matýšková, M.; Pták, J.; Zapletal, O.; Křížek, M.; Krčová, V.; Bulíková, A.; Komrska, V.; Blažek, B.; Pospíšilová, D.; Hak, J.; Černá, Z.; Procházková, D.; Jabali, Y.; Ptoszková, H.; Zdráhalová, K.**

Epidemiologie hemofilie v ČR: srovnání s mezinárodními daty. In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt.

Olomouc: Rubico, 2006, s. 70-71. ISBN 80-7346-065-3.

119. **Mužík, J.; Indrák, K.; Papajik, T.; Hájek, R.; Čermák, J.; Koptíková, J.; Dušek, L.**

Kritická analýza epidemiologických dat Národního onkologického registru ČR v oblasti hematologických diagnóz. In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt.

Olomouc: Rubico, 2006, s. 21–22. ISBN 80-7346-065-3.

120. **Mužík, J.; Jarošová, M.; Michalová, K.; Indrák, K.; Dušek, L.**

Parametrická on-line databáze výsledků cytogenetických vyšetření hematologických diagnóz: technologické zázemí. In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt.

Olomouc: Rubico, 2006, s. 26. ISBN 80-7346-065-3.

121. **Nazarová, S.; Vondráčková, H.; Dobrovolná, M.; Vraná, M.**

Our strategy of HLA genotyping for unrelated HSCT. In Transfer of knowledge: east-west immunogenetics conference: final programme and book of abstracts.

Praha: IKEM, 2006, s. 34.

122. **Němečková, Š.; Macková, J.; Chlanda, P.; Hainz, P.; Kryštofová, J.; Žůrková, K.; Kutinová, L.**

Anti-tumor effect of immunization with recombinant vaccinia virus simultaneously expressing soluble TGF beta receptor II and HPV16-E7 protein. In Cancer immunotherapy. New York, Cancer Research Institute, 2006, s. P74.

123. **Otáhalová, E.; Lebowitz, M.; Ghanbari, H.** Identification of responders and non-responders to imatinib prior to treatment. EJC suppl. Vol. 4, no. 12 (2006), s. 81.

124. **Otáhalová, E.; Klamová, H.; Haškovec, C.; Moravcová, J.**

In vitro influence of Glivec and other tyrosine kinase inhibitors on primary CML cells. Chem. Listy. Roč. 100, č. 5 (2006), s. 398.

125. **Otáhalová, E.; Ullmannová, V.; Moravcová, J.; Klamová, H.; Haškovec, C.**

In vitro influence of tyrosine kinase inhibitors on WTI expression in primary CML cells. FEBS J. Vol. 273, no. S1 (2006), s. 224.

126. **Otáhalová, E.; Ullmannová, V.; Moravcová, J.; Klamová, H.; Haškovec, C.**

In vitro influence of tyrosine kinase inhibitors on WTI expression in primary CML cells. In FEBS forum for young scientists: abstracts and programme book.

Istanbul: FEBS, 2006, s. 44.

127. **Otáhalová, E.; Moučková, D.; Klamová, H.; Haškovec, C.; Moravcová, J.**

WTI expression in primary CML cells after in vitro cultivation with Glivec and other tyrosine kinase inhibitors. In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt.

Olomouc: Rubico, 2006, s. 16. ISBN 80-7346-065-3.

