

**ÚSTAV HEMATOLOGIE
A KREVŇÍ TRANSFUZE**

**INSTITUTE OF HEMATOLOGY
AND BLOOD TRANSFUSION**

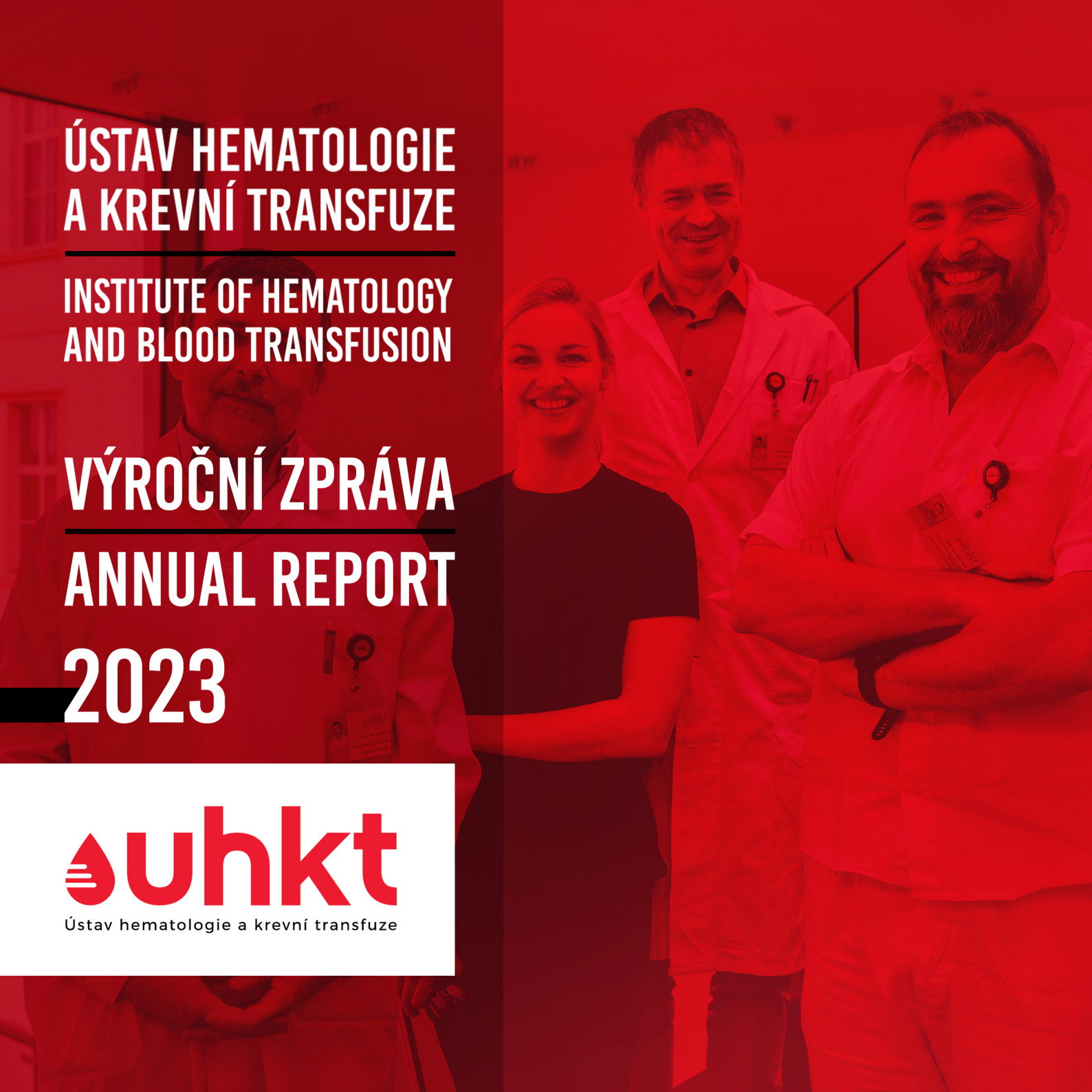
VÝROČNÍ ZPRÁVA

ANNUAL REPORT

2023

uhkt

Ústav hematologie a krevní transfuze





Ústav hematologie a krevní transfuze

ÚSTAV HEMATOLOGIE A KREVŇÍ TRANSFUZE
INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

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



Organization Accredited
by Joint Commission International



ÚVODNÍ SLOVO

FOREWORD

Vážení přátelé, kolegyně, kolegové,

v rukou držíte výroční zprávu Ústavu hematologie a krevní transfuze v Praze (ÚHKT) za rok 2023. Je potěšitelné, že se opakovaně jednalo o rok velmi úspěšný.

V klinické části probíhala léčba hospitalizovaných i ambulantních nemocných, transfuziologický úsek úspěšně připravoval přípravky „na míru“ našich pacientů, vědci pracovali na zajímavých projektech, které publikovali v zahraničí, a byli úspěšní i v žádostech o nové grantové projekty.

Pokračoval projekt Vize 2030, kdy bylo rozhodnuto o úpravě dlouhodobé strategie rozvoje ÚHKT. Změna spočívá v rozhodnutí, že pro nemocniční část se nebude rekonstruovat budova B, ale že bude postaven nový nemocniční pavilon na místě budovy C.

Z mnoha dalších aktivit lze vzpomenout například:

- intenzivní přípravy pro dokončení 2. části rekonstrukce pavilonu A;
- otevření veřejné části nové ústavní lékárny;
- zlepšení kybernetické bezpečnosti;
- úpravu struktury managementu;
- pravidelné obnovování všech získaných akreditací;
- úspěšný průběh vlastní akademické studie s geneticky manipulovanými lymfocyty v léčbě nemocných s akutní lymfoblastickou leukémií a některými ne Hodgkinovskými lymfomy;
- finalizaci přípravy studie s modifikovanými T-lymfocyty v terapii nemocných s akutní myeloidní leukémií.

I v tomto roce hospodaření ÚHKT skončilo pozitivním hospodářským výsledkem, za což děkuji všem spolupracovnícům i spolupracovníkům, partnerským institucím i sponzorům.

Petr Cetkovský
ředitel ÚHKT

Dear friends and colleagues,

You are holding in your hands the annual report of the Institute of Hematology and Blood Transfusion (UHKT - IHBT) for the year 2023. It is gratifying that, once again, it was a very successful year.

In the clinical part, inpatients and outpatients were treated, the Transfusiology Division successfully prepared “tailor-made” products for our patients, scientists worked on interesting projects that were published abroad and were successful in applications for new grant projects.

The Vision 2030 project continued, and it was decided to modify the long-term development strategy of IHBT. The change consists in the decision not to reconstruct Building B for the hospital part, but to build a new hospital pavilion on the site of Building C.

Among many other activities we can mention for example:

- intensive preparations for the completion of the 2nd part of the reconstruction of Pavilion A;
- opening of the public part of the new inpatient pharmacy;
- improving cyber security;
- adjusting the management structure;
- regular renewal of all accreditations obtained;
- successful progress of our own academic study with genetically manipulated lymphocytes in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia and some non-Hodgkin's lymphomas;
- finalizing the preparation of a study with modified T-lymphocytes in the treatment of patients with acute myeloid leukemia.

IHBT finished another year with a positive economic result, for which I thank all collaborators, partner institutions and sponsors.

Petr Cetkovský
Director of IHBT



VEDENÍ

MANAGEMENT

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

ředitel

Director

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

Petr.Cetkovsky@uhkt.cz

Mgr. et MgA. Andrea Daňková, MBA

tajemník ředitele

General Chief Operation Officer

+420 607 216 506, +420 221 977 112

Andrea.Dankova@uhkt.cz

Mgr. Lucie Vylitová, DiS.

náměstkyně úseku pro ošetrovatelskou péči

Head of the Nursing Care Division

+420 221 977 419

Lucie.Vylitova@uhkt.cz

doc. MUDr. Mgr. Cyril Šálek, Ph.D.

náměstek pro vzdělávání

Head of the Education Division

+420 221 977 314, +420 221 977 315, +420 221 977 301

Cyril.Salek@uhkt.cz

Ing. Martin Mayer, Ph.D., MHA

náměstek pro akreditace a kvalitu

Head of the Accreditation and Quality Division

+420 221 977 265

Martin.Mayer@uhkt.cz

MUDr. Jan Loužil

přednosta transfuziologického úseku

Head of the Transfusiological Division

+420 221 977 318, +420 221 977 427, +420 221 977 312

Jan.Louzil@uhkt.cz

MUDr. Hana Klamová, CSc.

přednostka klinického úseku

Head of the Clinical Division

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

Hana.Klamova@uhkt.cz

RNDr. Monika Beličková, Ph.D.

náměstkyně pro vědu a výzkum

Head of Science and Research Division

+420 221 977 305

Monika.Belickova@uhkt.cz

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

zástupce ředitele

Deputy Director

+420 221 977 612

Roman.Kotlin@uhkt.cz

Ing. Janka Sigačevová, MHA

náměstkyně pro ekonomiku

Head of the Financial Division

+420 221 977 450

Janka.Sigacevova@uhkt.cz

Mgr. Michal Tůma, MHA

náměstek pro provoz a investice

Head of the Operational and Investment Division

+420 221 977 242

Michal.Tuma@uhkt.cz

PharmDr. Martina Lisá, Ph.D., MBA

vedoucí lékárny

Pharmacy Manager

+420 221 977 466

Martina.Lisa@uhkt.cz

Mgr. Jan Frič, Ph.D. MHA

předseda vědecké rady

Chairman of the Scientific Council

+420 221 977 648

Jan.Fric@uhkt.cz

MUDr. Dana Mikulenková

vedoucí komplementu laboratoří

Head of Complement Laboratory

+420 221 977 411

Dana.Mikulenkova@uhkt.cz

Ing.arch. Jan Auerbach

náměstek pro výstavbu

Head of Construction Division

+420 221 977 605

Jan.Auerbach@uhkt.cz

Ing. Jan Roztočil, Ph.D.

náměstek pro IT a kyberbezpečnost

Head of IT and Cybersecurity

+420 221 977 137

Jan.Roztocil@uhkt.cz

Vědecká rada ÚHKT

Předseda: Mgr. Jan Frič, Ph.D. MHA
Jan.Fric@uhkt.cz, +420 221 977 648

Zástupkyně: RNDr. Kateřina Kuželová, Ph.D.
Katerina.Kuzelova@uhkt.cz

Scientific Council of IHBT

Chairperson: Mgr. Jan Frič, Ph.D. MHA
Jan.Fric@uhkt.cz, +420 221 977 648

Deputy Chairperson: RNDr. Kateřina Kuželová, Ph.D.
Katerina.Kuzelova@uhkt.cz

Ústavní odborníci / Institute experts

RNDr. Monika Beličková, Ph.D.

RNDr. Pavel Burda, Ph.D.

prof. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.

Ing. Michaela Dostálová Merkerová, Ph.D.

doc. MUDr. Zdenka Gašová, CSc.

RNDr. Kateřina Kuželová, Ph.D.

MUDr. Pavel Otáhal, Ph.D.

doc. Mgr. Kateřina Machová Poláková, Ph.D.

RNDr. Šárka Němečková, DrSc.

MUDr. Markéta Šťastná Marková, CSc.

doc. MUDr. Mgr. Cyril Šálek, Ph.D.

MUDr. Jan Vydra, Ph.D.

Ing. Jiří Suttnar, CSc.

Mimoústavní odborníci / Extra-institute experts

prof. MUDr. Jan Starý, DrSc.

prof. RNDr. Milan Kodíček, CSc.

prof. MUDr. Pavel Klener, Ph.D.

prof. MUDr. Tomáš Kalina, Ph.D.

Vědecká rada je poradním sborem ředitele ÚHKT, který v rámci své činnosti posuzuje koncepci vědecké a odborné činnosti ústavu. V roce 2023 se konalo zasedání Vědecké rady, na kterém byla shrnuta publikační činnost ÚHKT, navržena další strategie pro zlepšení publikační aktivity a shrnuta aktivita grantového oddělení a plány na jeho další rozvoj. V roce 2023 Vědecká rada vyhodnotila vítěze soutěže o nejlepšího mladého badatele ÚHKT. Vítězkou byla vyhlášena Mgr. Monika Kaisrlíková, Ph.D., díky publikaci: „*Kaisrlíkova M., et al. RUNX1 mutations contribute to the progression of MDS due to disruption of antitumor cellular defense: a study on patients with lower-risk MDS. Leukemia. 2022 Jul;36(7):1898-1906. doi: 10.1038/s41375-022-01584-3.*“

Dále Vědecká rada hodnotila a schválila 16 připravovaných grantových žádostí, včetně 12 žádostí o grant od AZV a 4 žádostí od GAČR. Vědecká rada podporuje větší zapojení do mezinárodních konsorcií a dalších mezinárodních projektů.

The Scientific Council is an advisory board to the director of IHBT, which evaluates the concept of scientific and professional activities within the Institute. In 2023, a meeting of the Scientific Council was held to summarize the publication activity of IHBT, to propose further strategies for improving publication activity, to summarize the activity of the Grants Department and plans for its further development. In 2023, the Scientific Council selected the winner of the competition for the best young researcher of IHBT. The winner was Mgr. Monika Kaisrlíková, Ph.D. thanks to the following publication: “*Kaisrlíkova M, et al. RUNX1 mutations contribute to the progression of MDS due to disruption of antitumor cellular defence: a study on patients with lower-risk MDS. Leukemia. 2022 Jul; 36(7):1898-1906. doi: 10.1038/s41375-022-01584-3.*”

In addition, the Scientific Council evaluated and approved 16 upcoming grant applications, including 12 grant applications from the Czech Health Research Council (AZV), and

V roce 2023 Vědecká rada analyzovala situaci týkající se publikačních aktivit v neopredátorských časopisech a představila hlavní rizikové znaky a také strategie, kterými se vědecká komunita proti těmto neopredátorským praktikám brání. Tak jako v jiných institucích Vědecká rada doporučuje zaměstnancům 1) vyhnout se vědomému autorství a spoluautorství v časopisech s nedostatečnou editoriální a recenzní činností a 2) vyhnout se dalším formám spolupráce s těmito nakladatelstvími (účast na peer-review recenzním řízení, redakční spolupráce včetně speciálních čísel). Vědecká rada ÚHKT upozornila, že v budoucnu nemusejí být publikace těchto nakladatelství uznávány jako plnohodnotné publikační výstupy pro vnitřní hodnocení vědeckých výstupů. Stejně tak publikační náklady nemusí být uznatelnými náklady vědeckých projektů ani institucionálního financování.

4 applications from the Czech Science Foundation (GACR.) The Scientific Council supports an increased involvement in international consortia and other international projects.

In 2023, the Scientific Council analyzed the situation regarding concerning publication activities in neo-predatory journals and presented main risk attributes, as well as proposed strategies for the scientific community to resist these neo-predatory practices. Just like in other institutions, the Scientific Council recommends the Institute's employees 1) to avoid conscious authorship and co-authorship in reviews with insufficient editorial and review activity, and 2) to avoid other forms of collaboration with such publishers (participation in peer reviews, editorial cooperation including special issues). The Scientific Council of IHBT pointed out that in future the publications of such publishers may not be accepted as full-fledged publication outputs for internal assessment of scientific outcomes. Similarly, publication costs may not be eligible costs of scientific projects or institutional financing.

OBSAH

CONTENTS

Klinický úsek / Clinical division (MUDr. Hana Klamová, CSc.)	12 - 47
Transfuziologický úsek / Transfusiological Division (MUDr. Jan Loužil)	48 - 59
Ošetrovatelská péče / Nursing Care (Mgr. Lucie Vylitová, DiS.)	60 - 65
Věda a výzkum / Research Division (RNDr. Monika Belíčková, Ph.D.)	66 - 89
Vzdělávání / Education (prof. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.)	90 - 93
Akreditace a kvalita / Accreditation and Quality (Ing. Martin Mayer, Ph.D., MHA)	94 - 103
Úsek pro ekonomiku / Economic Division (Ing. Janka Sigačevová, MHA)	104 - 109
Provoz a investice / Operation and Investment (Mgr. Michal Tůma, MHA)	110 - 115
Úsek pro výstavbu / Construction Division (Ing. arch. Jan Auerbach)	116 - 119
IT a kyberbezpečnost / IT and cybersecurity (Ing. Jan Roztočil, Ph.D.)	120 - 123
Lékárna / Pharmacy (PharmDr. Martina Lisá, Ph.D., MBA)	124 - 129
Národní referenční laboratoře / The National Reference Laboratories (MUDr. Dana Mikulenková)	130 - 133
Grantové projekty / Grant Projects	134 - 153
Klinické studie / Clinical Studies	153 - 157
Publikace / Publications	158 - 163
Fotografie a vizualizace / Photographies and Visualisations	164 - 171
Poděkování / Acknowledgements	172 - 173

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

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

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

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

NAŠE VIZE

OUR VISION

NAŠE MISE

OUR MISSION



**KLINICKÝ
ÚSEK**

**CLINICAL
DIVISION**

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

Oddělení klinických studií
Oddělení akademických klinických studií
Oddělení molekulární mikrobiologie
Laboratoř pro poruchy hemostázy
Laboratoř průtokové cytometrie
Laboratoř anémií
Morfologicko-cytochemická laboratoř
Laboratoř PCR diagnostiky leukémií
Biobanka
Sekretariát a dokumentační středisko

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

Department of Clinical Studies
Department of Non-commercial Clinical Trial
Department of Molecular Microbiology
Laboratory for Disorders in Hemostasis
Laboratory of Flow Cytometry
Laboratory of Diagnostics of Anemias
Laboratory of Morphology and Cytochemistry
Laboratory of PCR Diagnostics of Leukemias
Biobank
Secretariat and Documentation Centre

Přednostka: MUDr. Hana Klamová, CSc.

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

Zástupce přednosti: MUDr. Jan Vydra, Ph.D.

Jan.Vydra@uhkt.cz, +420 221 977 182, +420 221 977 290

Rok 2023 v číslech

25 206 ambulantně vyšetřených pacientů, což je dosud nejvíce ošetřených pacientů za rok; **8 237** ošetření v denním stacionáři, **510** hospitalizací v délce od 1 do 82 dnů (median 9), **73** alogenních transplantací krvetvorby od příbuzných a nepříbuzných dárců, **40** pacientů léčených pomocí CAR-T lymfocytů.

Na Klinickém úseku provádíme diagnostiku a léčbu nemocných s nádorovými a nenádorovými onemocněními krvetvorby, nejčastěji s akutními leukemiemi, myelodysplastickým syndromem, chronickými leukemiemi, myeloproliferativními onemocněními a vrozenými nebo získanými poruchami krevní srážlivosti. Jejich léčba probíhá podle aktuálních mezinárodních protokolů, jsou zaváděny nové, vysoce účinné léky a léčebné postupy. Na jednotce intenzivní hematologické péče jsou léčeni pacienti v mimořádně těžkém celkovém stavu se závažnými, život ohrožujícími komplikacemi. V rámci transplantačního programu indikujeme a provádíme alogenní transplantace krvetvorných buněk od příbuzných a nepříbuzných dárců. Od roku 2019, kdy byla zavedena, zde probíhá také zcela nová technologie léčby nádorových onemocnění – terapie geneticky modifikovanými autologními T lymfocyty (CAR-T buňky). Na vývoj nových protokolů pro buněčnou imunoterapii navazuje také výzkum základních vlastností buněk, které kontrolují buněčnou expanzi, diferenciaci a aktivaci protinádorových funkcí. Vyvíjeny jsou také nové metody genové terapie založené na nevirových technologiích. Zásadní výhodou pro vývoj nových přípravků buněčné imunoterapie je úzké propojení výzkumného oddělení a klinické péče, což umožňuje nejen dynamický rozvoj translačního výzkumu, ale i implementaci do léčby našich pacientů.

V léčbě pacientů má zcela zásadní roli týmový přístup, který je zajištěn úzkou spoluprací zkušených lékařů, zdravotních sester, ošetřovatelů a dalších specialistů, kterými jsou

Head of Division: MUDr. Hana Klamová, CSc.

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

Deputy Head: MUDr. Jan Vydra, Ph.D.

Jan.Vydra@uhkt.cz, +420 221 977 182, +420 221 977 290

The year 2023 in numbers

A total of **25,206** outpatients were treated, which is the largest number of patients treated so far per year; **8,237** treatments in the Day Hospital, **510** hospitalizations ranging from 1 to 82 days (median 9), **73** allogeneic hematopoietic transplantations from related and un related donors, and **40** patients treated with the help of CAR-T lymphocytes.

At the Clinical Division we diagnose and treat patients with neoplastic and non-cancerous diseases of the hematopoietic system, most commonly acute and chronic leukemias, myelodysplastic syndrome, myeloproliferative diseases and congenital or acquired bleeding disorders. They are treated according to current international protocols and new, highly effective drugs and treatments are introduced. Patients in extremely severe general condition with serious life-threatening complications are treated in the Hematological Intensive Care Unit. As part of the Transplantation Program, we indicate and perform allogeneic hematopoietic cell transplants from related and unrelated donors. Since its introduction in 2019, we have also been implementing a completely new technology for cancer treatment - therapy with genetically modified autologous T cells (CAR-T cells). The development of new protocols for cellular immunotherapy is also linked to research into the fundamental properties of cells that control cell expansion, differentiation and activation of anti-tumor functions. New gene therapy methods based on non-viral technologies have been also developed. A major advantage for the development of new cellular immunotherapy products is the close connection between the Research Department and clinical care, which allows not only a dynamic development of translational research but also implementation in the treatment of our patients.

A team approach plays a crucial role in the treatment of patients, which is ensured by the close cooperation of experienced physicians, nurses, nursing staff and other

nutriční terapeutka, fyzioterapeut a klinický farmaceut a také celý komplex laboratoří KÚ. Součástí komplexně pojaté péče o pacienty je rovněž práce multidisciplinárního Podpůrného týmu ÚHKT. Díky tomuto konceptu můžeme pečovat o pacienty se závažnými hematologickými diagnózami v nejširším možném spektru. Všechny diagnostické i léčebné postupy prováděné v ÚHKT splňují nejpřísnější světové standardy. ÚHKT je držitelem prestižní mezinárodní akreditace Joint Commission International (JCI), probíhá také příprava na obhájení akreditace transplantačního programu dle Joint Accreditation Committee International Society for Cellular Therapy Standards (JACIE). Cílem těchto akreditací je podpora řízení kvality lékařské i laboratorní praxe a udržení dlouhodobé kvality poskytované zdravotní péče v souladu s nejnovejšími vědeckými poznatky a léčebnými postupy.

Na klinickém úseku ÚHKT probíhá řada klinických studií, díky kterým jsme schopni pacientům poskytnout léčebné přístupy, které nejsou zatím dostupné v běžné praxi. Pracujeme na kontinuálním rozvoji týmu, který odborně a administrativně běh studií zajišťuje.

Klinický úsek se také významným způsobem podílí na pregraduální výuce studentů v rámci Ústavu klinické a experimentální hematologie 1. lékařské fakulty UK Praha. Aktivní je také v rámci postgraduálního vzdělávání lékařů a dalších vysokoškoláků a středoškolských pracovníků ve zdravotnictví. Podílí se na předatestačních kurzech a dlouhodobých odborných stážích lékařů a dalších vysokoškoláků. Pokračuje také aktivní spolupráce s celou řadou významných hematologických pracovišť a organizací v Česku i v Evropě, kterými jsou například Česká leukemická skupina – pro život, fungující v rámci České hematologické společnosti J. E. Purkyně. Jsme též Centrem excelence pro diagnostiku a léčbu MDS v rámci MDS Foundation a členem EuroBlooNet při EU. Mezinárodní spolupráce a členství v European LeukemiaNet (ELN) zajišťuje spoluúčast také v řadě celoevropských i celosvětových projektů jak léčebných, tak výzkumných.

specialists, such as a nutritional therapist, physiotherapist and clinical pharmacist, as well as the entire complex of laboratories of the Clinical Division. The work of the multidisciplinary Supportive Team of IHBT is also part of the comprehensive care of patients. Thanks to this concept, we can care for patients with serious hematological diagnoses in the widest possible spectrum. All diagnostic and therapeutic procedures performed at IHBT meet the highest international standards. IHBT holds a prestigious international accreditation of the Joint Commission International (JCI); preparations are also underway to defend the accreditation of the transplantation program according to the Joint Accreditation Committee International Society for Cellular Therapy Standards (JACIE). The aim of these accreditations is to support the quality management of medical and laboratory practice and to maintain the long-term quality of the healthcare provided in accordance with the latest scientific knowledge and treatment procedures.

A number of clinical trials are underway in the IHBT Clinical Division, thanks to which we are able to provide patients with therapeutic approaches that are not yet available in general practice. We work on the continuous development of the team that provides professional and administrative support for the trials.