128. **Otáhalová, E.; Ullmannová, V.; Moravcová, J.; Klamová, H.; Haškovec, C.** WT1 expression in primary CML cells after in vitro cultivation with imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. In First ESH-AACR conference on the molecular basis for targeted therapy for leukaemia. Cascais: ESH, 2006, s. P30.
129. Pavlišťová, L.; Zemanová, Z.; Skuhrovcová, J.; Špička, I.; Gregora, E.; Dohnalová, A.; **Michalová, K.** I-FISH analysis of immunofluorescently labeled plasma cells in patients with multiple myeloma. *Haematologica/Hematol. J.* Vol. 91, no. S1 (2006), s. 219.
130. Pavlišťová, L.; Tajtlová, J.; Babická, L.; Houšková, L.; **Březinová, J.; Zemanová, Z.; Michalová, K.** I-FISH u nemocných s B-CLL. In 39. výroční konference cytogenetické sekce. České Budějovice: Cytogenetická sekce Čs. biologické společnosti, 2006, nestr.
131. Pecka, M.; Briestenský, J.; Malý, J.; **Dyr, J. E.; Santar, I.** Effect of PAGA-bound ions on blood platelet count. In Proceedings of the 19th international congress on thrombosis. Bologna: Medimont, 2006, s. 15–21. ISBN 88-7587-290-2.
132. Peková, S.; Baran-Marszak, F.; **Schwarz, J.; Mafoška, V.** Diskrepance v databázích pro určení mutačního stavu těžkých řetězců imunoglobulinových genů u chronické lymfocytární leukemie. In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2006, s. 79. ISBN 80-7346-065-3.
133. Peková, S.; **Čermák, J.; Marinov, I.** Vyšetření mutačního stavu PIG-A genu a paroxysmální noční hemoglobinurie. In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2006, s. 73–74. ISBN 80-7346-065-3.
134. **Petrák, J.; Myslivcová, D.; Man, P.; Vyoral, D.** Proteomic analysis of hepatic iron overload. In EIC 2006: abstracts book. b. m.: European Iron Club, 2006, s. 59.
135. **Písačka, M.; Tilley, L.; Králová, M.; Klempíř, J.; Roth, J.** McLeod phenotype: phenotype and genotype in a case of McLeod syndrome with severe neurological symptoms. *Vox Sang.* Vol. 91, no. S3 (2006), s. 128.
136. **Písačka, M.; Králová, M.; Klempíř, J.; Roth, J.; Tilley, L.** McLeod: phenotype and genotype in a case with severe neurological symptoms. In XI. pracovní dny Společnosti pro transfúzní lékařství: sborník abstrakt. Brno: b. n. , 2006, nestr.
137. **Písačka, M.; Flídrová, H.; Králová, M.** Několik imunohematologických aktualit (aneb „čtyři vraždy stačí, drahoušku...“). In Pracovní dny SZP: sborník přednášek / abstrakta. Špindlerův Mlýn: b. n. , 2006, s. 42–43.
138. **Písačka, M.** Prevention and diagnosis of delayed haemolytic transfusion reaction: international forum. *Vox Sang.* Vol. 91, no. 4 (2006), s. 355–356.
139. **Písačka, M.; Jinoch, P.; Svobodová, I.; Cermanová, T.** Projekt BloodGen: diagnostický genotypovací kit BloodChip. In XI. pracovní dny Společnosti pro transfúzní lékařství: sborník abstrakt. Brno: b. n. , 2006, nestr.
140. **Písačka, M.; Flídrová, H.; Budina, M.** SEKK 2006: cykly IHI, IH2, IHS1 a IHS2. In XI. pracovní dny Společnosti pro transfúzní lékařství: sborník abstrakt. Brno: b. n. , 2006, nestr.