The Clinical Division is also significantly involved in the undergraduate teaching of students at the Institute of Clinical and Experimental Hematology of the 1st Medical Faculty of Charles University in Prague. It is also active in the postgraduate training of physicians and other undergraduate and post-secondary health professionals. We also continue to actively cooperate with a number of important hematological centres and organizations in the Czech Republic and Europe, such as the Czech Leukemia Group for Life, which operates within the Czech Hematological Society of J. E. Purkyně. We are also a Centre of Excellence for the diagnosis and treatment of MDS within the MDS Foundation and a member of EuroBlooNet at the EU. International collaboration and membership of the European LeukemiaNet (ELN) also ensures participation in a number of pan-European and global projects, both in treatment and research.

Lůžkové oddělení

Vedoucí: MUDr. Petr Soukup, MHA
Petr.Soukup@uhkt.cz, +420 221 977 298
Zástupce vedoucího: MUDr. Jan Válka, Ph.D
Jan.Valka@uhkt.cz, +420 221 977 298

Na **21** nemocničních lůžkách, která má ÚHKT na Lůžkovém oddělení k dispozici, bylo v roce 2023 hospitalizováno **384** pacientů s průměrnou délkou pobytu 21 dní. Po předchozích třech letech ovlivněných covidem se jedná o přibližně **8%** nárůst počtu hospitalizací v rámci Lůžkového oddělení ÚHKT.

Početně nejzastoupenější skupinou pacientů v péči LO ÚHKT, stejně jako v posledních letech, jsou nemocní s akutní myeloidní (AML) a lymfoblastovou (ALL) leukemií. Největší nárůst počtu hospitalizací v roce 2023 představují pacienti přicházející k léčbě CAR-T buňkami.

Počet diagnostikovaných a intenzivně léčených pacientů s AML dosáhl v roce 2022 počtu **39**. Intenzivně léčeno bylo 24 mužů a 15 žen ve věku od 22 do 66 let, průměrný věk byl 50 let s mediánem 49 let.

Po I. cyklu indukce dosáhlo **67 %** pacientů 1. kompletní remise (CR) a míra dosažení 1. CR po I. a II. indukci dosahovala v roce 2023 **88 %**. **64 %** nemocných s AML diagnostikovaných v roce 2023 bylo indikováno k provedení transplantace kostní dřeně.

Počet ALL, diagnostikovaných a intenzivně léčených na LO, byl v roce 2023 mírně nižší oproti roku minulému a dosáhl počtu **12**. Po indukčních cyklech míra dosažení kompletní remise opakovaně dosahuje **90 %**, k buněčné terapii formou transplantace buněk krvetvorby bylo indikováno přibližně **30 %** nemocných s ALL diagnostikovaných v roce 2023.

V roce 2023 jsme na LO diagnostikovali a intenzivně léčili **4** pacienty s akutní promyelocytární leukemií (APL).

Diagnostika a terapie akutních leukemií na ÚHKT probíhá podle mezinárodních a národních protokolů včetně zařazení moderních léků ke standardně používaným režimům. U AML se jedná hlavně o gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) v kombinaci s indukcí 3+7 u pacientů s nízkým rizikem dle ELN

Inpatient Department

Head: MUDr. Petr Soukup, MHA
Petr.Soukup@uhkt.cz, +420 221 977 298
Deputy Head: MUDr. Jan Válka, Ph.D
Jan.Valka@uhkt.cz, +420 221 977 298

In 2023, **384** patients were admitted to the **21** inpatient beds available to the Inpatient Department (Czech abbr. LO) of IHBT; their average length of stay was 21 days. After the previous 3 years affected by Covid, this represents an approximate **8%** increase in the number of inpatient admissions within the Inpatient Department of IHBT.

As in recent years, the most frequent group of patients in the care of LO of IHBT are patients with acute myeloid (AML) and lymphoblastic (ALL) leukemia. Patients admitted for CAR-T cell therapy represent the largest increase in hospitalizations in 2023.

The number of diagnosed and intensively treated AML patients reached **39** in 2023. Intensive treatment was provided to 24 men and 15 women aged between 22 and 66 years, the average age was 50 years and the median age 49 years.

After the 1st induction cycle, **67%** of patients reached 1st complete remission (CR) and the rate of 1st CR after 1st and 2nd induction was **88%** in 2023. **64%** of AML patients diagnosed in 2023 were indicated for bone marrow transplantation.

The number of ALL diagnosed and intensively treated patients at LO in 2023 was slightly lower than in the previous year and reached the number of **12**. Complete remission rate after induction cycles repeatedly reaches **90%**; cell therapy in the form of cell transplantation hematopoietic cell transplantation was approximately **30%** of patients with ALL diagnosed in 2023.

In the same year we diagnosed and intensively treated 4 patients with acute promyelocytic leukemia (APL) at LO.

Diagnostics and therapy of acute leukemias at IHBT is carried out according to international and national protocols,

2017 kritérií a o midostaurin (Rydapt) v kombinaci s režimem 3+7 u nemocných s FLT3-ITD(TKD) translokací. Nově byl zařazen do léčebného algoritmu preparát CPX-351 (Vyxeos, liposomální forma kombinace daunorubicin+cytarabin) pro sekundární AML. Jako semiintenzivní režim je stále více využívána kombinace venetoclaxu (Venclyxto) s azacitidinem (Vidaza). Cílem je individualizovat terapeutický přístup dle potřeby konkrétního pacienta.

Trvá snaha zařazovat pacienty do klinických studií a hodnocení, a to firemních, ale stále častěji i akademických, včetně studií vzniklých na ÚHKT, zaměřených v současnosti hlavně na specifickou buněčnou terapii (CAR-T).

Na LO léčí také nemocné s jinými závažnými hematologickými diagnózami a také komplikacemi souvisejícími s podanou cytostatickou léčbou, provedenou buněčnou nespecifickou či specifickou terapií, jako transplantací buněk krvetvorby, nebo po léčbě CAR-T lymfocyty.

Z výše uvedených se převážně jedná o myelodysplastické syndromy (MDS) vyžadující intenzivní léčbu, chronické myeloidní leukemie v pokročilé fázi nemoci, ostatní myeloproliferativní onemocnění (polycytemia vera, esenciální trombocytémie, primární myelofibróza), chronické lymfoblastické leukemie, vrozené a získané poruchy krevní srážlivosti (hemofilie, získané inhibitory f. VIII), ITP, TTP, těžké formy hemolytických anémií a aplastické anémie. Nemalou část hospitalizovaných pacientů tvoří nemocní s potřebou terapie relapsu základního onemocnění, a to jak onemocnění maligního, tak nemaligního.

I v roce 2023 byla součástí péče o hospitalizované pacienty na LO podpůrná a paliativní péče, která je vedena členy multidisciplinárního specializovaného týmu ÚHKT, a to ve spolupráci s kmenovými pracovníky lůžkového oddělení.

including the inclusion of modern drugs to the standard regimens. In AML, these mainly include gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) in combination with 3+7 induction in patients with low risk according to ELN 2017 criteria and midostaurin (Rydapt) in combination with 3+7 regimen in patients with FLT3-ITD (TKD) translocation. CPX-351 (Vyxeos, a liposomal form of daunorubicin+cytarabine combination) was newly added to the treatment algorithm for secondary AML. The combination of venetoclax (Venclyxto) with azacitidine (Vidaza) is increasingly used as a semi-intensive regimen. The aim is to individualize the therapeutic approach according to the needs of a specific patient.

There is an ongoing effort to include patients in clinical trials and evaluations, both corporate and, increasingly, academic, including studies originating at IHBT, currently focused mainly on specific cell therapy (CAR-T).

Patients with other serious hematological diagnoses as well as complications related to cytostatic therapy, nonspecific or specific cellular therapies such as hematopoietic cell transplantation or CAR-T lymphocyte therapy are also treated at the Inpatient Department.

Of the above, these are mainly myelodysplastic syndromes requiring intensive treatment, chronic myeloid leukemias in advanced stages of the disease, other myeloproliferative diseases (polycytemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis), chronic lymphoblastic leukemias, congenital and acquired bleeding disorders (hemophilia, acquired inhibitors f. VIII), ITP, TTP, severe forms of hemolytic anemias, and aplastic anemias. A significant number of hospitalized patients are patients with the need for therapy of relapse of the underlying disease, both malignant and non-malignant.

Also in 2023, supportive and palliative care was part of the care for hospitalized patients. This care is provided by members of the multidisciplinary specialized team of IHBT in collaboration with the core staff of the Inpatient Department.

Tranplantační jednotka

Vedoucí: MUDr. Jan Vydra, Ph.D.

Jan.Vydra@uhkt.cz, +420 221 977 290

Zástupkyně vedoucího: doc. MUDr. Veronika Válková, CSc.

Veronika.Valkova@uhkt.cz, +420 221 977 301

Od roku 1986, kdy byl v ÚHKT zahájen transplantační program, provedeme na Transplantační jednotce (TJ) a Jednotce hematologické intenzivní péče (JIHEP) každoročně nejvíce alogenních transplantací krvinek v rámci Česka – celkem již 1 727. V roce 2023 jsme provedli celkem **73** těchto transplantací.

Transplant Unit

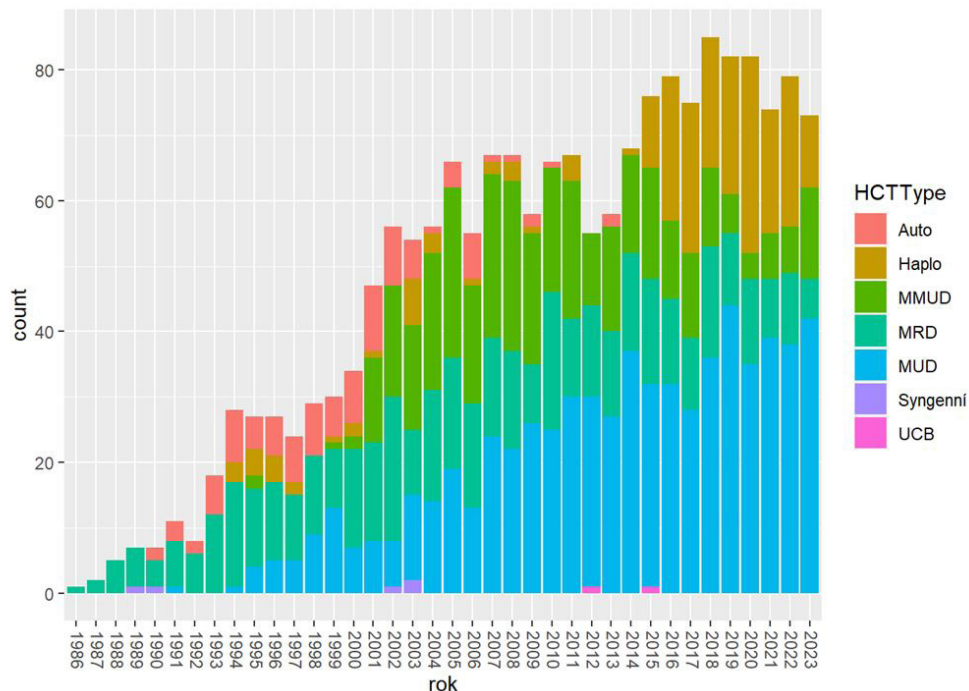
Head: MUDr. Jan Vydra, Ph.D.

Jan.Vydra@uhkt.cz; +420 221 977 290

Deputy Head: doc. MUDr. Veronika Válková, CSc.

Veronika.Valkova@uhkt.cz, +420 221 977 301

Since 1986, when the Transplant Program was launched at IHBT, the Transplant Unit (Czech abbr. TJ) and the Hematology Intensive Care Unit (Czech abbr. JIHEP) have performed the largest number of allogeneic hematopoietic transplantations in the Czech Republic each year – already 1,727 in total. In 2023, we performed a total of **73** such transplantations.



Obr. 1: Počet alogenních transplantací v UHKT, typ dárce (autologní, haploidentický, MMUD - HLA neshodný nepříbuzný, MRD - HLA shodný příbuzný, MUD - HLA shodný nepříbuzný)

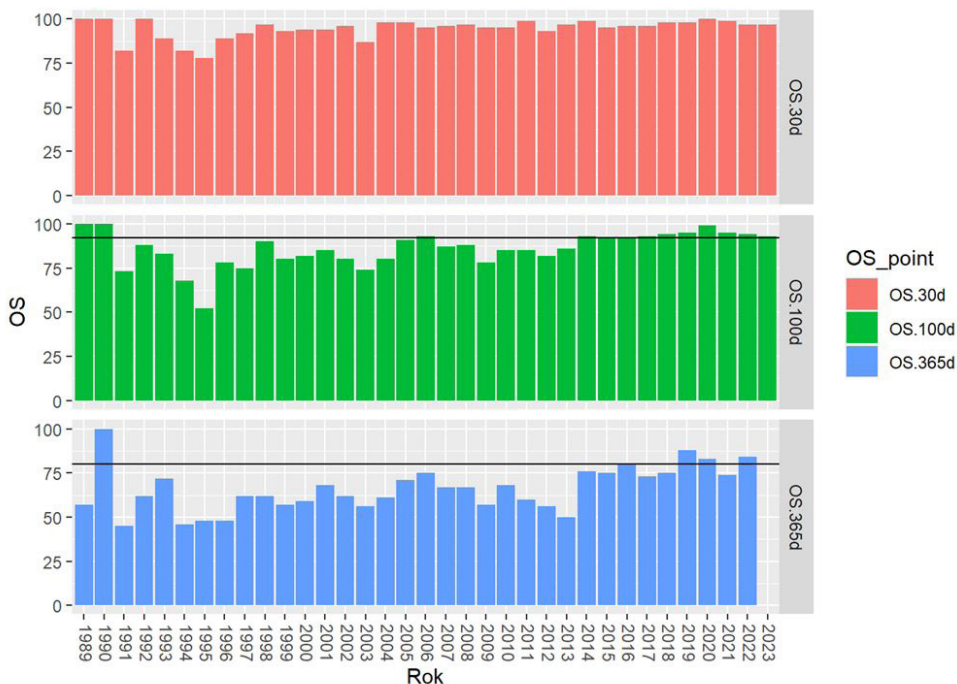
Fig. 1 Number of allogeneic transplantations at IHBT, donor type (autologous, haploidentical, MMUD - HLA mismatched unrelated, MRD - HLA matched unrelated, MUD - HLA matched unrelated)

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

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

Šance na dlouhodobé přežití a vyléčení pacientů po transplantaci se postupně zlepšuje díky pokrokům v podpůrné léčbě, léčbě potransplantačních relapsů a v léčbě reakce štěpu proti hostiteli. Transplantační program UHKT udržuje dlouhodobě excelentní výsledky přežití po transplantaci.

The chances of long-term survival and cure for patients after transplantation have been gradually improving due to advances in supportive care, treatment of post-transplantation relapse and graft-versus-host reaction. The IHBT Transplant Program maintains excellent long-term survival outcomes after transplantation.



Obr. 2: Celkové přežití 30 dnů, 100 dnů a 365 dnů po transplantaci

Fig. 2 Overall survival 30, 100 and 365 days after transplantation

Jednotka intenzivní hematologické péče

Vedoucí: MUDr. Jan Vydra, Ph.D.

Jan.Vydra@uhkt.cz, +420 221 977 290

Zástupkyně vedoucího: doc. MUDr. Veronika Válková, CSc.

Veronika.Valkova@uhkt.cz, +420 221 977 301

Jednotka intenzivní péče UHKT slouží k léčbě pacientů s život ohrožujícími akutními komplikacemi hematologických onemocnění, alogenní transplantace krvetvorby a CAR-T terapie. Celkově je na jednotce k dispozici 8 lůžek a je

Hematological Intensive Care Unit

Head: MUDr. Jan Vydra, Ph.D.

Jan.Vydra@uhkt.cz, +420 221 977 290

Deputy head: doc. MUDr. Veronika Válková, CSc.

Veronika.Valkova@uhkt.cz, +420 221 977 301

The IHBT Intensive Care Unit is used to treat patients with life-threatening acute complications of hematological diseases, allogeneic hematopoietic transplantation and CAR-T therapy. The unit has a total of 8 beds and is equipped

vybavena třemi přístroji pro umělou plicní ventilaci a dvěma přístroji pro kontinuální hemodialýzu.

V roce 2023 bylo na JIP ÚHKT uskutečněno celkem **96** hospitalizací. U **16** pacientů byla realizována umělá plicní ventilace, u **7** pacientů kontinuální hemodiafiltrace. **40** pacientů podstoupilo léčbu geneticky modifikovanými autologními lymfocyty – CAR-T cells. Právě léčba CAR-T lymfocyty představuje v posledních letech největší posun v oboru. Klíčovým pro úspěšný rozvoj programu bylo dokonalé zvládnutí technických detailů této terapie a management jejích komplikací.

Z technického vybavení jednotky došlo k pořízení třetího (záložního/transportního) přístroje pro umělou plicní ventilaci a k zakoupení nového pokročilého ultrazvukového přístroje pro intenzivní péči. V roce 2023 jsme dále pracovali na digitalizaci procesů JIP, byla zavedena kompletně elektronická „teplotka“ s automatickým přenosem dat z monitorů, ventilátorů a výpočtem bilancí tekutin.

Ambulance a Denní stacionář

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

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

Ambulance je pro většinu pacientů místem prvního kontaktu s ÚHKT. Sledujeme a léčíme zde však i nemocné, kteří již prošli lůžkovými částmi. Mnoho pacientů léčíme také v ambulantním režimu. Pracujeme celkem v jedenácti ordinacích. Počet ošetření byl i v roce 2023 velmi vysoký (**25 206**). Provádíme superkonziliární vyšetření pacientů z 20 jiných pracovišť, máme rovněž specializované ambulance. V denním stacionáři podáváme především krevní přípravky, krevní deriváty, chemoterapii, biologickou i studiovou léčbu. V roce 2023 jsme poskytli **8 237** ošetření, což je opět vysoké číslo. Podali jsme **2 973** terapeutických jednotek erytrocytových koncentrátů, **1 293** terapeutických

with three devices for artificial pulmonary ventilation and two devices for continuous hemodialysis.

In 2023, a total of **96** hospitalizations took place in the ICU of IHBT. Artificial pulmonary ventilation was performed in **16** patients and continuous hemodiafiltration in **7** patients. **40** patients were treated with genetically modified autologous lymphocytes - CAR-T cells. CAR-T lymphocyte therapy represents a major advance in the field in recent years. Perfect mastery of the technical details of this therapy and the management of its complications were crucial to the successful development of the program.

The unit's technical equipment included the purchase of a third (backup/transport) artificial lung ventilation device and a new advanced ultrasound device for intensive care. In 2023, we continued to work on the digitization of ICU processes, and a fully electronic "temperature" system was introduced with automatic data transfer from monitors, ventilators and fluid balance calculations.

Outpatient Department and Day Hospital

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

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

The Outpatient Department is the first contact point for most patients. However, we also monitor and treat patients who have already passed through inpatient parts of IHBT. We treat many patients in the outpatient regimen too. We work in a total of 11 consulting rooms. The number of examinations was very high again in 2023 (**25,206**). We perform superconsultation examination of patients from other 20 establishments, and we also have specialized outpatient centres. In the Day Hospital we primarily administer blood products, blood derivatives, chemotherapy, as well as biological and trial treatment. In 2023 we performed **8,237** treatments, which again is

jednotek destičkových přípravků a 200 jednotek čerstvě zmražené plazmy a Octaplas. Stále reagujeme na aktuální epidemiologickou situaci výskytu covidu a respiračních onemocnění při vstupu do našeho zařízení. Využíváme možnosti uzavřeného boxu vyžadující speciální hematologickou péči pro infekčně nemocné pacienty. Diagnosticky se věnujeme celému spektru hematologických diagnóz, zvláště se zaměřujeme na diagnostiku a léčbu akutních leukemií a dalších onemocnění myeloidní řady s výhledem provedení alogenní transplantace kostní dřeně. V roce 2023 jsme ambulantně provedli 957 sternálních punkcí a 187 trepanobiopsií. Trepanobiopsie je možno provádět v analgosedaci ve spolupráci s anesteziology VFN. Výkon je možno provádět i komfortně vrtačkou.

Máme specializované ambulance, například ambulanci, kde jsou dispenzarizováni a léčeni pacienti se vzácnými onemocněními červené krevní řady, ambulanci pečující o pacienty transplantované a ambulanci pro nemocné s chronickou myeloidní leukemií, která v současné době pečuje o 641 nemocných. Těmto pacientům byly jejich léčebné možnosti rozšířeny o další tyrozinkinázový inhibitor (TKI) asciminib. Nemocným s myelodysplastickým syndromem (MDS) podáváme lenalidomid, prostředky podporující červenou řadu (erythropoetin, luspatercept) a bílé krvinky (G-CSF), azacitidin, chemoterapii nebo jsou zařazeni do transplantačního programu. Data týkající se léčby MDS zadáváme do registru Czech MDS Group a do evropského MDS registru. Starším nemocným s AML je možno nabídnout léčbu venetoclaxem. Máme více léčebných možností pro pacienty s chronickými onemocněními, např. u paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH), inhibitor C3 komplementu pegcetacoplan, u imunitní trombocytopenie (ITP) avatrombopag. V rámci studijních protokolů můžeme pacientům nabídnout léčbu novými léky (biologická terapie, nové inhibitory tyrozinkinázy, inhibitor C5 komplementu). V roce 2023 se dále rozvíjí péče o nevyлéčitelně nemocné pacienty. Nabízíme jim pomoc podpůrného a paliativního týmu.

a high number. We administered 2,973 therapeutic units of erythrocyte concentrates, 1,293 therapeutic units of platelet products and 200 units of freshly frozen plasma and Octaplas. We continue to respond to the current epidemiological situation of Covid-19 and respiratory diseases upon admission to our facility. We take advantage of the closed box facilities requiring special hematological care for infectious patients. We are engaged in diagnostics of a whole spectrum of hematological diagnoses, focusing especially on diagnostics and treatment of acute leukemias and other diseases of myeloid lineage with a prospect of performing allogeneic bone marrow transplantation. In 2023, we performed 957 sternal punctures and 187 trepanobiopsy procedures on an outpatient basis. Trepanobiopsies can be performed under analgosedation in collaboration with anaesthetists of the General University Hospital (VFN). The procedure can also be performed comfortably with a drill.

We have specialized outpatient centres, e. g. a centre where patients with rare red blood cell diseases are dispensed and treated, a centre caring for transplant patients and a centre for patients suffering from chronic myeloid leukemia, which currently cares for 641 patients. For these patients, their treatment options were expanded to include the additional tyrosine kinase inhibitor (TKI) asciminib. Patients with myelodysplastic syndrome (MDS) are given lenalidomide, azacitidine, red line promoting agents (erythropoietin) and white blood cells (G-CSF), luspatercept, chemotherapy or are enrolled in a transplant program. Data related to MDS treatment are entered into the Czech MDS Group registry and the European MDS registry. Older patients with AML may be offered treatment with venetoclax. We have multiple treatment options for patients with chronic diseases, e.g. for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH), the C3 complement inhibitor pegcetacoplan, and for immune thrombocytopenia (ITP) avatrombopag. As part of trial protocols, we can offer patients treatment with new drugs (biological therapy, new tyrosine kinase inhibitors, and C5 complement inhibitor). In 2023, we further developed care for terminally ill patients. We offer them the help of a Supportive and Palliative Care Team.

Centrum pro trombózu a hemostázu

Vedoucí: MUDr. Peter Salaj

Peter.Salaj@uhkt.cz, +420 221 977 284

Zástupce vedoucí: MUDr. Věra Geierová

Vera.Geierova@uhkt.cz, +420 420 221 977 426

Centrum pro trombózu a hemostázu (CTH) je jedno ze tří Center komplexní péče pro dospělé pacienty s vrozenými deficity koagulačních faktorů v České republice. Jedná se zejména o pacienty s hemofilii A a hemofilii B, včetně 7 pacientů s vrozenou hemofilii a inhibitorem. V péči centra jsou dále přenašečky hemofilie s normální i sníženou hladinou FVIII/FIX, nemocní s von Willebrandovou chorobou, stejně jako pacienti se vzácnými deficity koagulačních faktorů. Celkový počet pacientů s uvedenými diagnózami je v současné době přes **600**.

U výše uvedených diagnóz zajišťujeme profylaxi a léčbu rekombinantními koncentráty koagulačních faktorů, v případě hemofilie A i nefaktorovou léčbou. Centrum zajišťuje pacientům vstupní rehabilitační vyšetření, na které v případě zájmu navazuje dlouhodobá rehabilitace pohybového aparátu pacientů s těžkými formami hemofilie, zahrnující i možnost lázeňského pobytu. Od r. 2022 postupně zavádíme do péče o pacienty i ultrazvukové vyšetření kloubů. Pacienti mají v rámci centra možnost konzultace klinického psychologa. Poskytujeme též hematologické zajištění všech typů stomatologických a chirurgických výkonů včetně kardioinvasivních a velkých ortopedických operací pro pacienty z celé České republiky. V loňském roce se jednalo o více než 20 velkých operačních výkonů, z toho 9 kloubních náhrad.

U přenašeček hemofilie A/B zajišťujeme prenatální diagnostiku. U všech pacientek provádíme komplexní sledování v těhotenství a peripartální hematologickou péči.

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

Center for Thrombosis and Hemostasis

Head: MUDr. Peter Salaj

Peter.Salaj@uhkt.cz, +420 221 977 284

Deputy Head: MUDr. Věra Geierová

Vera.Geierova@uhkt.cz, +420 420 221 977 426

The Centre for Thrombosis and Hemostasis (CTH) is one of three comprehensive care centres for adult patients with congenital coagulation factor deficiencies in the Czech Republic. They are chiefly patients with hemophilia A and hemophilia B, including patients with an inhibitor. The centre also cares for hemophilia carriers with normal and reduced FVIII/FIX levels, patients with von Willebrand's disease, as well as patients with rare coagulation factor deficiencies. The total number of patients with these diagnoses is currently over **600**.

For the above mentioned diagnoses we provide prophylaxis and treatment with recombinant factor concentrations, in case of hemophilia A also with nonfactor treatment. The centre provides patients with an initial rehabilitation examination, which, if desired, is followed by long-term rehabilitation of the musculoskeletal system of patients with severe forms of hemophilia, including the possibility of a spa stay. From 2022, we have been gradually introducing ultrasound examinations of joints into patient care. Patients can consult a clinical psychologist within the centre. We also provide hematological support for all types of dental and surgical procedures, including cardiac invasive and, of course, orthopedic procedures for patients from all over the Czech Republic. In 2023 more than 20 major surgical procedures were performed, including 9 joint replacements.

We provide prenatal diagnostics for hemophilia A/B carriers. We provide comprehensive pregnancy monitoring and peripartum hematological care for all female patients.

The CTH is also an important centre for the diagnosis and treatment of serious acquired disorders of hemostasis, especially acquired inhibitors of coagulation factors (over **50** patients) or thrombotic thrombocytopenic purpura (we currently provide care to **50** patients).

Věnujeme se i diagnostice a péči o pacienty s vrozenými a získanými trombofilními stavy.

Při své činnosti CTH úzce spolupracuje s Národní referenční laboratoří pro poruchy hemostázy pod vedením RNDr. Hrachovinové.

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

Centrum pro vzácné poruchy krve tvorby

Vedoucí: prof. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.
Jaroslav.Cermak@uhkt.cz, +420 221 977 257
Zástupce vedoucího: MUDr. Jan Válka, Ph.D.
Jan.Valka@uhkt.cz, +420 221 977 365

Centrum pro vzácné choroby krve tvorby bylo vyhlášeno ve Věstníku MZd v roce 2014 a reakreditováno v roce 2019 a věnuje se komplexní péči zejména o nemocné s vzácnými vrozenými a získanými poruchami červené krevní řady, s myelodysplastickým syndromem (MDS) a paroxysmální noční hemoglobinurií (PNH). Současně je ÚHKT Centrem excelence pro diagnostiku a léčbu MDS v rámci MDS Foundation a referenčním centrem Evropské sítě center pro vzácná onemocnění krve tvorby (EuroBloodNet). Data týkající se vzácných chorob krve tvorby jsou zadávána do národních a mezinárodních registrů. V roce 2023 bylo v ÚHKT diagnostikováno **28** nových nemocných s primárním MDS, z toho **14** s časnými formami choroby (4x MDS-LB, 2x MDS bi-TP53, 5x MDS SF3B1, 2x MDS-h, 1x MDS-F) a **14** nemocných s pokročilou formou choroby s nadbytkem blastů (9x MDS-IB1, 5x MDS-IB2). Krom toho bylo dle původní FAB klasifikace diagnostikováno **10** nemocných s chronickou myelomonocytární leukémií (CMML), **2** nemocní s RARS-T, **6** nemocných s dg. RAEB-T, dnes řazenou mezi akutní myeloidní leukémie (AML), **2** nemocní s VEXAS syndromem a **11** nemocných se sekundárním MDS. Nemocní s časnými formami MDS byli většinou léčeni konzervativně, u **3** nemocných byl podán luspatercept (Reblozyl) s dobrým efektem, **3** nemocní s hypoplastickou formou MDS či s MDS s fibrózou dřenež byli transplantováni. Nemocní s pokročilou

We also focus on the diagnosis and care of patients with congenital and acquired thrombophilic conditions.

In its activities, the CTH cooperates closely with the National Reference Laboratory for Disorders of Hemostasis under the leadership of RNDr. Hrachovinová.

As part of its educational activities, the centre organizes an annual congress focused on the diagnosis and treatment of congenital and acquired bleeding disorders.

Center for Rare Hematopoietic Diseases

Head: prof. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.
Jaroslav.Cermak@uhkt.cz, +420 221 977 257
Deputy Head: MUDr. Jan Válka, Ph.D.
Jan.Valka@uhkt.cz, +420 221 977 365

The Centre for Rare Hematopoietic Diseases was announced in the Bulletin of the Ministry of Health in 2014 and reaccredited in 2019, and is engaged in comprehensive care of patients with rare congenital and acquired red blood cell disorders, myelodysplastic syndrome (MDS) and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). At the same time, IHBT is a Centre of Excellence for diagnostics and Treatment of MDS in the framework of the MDS Foundation and a member of the ERN EuroBloodNet Collaborative Platform. Data on rare hematopoietic diseases are entered into national and international registries. In 2023, **28** new patients with primary MDSS were diagnose at IHBT, of which **14** patients with early forms of the disease (4xMDS-LB, 2x MDS bi-TP53, 5x MDS SF3B1, 2xMDS-h, 1x MDS-F) and **14** patients with advanced forms of the disease with excess blasts (9xMDS-IB1, 5xMDS-IB2). In addition, according to the original FAB classification, **10** patients were diagnosed with chronic myelomonocytic leukemia (CMML), **2** patients with RARS-T, and **6** patients with dg. RAEB-T, now classified as acute myeloid leukemia (AML), **2** patients with VEXAS syndrome and **11** patients with secondary MDS. Patients with early forms of MDS were mostly treated conservatively, **3** patients received luspatercept (Reblozyl) with good effect, **3** patients with hypoplastic form of MDS or MDS with marrow fibrosis were transplanted. Patients with advanced

formou MDS byli léčeni podáním hypometylačních látek (Vidaza v monoterapii či v kombinaci v rámci studií), **9** nemocných bylo transplantováno (SCT) po předchozí redukci blastů hypometylačními látkami či chemoterapií. V ÚHKT je aktuálně sledováno **50** nemocných s dg. paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH), v roce 2023 byli diagnostikováni **4** noví nemocní s PNH, **11** nemocných se závažným průběhem choroby je léčeno dlouhodobým podáváním eculizumabu, **3** nemocní jsou léčeni ravulizumabem, **4** nemocní jsou léčeni podáváním alternativních inhibitorů komplementu. V centru jsou sledováni i nemocní s dalšími vzácnými poruchami erythropoézy (viz Laboratoř anémii) a centrum shromažďuje i údaje o akutních leukemiích, chronické myeloidní leukemii a krvácivých stavech.

V současné době se centrum pro vzácné choroby krvetvorby participuje na dvou studiích léčby PNH inhibitory komplementu, na třech studiích léčby novými látkami u MDS a na jedné studii léčby autoimunní hemolytické anémie nipocalimabem. Nemocným s deficitem pyruvát kinázy je v rámci klinického léčebného programu podáván mitapivat (Pyrukynd).

Laboratoř diagnostiky anémii

Vedoucí: prof. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.

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

Zástupce vedoucího: MUDr. Dana Mikulenková

Dana.Mikulenkova@uhkt.cz, +420 221 977 283

Laboratoř diagnostiky anémii se věnuje diagnostice vrozených anémii a některých získaných poruch červené krevní řady. V roce 2023 bylo diagnostikováno **71** nových nemocných s dg. heterozygotní formou beta thalasemie (dg. ověřena molekulárně genetickým vyšetřením u **30** z nich) a **36** nemocných s heterozygotní formou alfa thalasemie (u všech ověřeno molekulárně geneticky), **1** nemocná s deficitem glukoso-6-fosfát dehydrogenázy, **2** nemocní s hereditární xerocytózou, **12** nemocných s heterozygotní formou a **1** nemocná s homozygotní formou srpkovité anémie. Pomocí kapilární elektroforézy a následného

MDS were treated with hypomethylating agents (Vidaza in monotherapy or in combination in the framework of trials), **9** patients were transplanted (SCT) after previous blast reduction with hypomethylating agents or chemotherapy. **50** patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) are being monitored at IHBT, **4** new patients with PNH were diagnosed in 2023, **11** patients with severe disease are treated with long-term administration of eculizumab, **3** patients are treated with ravulizumab, **4** patients are treated with alternative complement inhibitors. The centre also monitors patients with other rare disorders of erythropoiesis (see the Laboratory of Anemias) and collects data on acute leukemia, chronic myeloid leukemia and bleeding disorders.

Currently, the Centre for Rare Hematopoietic Diseases is involved in 2 trials of treatment of PNH with complement inhibitors, 3 trials of treatment with novel agents in MDS and 1 trial of treatment of autoimmune hemolytic anemia with nipocalimab. Patients with pyruvate kinase deficiency are receiving mitapivat (Pyrukynd) as part of a clinical treatment program.

Laboratory of Anemia Diagnostics

Head: prof. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.

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

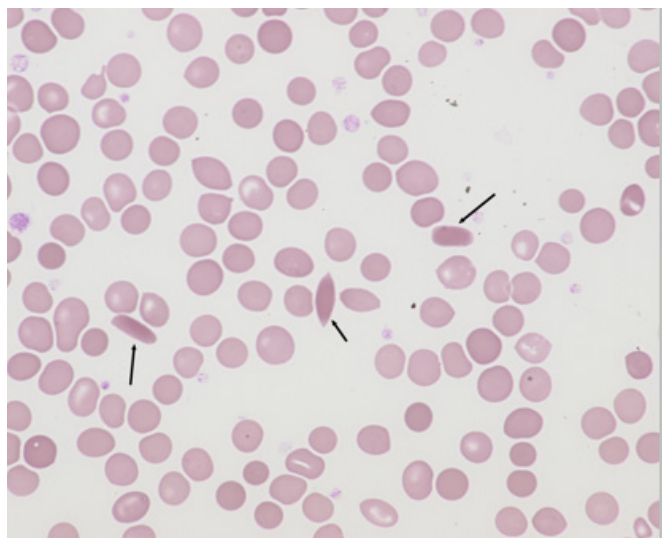
Deputy Head: MUDr. Dana Mikulenková

Dana.Mikulenkova@uhkt.cz, +420 221 977 283

The Laboratory of Anemia Diagnostics is engaged in the diagnostics of congenital anemias and some acquired red blood cell disorders. In 2023, **71** new patients were diagnosed with dg. of heterozygous form of beta thalassemia (dg. verified by molecular genetic testing in **30** of them) and **36** patients with heterozygous form of alpha thalassemia (all verified by molecular genetic testing), **1** patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, **2** patients with hereditary xerocytosis, **12** patients with heterozygous form and **1** patient with homozygous form of sickle anemia. **24** patients with rare hemoglobinopathies (2x HbD Punjab

molekulárně genetického vyšetření bylo zachyceno 24 nemocných se vzácnými hemoglobinopatiemi (2x HbD Punjab a 1x kombinace HbD s beta thalasemií, 3x HbE a 2x HbE v kombinaci s beta thalasemií, 1x HbC, 7x kombinace Hb Lepore s Hb Boston a Hb Washington, 1x kombinace HbS s alfa thalasemií, 1x kombinace HbS s beta thalasemií, 2x Hb Köln, 2x Hb O-Arab 1x HbO v kombinaci s beta thalasemií). Celkově bylo v roce 2023 provedeno 2 106 vyšetření vzácných onemocnění krvinek.

Nemocní se vzácnými chorobami erythropoézy se závažnějšími klinickými příznaky jsou sledováni v ÚHKT v Centru pro vzácné choroby krvinek, ostatní jsou sledováni ve spolupráci s pracovišti rozšířené hematologické péče, s FN Motol a FN Olomouc. Laboratoř se podílí na registru vzácných chorob krvinek v rámci EuroBloodNet (projekt RADeep).



Obr.: Srpkovité erythrocyty v periferní krvi nemocné s homozygotní formou srpkovité anémie, ověřenu kapilární elektroforézou Hb.

and 1x combination of HbD with beta thalassemia, 3x HbE and 2x HbE in combination with beta thalassemia, 1x HbC, 7x combination of Hb Lepore with Hb Boston and Hb Washington, 1x combination of HbS with alpha thalassemia, 1x combination of HbS with beta thalassemia, 2x Hb Köln, 2x Hb O-Arab, and 1x HbO in combination with beta thalassemia) were detected by capillary electrophoresis and subsequent molecular genetic testing. A total of 2,106 rare hematopoietic disease tests were performed in 2023.

Patients with rare diseases of erythropoiesis with more severe clinical symptoms are monitored at the Centre for Rare Diseases of Hematopoiesis, while others are monitored in collaboration with the centres of extended hematological care, Motol University Hospital and Olomouc University Hospital. The laboratory cooperates with the rare hematopoietic diseases registry in the framework of EuroBloodNet (RADeep project).

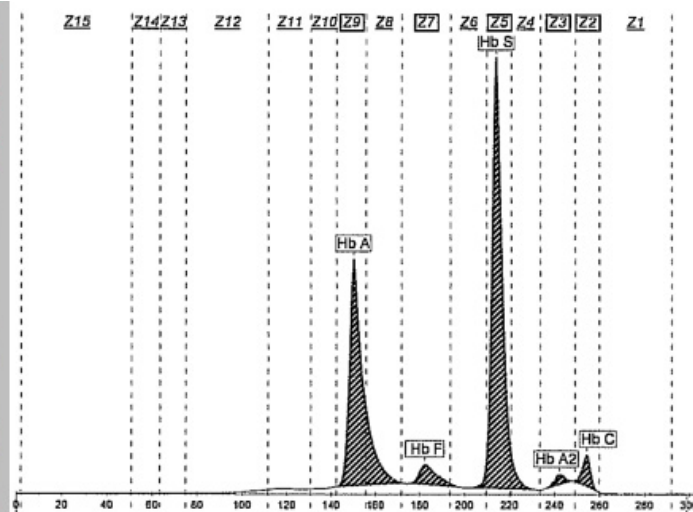


Fig. Sickle erythrocytes in peripheral blood of a patient with homozygous sickle cell anemia verified by capillary Hb electrophoresis

Oddělení imunoterapie

Vedoucí: MUDr. Petr Lesný, Ph.D.

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

Zástupce vedoucího: Mgr. Ludovít Bielik

Ludovit.Bielik@uhkt.cz, +420 221 977 629

V roce 2023 bylo hlavním úkolem Oddělení imunoterapie zajistit výrobu a dohled zadavatele pro probíhající „Klinické hodnocení bezpečnosti a účinnosti autologních CART19 lymfocytů u pacientů s relabovanou nebo refrakterní akutní B-lymfoblastovou leukémií (B-ALL) nebo s relabovaným či refrakterním B-buněčným non-Hodgkinským lymfomem (BNHL). Otevřená studie fáze I se zvyšující se dávkou“. V průběhu roku 2022 bylo vyrobeno osm šarží, z toho pět bylo podáno subjektům klinického hodnocení. Proběhla pravidelná inspekce ze strany regulátora (SÚKL) a úspěšně bylo obhájeno povolení k výrobě léčivých přípravků moderní terapie. Oddělení imunoterapie organizovalo školení Správné výrobní praxe a Správné klinické praxe pro zaměstnance ÚHKT a spolupracující akademické organizace. Probíhala příprava klinických hodnocení nových léčivých přípravků moderní terapie založených na kryoprezervovaných *in vitro* expandovaných haploidentických NK (natural killer) buňkách a léčivého přípravku genové terapie založeného na buňkách s chimerickými antigenními receptory proti antigenu CD123 pro léčbu AML.

V roce 2023 dále pokračoval výzkum, vývoj a technologický transfer původních imunoterapeutických léčivých přípravků pod vedením Imunoterapeutické skupiny, která je složena z vědců pracujících v základním a aplikovaném výzkumu, odborníků na translační výzkum a klinických lékařů. Imunoterapeutická skupina, která byla založena v roce 2015, se i v roce 2023 pravidelně setkávala a koordinovala návrh nových léčivých přípravků moderní a genové terapie od fáze aplikovaného výzkumu až do podání klinických hodnocení.

Department of Immunotherapy

Head: MUDr. Petr Lesný, Ph.D.

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

Deputy Head: Mgr. Ludovít Bielik

Ludovit.Bielik@uhkt.cz, +420 221 977 629

In 2023, the main task of the Department of Immunotherapy was to provide manufacture and sponsor oversight for the ongoing clinical trial “Clinical trial of the safety and efficacy of autologous CART19 lymphocytes in patients with relapsed or refractory B-lymphoblastic acute leukemia (B-ALL) or relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin’s lymphoma (BNHL). An open-label, dose-escalating phase I study.” During 2023, eight batches were manufactured, five of which were submitted to clinical trial subjects. A regular inspection by the regulator (SUKL) was carried out and the licence for the production of advanced therapy medicinal products was successfully defended. The Department of Immunotherapy organized training on Good Manufacturing Practice and Good Clinical Practice for the staff of IHBT and collaborating academic organizations. Clinical trials of new advanced therapy drugs based on cryopreserved *in vitro* expanded haploidentical natural killer (NK) cells and a gene therapy drug based on cells with chimeric antigen receptors against CD123 antigen for the treatment of AML were under preparation.

In 2023, research, development and technology transfer of original immunotherapy medicinal products continued under the leadership of the Immunotherapy Group, which is composed of scientists working in basic and applied research, translational research experts and clinicians. The Immunotherapy Group, which was established in 2015, continued to meet regularly and coordinated the design of new advanced and gene therapy medicines from the applied research phase through to the submission of clinical trials.

Oddělení výzkumu genové imunoterapie

Vedoucí: MUDr. Pavel Otáhal, Ph.D.

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

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

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

Oddělení výzkumu genové imunoterapie v roce 2023 pokračovalo ve výzkumu zaměřeném na vývoj nových typů geneticky modifikovaných T-lymfocytů pro léčbu hematologických malignit. V tomto období bylo věnováno hlavní úsilí projektům v oblastech modifikací T-lymfocytů pro léčbu akutní myeloidní leukémie (AML) a B-buněčné akutní lymfoblastické leukemie.

V uplynulém roce byl v ÚHKT dokončen vývoj CD123-specifických CAR T lymfocytů pro léčbu AML pro něž byla v roce 2023 dokončena kompletní farmaceutická dokumentace a zavedena SVP-certifikovaná výroba. Tyto výsledky umožnily odeslat na SÚKL žádost o klinickou studii s těmito tzv. CAR123 T lymfocyty pro léčbu pacientů s AML.

Dále probíhala práce na monitoraci pacientů léčených ve studii s CD19 CAR-T lymfocyty, které se připravují v ÚHKT (CART19 Cells Effects in Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia and Non-Hodgkin's Lymphoma, NCT05054257). Do konce roku 2023 bylo odléčeno 11 pacientů v této klinické studii, aplikace přípravku nevedla k závažným toxicitám a byla prokázána účinná expanze UHKT CAR19 po podání v podobné intenzitě jako po podání komerčních CAR-T. U pěti léčených subjektů došlo k navození kompletní remise >3 měsíce a umožnění další linie léčby. Tato první akademická klinická studie s geneticky upravenými T lymfocyty v České republice vytváří východiska pro řešení dalších podobných projektů tohoto typu.

Paralelně s vývojem CAR-T přípravků pokračoval vývoj TCR-modifikovaných protileukemických T lymfocytů v rámci řešení AZV grantu „Geneticky upravené cytotoxické T lymfocyty pro léčbu akutní myeloidní leukemie“. Ve spolupráci s kolegy z UMG AV ČR a 1. LF UK byly zdokonaleny modely pro charakterizaci TCR-modifikovaných T lymfocytů. V průběhu řešení grantu byly zavedeny nové myší modely

Department of Gene Immunotherapy Research

Head: MUDr. Pavel Otáhal, Ph.D.

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

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

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

In 2023, the Department of Gene Immunotherapy Research continued its research focused on the development of new types of genetically modified T-lymphocytes for the treatment of hematological malignancies. During this period, major efforts were devoted to projects in the areas of T-lymphocyte modifications for the treatment of acute myeloid leukemia (AML) and B-cell acute lymphoblastic leukemia.

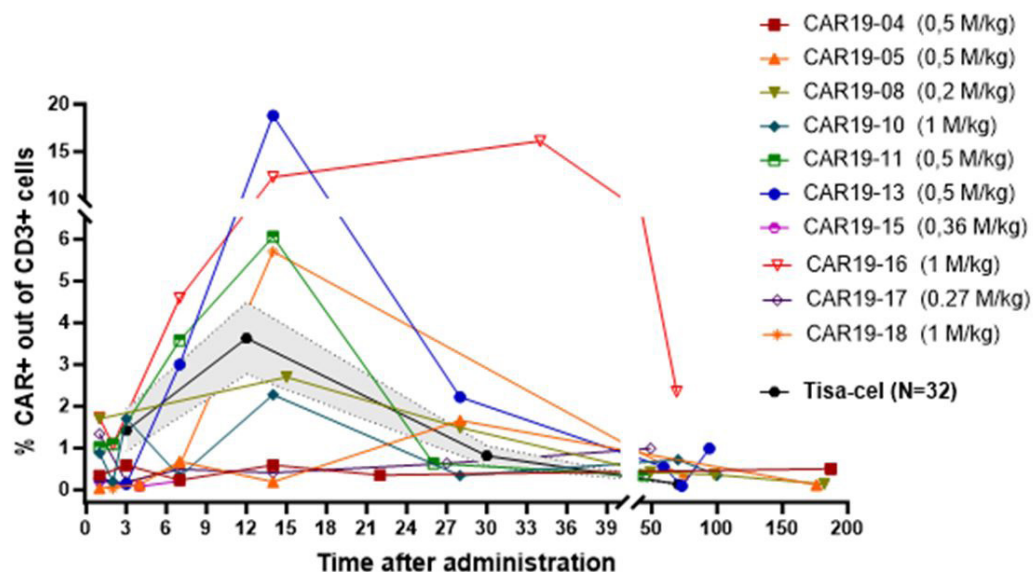
In 2023, the development of CD123-specific CAR T lymphocytes for the treatment of AML was completed at IHBT for which complete pharmaceutical documentation was completed and GMP-certified production was introduced in the same year. These results allowed us to submit a request to SÚKL for a clinical study with these so-called CAR123 T lymphocytes for the treatment of AML patients.

In addition, work was underway to monitor patients treated in the CD19 CAR-T lymphocyte study being developed at IHBT (CART19 Cells Effects in Patients with Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia and Non-Hodgkin's Lymphoma, NCT05054257). By the end of 2023, 11 patients in this clinical trial had been cured, administration of the product did not result in serious toxicities, and effective expansion of UHKT CAR19 was demonstrated following administration at a similar intensity to that seen following administration of commercial CAR-T lymphocytes. Five treated subjects achieved complete remission >3 months and allowed further line of treatment. This first academic clinical trial with genetically engineered T cells in the Czech Republic provides a basis for further similar projects of this type.

In parallel with the development of CAR-T products, the development of TCR-modified anti-leukemic T lymphocytes continued under the AZV grant “Genetically Modified Cytotoxic T Lymphocytes for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia”. In collaboration with colleagues from the Institute of Molecular Genetics of the CAS and the

pro detailní studium protinádorových funkcí vyvíjených CAR-T lymfocytů. Současně byly připraveny inovativní DNA konstrukty umožňující přenos více genů do lymfocytů současně, což výrazně posílí protinádorovou efektivitu těchto buněk.

1st Faculty of Medicine of Charles University, models for the characterization of TCR-modified T lymphocytes were improved. In the course of the grant, new mouse models were introduced for detailed study of the anti-tumor functions of the developed CAR-T lymphocytes. At the same time, innovative DNA constructs were prepared to allow the transfer of multiple genes into lymphocytes simultaneously, which will significantly enhance the anti-tumor efficacy of these cells.



Obr.: Průběh expanze UHKT CAR19 T lymfocytů po aplikaci pacientům ve srovnání s komerčním přípravkem Tisacel.

Fig. The course of UHKT CAR19 T cell expansion after administration to patients compared to the commercial product Tisacel.

Oddělení výzkumu moderní imunoterapie

Vedoucí: Mgr. Jan Frič, Ph.D. MHA

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

Zástupkyně vedoucího: RNDr. Jana Szabová, Ph.D.