141. Plachý, R.; Kolářčková, M.; **Čmejla, R.; Berkovcová, J.; Jarošová, M.; Papajík, T.; Indrák, K.** Mutační analýza IGVH řetězců u pacientů s B-CLL: naše zkušenosti. In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2006, s. 110. ISBN 80-7346-065-3.
142. **Pluskalová, M.; Grebeňová, D.; Kuželová, K.; Halada, P.; Hrkal, Z.** How Imatinib mesylate does operate in CML-derived cell line JURL-MK1? In XX. biochemický zjazd. Bratislava: Ústav molekulárnej fyziológie a genetiky SAV, 2006, s. 233. ISBN 80-969532-6-5.
143. **Pohlreich, D.; Greinix, H.; Feldmann, K.; Koermoecki, U.; Lohmann, I.; Mitterbauer, M.; Kalhs, P.; Rabitsch, W.; Zielinski, C.; Pickl, W.** Circulating B-lymphocyte subpopulations as novel biomarker for measuring activity of chronic graft-versus-host disease. *Blood.* Vol. 108, no. 11Pt1, s. 816a.
144. **Pohlreich, D.; Greinix, H.; Feldmann, K.; Koermoecki, U.; Lohmann, I.; Mitterbauer, M.; Kalhs, P.; Rabitsch, W.; Schulenburg, A.; Zielinski, C.; Pickl, W.** Decreased number of class switched (IgD-/CD27+) memory B lymphocytes serves as a novel biomarker for chronic graft versus host disease. *Onkologie.* Vol. 29, no. S3 (2006), s. 39.
145. **Pohlreich, D.; Greinix, H.; Kalhs, P.; Soukup, P.; Maaloufová, J.** Validation of the New Skin Score in patients with chronic GvHD skin involvement. In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2006, s. 75. ISBN 80-7346-065-3.
146. **Pokorná, D.; Šmahel, M.; Rittich, Š.; Navrátilová, V.** DNA vaccination against tumors associated with HPV infection. Poster: Targeted immunotherapeutics and vaccine summit. Cambridge, Ma, 21.–23. 8. 2006.
147. **Pokorná, D.; Šmahel, M.; Rittich, Š.; Macková, J.; Dušková, M.** The enhancement of the efficacy of DNA vaccination based on HPV16 E7 gene. Poster: 23rd international papillomavirus conference and clinical workshop. Praha, 1.–7. 9. 2006.
148. Pospíšilová, D.; **Čmejlová, J.; Priwitzerová, M.; Petrtýlová, K.; Míhál, V.; Hak, J.; Zapletal, O.; Černá, Z.; Čmejla, R.; Belíčková, M.; Divoký, V.; Starý, J.** Esenciální trombocytémie u dětí v České republice. In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2006, s. 8–9. ISBN 80-7346-065-3.
149. Poučková, P.; Hloušková, D.; Zadinová, M.; **Souček, J.; Matoušek, J.** Cytostatic effects of some animal and plant nucleases and their PEG-conjugates on human melanoma tumor in nude mice. *Melanoma Res.* Vol. 16, no. S1 (2006), s. S73.
150. Procházková, V.; Trněný, M.; Vášová, I.; Belada, D.; **Camp, V.; Kodet, R.; Petrová, M.; Hamouzová, M.; Kučerová, L.; Papajík, T.** Periferní T-non Hodgkinské lymfomy: analýza dat z registru Kooperativní lymfomové skupiny (KLS) ČR. In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2006, s. 85–86. ISBN 80-7346-065-3.
151. **Rahmatová, Š.; Fales, I.; Hrubá, A.; Kobylka, P.** Odmytí DMSO ze štěpu při transplantaci hemopoetické tkáně. Poster: XI. pracovní dny Společnosti pro transfúzní lékařství. Brno, 25.–27. 9. 2006.