Jana.Szabova@uhkt.cz, +420 221 977 648

V roce 2023 byl hlavním cílem výzkumu prováděném na oddělení vývoj nových léčivých přípravků aktivní buněčné imunoterapie. Zaměřujeme se na využití buněk s přirozenou cytotoxickou protinádorovou aktivitou, především na NK buňky, které mají potenciál při léčbě akutní myeloidní leukémie i dalších hematologických onemocnění. Naše přístupy cílí na dvě hlavní současné strategie vývoje buněčných přípravků, tj. jak na personalizované produkty připravené pro konkrétní pacienty, tak na výzkumné projekty zaměřené na vývoj off-the-shelf přípravků. Na přípravě nových protokolů pro buněčnou imunoterapii a nových modelů pro testování jejich účinnosti úzce navazuje výzkum základních vlastností NK buněk. Zajímá nás především mechanismus buněčných procesů kontrolujících buněčnou expanzi, diferenciaci a aktivaci protinádorových funkcí.

Hlavní oblasti výzkumu se zaměřují na následující oblasti:

1) Analýza heterogenity populací a funkčních vlastností cytotoxických buněk: *In vitro* expanze cytotoxických buněk pomocí cytokinů, jejich další stimulace a následný adoptivní transfer pacientům jsou jedním z nástrojů buněčné imunoterapie. Účinná expanze a stimulace cytotoxických vlastností buněk jsou zásadní v rámci vývoje optimálního protokolu pro přípravu léčivého přípravku. Snažíme se proto identifikovat subpopulace nejlépe proliferujících buněk a zlepšit možnosti identifikace nejúčinnějších cytotoxických buněk a jejich heterogenity. Tyto výsledky budou použity pro vývoj nových protokolů a pomohou s identifikací vhodných dárců pro expanzi buněk. Tento projekt byl v roce 2022 podpořen grantem AZV (NU22- 08-00287).

2) Výzkum imunometabolismu cytotoxických buněk: Imunometabolismus NK buněk je úzce propojen s jejich cytotoxickou aktivitou i životností. Cílem je charakterizovat

Department of Modern Immunotherapy Research

Head: Mgr. Jan Frič, Ph.D. MHA

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

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

Jana.Szabova@uhkt.cz, +420 221 977 648

In 2023, the main objective of the research conducted in the department was the development of new active cellular immunotherapy drugs. We focus on the use of cells with natural cytotoxic anti-tumor activity, especially NK cells, which have potential in the treatment of acute myeloid leukemia and other hemato-oncological diseases. Our approaches target the two main current strategies for cell-based product development, i.e. both personalized patient-ready products and research projects focused on off-the-shelf product development. The development of new protocols for cellular immunotherapy and new models for testing their efficacy are closely linked to research on the fundamental properties of NK cells. We are particularly interested in the mechanisms of cellular processes controlling cell expansion, differentiation and activation of anti-tumor functions.

The main research areas focus on:

1) Analysis of population heterogeneity and functional properties of cytotoxic cells: *in vitro* expansion of cytotoxic cells by cytokines, their further stimulation and subsequent adoptive transfer to patients are among the tools of cellular immunotherapy. Efficient expansion and stimulation of cytotoxic properties of cells are essential in the development of an optimal drug development protocol. Therefore, we aim to identify subpopulations of the best proliferating cells and improve the ability to identify the most effective cytotoxic cells and their heterogeneity. These results will be used to develop new protocols and help identify suitable donors for cell expansion. This project was supported by an AZV grant (NU22- 08-00287) in 2022.

2) Research of immunometabolism of cytotoxic cells: Immunometabolism of NK cells is closely linked to their cytotoxic activity and lifespan. The aim is to characterize

změny v imunometabolismu *in vitro* expandovaných NK buněk a popsat, jak budou léčivého přípravku reagovat na „nové“ prostředí krevního oběhu po adoptivním transferu pacientovi. Současně jsou transferované buňky vystaveny některým látkám (metabolitům, prozánětlivým cytokinům), které mohou ovlivnit jejich metabolismus a následně cytotoxické vlastnosti.

3) Vývoj nových modelů pro testování buněčné cytotoxicity:

V posledních letech se v rámci vývoje a testování nových chemoterapeutik stále více zaměřují na výrobu pokročilých 3D modelů, které věrně mimikují prostředí v těle. U hematologických onemocnění často dochází k perzistenci leukemických buněk v kostní dřeni a právě toto mikroprostředí významně ovlivňuje funkci a efektivitu NK buněk. Cílem je vyvinout model mikroprostředí kostní dřene vhodný pro testování cytotoxicity a mobility NK buněk, což poskytuje informace zejména o zachování jejich kvalit po adoptivním transferu.

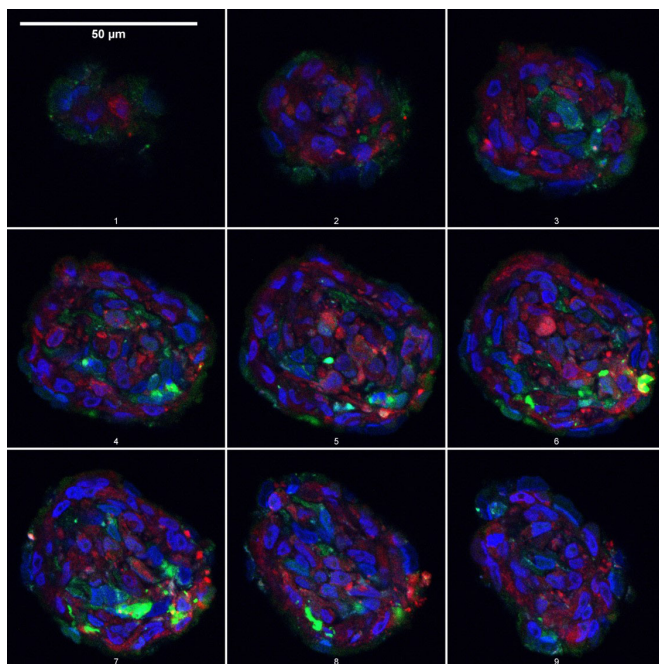
Spolupráce a další výstupy: Oddělení výzkumu moderní imunoterapie úzce spolupracuje s pracovní skupinou pro akutní myeloidní leukemii, s imunoterapeutickou skupinou a dalšími odděleními ÚHKT. Oddělení se aktivně účastní mezinárodních projektů, včetně účasti v evropských konsorciích COST Action: CA20117 MyeInfoBank – Converting Molecular Profiles of Myeloid Cells into Biomarkers for Inflammation and Cancer a CA21135: IMMUNO-model – Modelling immunotherapy response and toxicity in cancer. Spolu s dalšími odděleními ÚHKT jsme partnery v Horizon Europe grantu: HORIZON-MISS-2022-CANCER-01-05: Establishing of national cancer mission hubs and creation of network to support the Mission on Cancer (ECHOs). Dále jsme v roce 2023 získali prostředky na spolupráci od „The Research Fund of the Finnish Red Cross Blood Service“ na projekt „Cell to cell interactions in immunomodulatory leukemic niche“ s finskými partnery.

changes in the immunometabolism of *in vitro* expanded NK cells and to describe how they will respond to the “new” bloodstream environment after adoptive transfer to the patient. At the same time, the transferred cells are exposed to certain substances (metabolites, pro-inflammatory cytokines) that may affect their metabolism and consequently cytotoxic properties.

3) Development of new models for testing cellular cytotoxicity:

In recent years, the development and testing of new chemotherapeutics has increasingly focused on the production of advanced 3D models that faithfully mimic the body's environment. In hemato-oncological diseases, leukemia cells often persist in the bone marrow, and it is this microenvironment that significantly affects the function and efficiency of NK cells. The aim is to develop a model of the bone marrow microenvironment suitable for testing the cytotoxicity and mobility of NK cells, which provides information especially on the maintenance of their quality after adoptive transfer.

Cooperation and other outputs: The Department of Advanced Immunotherapy Research works closely with the Acute Myeloid Leukemia Working Group, the Immunotherapy Group and other IHBT departments. The department takes an active part in international projects, including participation in European COST Action consortia: CA20117 MyeInfoBank – Converting Molecular Profiles of Myeloid Cells into Biomarkers for Inflammation and Cancer a CA21135: IMMUNO-model – Modelling immunotherapy response and toxicity in cancer. Together with other IHBT departments we are partners in the Horizon Europe grant: HORIZON-MISS-2022-CANCER-01-05: Establishing of national cancer mission hubs and creation of network to support the Mission on Cancer (ECHOs). In addition, in 2023, we received funding for cooperation from “The Research Fund of the Finnish Red Cross Blood Service” for the project “Cell to cell interactions in immunomodulatory leukemic niche” with Finnish partners.



Obr.: 3D model kostní dřeně „assembloid“ – vzniká ko-kultivací lidských mesenchymálních a endoteliálních buněk, ke kterým jsou přidány leukemické buňky, které migrují do středu vzniklého assembloidu. Před ko-kultivací jsou jednotlivé buněčné typy fluorescenčně označeny (CellTrace, Invitrogen). Z-stack assembloidů byl pořízen na konfokálním mikroskopu Olympus Confocal Laser Scanning Microscope FV1000 a jednotlivé řezy jsou zobrazeny na koláži. Vlevo mesenchymální buňky červeně, endoteliální buňky zeleně a jádra buněk pomocí DAPI modře. Vpravo mesenchymální buňky červeně, endoteliální buňky zeleně a leukemické buňky modře.

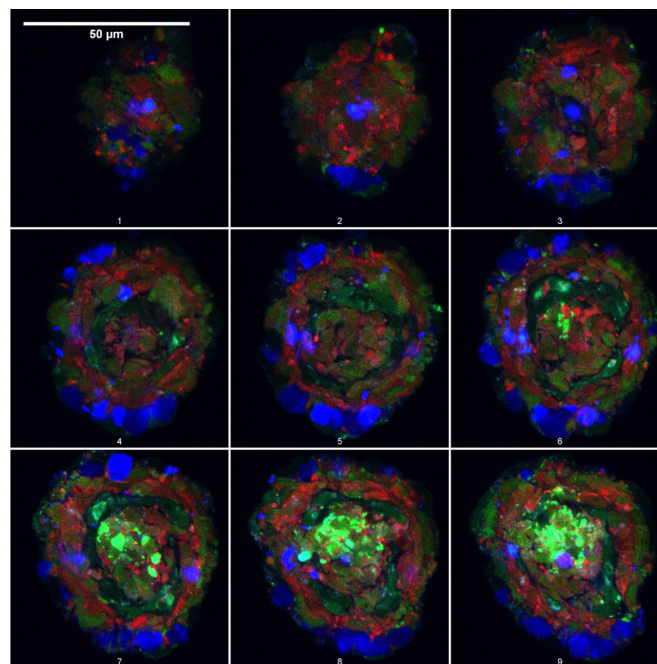


Figure: 3D bone marrow “assembloid” model – formed by co-cultivation of human mesenchymal and endothelial cells, to which leukemic cells are added, which migrate to the centre of the resulting assembloid. Before co-cultivation, individual cell types are fluorescently labelled (CellTrace, Invitrogen). A Z-stack of assembloids was made on a confocal Olympus Confocal Laser Scanning Microscope FV1000, and the individual sections are shown on the collage. On the left, mesenchymal cells in red, endothelial cells in green and nucleated cells using DAPI in blue. On the right, mesenchymal cells in red, endothelial cells in green and leukemic cells in blue.

Oddělení klinické farmacie

vedoucí: Mgr. Jana Vedrová

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

V rámci zvyšování bezpečnosti terapie zajišťuje od roku 2015 Oddělení klinické farmacie (OKF) poskytování systematické i konziliární klinickofarmaceutické péče hospitalizovaným i ambulantním pacientům ÚHKT. Vychází nejenom z potřeb nemocnice, ale také z bezpečnostních akreditačních standardů JCI, JACIE a SAK s jasným cílem zajistit účinnou, a přitom bezpečnou a účelnou farmakoterapii.

Úlohou klinického farmaceuta při této činnosti je proaktivní přístup k posouzení medikací všech hospitalizovaných pacientů. Optimalizace farmakoterapie začíná vstupním zhodnocením lékové anamnézy při příjmu pacienta, kdy je medikace posuzována z hlediska indikací, kontraindikací, duplicit a významnosti interakčního potenciálu s cílem předcházet lékovým problémům, případně je včas odhalit a řešit. Pacienti jsou sledováni po celou dobu hospitalizace, důležitou součástí je pak každodenní kontakt a úzká spolupráce s lékaři a dalším zdravotnickým personálem.

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

Klinickofarmaceutická péče pro ambulantní pacienty (vč. pacientů mimo ÚHKT) je poskytována konziliárně.

V roce 2023 získala jasnější obrysy spolupráce OKF s Oddělením biochemie, kdy se rozšířila možnost stanovení plazmatických koncentrací léčiv specifických pro ÚHKT, s jejich následnou interpretací klinickým farmaceutem v rámci tzv. terapeutického monitorování léčiv (TDM). TDM je v současné době jednou z oblastí zájmu na poli farmakoterapie a je klíčem k tzv. personalizované farmakoterapii, kdy je léčba „ušita na míru“ konkrétnímu pacientovi. K dlouhodobě

Department of Clinical Pharmacy

Head: Mgr. Jana Vedrová

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

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

The role of the clinical pharmacist in this activity is to take a proactive approach to assessing the medications of all inpatients. Optimization of pharmacotherapy begins with an initial assessment of the patient's medication history on admission, when medication is evaluated for indications, contraindications, duplications and the significance of interaction potential in order to prevent, detect and address medication problems in time. Patients are monitored throughout their hospitalization, an important part of which is daily contact and close cooperation with physicians and other medical professionals.

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

Clinical-pharmaceutical care for outpatients (including patients outside IHBT) is provided on a consultative basis.

In 2023, the cooperation between the OKF and the Department of Biochemistry became clearer, when the possibility of determining the plasma concentrations of drugs specific to IHBT was extended, with their subsequent interpretation by a clinical pharmacist as part of the so-

zavedeným léčivům (aminoglykosidy, vankomycin, methotrexát, takrolimus, cyklosporin) tak díky této spolupráci přibýlo stanovení triazolových antimykotik (vorikonazol, posakonazol, isavuconazol) a do budoucna je v plánu rozšířit paletu stanovovaných léčiv o další antimikrobiální léčiva (beta-laktamy, linezolid, aj.), či cytostatika (např. busulfan, asparagináza).

OKF se dále podílí na racionální lékové politice ÚHKT, včetně výběrových řízení, na klinických studiích a farmakovigilančních aktivitách, participuje na tvorbě a optimalizaci vnitřních doporučených postupů, edukaci zdravotnických pracovníků formou vnitřních seminářů či aktivní účasti na domácích odborných akcích anebo publikováním v odborné literatuře.

Oddělení klinických studií

Vedoucí: Mgr. Iva Černeková

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

Zástupce vedoucí: Ing. Tomáš Melichar, DiS.

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

Rok 2023 byl pro Oddělení klinických studií přelomovým rokem z pohledu rozšíření spolupráce s partnery z farmaceutických firem a z Clinical Research Organizations (CRO). ÚHKT má výsadní postavení v klinickém výzkumu jako specializované hemato-onkologické pracoviště, a to vzhledem k širokému spektru hematologických diagnóz, počtu pacientů a počtu transplantací. Spolupráce na nejnovějších klinických studiích v pozici studijního centra je pro nás prestižní záležitostí. Moderní léčba dává našim pacientům šanci na život a našim lékařům možnost poznat a vyzkoušet nové léčivé přípravky v praxi, a být tak součástí světového klinického výzkumu.

called therapeutic drug monitoring (TDM). TDM is currently one of the areas of interest in the field of pharmacotherapy and is the key to so-called personalized pharmacotherapy, where treatment is "tailored" for the individual patient. Thanks to this collaboration, the long-established drugs (aminoglycosides, vancomycin, methotrexate, tacrolimus, and cyclosporine) have been joined by triazole antimycotics (voriconazole, posaconazole, isavuconazole) and in the future it is planned to expand the range of drugs to include other antimicrobials (beta-lactams, linezolid, etc.) or cytostatics (e.g. busulfan, asparaginase).

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

Department of Clinical Studies

Head: Mgr. Iva Černeková

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

Deputy Head: Ing. Tomáš Melichar, DiS.

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

The year 2023 was a breakthrough year for the Department of Clinical Trials (Czech abbr. OKS) in terms of expanding collaboration with partners from pharmaceutical companies and Clinical Research Organizations (CROs). IHBT has a privileged position in clinical research as a specialised hemato-oncology centre due to the wide range of hematological diagnoses, number of patients and number of transplantations. Collaboration on the latest clinical trials as a study centre is a prestigious matter for us. Modern therapies give our patients a chance at life and our physicians an opportunity to learn about and test new drugs in practice, and thus be part of world-class clinical research.

Se změnou legislativy pro provádění klinických hodnocení, se ÚHKT připravovalo na inspekci SÚKL pro vydání certifikátu Správné klinické praxe (SKP). V souladu s ustanovením § 54 odst. 3 zákona o léčivech musí být držitelem certifikátu SKP poskytovatel zdravotních služeb, u něhož je prováděno klinické hodnocení (KH), v němž dochází k prvnímu podání hodnoceného léčivého přípravku člověku (FIH – first in human), a poskytovatel zdravotních služeb, u něhož je prováděno klinické hodnocení bez léčebného nebo preventivního efektu pro subjekty hodnocení, a to zejména bioekvivalenční (BE) a farmakokinetická (PK) klinická hodnocení. Příprava na inspekci představovala téměř roční spolupráci nejenom Oddělení klinických studií, Oddělení akademických klinických studií, oddělení KÚ, ale i Oddělení imunoterapie a Úseku pro akreditaci a kvalitu. Inspekce na žádost o vydání prvního certifikátu SKP se zaměřila na organizační strukturu, kompetentní pracovníky ve studiích FIH, zajištění zastupitelnosti, systém školení pracovníků se zaměřením na poskytnutí první pomoci, vhodné prostory a vybavení pro provádění KH, systém řízení dokumentace a zajištění rychlé záchranné služby a poskytnutí neodkladné péče. Po úspěšné inspekci je ÚHKT držitelem certifikátu SKP, a to teprve jako třetí hematologické pracoviště v ČR.

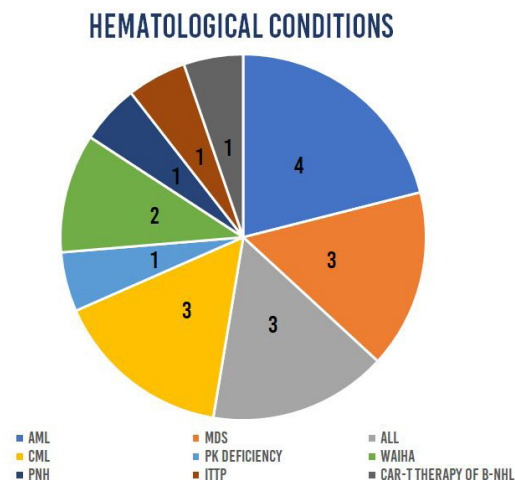
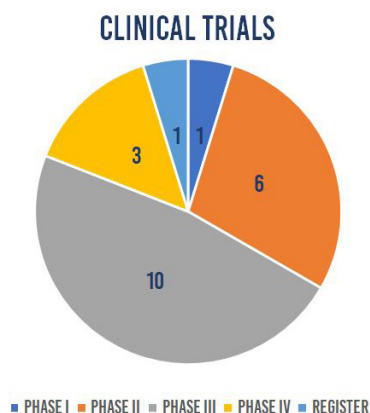
V roce 2023 začalo OKS spolupracovat s Aferetickým oddělením (AO) a Oddělením buněčné terapie (OBT) v oblasti klinických studií, kde je ÚHKT poskytovatelem aferetických služeb pro jiná centra. OKS poskytuje organizační a administrativní podporu pro AO a OBT při revizi smluv a budgetu, a dále při přípravě auditů.

Během roku 2023 byly iniciovány pět nových studií, s diagnózami wAIHA, ITP, iTTP a hemofilie A.

With the change of legislation for conducting clinical trials, IHBT was preparing for an inspection to be carried out by SUKL for issuing the certificate of Good Clinical Practice (GCP). In accordance with the provisions of Art. 54(3) of the Medicinal Products Act, a health service provider conducting a clinical trial (CT), in which the first administration of the investigational medicinal product to humans (FIH) occurs, and a health service provider conducting a clinical trial with no therapeutic or preventive effect on the subjects, in particular bioequivalence (BE) and pharmacokinetic (PK) clinical trials, must hold a GCP certificate. Preparation for the inspection represented almost a year of collaboration between the Department of Clinical Trials, the Department of Academic Clinical Trials, the departments of the Clinical Division, as well as the Department of Immunotherapy and the Department of Accreditation and Quality. The inspection for the application for the first GCP certificate focused on the organizational structure, competent staff in the FIH trials, provision of substitutability, staff training system with a focus on first aid, appropriate premises and equipment for performing clinical trials, controlled documentation system, and provision of emergency and urgent care. After a successful inspection, IHBT holds a GCP certificate, thus being only the third hematology centre in the Czech Republic.

In 2023, OKS started to cooperate with the Apheresis Department (AO) and the Cell Therapy Department (OBT) in the area of clinical trials, where IHBT is a provider of apheresis services for other centres. OKS provides organizational and administrative support to AO and OBT in contract and budget review, as well as in the preparation of audits.

During 2023, 5 new trials were initiated, with diagnoses of wAIHA, ITP, iTTP and hemophilia A.



Oddělení akademických klinických studií

Vedoucí: PharmDr. Jana Brzoňová

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

Zástupkyně vedoucí: Mgr. Tereza Vosáhlová

Tereza.Vosahlova@uhkt.cz, +420 221 977 607

Oddělení akademických klinických studií zajišťuje v ÚHKT nekomerční, tzv. akademická klinická hodnocení, ve kterých je ÚHKT buď samotným zadavatelem, popřípadě národním koordinátorem pro ostatní centra v ČR. V roce 2023 pokračoval důležitý projekt využívající léčbu T lymfocytů s chimérickými antigenními receptory proti CD19 (CAR19) vyrobenými v ÚHKT oddělením imunoterapie. Léčba v tomto klinickém hodnocení je zaměřena na relabovanou nebo refrakterní akutní B-lymfoblastovou leukemii (B-ALL) nebo relabovaný či refrakterní B-buněčný non-Hodgkinův lymfom. V roce 2023 bylo do klinického hodnocení zařazeno dalších šest pacientů.

Pokračovala prospektivní evropská studie organizovaná Univerzitou v Hamburku pod záštitou EBMT srovnávající alogenní transplantaci krvetvorby od shodného nepříbuzného dárce s haploidentickým příbuzným dárce

Department of Non-commercial Clinical Trial

Head: PharmDr. Jana Brzoňová

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

Deputy Head: Mgr. Tereza Vosáhlová

Tereza.Vosahlova@uhkt.cz, +420 221 977 607

The Department of Academic Clinical Trials (Czech abbr. OAKS) provides non-commercial, so-called academic clinical trials in which IHBT is either the sponsor itself or the national coordinator for the other centres in the Czech Republic. In 2023, an important project using T lymphocyte treatment with chimeric antigen receptors against CD19 (CAR19) produced at IHBT by the Immunotherapy Department continued. The treatment in this clinical trial is targeted at relapsed or refractory acute B-lymphoblastic leukemia (B-ALL) or relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Six additional patients were enrolled in the clinical trial in 2023.

A prospective European study organized by the University of Hamburg continued under the auspices of EBMT comparing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a matched unrelated donor with a haploidentical related

při shodné GVHD profylaxi u pacientů s akutní leukémií (studie HaploMUD). ÚHKT figuruje v roli zadavatele či koordinátora u tří akademických studií s moderními přípravky cílené léčby u akutní lymfoblastové leukemie. Studie Blina-CELL Pona-CELL a EWALL-INO vstoupily do své závěrečné fáze, ve které se mohou začít vyhodnocovat získaná data i z ostatních spolupracujících hematologických pracovišť v České republice.

Oddělení akademických studií spolupracovalo na zajištění studie s označením UHKT-COVID19. Náběr pacientů byl ke konci roku 2023 ukončen a přikročilo se k analýze výsledků.

OAKS spolupracovalo během roku 2023 s ostatními odděleními ÚHKT na přípravě pro certifikaci pro Správnou klinickou praxi. Získání certifikátu SKP je novou zákonnou podmínkou pro provádění klinických hodnocení časných fází. Tímto se náš ústav připojil k předním českým pracovištím, které se mohou účastnit klinických hodnocení s prvním podáním léčivých přípravků, a to i přípravky moderní imunoterapie.

Oddělení akademických klinických studií je zapojeno v síti klinických pracovišť CZECRIN spolupracujících na nekomerčních klinických studiích, do které je v současnosti zapojeno dvanáct institucí v ČR. Díky tomuto členství využívají akademické klinické projekty v ÚHKT profesionální podporu především v oblasti sběru a zpracování dat, monitoringu či dohledu nad farmakovigilancí.

Oddělení molekulární mikrobiologie

Vedoucí: MUDr. Klára Labská, Ph.D.

Klara.Labska@uhkt.cz, +420 221 977 273

Zástupkyně vedoucí: Mgr. Pavlína Ptáčková, Ph.D.

Pavlina.Ptackova@uhkt.cz, +420 221 977 103

V roce 2021 nově vzniklo Oddělení molekulární mikrobiologie, které se specializuje na rutinní nekultivační mikrobiologickou diagnostiku, od roku 2022 je akreditováno dle normy ČSN EN ISO 15189. Vyšetření je zaměřeno na problematiku infekcí u imunokompromitovaných pacientů

donor with matched GVHD prophylaxis in patients with acute leukemia (the HaploMUD study). IHBT is a sponsor or coordinator of three academic trials with advanced targeted therapies for acute lymphoblastic leukemia. The Blina-CELL, Pona-CELL and EWALL-INO studies have entered their final phase, in which the data obtained from other collaborating hematology centres in the Czech Republic can be evaluated.

The Department of Academic Clinical Trials collaborated in the procurement of the IHBT-COVID 19 study. Patient recruitment was completed by the end of 2023 and analysis of the results started.

During 2023, OAKS collaborated with other IHBT departments to prepare for certification for Good Clinical Practice. Obtaining GCP certification is a new legal requirement for conducting early phase clinical trials. With this, our Institute joined the leading Czech centres that can participate in clinical trials with first-line drugs, including advanced immunotherapy products.

The Department of Academic Clinical Trials is involved in the CZECRIN network of clinical sites collaborating on non-commercial clinical trials, which currently includes 12 institutions in the Czech Republic. Thanks to this membership, academic clinical projects at IHBT benefit from professional support especially in the area of data collection and processing, monitoring and pharmacovigilance.

Department of Molecular Microbiology

Head: MUDr. Klára Labská, Ph.D.

Klara.Labska@uhkt.cz, +420 221 977 273

Deputy Head: Mgr. Pavlína Ptáčková, Ph.D.

Pavlina.Ptackova@uhkt.cz, +420 221 977 103

In 2021, a new Department of Molecular Microbiology was established, specializing in routine non-culture microbiological diagnostics, and since 2022 it has been accredited according to CSN EN ISO 15189. The examination is focused on the issue of infections in immunocompromised

a pacientů po transplantaci krvetvorných buněk. Vyšetření zahrnuje mykotické patogeny *Aspergillus* spp., Mucorales, *Pneumocystis jirovecii*, panel respiračních virových patogenů (SARS-CoV-2, RSV, Influenza, Parainfluenza 1-4, Adenovirus, Metapneumovirus, Bocavirus, enteroviry a rinoviry) a viry významné u imunokompromitovaných (Herpes simplex virus 1 a 2, lidský cytomegalovirus, Varicella zoster virus, lidský herpetický virus 6, BK virus). Dále oddělení zajišťuje provoz Laboratoře hemokultivací a poskytuje laboratorní zázemí Oddělení nemocniční hygieny.

V roce 2023 bylo vyšetřeno **3 230** primárních vzorků od pacientů ÚHKT a **1 060** setů hemokultur, tj **2 778** jednotlivých kultivačních nádob.

Laboratoř pro poruchy hemostázy

Vedoucí: RNDr. Ingrid Hrachovinová, Ph.D.

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

Zástupce vedoucí: Ing. Dr. František Mareček

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

Činnost **Laboratoře pro poruchy hemostázy (LPH)** je zaměřena na komplexní diagnostiku hemostázy: rutinní, specializovanou včetně translační medicíny zaměřené na poruchy hemostázy a molekulárně genetický skríníng vrozených poruch hemostázy. Rutinní a kontrolní vyšetření provádí pro hemato-onkologické pacienty UHKT. Jinak se specializuje se na komplexní fenotypový a genetický skríníng pacientů s vrozeným krvácivým onemocněním (hemofilie, VWCH, vrozené poruchy dalších koagulačních faktorů a vrozené trombopatie). V letošním roce jsme provedli kompletní diagnózu hemofilie A včetně nalezení patogenní varianty v genu pro F8 u **103** pacientů. Laboratoř úzce spolupracuje s pracovišti lékařské genetiky a provádí vyšetření stanovení přenašečství hemofilie a prenatální vyšetření hemofilie, AT, VWCH, TTP. Vzhledem k tomu, že laboratoř využívá metodiku NGS pro většinu genů zasahujících do hemostázy, zaměřili jsme se letos na diagnostiku vzácných poruch koagulace. Kromě vrozených predispozic u deficitů

patients and patients after hematopoietic cell transplantation. The examination includes mycotic pathogens *Aspergillus* spp., Mucorales, *Pneumocystis jirovecii*, a panel of respiratory viral pathogens (SARS-CoV-2, RSV, Influenza, Parainfluenza 1-4, Adenovirus, Metapneumovirus, Bocavirus, enteroviruses and rhinoviruses) and viruses significant in immunocompromised patients (Herpes simplex virus 1 and 2, human cytomegalovirus, Varicella zoster virus, human herpes virus 6, and BK virus). The department also operates the Laboratory of Blood Cultures and provides laboratory facilities for the Department of Hospital Hygiene.

In the year 2023, **3,230** primary samples from IHBT patients and **1,060** sets of blood cultures were examined, i.e. **2,778** individual culture vessels.

Laboratory for Disorders in Hemostasis

Head: RNDr. Ingrid Hrachovinová, Ph.D.

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

Deputy Head: Ing. Dr. František Mareček

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

The activity of the **Laboratory for Disorders in Hemostasis** (Czech abbr. LPH) is aimed at comprehensive diagnostics of hemostasis: routine and specialized, including translational medicine geared towards disorders in hemostasis and molecular genetic screening of congenital disorders of hemostasis. Routine and follow-up examinations are performed for hemato-oncological patients at IHBT. Otherwise, it specializes in comprehensive phenotypic and genetic screening of patients with congenital bleeding disorders (hemophilia, VWCH, congenital disorders of other coagulation factors and congenital thrombopathies). In 2023, we performed a complete diagnosis of hemophilia A, including the finding of a pathogenic variant in the F8 gene in **103** patients. The laboratory cooperates closely with medical genetics clinics and carries out hemophilia carrier testing and prenatal hemophilia testing, AT, VWCH, and TTP. Since the laboratory uses NGS methodology for most of the genes involved in hemostasis, in 2023 we focused

faktorů II, V, VII, X, XI, XII, jsme prokázali unikátní přítomnost inhibitoru FXI u pacienta s vrozeným deficitem. U vrozených trombofilii (deficit AT, ProC, ProS) jsme se letos soustředili na rozšířený fenotypový a genotypový skrínig u AT a ProS. U 60 pacientů jsme prokázali patogenní variantu v genu pro SERPINC1(AT) a zjistili, že česká populace má podobné složení mutací jako maďarská. Byl dokončen projekt zaměřený na vliv umístění patogenní varianty v genu pro PS na závažnost trombofilního rizika u ProS. Výsledky byly publikovány v časopisu *Res Pract Thromb Haemost.* (IF: 6,43). Nedílnou součástí činnosti laboratoře je diferenciální diagnostika TMA zaměřená na detailní vyšetření TTP, vrozené i získané formy. V 2023 jsme provedli kolem 600 vyšetření ADAMTS13, včetně protilátek. Laboratoř se soustřeďuje také na diagnostiku vzácných získaných poruch hemostázy (získané hemofilie, VWCH aj.), monitoraci jejich léčby a relapsů. Při zavádění inovativních metod vyšetření hemostázy laboratoř spolupracuje s kardiologickými, nefrologickými, pediatrickými, neurologickými, porodnickými a jinými pracovišti. Laboratoř provádí konziliární činnost v diagnostice poruch hemostázy pro celou Českou republiku. Laboratoř je úzce spjata s činností **Centra pro trombózu a hemostázu ÚHK**. Laboratoř je akreditována podle ISO:15189. Kvalita její činnosti je monitorována účastí v externí kontrole kvality mezinárodních organizací UK NEQAS a ECAT. Pracoviště se podílí na praktické i teoretické výuce středoškolských a vysokoškolských pracovníků, kteří se připravují na specializační zkoušky z hematologie i jiných laboratorních oborů. V roce 2023 tito studenti strávili v LPH 35 pracovních dní. Laboratoř se také podílí na výchově postgraduálních studentů pro získání hodnosti Ph.D.

Zkratky: TTP = trombotická trombocytopenická purpura

AT = antitrombin

TMA = trombotické mikroangiopatie

VWCH = von Willebrandova choroba

NGS = sekvenování nové generace

on the diagnosis of rare coagulation disorders. In addition to congenital predispositions for deficiencies of factors II, V, VII, X, XI, XII, we demonstrated the unique presence of FXI inhibitor in a patient with congenital deficiency. In congenital thrombophilias (AT, ProC, ProS deficiency) we focused on expanded phenotypic and genotypic screening for AT and ProS. We found a pathogenic variant in the SERPINC1/AT gene in 60 patients and found that the Czech population has a similar mutation composition as the Hungarian population. A project focused on the effect of the location of a pathogenic variant in the PS gene on the severity of thrombophilic risk in ProS was completed. Its results were published in *Res Pract Thromb Haemost.* (IF: 6,43). An integral part of the laboratory's activities is the differential diagnosis of TMA focused on detailed examination of TTP, both congenital and acquired forms. In 2023, we performed around 600 ADAMTS13 tests, including antibodies. The laboratory also focuses on the diagnosis of rare acquired hemostasis disorders (acquired hemophilia, VWCH, etc.), and on the monitoring of their treatment and relapse. The laboratory cooperates with cardiology, nephrology, pediatrics, neurology, obstetrics and other centres to introduce innovative methods of hemostasis testing. The laboratory performs consultation activities in the diagnosis of hemostasis disorders for the entire Czech Republic. The laboratory is closely linked to the activities of the **IHBT Centre for Thrombosis and Hemostasis**. The laboratory is accredited according to ISO:15189. The quality of its activities is monitored by participation in the external quality control of the international organizations UK NEQAS and ECAT. The laboratory contributes to practical and theoretical teaching of secondary and university students preparing for specialization exams in hematology and other laboratory disciplines. In 2023, these students spent 35 working days at LPH. It also participates in training graduate students for the Ph.D. degree.

Abbreviations: TTP= thrombotic thrombocytopenic purpura

AT=antithrombin

TMA= thrombotic microangiopathy

VWCH= von Willebrand's disease

NGS=next generation sequencing

Laboratoř průtokové cytometrie

Vedoucí: doc. MUDr. Iuri Marinov, CSc.
Iuri.Marinov@uhkt.cz, +420 221 977 458
Zástupce vedoucího: Mgr. Adam Pešek
Adam.Pesek@uhkt.cz, +420 221 977 224

Klinická průtoková cytometrie představuje významnou specializaci v oblasti diagnostiky a monitorování onemocnění krve. Naše laboratoř je zaměřena na identifikaci a sledování maligních onemocnění, jako jsou akutní leukemie, lymfoproliferace, myeloproliferace, myelodysplastický syndrom a mnohočetný myelom, stejně jako nemaligních stavů, například paroxysmální noční hemoglobinurie, vrozené poruchy krevních destiček a korpuskulární anémie.

V laboratoři striktně dodržujeme doporučení European Leukemia Net (ELN), International Clinical Cytometry Society (ICCS) a European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA). Naše postupy jsou validovány v souladu s direktivou EU 2017/746 pro CE IVDR a akreditovány podle normy ČSN EN ISO 15189. Klademe velký důraz na validaci vysoce senzitivních a specifických metod pro záchyt a sledování měřitelné zbytkové choroby po terapii nebo transplantaci u akutních leukemií, lymfoproliferací a mnohočetného myelomu.

V loňském roce jsme úspěšně vyšetřili **5 379** pacientů a provedli **142 368** vyšetření, včetně extramurálních konzilií. Nově byla zavedena metoda na stanovení C3d opsonizace PNH erytrocytů, což nám umožňuje monitorování intenzity extravaskulární hemolýzy u pacientů s paroxysmální noční hemoglobinurií na terapii C5 inhibitory a hodnocení efektu léčby proximálními inhibitory komplementu.

Naše laboratoř se navíc aktivně zúčastňuje výzkumných projektů a poskytuje postgraduální výuku středoškolským a vysokoškolským zdravotníkům. Účastníme se pravidelných cyklů mezinárodní externí kontroly kvality v rámci UK NEQAS a od roku 2014 organizujeme program mezilaboratorního porovnání pro Českou a Slovenskou republiku. Od roku 2019 jsme také organizátorem mezinárodního programu externí kontroly kvality v rámci Evropské společnosti pro klinickou buněčnou analýzu EILCP.

Laboratory of Flow Cytometry

Head: doc. MUDr. Iuri Marinov, CSc.
Iuri.Marinov@uhkt.cz, +420 221 977 458
Deputy Head: Mgr. Adam Pešek
Adam.Pesek@uhkt.cz, +420 221 977 224

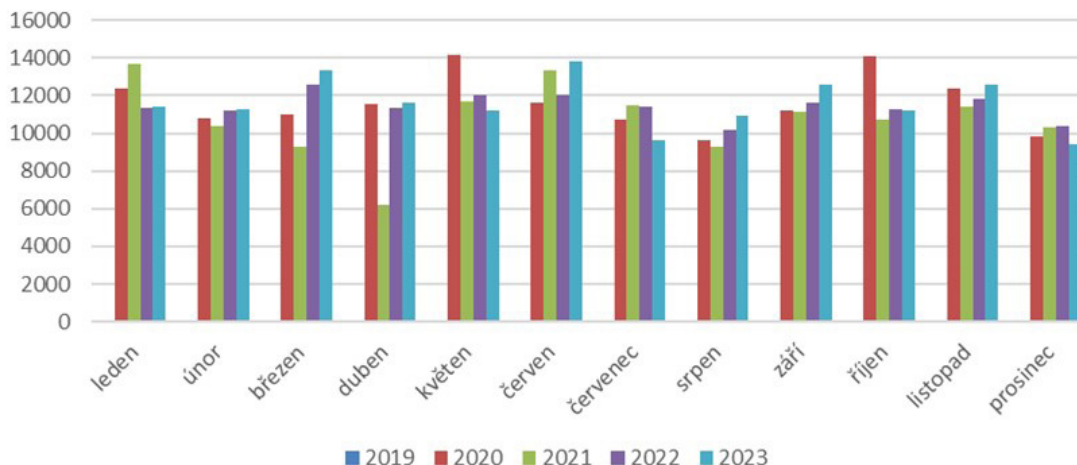
Clinical flow cytometry is an important specialty in the diagnostics and monitoring of hematopoietic diseases. Our laboratory focuses on identifying and monitoring malignant diseases such as acute leukemia, lymphoproliferation, myeloproliferation, myelodysplastic syndrome and multiple myeloma, as well as non-malignant conditions such as paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, congenital platelet disorders and corpuscular anemia.

In the laboratory, we strictly follow the recommendations of the European LeukemiaNet (ELN), the International Clinical Cytometry Society (ICCS) and the European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA). Our procedures are validated in accordance with the EU Directive 2017/746 for CE IVDR and accredited according to EN ISO 15189. We place a strong emphasis on validating highly sensitive and specific methods to detect and monitor measurable residual disease after therapy or transplantation in acute leukemias, lymphoproliferation and multiple myeloma.

In 2023, we successfully examined **5,379** patients and performed **142,368** examinations, including extramural consultations. A new method to determine C3d opsonization of PNH erythrocytes was introduced, allowing us to monitor the intensity of extravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria on C5 inhibitor therapy and to evaluate the effect of treatment with proximal complement inhibitors.

In addition, our laboratory actively participates in research projects and provides postgraduate training to high school and university medical professionals. We take part in regular cycles of international external quality control within the UK NEQAS, and since 2014 we have been organizing an interlaboratory comparison program for the Czech and Slovak Republics. Since 2019 we are also the organizer of the international external quality control program within the European Society for Clinical Cell Analysis EILCP.

Přehled výkonů za období



Overview of procedures for the period 2018–2022
 January - February -
 March - April - May
 - June - July - August
 - September -
 October - November
 - December

Morfologicko-cytochemická laboratoř

Vedoucí: MUDr. Dana Mikulenková

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

Zástupkyně vedoucí: MUDr. Radka Šimečková

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

Morfologicko-cytochemická laboratoř pro pacienty lůžkových stanic a ambulance rutinně vyšetřuje krevní obraz včetně mikroskopického hodnocení a hodnotí nátěry aspirátu kostní dřeně (viz obrázek nátěru aspirátu kostní dřeně od pacientky s akutní promyelocytární leukemií). Zajišťuje tedy kompletní cytologickou diagnostiku z krevního obrazu a kostní dřeně, přičemž ke stanovení diagnóz využívá také cytochemické metody. Laboratoř poskytuje cytologická konzilia pro velkou část České republiky. Je jednou z deseti referenčních laboratoří tvořících Skupinu expertních pracovišť (SEP) pro mikroskopickou analýzu nátěrů periferní krve v rámci externího hodnocení kvality organizovaného firmou SEKK, s. r. o. Diagnostické metody jsou akreditovány dle ČSN EN ISO:15189 společností ČIA, o. p. s., (vyšetření krevního obrazu s analyzátorovým diferenciálem, retikulocyty na analyzátoru, mikroskopické hodnocení nátěru periferní krve

Laboratory for Morphology and Cytochemistry

Head: MUDr. Dana Mikulenková

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

Deputy Head: MUDr. Radka Šimečková

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

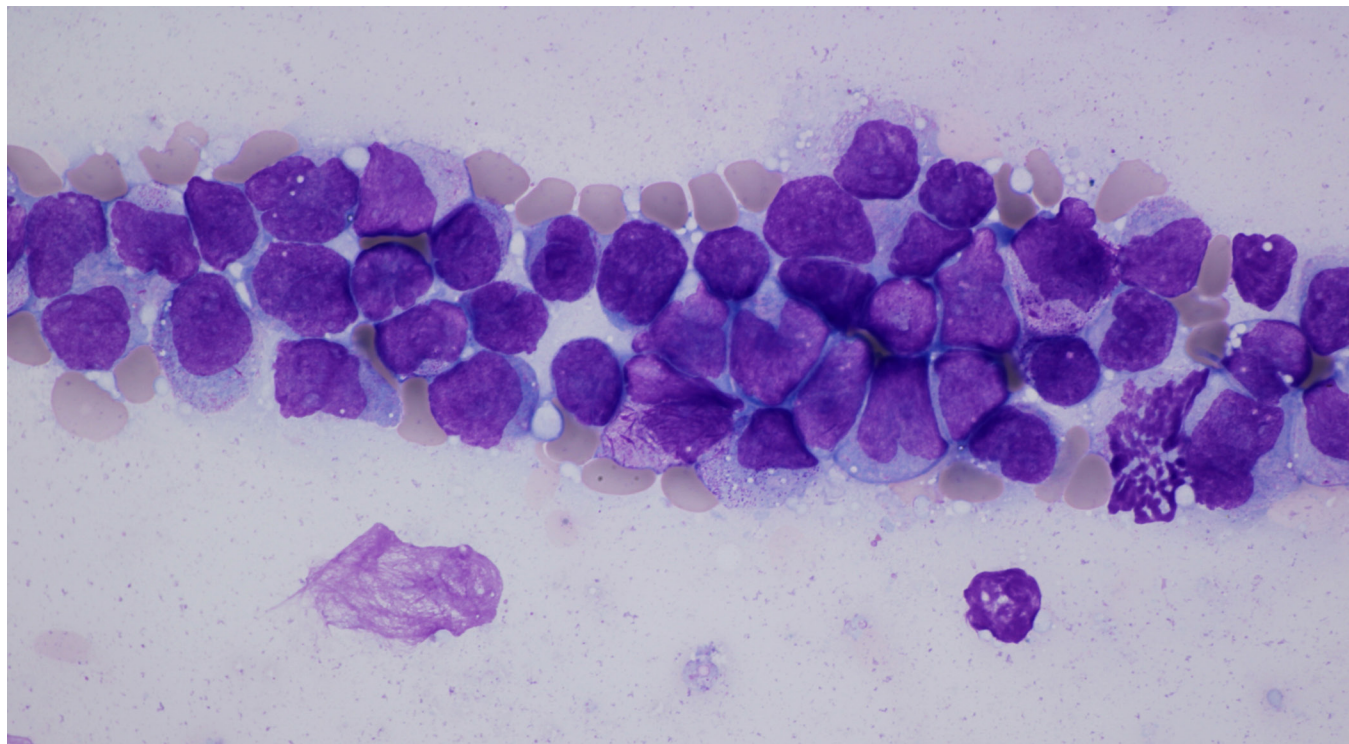
The Laboratory of Morphology and Cytochemistry for inpatients and outpatients routinely examines blood counts, including microscopic evaluation, and assesses bone marrow aspirate smears (see the image of a bone marrow aspirate smear from a patient with acute promyelocytic leukemia). It therefore provides a complete cytological diagnosis from blood counts and bone marrow, while also using cytochemical methods to establish diagnoses. The laboratory provides cytological consultations for a large part of the Czech Republic. It is one of the ten reference laboratories forming the Group of Expert Practices (Czech abbr. SEP) for microscopic analysis of peripheral blood smears within the framework of external quality assessment organized by SEKK, s. r. o. Diagnostic methods are accredited according to ČSN EN ISO:15189 by CAI, o. p. s., (blood count with analyzer differential, reticulocytes on analyzer, microscopic

a mikroskopické hodnocení aspirátu kostní dřeně). Krevní obrazy se vyšetřují na analyzátoch firmy Sysmex CZ řady XN, které nabízejí i další nadstavbové parametry (IPF, IG, PLT-F), využitelné v diagnostice hematologických chorob. Přístroj pro přípravu nátěrů periferní krve a jejich barvení usnadňuje svou výkonností laboratorní práci. Dva digitální morfologické přístroje (DI60) pomáhají v mikroskopickém hodnocení nátěru periferní krve a významně se tak podílejí na diagnostice hemato-onkologických onemocnění hlavně u pacientů s těžkou leukopenií či s neoplaziemi z lymfoidní řady. Na pracovišti celoročně probíhá výuka středoškolských a vysokoškolských pracovníků včetně lékařů, kteří se připravují na specializační zkoušku z hematologie.

V roce 2023 jsme vyšetřili **30 528** krevních obrazů, u **19 793** nátěrů periferní krve jsme provedli mikroskopické hodnocení a zhodnotili jsme **1483** nátěrů aspirátu kostní dřeně.

evaluation of peripheral blood smear and microscopic evaluation of bone marrow aspirate). Blood counts are examined on Sysmex CZ XN series analyzers, which also offer other superstructure parameters (IPF, IG, and PLT-F) useful in the diagnostics of hematological diseases. Thanks to its performance, the instrument for preparation of peripheral blood smears and their staining facilitates laboratory work. Two digital morphological devices (DI60) help in microscopic evaluation of peripheral blood smear and thus contribute significantly to the diagnosis of hemato-oncological diseases, especially in patients with severe leukopenia or lymphoid neoplasia. The department provides year-round training for high school and university staff, including physicians preparing for the specialty examination in hematology.

In 2023, we examined **30,528** blood smears, performed microscopic evaluation of **19,793** peripheral blood smears, and evaluated **1,483** bone marrow aspirate smears.



Laboratoř PCR diagnostiky leukemií

Vedoucí: MUDr. Jiří Schwarz, CSc.

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

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

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

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

V roce 2023 bylo vyšetřeno celkem **1 544** vzorků krve nebo kostní dřeně. Činnost laboratoře spočívá převážně v rutinní diagnostice uvedených stavů, většina výkonů je hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Výzkumná činnost je spojena s uvedenými tématy. Pro pacienty s MPN má laboratoř svůj vlastní vyšetřovací panel k záchytu dalších přídatných či atypických mutací pomocí sekvenování nové generace (NGS). Testujeme jednak mladší pacienty s MPN, u kterých by mohl mít nálezný přídatné mutace prognostický význam (to se týká i pacientů s tzv. „triple-negativní primární myelofibrózou – zde jde o relativně vzácné pacienty, kteří

Laboratory of PCR Diagnostics of Leukemias

Head: MUDr. Jiří Schwarz, CSc.

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

Deputy Head: Ing. Jana Marková, Ph.D.