152. Reuschenbach, M.; Wentzensen, N.; Sehr, P.; Eienkel, J.; **Hamšíková, E.**; Heilig, B.; Pawlita, M.; von Knebel-Doeberitz, V. Characterization of humoral immune responses against p16INK4a in patients with cancer and autoimmune disease. Poster: 23rd international papillomavirus conference and clinical workshop. Praha, 1.–7. 9. 2006.
153. **Riedel, T.**; Brynda, E.; **Dyr, J. E.**; Lesný, P.; Jendelová, P.; Syková, E. Adhesion and growth of astrocytes and bone marrow stroma cells on fibrin network prepared on methacrylate hydrogels. In XIII. slovensko-česká konference o hemostáze a trombóze s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Bratislava: Univerzita Komenského Bratislava, 2006, s. 73. ISBN 80-223-2182-6.
154. **Riedel, T.**; Brynda, E.; Filová, E.; Bačáková, L.; **Dyr, J. E.** Growth of endothelial cells on fibrin networks. In I. národní kongres České společnosti pro trombózu a hemostázu České lékařské společnosti J. E. Purkyně: sborník abstrakt. Praha: Sixth Sense, 2006, s. 7. ISBN 80-903810-0-6.
155. **Riedel, T.**; Brynda, E.; **Dyr, J. E.**; Filová, E.; Chlupáč, J.; Bačáková, L. Sledování růstu cévních endoteliálních buněk na fibrinových vrstvách. Chem. Listy. Roč. 100, č. 5 (2006), s. 402–403.
156. **Rittich, Š.**; **Salaj, P.**; **Hrachovinová, I.** Charakteristika onemocnění způsobených mutacemi v genu MYH9. Poster: I. národní kongres České společnosti pro trombózu a hemostázu České lékařské společnosti J. E. Purkyně. Praha, 21. 9. 2006.
157. Sabol, I.; **Saláková, M.**; **Šmahelová, J.**; Gasperov, J.; **Tachezy, R.**; Grce, M. Evaluation of different techniques for HPV typing of low prevalent types. Poster: 23rd international papillomavirus conference and clinical workshop. Praha, 1.–7. 9. 2006.
158. **Salaj, P.**; Mužík, J.; Smejkal, P.; Penka, M.; **Hrachovinová, I.**; **Čaniga, M.**; Dušek, L. Domácí terapie NovoSeven u dospělých pacientů s inhibitory FVIII: faktory ovlivňující celkovou efektivitu léčby. In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2006, s. 102. ISBN 80-7346-065-3.
159. **Salaj, P.** Trombotická trombocytopenická purpura. In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2006, s. 32. ISBN 80-7346-065-3.
160. **Saláková, M.**; **Tachezy, R.** High co-infection of Torque teno virus and human papillomavirus in cervical smears. Poster: 22nd IUSTI-Europe conference on sexually transmitted infections. Versailles, 19.–21. 10. 2006.
161. Sedláček, P.; Formánková, R.; Keslová, P.; Krol, L.; **Dobrovolná, M.**; **Vraná, M.**; Starý, J. Unrelated stem cell transplantations in children receiving one hour infusions of rabbit ATG (Fresenius). In The role of anti-T-lymphocyte globulin (ATG-Fresenius S) in the immune-regulated prevention of GvHD in stem cell transplantation: sixth Fresenius-satellite-symposium. Hamburg: Fresenius, 2006, s. 12–13.
162. **Schwarz, J.**; **Marková, J.**; **Volková, Z.** Riziko závažné trombotické komplikace u pacientů s Ph-negativním myeloproliferativním onemocněním s trombocytémií a mutací genu JAK2. In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2006, s. 8. ISBN 80-7346-065-3.
163. **Schwarz, J.**; **Marková, J.**; **Volková, Z.**; **Salaj, P.** The majority of patients with Ph-negative MPD with thrombocythemia and major thrombosis have either inherited thrombophilia or JAK2 V617F gene mutation. In Second ESH Euroconference on myeloproliferative disorders: molecular pathogenesis and therapy: abstracts. Madeira: ESH, 2006, s. P23.
164. **Smetana, K.**; **Jirásková, I.**; **Mikulenková, D.**; **Klamová, H.** K velikosti nukleolů v leukemických časných progenitorech. In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2006, s. 69. ISBN 80-7346-065-3.
165. **Smetana, K.**; **Klamová, H.**; **Čermák, J.** Nucleoli in terminal stages of human nucleated blood cells. In Histochemistry of cell damage and death: 48th symposium of the society for histochemistry. Stresa: University of Pavia, 2006, s. 29.
166. **Smetana, K.**; **Klamová, H.**; **Mikulenková, D.**; **Pluskalová, M.**; **Jirásková, I.**; **Hrkal, Z.** On the nucleolar size and density in human early granulocytic progenitors. In Morphology 2006: programme abstracts. Praha: Czech anatomical society, 2006, s. 155.
167. Smolej, L.; Andrýs, C.; Peková, S.; Holubová, V.; Sobotka, J.; **Schwarz, J.**; Belada, D.; Žák, P.; Široký, O.; Hrudková, M.; Novosad, J.; Krejsek, J.; Malý, J. Angiogenic cytokines in B-cell chronic lymphocytic leukemia: association with IgVH mutation status and genetic abnormalities. Haematologica/Hematol. J. Vol. 91, no. S1 (2006), s. 498.
168. Smolej, L.; Andrýs, C.; Peková, S.; **Schwarz, J.**; Žák, P.; Belada, D.; Krejsek, J.; Hrudková, M.; Malý, J. Chronic lymphocytic leukemia patients with mutated IgVH genes have significantly higher plasma levels of basic fibroblast factor but not vascular endothelial growth factor. In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2006, s. 78. ISBN 80-7346-065-3.
169. **Sobotková, A.**; **Schönfeldová, E.**; **Suttner, J.**; **Dyr, J. E.** Oxidační procesy v koncentrátech krevních destiček během jejich skladování. In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2006, s. 103. ISBN 80-7346-065-3.
170. **Sobotková, A.**; Kneřová, K.; **Dyr, J. E.**; **Suttner, J.** The role of reactive oxygen species in human blood platelets. In XIII. slovensko-česká konference o hemostáze a trombóze s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Bratislava: Univerzita Komenského Bratislava, 2006, s. 74. ISBN 80-223-2182-6.
171. **Sobotková, A.**; **Suttner, J.**; **Dyr, J. E.** Vznik oxidačně modifikovaných bílkovin během aktivace krevních destiček. In Pecka, M.; Malý, J. (ed.). Laboratorní hematologie 2006. Hradec Králové: HK Credit, 2006, s. 146. ISBN 80-86780-29-5.
172. **Sobotková, A.**; **Suttner, J.**; **Dyr, J. E.** Vznik oxidovaných produktů v důsledku stárnutí koncentrátů krevních destiček. In I. národní kongres České společnosti pro trombózu a hemostázu České lékařské společnosti J. E. Purkyně: sborník abstrakt k posterům. Praha: Sixth Sense, 2006, s. 12. ISBN 80-903810-0-6.

173. **Sobotková, E.; Dušková, M.; Vonka, V.** Combined therapy of leukemia-like disease induced by bcr-abl-transformed cell lines. Poster: 16th European congress of immunology: 1st joint meeting of European national societies of immunology. Paris, 6.–9. 9. 2006.
174. **Starý, J.; Vávra, V.; Zemanová, Z.; Jarošová, M.; Marková, J.; Oltová, A.; Blažek, B.; Mihál, V.; Hrstková, H.; Štěrba, J.; Hak, J.; Černá, Z.; Procházková, D.; Jabali, Y.; Sedláček, P.; Housková, J.; Zámková, A.; Mejstříková, E.; Hrušák, O.; Vrzalová, A.; Michalová, K.; Schwarz, J.** Výskyt a výsledky léčby CBF+AML a akutní promyelocytární leukemie u dětí v České republice. In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2006, s. 14. ISBN 80-7346-065-3.
175. **Stöckbauer, P.; Elknerová, K.; Souček, J.; Němcová, J.; Schwarz, J.** Monoclonal antibody to CD34 inhibits proliferation and induces apoptosis of CD34+ stem and myeloid cell lines. *Haematologica/Hematol. J.* Vol. 91, no. S1 (2006), s. 471.
176. **Suttnar, J.; Kouba, M.; Schönfeldová, E.; Vichová, L.; Májek, P.; Dyr, J. E.** Stanovení itraconazolu a hydroxyitraconazolu v plasmě pacientů s hematologickými onemocněními. In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2006, s. 87. ISBN 80-7346-065-3.
177. **Suttnar, J.; Vichová, L.; Májek, P.; Mášová, L.; Dyr, J. E.** The influence of glutathione and homocysteine on blood platelets activation. In XIII. slovensko-česká konference o hemostáze a trombóze s mezinárodní účastí: abstrakty. Bratislava: Univerzita Komenského Bratislava, 2006, s. 75. ISBN 80-223-2182-6.
178. **Szotkowski, T.; Indrák, K.; Doubek, M.; Voglová, J.; Koza, V.; Kozák, T.; Mayer, J.; Žák, P.; Cetkovský, P.; Michalová, K.; Jarošová, M.; Steinerová, K.; Maaloufová, J.; Mužík, J.; Dušek, L.; Sičová, K.; Faber, E.; Raida, L.; Hubáček, P.** Srovnání výsledků alogenní a autologní transplantace krvetvorných buněk u dospělých nemocných s akutní myeloidní leukemií: retrospektivní analýza souboru nemocných v celostátním registru akutních leukemií (ALERT). In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2006, s. 47. ISBN 80-7346-065-3.
179. **Škapa, P.; Zámečník, J.; Šíroková, K.; Robová, H.; Rob, L.; Saláková, M.; Hamšíková, E.; Šmahelová, J.; Ludvíková, V.; Tachezy, R.** Comments on the modified terminology of vulvar intraepithelial neoplasia (ISSVD, 2004): is the abandonment of the VIN I category justifiable? Poster: 11th biennial meeting international Gynecologic cancer society. Santa Monica, 14.–18. 10. 2006.
180. **Šmahel, M.; Vlasák, J.; Ludvíková, V.; Poláková, I.; Bříza, J.; Pavingerová, D.** Experimental therapeutic vaccines against HPV16 E7 oncoprotein based on fusion with E. coli beta-glucuronidase. Poster: 23rd international papillomavirus conference and clinical workshop. Praha, 1.–7. 9. 2006.
181. **Šmahel, M.** Preventivní a terapeutické vakcíny proti lidským papillomavirům. *Alergie. Roč. 8, č. S2 (2006), s. 41–42.*
182. **Šmahel, M.; Tejklová, P.; Šmahelová, J.; Poláková, I.; Lučanský, V.** Tumor escape by elimination of an immunodominant epitope of a tumor antigen. Poster: From genomes to protective antigens: designing vaccines. Praha, 15.–17. 11. 2006.