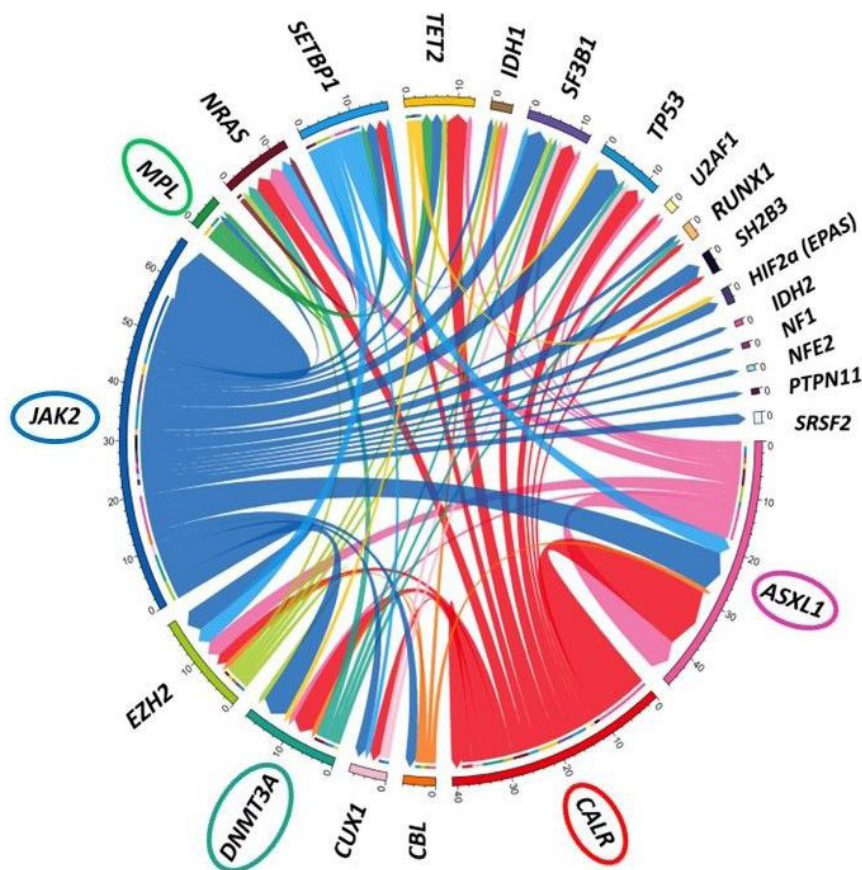
Jana.Markova@uhkt.cz, +420 221 977 278

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

A total of **1,544** blood or blood marrow samples were tested in 2023. The laboratory's activities consist mainly of routine diagnosis of these conditions, most of the procedures are covered by public health insurance. Research activities are linked to the above topics. For patients with MPN, the laboratory has its own testing panel to detect additional additive or atypical mutations using next-generation sequencing (NGS). We test younger patients with MPN in whom the finding of an additional mutation could have prognostic significance (this also applies to patients with “triple-negative primary myelofibrosis” – they are relatively

nemají žádnou z typických mutací genů JAK2, CALR a MPL), a dále pacienti s polyglobulií či trombocytémií, u kterých není známa genetická podstata jejich stavu. Toto vyšetření bylo do konce roku 2023 provedeno na 281 vzorcích DNA od těchto pacientů, event. jejich rodinných příslušníků. Tato nová metodika vyšetření nám ukazuje, že u nemalého procenta pacientů existují již k onemocněním predisponující germinální mutace. V těchto případech pak můžeme hovořit o familiálních onemocněních. Laboratoř se podílí na pregraduální i postgraduální výuce.

rare patients who do not have any of the typical JAK2, CALR and MPL gene mutations), as well as patients with polyglobulia or thrombocythemia, in whom the genetic basis of their condition is unknown. By the end of 2023, 281 DNA samples from these patients or their family members had been tested. This new testing methodology shows that a significant percentage of patients already have germline mutations that predispose them to the disease. In these cases, we can then speak of familial diseases. The laboratory is involved in undergraduate and postgraduate teaching.



Obr. 1 Kombinace mutací zachycených pomocí NGS u pacientů s MPN. Většina nemocných má pouze 1 “driver” mutaci. Obrázek zachycuje ty s více než jednou mutací (n = 56).

Fig. 1 Combination of mutations detected by NGS in patients with MPN. Most patients have only 1 “driver” mutation. The figure captures those with more than one mutation (n = 56).

Centrum podpůrné a paliativní péče

Vedoucí: MUDr. Michal Kouba

Michal.Kouba@uhkt.cz, +420 221 977 298, +420 221 977 361

Zástupce vedoucího: MUDr. Jindřich Polívka, MHA

Jindrich.Polivka@uhkt.cz, +420 221 977 147

Podpůrný tým jako samostatná organizační jednotka klinického úseku ÚHKT, poskytuje podpůrnou a paliativní péči ÚHKT. Podpůrná a paliativní péče je u pacientů ÚHKT indikována na základě jejich vážné nemoci, která vede k závažnému utrpení (tj. tělesným příznakům a psychosociálním a spirituálním potřebám) s cílem zlepšit kvalitu života pacientů, jejich blízkých a pečujících, specificky v závěru života a v období truchlení. Tato péče je poskytována souběžně s hematologickou léčbou v časných i pozdních fázích nemoci, vč. péče v závěru života a v období truchlení.

Multiprofesní Podpůrný tým ÚHKT naplňuje personální standard dle Věstníku MZ ČR 1/2022 (lékař se specializovanou způsobilostí v oboru paliativní medicína, sestra, zdravotně – sociální pracovník, psycholog, kaplan a další spolupracující – administrativní pracovník, nutriční sestra, fyzioterapeut). Součástí činnosti Podpůrného týmu je jeho systematická podpora týmu supervizí a intervizí. Podpůrný tým informuje veřejnost o svém působení na webových stránkách ÚHKT a informačními letáky.

Podpůrná a paliativní péče je integrována do komplexní péče poskytované pacientům ÚHKT. U hospitalizovaných pacientů s nově diagnostikovaným nebo relabujícím vážným onemocněním, u pacienta v kritickém stavu anebo v terminálním stavu probíhá systematicky první kontakt – „úvodní rozhovor“ Podpůrného týmu s pacientem. Obdobně, ve stejných indikacích je u ambulantních pacientů indikovaný úvodní rozhovor s pacientem na základě reference ošetřujícího lékaře. Cílem prvního kontaktu je zjištění orientace pacienta v situaci (screening tělesných příznaků, psychosociálních a spirituálních potřeb, porozumění nemoci) a orientace v pacientových hodnotách a preferencích (informační potřeby, strategie zvládnání, zdroje a osoby důvěry). Na základě identifikovaných příznaků a potřeb

Center for Supportive and Palliative Care

Head: MUDr. Michal Kouba

Michal.Kouba@uhkt.cz, +420 221 977 298, +420 221 977 361

Deputy Head: MUDr. Jindřich Polívka, MHA

Jindrich.Polivka@uhkt.cz, +420 221 977 147

The Supportive Team, as a separate organizational unit of the Clinical Department of IHBT, provides supportive and palliative care of IHBT. Supportive and palliative care is indicated for IHBT patients on the basis of their serious illness leading to severe suffering (i.e. physical symptoms and psychosocial and spiritual needs), with the aim of improving the quality of life of patients, their relatives and carers, specifically at the end of life and in the period of mourning. This care is provided alongside hematological treatment in the early and late stages of the disease, including end-of-life care and mourning.

The multiprofessional Supportive Team of IHBT meets the personnel standard according to the Bulletin of the Ministry of Health of the Czech Republic 1/2022 (a physician with specialized competence in the field of palliative medicine, a nurse, a health and social worker, a psychologist, a chaplain and other collaborators - an administrative worker, a nutritional nurse, and a physiotherapist). Part of the activities of the Supportive Team is its systematic support of the team through supervision and interviews. The Supportive Team informs the public about its activities on the IHBT website and through information leaflets.

Supportive and palliative care is integrated into the comprehensive care provided to patients of IHBT. For hospitalized patients with a newly diagnosed or relapsing serious illness, for patients in critical condition or in terminal condition, the first contact - the "initial interview" of the Supportive Team with the patient is systematically carried out. Similarly, in the same indications, an initial interview with the patient based on the referring physician is indicated for outpatients. The aim of the first contact is to establish the patient's orientation in the situation (screening of physical symptoms, psychosocial and spiritual needs, understanding of the illness) and orientation in the patient's values and preferences (information needs, coping strategies, sources

pacienta anebo jeho blízkých je zahájena multidisciplinární péče Podpůrného týmu. Péče je dostupná v pracovní dny v obvyklých pracovních hodinách, krizové intervence v režimu 24/7.

Podpůrný tým poskytuje také psychologickou podporu formálním pečujícím ÚHKT (lékaři, sestry a ostatní nelékařští zdravotničtí pracovníci, administrativní pracovníci) a spolupracuje s psychosociální intervenční službou SPIS. Zajišťuje duchovní zastavení pro klinický i administrativní úsek ÚHKT a zaštiťuje patientské sdružení STOPA. Podílí se na vzdělávání pracovníků ÚHKT a prezentuje svoji činnost navenek (účast na odborných akcích, publikační činnost).

Podpůrný tým je registrovaná zdravotní služba paliativní medicíny, která poskytuje podpůrnou a paliativní péči v odbornosti 720 a 929. Podpůrný tým úzce spolupracuje s ostatními zdravotnickými zařízeními, především s poskytovateli paliativní péče v ČR.

Biobanka

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

Zástupkyně vedoucí: Ing. Adéla Benešová, Ph.D.
Adela.Benesova@uhkt.cz, +420 221 977 272/221

Biobanka ÚHKT Praha pravidelně přijímá vzorky zpracované pracovištěm Centrálního příjmu a zpracování vzorků pro biobanking podle definovaného typu materiálu pro danou diagnózu. Přijímá rovněž vzorky historicky uchované v mrazácích jednotlivých oddělení ÚHKT. Jsou uchovávány rovněž vzorky zdravých jedinců, a to jako kontrolní materiál / negativní kontroly. Všechny uchované vzorky slouží pro plánované a budoucí výzkumné projekty interních a externích žadatelů po řádném schválení Odbornou radou Biobanky ÚHKT Praha.

Biobanka využívá dva robotické systémy Askion C-line® Hermetic Storage pro uchovávání vzorků v parách dusíku v teplotách pod -150 °C. Jeden systém má kapacitu 300 tis. vzorků pro prospektivně sbíraný materiál. Druhý systém je

and persons of trust). Based on the identified symptoms and the needs of patients and/or their relatives, the multidisciplinary care of the Supportive Team is initiated. Care is available on weekdays during normal working hours; crisis intervention is available 24/7.

The Supportive Team also provides psychological support to the formal caregivers of IHBT (physicians, nurses and other non-medical health workers, administrative staff) and collaborates with the psychosocial intervention service SPIS. It provides spiritual retreats for both clinical and administrative departments of IHBT and sponsors the patient association STOPA. It is involved in the education of the IHBT staff and presents its activities externally (participation in professional events, publication activity).

The Supportive Team is a registered palliative health service that provides supportive and palliative care in specialties 720 and 929. The Supportive Team works closely with other healthcare establishments, especially with palliative care providers in the Czech Republic.

Biobank

Head: doc. Mgr. Kateřina Machová Poláková, Ph.D.
Katerina.Machova@uhkt.cz, +420 221 977 272/181

Deputy Head: Ing. Adéla Benešová, Ph.D.
Adela.Benesova@uhkt.cz, +420 221 977 272/221

The Biobank of IHBT Prague regularly receives samples processed by the Central Reception and Processing of Samples for biobanking according to the defined type of material for a given diagnosis. It also receives samples historically preserved in the freezers of the individual departments of IHBT. Samples of healthy individuals are also kept as reference material/negative checks. All preserved samples are used for planned and future research projects of internal and external applicants after proper approval by the Expert Board of the Biobank of IHBT Prague.

The Biobank uses 2 Askion C-line® Hermetic Storage robotic systems to store samples in nitrogen vapour at temperatures below -150°C. One system has a capacity of 300,000 samples for prospectively collected material. The second system

určen pro 30 tis. vzorků a slouží především pro retrospektivní vzorky uchovávané v jiných chladicích a mrazicích zařízeních ústavu.

Ke konci roku 2023 bylo do robotických systémů uloženo celkem **5 941** vzorků, z toho **1 743** vzorků krevní plazmy, **1 495** vzorků DNA izolované z leukocytů a **2 080** vzorků vitálních leukocytů a **623** trizolových lysátů leukocytů.

Biobanka ÚHKT je od roku 2023 součástí českého národního uzlu biobank [BBMRI.cz](https://www.bbmri.cz) (National Research Infrastructure of Biobanks and Biomolecular Resources; <https://www.bbmri.cz/>), která je navázána na konsorcium evropské výzkumné infrastruktury [BBMRI-ERIC](https://www.bbmri-eric.eu/) (<https://www.bbmri-eric.eu/>). Od roku 2023 nabízí Biobanka ÚHKT své vzorky a související data pro výzkumné účely prostřednictvím katalogu [BBMRI Directory](https://www.bbmri-eric.eu/). K vyjednávání o vybraných vzorcích pak dochází v nástroji [BBMRI Negotiator](https://www.bbmri-eric.eu/) nebo lze oslovit Biobanku přímo. Pro rok 2024 plánuje Biobanka připojení k platformě pro federované vyhledávání vzorků a dat. V roce 2023 byl sítí [BBMRI.cz](https://www.bbmri-eric.eu/) aplikován OP JAK projekt s názvem Rozvoj a modernizace národní sítě biobank ([BBMRIInv](https://www.bbmri-eric.eu/)).

V roce 2023 proběhl první výdej vzorků pro výzkumné účely na základě žádosti schválené Odbornou radou Biobanky ÚHKT Praha. Odborná rada v tomto roce schválila čtyři žádosti o uložení vzorků do Biobanky. Ve všech případech se jedná o interní žádosti ústavu.

Biobanka a také CPZV se připravují na akreditaci dle nové normy [ISO 20387:2021](https://www.iso.org/standard/72421.html), která je mezinárodním standardem pro kompetentní, nestranné a konzistentní fungování biobank. Tento standard platí pro všechny organizace provozující biobanking. Český institut pro akreditaci, o.p.s., začne přijímat žádosti o udělení akreditace podle [ČSN EN ISO 20387:2021](https://www.iso.org/standard/72421.html), jakmile proběhne harmonizace normy.

V rámci XXIX. Pařízkových dnů proběhla vyzvaná přednáška Adély Benešové [Automatizace uchování biologického materiálu a dat pro výzkum hematologických onemocnění](https://www.iso.org/standard/72421.html).

has a capacity of 30,000 samples and is mainly used for retrospective samples stored in other refrigeration and freezing facilities of the Institute.

By the end of 2023, a total of **5,941** samples were stored in the robotic systems, including **1,743** blood plasma samples, **1,495** leukocyte-isolated DNA samples, **2,080** vital leukocyte samples and **623** leukocyte trizol lysates.

Since 2023, the IHBT Biobank is part of the Czech national biobanking hub [BBMRI.cz](https://www.bbmri.cz) (National Research Infrastructure of Biobanks and Biomolecular Resources; <https://www.bbmri.cz/>), which is linked to the European research infrastructure consortium [BBMRI-ERIC](https://www.bbmri-eric.eu/) (<https://www.bbmri-eric.eu/>). Starting in 2023, the IHBT Biobank offers its samples and related data for research purposes through the [BBMRI Directory](https://www.bbmri-eric.eu/). Negotiation of the selected samples then takes place in the [BBMRI Negotiator](https://www.bbmri-eric.eu/) or the biobank can be approached directly. For 2024, the Biobank plans to connect to a federated sample and data discovery platform. In 2023, a project called Development and Modernization of the National Network of Biobanks ([BBMRIInv](https://www.bbmri-eric.eu/)) was implemented by [BBMRI.cz](https://www.bbmri.cz).

In 2023, the first release of samples for research purposes took place on the basis of a request approved by the Expert Council of the Biobank of IHBT Prague. The Expert Board approved four requests to deposit samples in the Biobank this year. In all cases, these were internal requests of the Institute.

The Biobank and the Central Reception and Processing of Samples have been preparing for accreditation according to the new [ISO 20387:2021](https://www.iso.org/standard/72421.html) standard, which is the international standard for competent, impartial and consistent biobanking. This standard applies to all biobanking organizations. The Czech Accreditation Institute, public service company, will start accepting applications for accreditation according to [CSN EN ISO 20387:2021](https://www.iso.org/standard/72421.html) as soon as the standard is harmonized.

Within the 29th Parizek's Days, Adéla Benešová was invited to deliver a lecture entitled [Automation of Preservation of Biological Material and Data for Research of Hemato-oncological Diseases](https://www.iso.org/standard/72421.html).

Sekretariát a dokumentační středisko

Vedoucí: MUDr. Hana Klamová, CSc.

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

Dokumentační středisko vyhledává, shromažďuje, aktualizuje a také zpracovává data od pacientů léčených na lůžkových odděleních i ambulanci s diagnózami AML, ALL, CML a MDS, a to jak pro Českou leukemickou skupinu – pro život (CELL), tak pro vlastní analýzy, publikace a prezentace v souborech Excel. Pracuje také s daty pacientů s jinými hematologickými diagnózami. Data jsou zadávána do národních i mezinárodních databází Datoool, Infinity, Czech MDS Group, FIND, Fungi scope. Dle zadaných kritérií a individuálních požadavků středisko také vytváří exporty dat z jednotlivých databází. Datamanažerky také připravují další dílčí podklady jak pro publikace, tak pro prezentace na různých odborných seminářích klinického úseku a dalších.

Secretariat and Documentation Centre

Head: MUDr. Hana Klamová, CSc.

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

The Documentation Centre searches, collects, updates and processes data from patients treated at inpatient departments and the outpatient department with diagnoses of AML, ALL, CML and MDS, both for the Czech Leukemia Group for Life (CELL) and for its own analyses, publications and presentations in Excel files. It also works with data from patients with other hematological diagnoses. Data are entered into national and international databases Datoool, Infinity, Czech MDS Group, FIND, and FungiScope. According to the specified criteria and individual requirements, it also creates data exports from individual databases. The data managers also prepare other partial documents for publications and presentations at various seminars of the Clinical Division and other centres.



**TRANSFUZIOLÓGICKÝ
ÚSEK**

**TRANSFUSIOLOGICAL
DIVISION**

Transfuzní oddělení
Aferetické oddělení
Oddělení imunohematologie
Oddělení buněčné terapie

Transfusion Department
Apheresis Department
Department of Immunohematology
Cell Therapy Department

Přednosta: MUDr. Jan Loužil

Jan.Louzil@uhkt.cz, +420 221 977 312

Zástupkyně přednosta: doc. MUDr. Zdenka Gašová, CSc.

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

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

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

Transfuzní oddělení

Vedoucí: MUDr. Jan Loužil

Jan.Louzil@uhkt.cz, +420 221 977 312

Zástupkyně vedoucí: MUDr. Jana Hrušková

Jana.Hruskova@uhkt.cz, +420 221 977 647

Transfuzní oddělení v číslech

Aktivní dárci plné krve: 2 752, prvodárci **445**.

Odběry: plná krev **5 123**, aferetické odběry trombocytů **137**, plazmaferézy **81**.

Vyrobeno: **4 909** TU ERD, **1 110** litrů ČŽP, **60** litrů plazmy z aferézy, **115** TU TBSD a **886** TU TBSDR, **515** TU BFC-lab, **66** TU GPK.

Podáno: **5 829** TU ERD **371** příjemcům, **575** TD TBSDR, **338** TD TBSD, **361** TU plazmy z plné krve.

Potransfuzní reakce se vyskytla v **0,22 %** všech podaných TP.

Transfuzní oddělení (TO) ÚHK standardně provádí především odběry plné krve, její zpracování na tři vysoce kvalitní transfuzní přípravky, jejich skladování a distribuci. Tyto transfuzní přípravky jsou většinou určeny pro pacienty

Head of Division: MUDr. Jan Loužil

Jan.Louzil@uhkt.cz, +420 221 977 312

Deputy Head: doc. MUDr. Zdenka Gašová, CSc.

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

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

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

Transfusion Department

Head: MUDr. Jan Loužil

Jan.Louzil@uhkt.cz, +420 221 977 312

Deputy Head: MUDr. Jana Hrušková

Jana.Hruskova@uhkt.cz, +420 221 977 647

Transfusion Department in numbers

Active whole blood donors: 2,752, first-time donors: **445**.

Donations: **5,123** of whole blood, **137** thrombocyte donations via apheresis, **81** plasmapheresis donations.

Items produced: **4,909** TUs of ERD, **1,110** litres of FFP, **60** litres of plasma via apheresis, **115** TUs of TBSD and **886** TUs of TBSDR, **515** TUs of BFC-lab, and **66** TUs of whole blood granulocytes.

Items administered: **5,829** TUs of ERD to **371** recipients, **575** TDs of TBSDR, **338** TDs of TBSD, **361** TUs of whole blood plasma.

Post-transfusion reaction occurred in **0.22%** of all administered transfusion products.

The IHBT Transfusion Department (Czech abbr. TO) routinely

klinického úseku ústavu. Vedle odběrů plné krve provádíme na TO také odběry aferetické, připravujeme plazmu z aferézy pro klinické použití a v případě potřeby do rezervy také krevní destičky z aferézy. Odebranou plnou krev od dárců se snažíme maximálně využít. Vyrábíme erytrocyty deleukotizované bez buffy coatu, čerstvě zmraženou plazmu určenou buď pro další zpracování, nebo tuto karantenizujeme pro klinické použití. Odebíráme dárce se sníženým rizikem TRALI. Třetím transfuzním přípravkem standardně vyráběným z odběru plné krve jsou krevní destičky, které dále upravujeme především na trombocyty směsné deleukotizované v náhradním roztoku, v menší míře na trombocyty směsné deleukotizované. Minimálně v deseti procentech využíváme také zbývající sediment z buffy coatu, a to na vyžádání pro především dětské pacienty z nemocnice Motol k přípravě granulocytů z plné krve nebo je poskytujeme pro vědecké účely. Našimi odběrateli buffy coatů pro laboratorní účely (BFC-lab) jsou především ÚOCHB, 1. LF, FN Motol, Laboratoř molekulární genetiky ÚHK a další, kterým jsme dodali 515 TU BFC-lab.

Ve spolupráci funguje naše Transfuzní oddělení jako náborové a registrační místo pro registr dárců kostní dřeně. Dlouhodobě se snažíme o nábor nových dárců krve. Pro naše dárce plné krve slouží na stránkách ústavu tzv. krevní barometr, informující o aktuální potřebě krve podle jednotlivých krevních skupin. K odběru krve se dárce objednávají pomocí objednávkového systému, který jim umožňuje lépe plánovat vlastní čas a našim zaměstnancům lepší organizaci odběrů a přípravu transfuzních přípravků. Transfuzní oddělení spolupracuje s Aferetickým oddělením při přípravě a provádění extrakorporální fotochemoterapie ECP (provádí fotomodifikaci mononukleárních buněk pomocí 8-metoxypsoralenu a UVA), celkem bylo takto připraveno 197 TU fotomodifikovaných MNC. Dále spolupracuje s Aferetickým oddělením při přípravě patogeninaktivovaných trombocytů z aferézy (78 TD) pro transplantované pacienty. Pro Oddělení imunoterapie jsme provedli 6 autotransfuzních odběrů u pacientů pro přípravu CART lymfocytů a provádíme též odběry pro potřebu SEKK pro Oddělení imunohematologie.

performs the collection of whole blood, its processing into three high-quality transfusion products, their storage and distribution. These transfusion products are mainly intended for patients of the Clinical Division of the Institute. In addition to whole blood donations, we also carry out apheresis donations at TO, preparing plasma from apheresis for clinical use and, if necessary, platelets from apheresis for reserve. We try to make the most of the whole blood collected from donors. We produce erythrocytes deleucotized without the buffy coat, fresh frozen plasma for further processing or quarantine it for clinical use. We select donors with a reduced risk of TRALI. The third standard transfusion product manufactured from whole blood collection is platelets, which are further processed into mixed deleucotized or mixed deleucotized platelets in a replacement solution. We also use at least 10 percent of the remaining sediment from the buffy coat, either on request for the preparation of granulocytes from whole blood, especially for pediatric patients at the Motol University Hospital (FN Motol), or for scientific purposes. Our main customers for buffy coats for laboratory purposes (BFC-lab) are as follows: the Institute of Organic Chemistry and Biochemistry (UOCHB), 1st Faculty of Medicine, FN Motol, Laboratory of Molecular Genetics of IHBT and others, to which we supplied 515 TU BFC-lab.

In cooperation, our Transfusion Department acts as a recruitment and registration site for the bone marrow donor registry. We have been striving to recruit new blood donors for a long time. For our whole-blood donors, there is a so-called blood barometer on the Institute's website, which informs about the current need for blood according to individual blood groups. Donors make an appointment for blood donations using an ordering system that allows them to better plan their own time and our staff to better organize donations and prepare transfusion products. The Transfusion Department cooperates with the Apheresis Department in the preparation and implementation of extracorporeal photochemotherapy ECP (photomodification of mononuclear cells using 8-methoxypsoralen and UVA), a total of 197 TU photo modified MNCs were prepared in this way. Furthermore, we cooperate with the Apheresis Department in the preparation of pathogen-inactivated thrombocytes from apheresis (78 TUs) for transplanted patients. For the Department of Immunotherapy we

Součástí Transfuzního oddělení je také Laboratoř prevence virových nákaz LPVN. V roce 2023 vyšetřila **7 430** vzorků dárců krve a krevních složek. NRL nepotvrdila žádnou pozitivitu krví přenosné povinně testované nemoci. Transfuzní oddělení zajišťuje také provoz ozařovače transfuzních přípravků pro pacienty ÚHKT. Celkem bylo v roce 2023 ozářeno **13 249** transfuzních přípravků pro pacienty ÚHKT. Tuto službu poskytuje TO také Transfuznímu oddělení VFN.