183. **Štikarová, J.; Chytilová, M.; Sobotková, A.; Suttnar, J.** Vliv produktů oxidačního stresu na funkční vlastnosti fibrinogenu. In Pecka, M.; Malý, J. (ed.). *Laboratorní hematologie 2006.* Hradec Králové: HK Credit, 2006, s. 149. ISBN 80-86780-29-5.
184. **Tachezy, R.; Hamšíková, E.; Saláková, M.; Šmahelová, J.; Klozar, J.; Zábrodský, M.; Betka, J.** Demographic characteristics and risk factors for oral/oropharyngeal cancer in the Czech Republic. *Otorinolaryng. a Foniater. (Prague). Roč. 55, č. S1 (2006), s. 52.*
185. **Tachezy, R.; Hamšíková, E.; Saláková, M.; Šmahelová, J.; Ludvíková, V.; Klozar, J.; Zábrodský, M.; Kodet, R.; Betka, J.** Demographic characteristics and risk factors for oral/oropharyngeal cancer in the Czech Republic. Poster: 23rd international papillomavirus conference and clinical workshop. Praha, 1.–7. 9. 2006.
186. **Tachezy, R.; Šmahelová, J.; Saláková, M.; Ludvíková, V.; Škapa, P.; Robová, H.; Rob, L.; Hamšíková, E.** The relationship of HPV to the pre-malignant lesions and carcinoma of the vulva. Poster: 23rd international papillomavirus conference and clinical workshop. Praha, 1.–7. 9. 2006.
187. **Tajtlová, J.; Pavlišťová, L.; Zemanová, Z.; Vítovská, K.; Michalová, K.** Chromosomové změny v plasmatických buňkách nemocných s mnohočetným myelomem (MM). In 39. výroční konference cytogenetické sekce. České Budějovice: Cytogenetická sekce Čs. biologické společnosti, 2006, nestr.
188. **Ternes, N.; Sturm, B.; Babušiak, M.; Goldenberg, H.; Vyoral, D.; Scheiber, B.** Cellular uptake and release of ferric-pyrophosphate by macrophages and liver parenchyma cells in vitro. In EIC 2006: abstracts book. b. m.: European Iron Club, 2006, s. 67.
189. **Ullmannová, V.; Popescu, N.** Induction of DLC-1 tumor suppressor gene expression in breast cancer cells by proapoptotic dietary flavone and its potential implication in chemoprevention. In AACR meeting abstracts online [online]. Washington: AACR, 2006, A 3893 [cit. 2007–01–19]. Dostupný z WWW: <http://www.aacrmeetingabstracts.org/search.dtl>
190. **Válková, V.; Vítek, A.; Faber, E.; Mayer, J.; Žák, P.; Benešová, K.; Trněný, M.** Allogeneic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: data from National Czech Registry. *Blood. Vol. 108, no. 11Pt2 (2006), s. 437b.*
191. **Vaničková, M.; Žďárská, H.; Kotlín, R.; Salaj, P.; Dyr, J. E.** Abnormal fibrinogens and platelet aggregation. In XIII. slovensko-česká konference o hemostáze a trombóze s mezinárodní účastí: abstrakty. Bratislava: Univerzita Komenského Bratislava, 2006, s. 76–77. ISBN 80-223-2182-6.
192. **Vaničková, M.; Salaj, P.; Binder, T.; Dyr, J. E.** Hyperfibrinogenemia and plasma functions in pregnant women. In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt. Olomouc: Rubico, 2006, s. 103. ISBN 80-7346-065-3.
193. **Vítek, A.; Cetkovský, P.; Dobrovolná, M.; Ivašková, E.; Kořínková, P.; Kovářová, P.; Kupková, L.; Marková, M.; Matějková, E.; Navrátilová, J.; Pítrová, H.; Pohlreich, D.; Sajdová, J.; Šponerová, D.; Válková, V.; Vraná, M.; Vytisková, J.** HSCT from partially matched alternative donors. *Bone Marrow Transpl. Vol. 37, no. S1 (2006), s. S232–S233.*