Aferetické oddělení

Vedoucí: doc. MUDr. Zdenka Gašová, CSc.

Zdenka.Gasova@uhkt.cz, +420 221 977 342, 513

Zástupkyně vedoucí: MUDr. Martina Böhmová

Martina.Bohmova@uhkt.cz, +420 221 977 245, 295

Aferetické oddělení v číslech

Příprava **3 804** terapeutických dávek (TD) deleukotizovaných trombocytů z **2 083** odběrů trombocytů. Celkem bylo provedeno **1 453** bezpříspěvkových odběrů trombocytů, což odpovídá cca 70 % ze všech odběrů. Dále **329** TD trombocytů vybraných dle kompatibility v HLA znacích mezi dárce a příjemcem, **12** pediatrických terapeutických dávek trombocytů připravených dle kompatibility v HPA systému a **78** TD patogen-inaktivovaných trombocytů (spolupráce s Transfuzním oddělením). ÚHKT je jediným pracovištěm v ČR, kde se připravují trombocyty ošetřené postupem inaktivace patogenů.

Provedení **621** terapeutických výkonů, včetně autologních a alogenních separací kmenových krvetvorných buněk (PBPC) a mononukleárních buněk (MNC) u **248** pacientů a dárců. **132** autologních a **49** alogenních separací PBPC a DLI u **79** pacientů a u **41** dárců, dále **61** separací mononukleárních

provedeno **6** autotransfuzních sběrů od pacientů pro přípravu CART lymfocytů a také provádíme sběry pro potřebu SECC pro oddělení imunohematologie.

The Transfusion Department also includes the Laboratory for the Prevention of Viral Infections. In 2023, it tested **7,430** samples from blood and blood component donors. The NRL did not confirm any positivity of the compulsory blood-borne disease tested. The Transfusion Department also operates a transfusion product irradiator for the patients of IHBT. A total of **13,249** transfusion products were irradiated in 2023 for the Institute's patients. This service is also provided by us to the Transfusion Department of the General University Hospital (VFN).

Apheresis Department

Head: doc. MUDr. Zdenka Gašová, CSc.

Zdenka.Gasova@uhkt.cz, +420 221 977 342, 513

Deputy Head: MUDr. Martina Böhmová

Martina.Bohmova@uhkt.cz, +420 221 977 245, 295

Apheresis Department in numbers

Preparation of **3,804** therapeutic doses (TD) of deleukotized thrombocytes from **2,083** thrombocyte collections. A total of **1,453** non-remunerated thrombocyte collections were performed, corresponding to approximately 70 % of all collections. In addition, **329** TD thrombocytes selected according to HLA compatibility between the donor and the recipient were prepared; **12** pediatric therapeutic doses of thrombocytes were prepared according to compatibility in the HPA system, and **78** TD pathogen-inactivated thrombocytes (prepared in cooperation with the Transfusion Department). IHBT is the only centre in the Czech Republic where thrombocytes treated with the pathogen inactivation procedure are prepared.

621 therapeutic procedures were performed, including autologous and allogeneic separations of PBPCs and MNCs in **248** patients and donors. **132** autologous and **49** allogeneic separations of PBPCs and DLI in **79** patients and **41** donors

buněk pro přípravu CAR-T lymfocytů u 60 pacientů a 198 výkonů extrakorporální fotochemoterapie u 13 pacientů s GVHD a s kožními lymfomy z T lymfocytů.

Aferetické oddělení využívá techniku hemaferézy pro přípravu transfuzních a buněčných přípravků a pro provedení terapeutických výkonů. Aferetické oddělení připravuje:

- Deleukotizované trombocyty pro nejvíce rizikovou skupinu příjemců – pro pacienty s hematoonkologickými onemocněními, jako jsou polytransfundovaní, aloimmunizovaní a transplantovaní pacienti se závažnými imunitními a infekčními komplikacemi. Trombocyty se připravují již předem indikované příjemce. Přípravky mají snížené riziko TRALI a dle potřeby se připravují dle kompatibility v HLA a v HPA znacích mezi dárce a příjemcem. Pro pacienty v přípravě nebo po transplantaci krvetvorných buněk se připravují trombocyty ošetřené postupem inaktivace patogenů. Aferetické oddělení připravuje trombocyty pro pacienty z ÚHKT, ale i pro dětské pacienty z FN Motol a pro VFN.
- Lidské tkáň a buňky – autologní a alogenní kmenové krvetvorné buňky a mononukleární buňky (pro DLI) pro pacienty ÚHKT, VFN a pro Český registr dárců krvetvorných buněk. Dlouhodobě se sleduje bezpečnost mobilizace a separace u dárců krvetvorných buněk a granulocytů.
- Mononukleární buňky autologní pro přípravu CAR-T lymfocytů.

AO provádí terapeutické výkony v rozsahu: výměnná plazmaferéza, výměnná erythrocytaferéza, depleční cytaferézy, extrakorporální fotochemoterapie, imunoadsorpce IgG a extrakorporální rheoferéza. Výkony se provádějí pro pacienty ÚHKT, VFN, FN Motol a další zdravotnická zařízení v ČR.

Probíhá zde výuka studentů 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a vzdělávání specialistů v oboru transfuzního lékařství. AO spolupracuje s Českým registrem dárců krvetvorných buněk IKEM a se Světovým registrem pro aferézy (WAA).

were made, as well as 61 separations of mononuclear cells for the preparation of CAR-T lymphocytes in 60 patients and 198 procedures of extracorporeal photochemotherapy were performed in 13 patients with GVHD and with cutaneous T-cell lymphomas.

The **Apheresis Department** uses the technique of hemapheresis for the preparation of transfusion and cell products and for the performance of therapeutic procedures. The Apheresis Department prepares the following items:

- Deleukotized thrombocytes for the highest risk group of recipients – for patients with hemato-oncological diseases such as polytransfused, alloimmunized and transplanted patients with severe immune and infectious complications. Thrombocytes are already prepared for pre-specified recipients. Preparations have a reduced risk of TRALI and are prepared according to compatibility in HLA and HPA markers between donor and recipient as required. Thrombocytes treated with a pathogen inactivation procedure are prepared for patients undergoing or after hematopoietic cell transplantation. The Apheresis Department prepares thrombocytes for patients from IHBT, but also for pediatric patients from the Motol University Hospital and the General University Hospital (VFN).
- Human tissues and cells – autologous and allogeneic hematopoietic stem cells and mononuclear cells of peripheral blood and mononuclear cells (for DLI) for patients of IHBT, VFN and for the Czech Stem Cells Registry. Safety of mobilization and separation in hematopoietic cell and granulocyte donors is monitored on a long-term basis.
- Autologous mononuclear cells for the preparation of CAR-T lymphocytes.

The AO performs therapeutic procedures in the following areas: exchange plasmapheresis, exchange erythrocytapheresis, depletion cytopheresis, extracorporeal photochemotherapy, IgG immunoabsorption and extracorporeal rheopheresis. The procedures are performed for the patients of IHBT, the General University Hospital, the Motol Hospital and other healthcare establishments in the Czech Republic.

Oddělení imuno hematologie

Vedoucí: MUDr. Martin Písačka

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

Zástupkyně vedoucího: Mgr. Hana Tereza Bolcková

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

Oddělení imuno hematologie se skládá ze dvou základních částí. Rutinní laboratoř provádí vyšetření pacientů ÚHKT, zajišťuje jim komplexní předtransfuzní vyšetření, výběr vhodných transfuzních přípravků, případně jejich nákup z jiných zařízení transfuzní služby. Zároveň vykonává laboratorní vyšetření dárců krve a krevních složek. Ve specializované části se provádí složitější vyšetření antigenů a protilátek proti erytrocytům, leukocytům a trombocytům. Do této části spadá Referenční laboratoř pro imuno hematologii s národní a mezinárodní působností, sloužící jako diagnostický servis pro komplikované případy pro všechny laboratoře transfuzní služby v Česku a na Slovensku. Podílí se na přípravě a hodnocení externí kontroly kvality (SEKK, 4 cykly IH a 2 cykly PAT) všech imuno hematologických laboratoří v obou zemích. Dále spolupracuje se zahraničními laboratořemi a pravidelně se účastní mezinárodních cyklů externí kontroly kvality (Instand, Interregionale Blutspende SRK). Na Oddělení imuno hematologie jsou rutinně užívány molekulárně genetické techniky pro vyšetření erytrocytových, HPA a HLA antigenů (systémy BloodChip, FluoGene) a citlivé laboratorní techniky na bázi mikrokuliček (bead arrays) pro screening a identifikaci HLA, HPA a HNA protilátek. Pomocí genotypizačních technik jsou vyšetřovány komplikované sérologické nálezy u pacientů z Česka a Slovenska. Zároveň slouží k vyhledávání vzácných znaků u dárců krve, kteří jsou zařazováni do Registru vzácných dárců krve. Referenční laboratoř pro imuno hematologii využívá

It is used for teaching students of the 1st Faculty of Medicine of Charles University and for training specialists in the field of transfusion medicine. The AO cooperates with the Czech Registry of Hematopoietic Cell Donors of IKEM and the World Apheresis Registry (WAA).

Department of Immunohematology

Head: MUDr. Martin Písačka

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

Deputy Head: Mgr. Hana Tereza Bolcková

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

The Department of Immunohematology consists of two basic parts. The routine laboratory carries out examinations of the patients of IHBT, provides them with comprehensive pre-transfusion examinations, selection of suitable transfusion products or their purchase from other transfusion service facilities. It also performs laboratory tests of blood donors and blood components. In the specialized section, more complex tests for antigens and antibodies to erythrocytes, leukocytes and platelets are carried out. This part includes the Reference Laboratory for Immunohematology with national and international competence, serving as a diagnostic service for complicated cases for all laboratories of the blood transfusion service in the Czech Republic and Slovakia. It is involved in the preparation and evaluation of external quality control (SEKK, 4 cycles of IH and 2 cycles of PAT) of all immunohematology laboratories in both countries. It also collaborates with foreign laboratories and regularly participates in international external quality control cycles (Instand, Interregionale Blutspende SRK). The Department of Immunohematology routinely uses molecular genetics techniques for the examination of erythrocyte, HPA and HLA antigens (BloodChip, FluoGene systems) and sensitive laboratory techniques based on microspheres (bead arrays) for screening and identification of HLA, HPA and HNA antibodies. Complicated serological findings in patients from the Czech Republic and Slovakia are investigated using genotyping techniques. It is also used to search for rare traits in blood donors who are included in the Rare Blood Donor Register. The Reference Laboratory for Immunohematology uses the latest techniques to eliminate

nejnovější postupy k eliminaci komplikací předtransfuzních vyšetření u pacientů léčených monoklonálními protilátkami (např. Daratumumab, Isatuximab) i k detekci vzácných protilátek proti erytrocytům pomocí rekombinantních antigenů (rBGA). V roce 2023 Referenční laboratoř testovala ve spolupráci s VFN Praha, FNKV Praha a FN Brno vzorky pacientů, léčených novou monoklonální protilátkou anti-CD47 (Magrolimab). Díky tomu měla možnost testování nového diagnostika, sloužícího k eliminaci interferencí způsobených tímto léčivem. Laboratoř imunohematologie trombocytů leukocytů a HIT vyšetřuje protilátky proti trombocytům, jak autoprottilátky u pacientů se suspektní ITP, tak i aloprottilátky k potvrzení/vyloučení FMAIT a posttransfuzních reakcí jako např. PTP. Pro zpřesnění těchto vyšetření laboratoř nově zavedla MAIPA test. Laboratoř dále provádí vyšetření protilátek proti granulocytům včetně specifických HNA protilátek a také vyšetření dárců krve na přítomnost HLA a HNA protilátek v rámci prevence TRALI. Laboratoř provádí také vyšetření protilátek asociovaných s HIT (anti-heparin/PF4). Na výběru nejvhodnějších dárců pro pacienty před haploidentickou transplantací má podíl i vyšetření donor specifických protilátek, které umožňuje identifikaci protilátek proti neshodným HLA antigenům dárce, a tak přispívá k redukci rizika rejekce transplantovaného štěpu. Kromě lymfocytotoxického crossmatch, jsou v rámci předtransplantačních vyšetření u pacientů testovány i protilátky anti-HLA I. a II. třídy, a to senzitivními technikami na multiplexních fluorescenčních imunoanalyzátozech. Ke stávajícímu multiplexnímu imunoanalyzátoru typu Luminex200 je nově zakoupen i multiplexní imunoanalyzátor typu Flexmap3D, což je přístroj novější generace umožňující rozlišení většího počtu analytů. S rozšířením genotypizace HLA o lokus HLA-DP, je nově k dispozici diagnostikum detekující i protilátky proti lokusu HLA-DP. Diagnostika používaná pro identifikaci donor specifických protilátek jsou sestavena z velkého počtu mikrokuliček s jednotlivými antigeny HLA. Ty umožňují kromě rozlišení specifických protilátek na úrovni jednotlivých antigenů i detekci reaktivních epitopů pacienta, a tím podrobnější posouzení reaktivity protilátek příjemce s neshodnými antigeny dárce. Na oddělení během roku proběhlo osmnáct stáží (laborantů, VŠ laboratorních

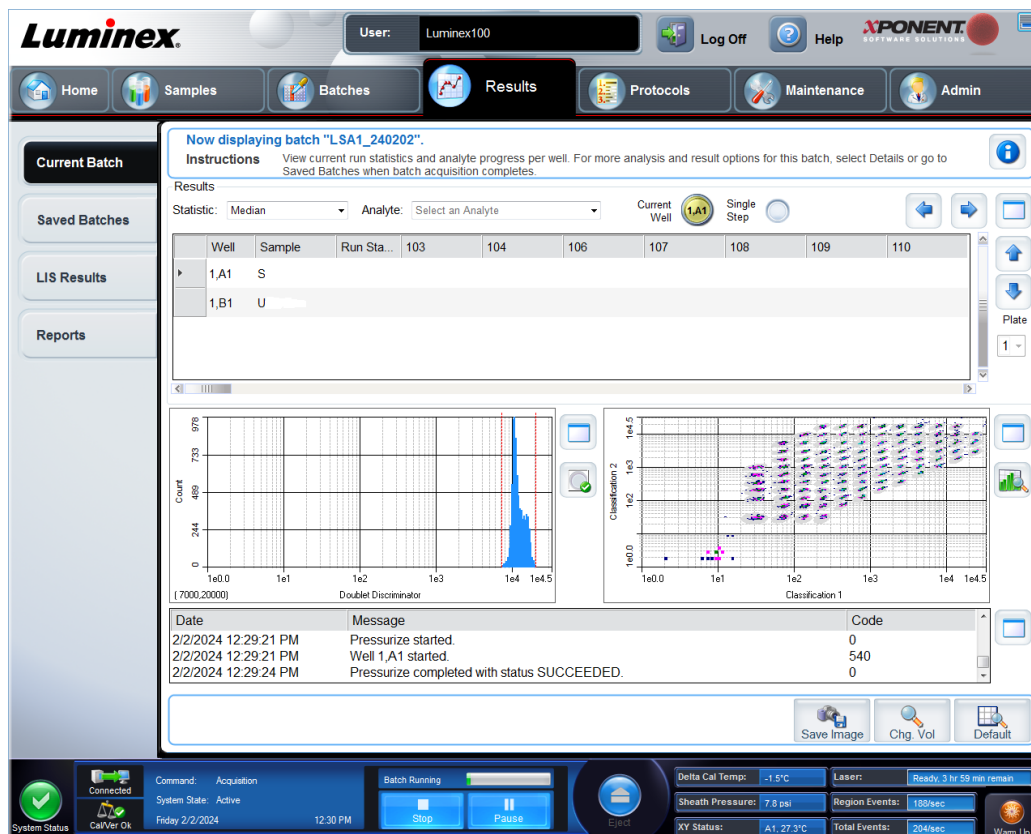
complications of pre-transfusion testing in patients treated with monoclonal antibodies (e.g. Daratumumab, Isatuximab) as well as to detect rare erythrocyte antibodies using recombinant antigens (rBGA). In 2023, the Reference Laboratory tested samples of patients treated with the new monoclonal anti-CD47 antibody (Magrolimab) in collaboration with the General University Hospital (VFN) in Prague, the Královské Vinohrady University Hospital (FNKV) and the University Hospital in Brno. Thanks to this, it had the opportunity to test a new diagnostic used to eliminate interferences caused by this medicine. The Platelet Leukocyte Immunohematology and HIT Laboratory tests antiplatelet antibodies, both autoantibodies in patients with suspected ITP and alloantibodies to confirm/exclude FMAIT and post-transfusion reactions such as PTP. To refine these tests, the laboratory newly introduced the MAIPA test. The laboratory also performs granulocyte antibody testing, including specific HNA antibodies, as well as testing of blood donors for the presence of HLA and HNA antibodies as part of TRALI prevention. The laboratory also tests for HIT-associated antibodies (anti-heparin/PF4). Donor-specific antibody testing is also involved in the selection of the most suitable donors for patients prior to haploidentical transplantation, as it allows the identification of antibodies against mismatched HLA antigens of the donor, thus contributing to the reduction of the risk of transplanted graft rejection. In addition to lymphocytotoxic crossmatch, anti-HLA class I and II antibodies are also tested in patients as part of pre-transplant examinations using sensitive techniques on multiplex fluorescence immunoassays. In addition to the existing multiplex immunoassay analyzer of the type Luminex200, a new multiplex immunoassay analyzer Flexmap3D was purchased, which is a newer generation instrument that allows the resolution of a larger number of analytes. With the extension of HLA genotyping to include the HLA-DP locus, a diagnostic that detects antibodies to the HLA-DP locus is now also available. Diagnostics used to identify donor-specific antibodies are assembled from a large number of microspheres with individual HLA antigens. In addition to distinguishing specific antibodies at the level of individual antigens, these allow the detection of reactive patient epitopes and thus a more detailed assessment of the reactivity of recipient antibodies with mismatched donor antigens. Eighteen internships (laboratory technicians, university laboratory staff and physicians) took place in the department during the year. Furthermore, the laboratory

pracovníků a lékařů). Dále je laboratoř zapojena do pregraduální i postgraduální výuky imunohematologických aspektů transfuzního lékařství. Pracovníci oddělení se aktivně účastnili konferencí s edukačními i odbornými přednáškami v ČR i v zahraničí (např. 15th East-West Immunogenetics Conference, 36. EFI konference, ISBT, Banskobystrické hematologické a transfúziologické dni).

V průběhu roku zahájilo oddělení přípravu pro digitalizaci papírové formy laboratorní dokumentace s ohledem na všechny logistické, legislativní a GDPR aspekty.

is involved in undergraduate and postgraduate teaching of immunohematological aspects of transfusion medicine. Employees of the department actively participated in conferences with educational and professional lectures in the Czech Republic and abroad (e.g. 15th East-West Immunogenetics Conference, 36th EFI Conference, ISBT, and the Hematology and Transfusiology Days at Banská Bystrica).

During the year, the department started preparations for the digitization of paper forms of laboratory documentation, taking into account all logistical, legislative and GDPR aspects.



Obr.: Identifikace protilátek anti-HLA I. třídy na Luminexu

Fig. Identification of anti-HLA class I antibodies on Luminex

Oddělení buněčné terapie

Vedoucí: MUDr. Robert Pytlík, Ph.D.

Robert.Pytlík@uhkt.cz, +420 221 977 238

Zástupkyně vedoucího: MUDr. Šárka Rahmatová

Sarka.Rahmatova@uhkt.cz, +420 221 977 238

Oddělení buněčné terapie v číslech

Celkem byly provedeny odběry od **250** dárců: **102** alogenních dárců (92 PBPC + 8 KD a 2 PK) a **148** autologních dárců/pacientů (125 PBPC + 1 KD + 2 PBMC jako výchozí materiál pro LMPT CAR-T Kymriah).

Ze **102** zdravých dárců **pro alogenní transplantace** bylo **72** odebráno pro ÚHKT a **30** pro KDHO FN Motol. Celkem bylo zpracováno **117** alogenních odběrů a z nich bylo připraveno **187** buněčných přípravků PBPC, KD a PK. Pro **88** pacientů bylo vyrobeno **432** buněčných přípravků DLI.

1x proběhla selekce CD34+ buněk na přístroji CliniMACS Plus pro pacienta ÚHKT, 1x deplece TCR alfa/beta T lymfocytů a B lymfocytů z PBPC pro pacienta KDHO FN Motol.

Pro autologní použití bylo přijato ke zpracování **209** odběrů krvetvorných buněk od **148** pacientů: **80** nemocných bylo z VFN v Praze, **31** z FNKV, **14** z FN Motol. Z celkového počtu **468** autologních buněčných přípravků bylo **409** PBPC, **2** KD a **57** PBMC.

Aplikace kryokonzervovaných buněčných přípravků (alogenní i autologní). OBT se podílelo v roce 2023 na **276** aplikacích na ÚHKT i ve všech dalších spolupracujících centrech, celkem bylo aplikováno **380** buněčných přípravků pro **263** pacientů.

Léčivé přípravky moderní terapie

Periferní mononukleární buňky (PBMC) jako surovina pro výrobu komerčních CAR-T lymfocytů (Kymriah, Novartis) byly odebrány **22** pacientům (celkem **24** odběrů, **57** vaků). Propuštěno pro výrobu bylo **50** vaků pro **21** pacientů ÚHKT, VFN a FN Motol. V loňském roce bylo podán léčivý přípravek Kymriah **11** pacientům ÚHKT.

Cell Therapy Department

Head: MUDr. Robert Pytlík, Ph.D.

Robert.Pytlík@uhkt.cz, +420 221 977 238

Deputy Head: MUDr. Šárka Rahmatová

Sarka.Rahmatova@uhkt.cz, +420 221 977 238

Cell Therapy Department in numbers

Blood collections were made from a total of **250** donors – **102** allogeneic donors (92 PBPCs + 8 BM and 2 UB) and **148** autologous donors/patients (125 PBPC + 1 BM + 22 PBMCs as source material for LMPT CAR-T Kymriah).

Out of **102** healthy donors for **allogeneic transplantations**, **72** underwent collections for IHBT and **30** donors for the Clinic of Pediatric Hematology and Oncology (KDHO) of the Motol University Hospital. A total of **117** allogeneic collections were processed and, from them, **187** cell products were prepared of PBPCs, bone marrow and cord blood. **432** cell products of DLI were made for **88** patients.

One selection of CD34+ cells was performed on the CliniMACS Plus device for a patient of IHBT, and one depletion of alpha/beta T lymphocytes and B lymphocytes of PBPCs for a patient of the KDHO of the Motol University Hospital.

For autologous use, the department received **209** collections of hematopoietic cells from **148** patients for processing – **80** patients were from the General University Hospital (VFN) in Prague, **31** from the Královské Vinohrady University Hospital (FNKV), and **14** from the Motol University Hospital. Out of the total of **468** autologous cell products, **409** were PBPCs, **2** BM and **57** PBMCs.

Application of cryopreserved cell products (allogeneic and autologous). In 2023, the OBT participated in **276** applications at IHBT and all the other cooperating centres; a total of **380** cell products were applied for **263** patients.

Advanced therapy medicinal products

Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) as raw material for the production of commercial CAR-T lymphocytes (Kymriah, Novartis) were collected from **22** patients (a total of **24** collections, **57** bags). **50** bags were released for

Oddělení buněčné terapie též přijímá a uskladňuje další přípravky (Yescarta, Tecartus, firma Gilead/Kite) pro ÚHK a VFN. V roce 2023 bylo distribuováno **29** přípravků Yescarta (15x ÚHK, 14x VFN) a **13** přípravků Tecartus (10x ÚHK, 3x VFN).

Oddělení buněčné terapie (OBT) je tkáňové zařízení s povolením SÚKL. Zpracovává buněčné přípravky pro všechny pražské transplantační programy. Spolupracuje s registry dobrovolných nepřibuzných dárců sdružených ve Světové asociaci dárců dřeně.

Okruhy činností

Buněčné přípravky pro transplantaci krevetvorných buněk (KD, PBPC, PBMC, PK)

Dárcovské lymfocyty pro buněčnou imunoterapii (DLI)

Léčivé přípravky moderní terapie (LPMT)

Virus-specifické lymfocyty (VSL)

Mezenchymální stromální buňky (MSC)

Lymfocyty s chimérickým antigenním receptorem (CAR-T lymfocyty)

Nové prostory Oddělení buněčné terapie

V roce 2023 proběhlo ve třech etapách přestěhování OBT z detašovaného pracoviště do nových prostor v budově D ÚHK. Součástí pracoviště jsou čisté prostory a kryosklad, které jsou umístěny ve 2. podzemním podlaží. Proběhl přesun převážné většiny buněčných přípravků z externí kryobanky KRYO, s.r.o. Obě pracoviště prošla úspěšně potřebnými kvalifikacemi a byla schválena jako vyhovující Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

production for **21** patients of IHBT, the General University Hospital (VFN) and the Motol University Hospital. In 2023, a Kymriah medicinal product was administered to **11** patients of IHBT.