194. Vítěk, A.; Cetkovský, P.; Dobrovolná, M.; Ivašková, E.; Kořínková, P.; Kovářová, P.; Kupková, L.; Loudová, M.; Marková, M.; Matějková, E.; Navrátilová, J.; Pitrová, H.; Pohlreich, D.; Sajdová, J.; Šponerová, D.; Válková, V.; Vraná, M.; Vytisková, J.
HSCT from partially matched alternative donors: a single centre experience.
Biol. Blood Marrow Transplant. Vol. 12, no 2S1 (2006), s. 72–73.

195. Vonka, V.
Vakcína proti lidským papilomavirům. Poster:
II. hradecké vakcinologické dny. Hradec Králové, 19. – 21. 10. 2006.

196. Vraná, M.; Dobrovolná, M.; Sedláček, P.
A search for HLA-DPBI match between patients and their unrelated stem cell donors.
Tissue Antigens. Vol. 67, no. 6 (2006), s. 512.

197. Vraná, M.; Dobrovolná, M.; Záhlavová, L.; Matějková, E.; Kovářová, P.
Rare HLA alleles in stem cell transplantation.
In Transfer of knowledge: east-west immunogenetics conference: final programme and book of abstracts.
Praha: IKEM, 2006, s. 35.

198. Vraná, M.; Brdička, R.; Čamajová, J.; Otáhalová, E.; Štambergová, A.
Validace metod molekulární genetiky určených pro analýzu lidského genomu. In 10. celostátní konference DNA diagnostiky: sborník příspěvků.
Brno: Společnost lékařské genetiky ČLS JEP, 2006, s. 43.

199. Vraná, M.; Dobrovolná, M.; Loudová, M.; Matějková, E.; Vítěk, A.; Sedláček, P.
10-year experience with the search for HLA compatible unrelated stem cell donors. In Transfer of knowledge: east-west immunogenetics conference: final programme and book of abstracts.
Praha: IKEM, 2006, s. 28.

200. Vymětalová, R.; Beislová, H.; Babišová, J.; Galuszková, D.; Písačka, M.
Získaný B antigen: fenomén spojený s možností špatně určené krevní skupiny. In XI. pracovní dny Společnosti pro transfúzní lékařství: sborník abstrakt.
Brno: b. n. , 2006, s. 32.

201. Yoon, D.; Bruchová, H.; Agarwal, A.; Prchal, J. T.; Prchal, J. F.
In vitro erythroid cell expansion analysis in polycythemia vera.
Blood. Vol. 108, no. 11Pt2 (2006), s. 316b.

202. Záhlavová, L.; Rahmatová, Š.; Fales, I.; Slavčev, A.; Kupková, L.; Ivašková, E.; Kobylka, P.
The Cord Blood Bank in the Czech Republic.
In Transfer of knowledge: east-west immunogenetics conference: final programme and book of abstracts.
Praha: IKEM, 2006, s. 35.

203. Zemanová, Z.; Michalová, K.; Babická, L.; Pavlišťová, L.; Jarošová, M.; Holzerová, M.; Oltová, A.; Hrubá, M.; Mužíková, K.; Zuna, J.; Trka, J.; Mihál, V.; Stěba, J.; Formánková, R.; Sedláček, P.; Vrzalová, A.; Starý, J.
Clinical relevance of complex chromosomal aberrations in bone marrow cells of 107 children with ETV6/RUNX1 positive acute lymphoblastic leukemia (ALL).
Blood. Vol. 108, no. 11Pt1 (2006), s. 645a.

204. Zemanová, Z.; Michalová, K.; Babická, L.; Ransdorfová, Š.; Melicherčíková, J.; Kramář, F.; Hrabal, P.; Kozler, P.
Contribution of molecular cytogenetic analyses to diagnosis and treatment of malignant brain tumors. In 10th European workshop of molecular cytogenetics in human solid tumours: abstracts book.
La Grande Motte: b. n. , 2006, s. 110.

205. Zemanová, Z.; Pavlišťová, L.; Skuhrová, J.; Špička, I.; Gregora, E.; Michalová, K.
Molekulárně cytogenetická analýza a mnohočetný myelom. In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt.
Olomouc: Rubico, 2006, s. 45.
ISBN 80-7346-065-3.

206. Želiszewská, K.; Gašová, Z.; Böhmová, M.; Mertová, J.; Tomečková, V.; Špičková, J.
Imunoadsorpce IgD na Aferetickém oddělení ÚHKT. In XX. olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí: sborník abstrakt.
Olomouc: Rubico, 2006, s. 88.
ISBN 80-7346-065-3.

207. Želiszewská, K.; Gašová, Z.; Böhmová, M.; Mertová, J.; Tomečková, V.; Špičková, J.
Imunoadsorpce IgG na Aferetickém oddělení ÚHKT. Poster: XI. pracovní dny Společnosti pro transfúzní lékařství. Brno, 25. – 27. 9. 2006.

208. Žižková, H.; Včelíková, S.; Čermák, J.; Maaloufová, J.; Neuwirtová, R.; Siegllová, Z.
Expression signature of genes associated with telomere-telomerase complex in patients with myelodysplastic syndromes and acute leukemia: Tep1 is surprisingly upregulated in progression of MDS and in leukemic cells.
Haematologica/Hematol. J. Vol. 91, no. S1 (2006), s. 224.

Patenty

1. Vlasák, J.; Pavingerová, D.; Bříza, J.; Šmahel, M.; Ludvíková, V.; Pokorná, D.; Šubrtová, J.
Fúzní protein pro vakcinaci proti lidskému papillomaviru a způsob jeho produkce.
Úřad průmyslového vlastnictví. Patentový spis 297389. 2006–11–15

2. Brynda, E.; Riedel, T.; Dyr, J. E.; Houska, M.; Bačáková, L.; Filová, E.; Chlupáč, J.; Lesný, P.; Jendelová, P.; Syková, E.
Způsob přípravy regulovaných vrstev fibrinu na pevných površích, Patentová přihláška PV 2006–821, 21. 12. 2006

Webové prezentace

1. Brdička, R.
Databáze cytogenetických a DNA laboratoří [online]. Brdička, R. , administrace databáze. Praha: NRL pro DNA diagnostiku, 2006 [cit. 2007–02–02].
Dostupný z [www: http://www.uhkt.cz/nrl/db](http://www.uhkt.cz/nrl/db)

2. Brdička, R.
Směrnice pro správnou laboratorní praxi v genetickém testování [online databáze]. Brdička, R. , administrace databáze. Praha: NRL pro DNA diagnostiku, 2006 [cit. 2007–02–02].
Dostupný z [www: http://www.uhkt.cz/nrl/nrl-dna/blp](http://www.uhkt.cz/nrl/nrl-dna/blp)

SEZNAM ZKRATEK

ALL	akutní lymfoblastická leukemie
AML	akutní myeloidní leukemie
BPK	banka pupečnickové krve
CLL	chronická lymfatická leukemie
CML	chronická myeloidní leukemie
CVVHD	kontinuální venovenózní hemodialýza
EBR	erytrocytový koncentrát resuspendovaný
ERD	erytrocytový koncentrát deleukocytovaný
GVHD	reakce štěpu proti hostiteli
CHT	chemoterapie
ITP	idiopatická trombocytopenická purpura
JlHeP	jednotka intenzivní hematologické péče
LPD	lymfoproliferativní onemocnění
MRO	minimální reziduální onemocnění
MPO	myeloproliferativní onemocnění
MDS	myelodysplastický syndrom
MNC	mononukleární buňky
PBPC	kmenové buňky periferní krve
TAD	trombocyty z aferézy deleukocytované
TAO	trombocyty z aferézy ochuzené o leukocyty
TB	trombocyty z buffycoatu
TJ	transplantační jednotka
TTP	trombotická trombocytopenická purpura