The Cell Therapy Department also receives and stores other products (Yescarta, Tecartus, Gilead/Kite) for IHBT and VFN. In 2023, **29** Yescarta products (15x IHBT, 14x VFN) and **13** Tecartus products (10x IHBT, 3x VFN) were distributed.

The Cell Therapy Department (Czech abbr. OBT) is a tissue establishment licensed by SÚKL. It processes cell products for all Prague transplantation programs. It cooperates with the registries of voluntary unrelated donors associated with the World Marrow Donor Association.

Scopes of activities

Cell products for hematopoietic cell transplantation (BM, PBPC, PBMC, CB)

Donor lymphocytes for cellular immunotherapy (DLI)

Advanced therapy medicinal products (Czech abbr. LPMT)

Virus-specific lymphocytes (VSL)

Mesenchymal stromal cells (MSC)

Chimeric antigen receptor lymphocytes (CAR-T lymphocytes)

New premises of the Cell Therapy Department

In 2023, the OBT was relocated in 3 stages from the detached site to the new premises in building D of IHBT. The site includes clean rooms and a cryostore, which are located on the 2nd underground floor. Most of the cell products were transferred from the external cryobank KRYO s.r.o. Both sites successfully passed the necessary qualifications and were approved as compliant by the State Institute for Drug Control.



A photograph of a hospital ward with a red overlay. In the foreground, a nurse wearing a cap and mask is focused on a patient's hand. In the background, another nurse is visible near a patient's bed. The scene is dimly lit, with a clock on the wall and medical equipment visible.

**OŠETŘOVATELSKÁ
PÉČE**

**NURSING
CARE**

Ošetrovatelský personál Klinického
a Transfuziologického úseku
Oddělení fyzioterapie
Oddělení nutriční terapie

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

Náměstkyně: Mgr. Lucie Vylitová, DiS.

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

Zástupkyně náměstkyně: Mgr. Zdeňka Zabloudilová, DiS.

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

Úsek pro ošetrovatelskou péči zahrnuje ošetrovatelský personál Klinického a Transfuziologického úseku, Oddělení fyzioterapie, Oddělení nutriční terapie a vzdělávání ošetrovatelského personálu.

Management Úseku pro ošetrovatelskou péči se spolupodílí na koncepci léčebných programů i strategických cílů v celém ÚHKT. Zaměřuje se na metodické řízení a odborné vedení ošetrovatelské péče. Ošetrovatelský personál významně participuje na procesu systematického a kontinuálního zvyšování kvality poskytované péče jak v rámci akreditace SAK, tak mezinárodních JACIE a JCI. V letošním roce tak opět podstatně přispěl k dalšímu obhájení domácí reakreditace SAK, která proběhla v prosinci 2023.

Ošetrovatelská péče tvoří nedílnou součást zdravotní péče. Při poskytování péče klademe důraz zejména na poskytování bezpečné individuální komplexní péče. Podporujeme vzdělávání a zvyšování kvalifikace ošetrovatelského personálu, zavádíme a zdokonalujeme ošetrovatelské postupy vedoucí ke zkvalitňování ošetrovatelského procesu, spolupracujeme v týmech v různých oblastech ošetrovatelské péče (např. problematika péče o cévní vstupy, péče o rány, aj.).

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

Naším cílem je přispívat k tomu, aby nemocní trávili v ÚHKT jen opravdu nezbytně nutnou dobu a cítili se zde maximálně komfortně. O pacienty a dárce krevních složek pečuje více než 100 všeobecných sester různého stupně vzdělání i specializace, ošetrovatelky, sanitáři a také například zdravotně-sociální pracovnice, nutriční terapeutky či

Head of Division: Mgr. Lucie Vylitová, DiS.

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

Deputy Head: Mgr. Zdeňka Zabloudilová, DiS.

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

The Nursing Care Division includes the nursing staff of the Clinical and Transfusiology Division, Physiotherapy Department, Nutritional Therapy Department and nursing staff education.

The management of the Nursing Care Division contributes to the conception of therapeutic programs and strategic goals of the entire IHBT. The nursing staff members take an important part in the process of systematic and continuous improvement of the quality of care provided both within the framework of SAK accreditation and JACIE and JCI international accreditation. They contributed significantly to the further defence of the JCI's international re-accreditation in December 2023.

Nursing care is an integral part of health care. When providing care, we place particular emphasis on providing safe, individual and comprehensive care. We support education and qualification improvement of nursing staff, introduce and improve nursing procedures leading to the improvement of the nursing process, cooperate in teams in various areas of nursing care (e.g. issues of vascular entry care, wound care, etc.).

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

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

fyzioterapeuti – všichni velmi úzce spolupracují také s rodinami a dalšími blízkými pacientů. Pokračujeme ve spolupráci s dobrovolnickou organizací Amélie, z. s., jejíž podpůrné aktivity pomáhají našim pacientům zpříjemnit pobyt na lůžkovém oddělení.

Oddělení fyzioterapie

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

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

Oddělení nutriční terapie

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

Vzdělávání ošetrovatelského personálu

Profesní rozvoj ošetrovatelského personálu probíhá v návaznosti na potřeby pacientů léčených v ambulantní i lůžkové části ÚHKT. Sestry jsou do specializačního vzdělávání zařazovány průběžně s ohledem na provozní možnosti pracovišť. Podporujeme také účast na krátkodobých vzdělávacích a odborných akcích, účast 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.

cooperate very closely with patients' families and other close persons. We continue to cooperate with the volunteer organization Amélie, z. s., whose supportive activities help to make our patients' stay in the Inpatient Department more pleasant.

Physiotherapy Department

The staff members of this department take part in the preventive and individual curative rehabilitation care of both inpatients and outpatients. Special care is provided to patients with hemocoagulation disorders. Our rehabilitation program comprises basic goals of rehabilitation care: prevention of complications, recovery of damaged tissues, prevention of damage progression and of the development of complications of a progressing disease.

Nutrition Therapy Department

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

Nursing Staff Education

Professional advancement of nursing staff members takes place in connection with the needs of patients treated in the outpatient and inpatient part of IHBT. Nurses are regularly incorporated into specialization courses according to operational possibilities of the centres. We also support the staff members' participation in short term educational and professional activities; we facilitate their involvement depending on organizational and financial possibilities. When integrating individual staff members, we always take into account their participation in educational activities in the previous calendar year.

V průběhu roku pořádáme vlastní odborné semináře a další vzdělávací akce pro sestry, například Certifikovaný kurz: Ošetrovatelská péče o pacienta v hematologii – v roce 2023 kurz absolvovalo dalších 10 všeobecných sester ÚHKT. V rámci celoživotního vzdělávání se v roce 2023 zúčastnilo 120 zaměstnanců ošetrovatelských profesí odborných akcí pořádaných v ČR a 2 sestry z odd. JIHeP a TJ se zúčastnily zahraničního kongresu intenzivní péče v italském Miláně.

Během roku 2023 jsme organizovali den otevřených dveří a několik exkurzí pro studenty zdravotnických škol, a také se nám podařilo navázat úzkou spoluprací se zdravotnickými školami s cílem dlouhodobé stabilizace personálu v našem zdravotnickém zařízení.

In the course of a year, we organize our own professional seminars and other educational activities for nurses, such as the Certified Course: Nursing Care for Patients in Hematology – 10 general nurses of IHBT attended the course in 2023. In the same year, 120 employees in nursing professions took part in professional events organized in the Czech Republic as part of lifelong learning, and 2 nurses from the Hematological ICU and Transplant Unit attended a congress on intensive care held in Milan, Italy.

During 2023, we organized an open day and several excursions for medical school students, and we also managed to establish close cooperation with medical schools with the aim of long-term stabilization of staff in our healthcare establishment.





**VĚDA A
VÝZKUM**

**SCIENCE
AND RESEARCH**

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

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

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

Úsek pro vědu, výzkum a vývoj zahrnuje osm laboratoří, kde se provádějí specializovaná diagnostická vyšetření stejně jako translační a základní výzkum. Multidisciplinární charakter výzkumu využívá poznatků a technologií v oblastech molekulární genetiky/genomiky, proteomiky/interaktomiky, metabolomiky, biochemie, imunogenetiky, imunologie a cytogenetiky. Translační výzkum je zaměřen především na zlepšení péče o pacienty s hematologickými chorobami. Důležitým úkolem je také vzdělávání studentů, jak pregraduálních, tak postgraduálních.

Oddělení molekulární genetiky

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

Oddělení molekulární genetiky poskytuje akreditovaná molekulárně genetická vyšetření onkogenu BCR::ABL1 a s tím související pravidelné molekulární monitorování měřitelné reziduální nemoci (MRN) u pacientů s onemocněním chronické myeloidní leukémie (CML) a Ph+ akutní lymfoblastické leukémie (ALL), a rovněž detekce mutací v kinázové doméně BCR::ABL1 akreditovanou metodou sekvenování nové generace a nebo digitální PCR. Dalšími poskytovanými vyšetřeními jsou analýza panelu fúzních genů, které se vyskytují u pacientů s ALL a AML a farmakogenotypování jednobodového polymorfismu souvisejícího s odpovědí na léčbu imatinibem. V rámci ALL jsme rozšířili diagnostické vyšetření o analýzu IKAROS plus genotypu s využitím metody MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification), analýzu transkriptomu pomocí RNAseq a testování citlivosti primárních buněk léčivům *in vitro*.

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

The Science, Research and Development Division comprises eight laboratories where specialized diagnostic tests as well as translational and basic research are performed. The multidisciplinary nature of the research uses knowledge and technologies in the fields of molecular genetics/genomics, proteomics/interactomics, metabolomics, biochemistry, immunogenetics, immunology and cytogenetics. Translational research is primarily focused on improving the care of patients with hematological diseases. Education of students, both undergraduate and postgraduate, is also an important task.

Department of Molecular Genetics

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

The Department of Molecular Genetics provides accredited molecular genetic testing of the BCR::ABL1 oncogene and associated regular molecular monitoring of measurable residual disease (MRD) in patients with chronic myeloid leukemia (CML) and Ph+ acute lymphoblastic leukemia (ALL), as well as detection of mutations in the BCR::ABL1 kinase domain by accredited next-generation sequencing or digital PCR. Other tests provided include analysis of a panel of fusion genes found in patients with ALL and AML and pharmacogenotyping of a single-point polymorphism associated with response to imatinib treatment. As part of ALL, we have expanded our diagnostic testing to include IKAROS plus genotype analysis using MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification), transcriptome analysis using RNAseq and *in vitro* drug sensitivity testing of primary cells.

Oddělení působí jako referenční laboratoř pro monitorování pacientů s CML zařazených do národní akademické klinické studie HALF („Účinnost a bezpečnost vysazení inhibitorů tyrozinkináz po dvoustupňové redukci jejich dávky u pacientů s chronickou myeloidní leukémií (Prospektivní akademická multicentrická studie fáze II“).

Hlavními výstupy výzkumných projektů, které oddělení aktuálně řeší, je publikace Machova Polakova K., et al. „*The SNP rs460089 in the gene promoter of the drug transporter OCTN1 has prognostic value for treatment-free remission in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib*“ *Leukemia*. 2023 Dec 21. doi: 10.1038/s41375-023-02109-2. Práce navazuje na naši předchozí práci Jaruskova et al. (JECRC 2017), která zjistila vliv farmakogenotypů v regulačním jednobodovém polymorfismu SNP rs460089 na odpověď na léčbu imatinibem. Tato práce ukazuje, že SNP rs460089 má významný vliv na udržení hluboké molekulární odpovědi po vysazení léčby. Přednáška Burda et al. (3rd Prague Symposium on Cancer Metabolism. *Imatinib therapy of chronic myeloid leukemia significantly reduced carnitine intake resulting in adverse event - impaired muscle cell metabolism*) představila práci zaměřenou na preklinické studium molekulárních změn svalových buněk v důsledku intracelulárního příjmu imatinibu prostřednictvím specifického transportéru pro karnitin OCTN2 (kódovaného genem SLC22A5).

Ve formě přednášky „*Combinatory therapy of asciminib and ponatinib was effective in the treatment of blast phase CML CDX model*“ na kongresu European Hematology Association 2023 (Frankfurt nad Mohanem, 8. – 11. 6. 2023) jsme na modelu blastického zvratu CML ukázali účinnou kombinovanou léčbu asciminibem a ponatinibem *in vitro* a *in vivo* v potlačení růstu leukemických buněk a tumoru. Formou posteru jsme prezentovali práci „*Expression and interactions of antiapoptotic proteins were associated with sensitivity of TKI resistant CML clones to BH3-mimetics*“ na konferenci 25th Annual John Goldman Conference on Chronic Myeloid Leukemia: Biology and Therapy (Mandelieu-La Napoule, Francie, 6. – 8. 10. 2023). Práce ukázala výsledky analýz profilů proteinové exprese (western-blot) a vzájemných proteinových interakcí (CoIP) u odvozených imatinib-rezistentních a imatinib/ponatinib-rezistentních klonů CML a identifikovala profily a vztahy spojené se senzitivitou či rezistencí k BH3-mimetikům.

The department acts as a reference laboratory for monitoring CML patients enrolled in the national academic clinical trial HALF (“*Efficacy and safety of discontinuation of tyrosine kinase inhibitors after two-step dose reduction in patients with chronic myeloid leukemia – Prospective Academic Multicenter Phase II Study*”).

Among the main outputs of the projects that the department currently deals with is the publication by Machova Polakova K, et al. „*The SNP rs460089 in the gene promoter of the drug transporter OCTN1 has prognostic value for treatment-free remission in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib*“, *Leukemia*. 2023 Dec 21. doi: 10.1038/s41375-023-02109-2. This work builds on our previous work by Jaruskova et al. (JECRC 2017), which found the effect of pharmacogenotypes in the regulatory single-point polymorphism SNP rs460089 on response to imatinib treatment. The work shows that SNP rs460089 has a significant effect on the preservation of a profound molecular response after treatment discontinuation. The lecture delivered by Burda et al. (3rd Prague Symposium on Cancer Metabolism. *Imatinib therapy of chronic myeloid leukemia significantly reduced carnitine intake resulting in adverse event-impaired muscle cell metabolism*) presented a work focused on the preclinical study of molecular changes in muscle cells due to intracellular uptake of imatinib via a specific transporter for carnitine OCTN2 (encoded by SLC22A5 gene).

At the congress of the European Hematology Association 2023 (Frankfurt/Main, 8–11 June 2023) we delivered a lecture entitled “*Combinatory therapy of asciminib and ponatinib was effective in the treatment of blast phase CML CDX model*”, in which we showed a model of CML blast reversal for demonstrating an effective combination therapy with asciminib and ponatinib *in vitro* and *in vivo* in suppressing the growth of leukemia cells and tumor. In the form of a poster, we presented the paper entitled “*Expression and interactions of anti-apoptotic proteins were associated with sensitivity of TKI resistant CML clones to BH3-mimetics*” at the 25th Annual John Goldman Conference on Chronic Myeloid Leukemia: Biology and Therapy (Mandelieu-La

Poster prezentovaný na kongresu Americké hematologické společnosti 65th ASH Annual Meeting and Exposition v San Diegu Krizkova J. et al. „*Somatic mutations in cancer-related genes were observed more frequently in AYA CML patients compared to elderly at diagnosis, whereas the frequency was markedly higher in elderly patients during TKI treatment*“ představil zjištění, že vyšší frekvence výskytu patogenních anebo pravděpodobně patogenních mutací v době diagnózy bývá u adolescentů a mladých pacientů s CML i Ph+ ALL v porovnání s dětmi a staršími pacienty. Dle očekávání se však spektrum mutovaných genů odlišuje mezi CP-CML a Ph+ ALL. Nejvíce mutovaným genem napříč věkovými kategoriemi u CML je ASXL1, což se jeví jako událost specifická pro CML. Zjistili jsme, že mutace v ASXL1 genu u AYA CML pacientů v době diagnózy souvisí s nižší pravděpodobností přežití bez progresu.

Oddělení HLA

Vedoucí oddělení: Ing. Milena Vraná
Milena.Vrana@uhkt.cz, +420 221 977 430
Zástupce vedoucí: Mgr. Radek Plachý
Radek.Plachy@uhkt.cz, +420 221 977 430

Oddělení HLA je ve struktuře Ústavu hematologie a krevní transfuze (ÚHKT) samostatným oddělením v rámci Úseku pro vědu, výzkum a vývoj a je součástí Komplementu laboratoří ÚHKT a Národní referenční laboratoře pro DNA diagnostiku (NRL).

Hlavním zaměřením oddělení HLA jsou rutinní vyšetření pacientů spojená s vyhledáváním vhodných dárců pro transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT). Jsme také referenčním pracovištěm pro vyšetření v oblasti

Napoule, France, 6–8 October 2023). The paper showed the results of western-blot analyses of protein expression profiles and protein interactions (CoIP) in derived imatinib-resistant and imatinib/ponatinib-resistant CML clones and identified profiles and relationships associated with sensitivity or resistance to BH3-mimetics.

A poster presented at the 65th ASH Annual Meeting and Exposition held in San Diego by Krizkova J et al. “*Somatic mutations in cancer-related genes were observed more frequently in AYA CML patients compared to elderly at diagnosis, whereas the frequency was markedly higher in elderly patients during TKI treatment*” outlined the finding that a higher frequency of pathogenic or likely pathogenic mutations at the time of diagnosis was observed in adolescents and young patients with both CML and Ph+ ALL compared to children and older patients. As expected, however, the spectrum of mutated genes differs between CP-CML and Ph+ ALL. The most mutated gene across age categories in CML is ASXL1, which appears to be a CML-specific event. We observed that mutations in the ASXL1 gene in AYA CML patients at the time of diagnosis were associated with a worse likelihood of progression-free survival.

Department of HLA

Head: Ing. Milena Vraná
Milena.Vrana@uhkt.cz, +420 221 977 430
Deputy Head: Mgr. Radek Plachý
Radek.Plachy@uhkt.cz, +420 221 977 430

The Department of HLA is an autonomous department in the structure of the Institute of Hematology and Blood Transfusion (IHBT) within the Department of Science, Research and Development and is part of the IHBT Lab Complex and the National Reference Laboratory for DNA Diagnostics (NRL).

The main focus of the Department of HLA is the examination of patients associated with the search for suitable donors for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). We

vazby HLA s chorobami. Ve spolupráci se Sekcí imunogenetiky České společnosti alergologie a klinické imunologie proběhl v únoru 2023 další z pravidelných edukačních workshopů s touto tematikou.

Pracovníci oddělení se podílí i na výukových aktivitách specializovaného postgraduálního vzdělávání lékařů a odborných laboratorních pracovníků v rámci jejich předatestační přípravy.

V roce 2023 Oddělení HLA opět obhájilo akreditaci dle platných českých norem (ČSN EN ISO 15189, ČSN EN ISO 17025) a splnilo také požadavky dle Standards for Histocompatibility Testing of European Federation for Immunogenetics pro oblast Haematopoietic Stem Cell Transplantation.

Celkově bylo v roce 2023 vyšetřeno na HLA **1 194** vzorků (z toho **284** vzorků pacientů před transplantací krvetvorných buněk, **276** vzorků příbuzných dárců, **303** vzorků nepříbuzných dárců ze zahraničních a českých registrů, **301** vzorků pacientů pro další indikace a **30** vzorků externí kontroly kvality).

Testování HLA systému u pacientů a vybraných dárců je i nadále prováděno vysoce přesnými metodami masivně paralelního sekvenování. V roce 2023 jsme začali s testováním revoluční metody nanoporového sekvenování třetí generace na přístroji MinION. Zásadní výhodou této metody je její rychlost, která po zavedení rutinního provozu výrazně zkrátí nutnou dobu pro vyhledání vhodných dárců hematopoetických kmenových buněk.

V oblasti posttransplantačního sledování pacientů jsme v průběhu roku do rutinního provozu pro klinické účely zavedli testy pro jednoznačné rozlišení typu relapsu pomocí masivně paralelního sekvenování. Bylo vyvinuto odpovídající softwarové rozhraní pro vyhodnocování dat získaných komerčními kity. Námí navržený algoritmus dokáže u posttransplantačních vzorků identifikovat v jednotlivých lokusech kvantitativní zastoupení trojic HLA alel. Tím lze u pacientů relabujících po transplantaci hematopoetických buněk od haploidentických dárců jednoznačně rozlišit relaps

are also a reference site for HLA-disease linkage testing. In cooperation with the Section of Immunogenetics of the Czech Society for Allergology and Clinical Immunology, another regular educational workshop on this topic was held in February 2023.

Staff members of the department take part in teaching activities of specialized postgraduate education of physicians and professional laboratory staff in the framework of their pre-certification training.

In 2023, the Department of HLA again defended its accreditation according to the valid Czech standards (CSN EN ISO 15189, CSN EN ISO 17025) and also complied with the requirements of the Standards for Histocompatibility Testing of European Federation for Immunogenetics for the area of Hematopoietic Stem Cell Transplantation.

A total of **1,194** samples were tested for HLA in 2023 (of which **284** samples of patients before hematopoietic cell transplantation, **276** samples of related donors, **303** samples of unrelated donors from foreign and Czech registries, **301** samples of patients for other indications and **30** samples of external quality control).

The testing of the HLA system in patients and selected donors continues to be performed using highly accurate massively parallel sequencing methods. In 2023, we began testing a revolutionary third-generation nanopore sequencing method with a MinION device. A major advantage of this method is its speed, which will significantly reduce the time required to find suitable hematopoietic stem cell donors once it is routinely deployed.

In the area of post-transplant patient monitoring, in the course of the year we introduced tests for unambiguous differentiation of relapse type using massively parallel sequencing into routine clinical use. An appropriate software interface was developed for the evaluation of the data acquired by commercial kits. Our proposed algorithm is able to identify the quantitative representation of HLA allele triplets at individual loci in post-transplant samples. Thus, patients relapsing after hematopoietic cell transplantation

klasický od HLA-loss relapsu. Zavedení tohoto vyšetření napomáhá k následné optimalizaci jejich léčby.

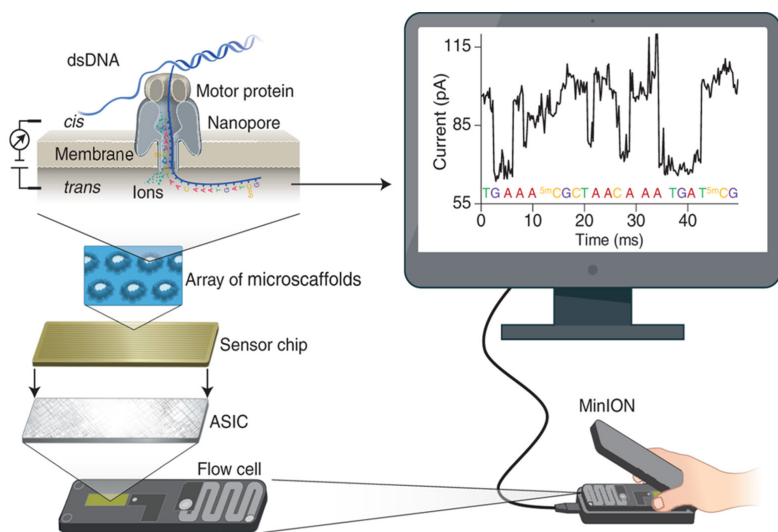
V roce 2023 v rámci NRL byla organizována také pravidelná externí kontrola kvality Vazba HLA s chorobami. Tato kontrola je zařazena v seznamu poskytovatelů External Proficiency Testing (EPT) u European Federation for Immunogenetics a u Českého institutu pro akreditaci. Kontroly se ve dvou kolech účastní pravidelně většina českých laboratoří, které nabízejí vyšetření HLA pro vazbu s chorobami. V roce 2023 to bylo celkem 34 laboratoří, především z Česka, ale i pěti dalších evropských zemí. Pořádaná kontrola kvality a pravidelné edukační workshopy, které organizujeme, významně přispívají ke standardizaci postupů a interpretací výsledků v této oblasti jak v rámci České republiky, tak i v rámci Evropy. Výsledky jsou pravidelně referovány na mezinárodních konferencích.

V roce 2023 jsme se aktivně účastnili dvou zásadních mezinárodních konferencí pro oblast HLA: 15th East-West Immunogenetics Conference a 36th European Immunogenetics and Histocompatibility Conference, kde jsme prezentovali výsledky naší práce.

from haploidentical donors can be clearly distinguished from HLA-loss relapse. The introduction of this test helps to optimize their subsequent treatment.

The regular external quality control of HLA-disease linkage was also organized within the NRL in 2023. This test is included in the list of External Proficiency Testing (EPT) providers of the European Federation for Immunogenetics and the Czech Accreditation Institute. Most of the Czech laboratories that offer HLA testing for disease linkage regularly participate in two rounds of the control. In 2023, a total of 34 laboratories, mainly from the Czech Republic, but also from five other European countries took part in the control. The quality control and regular educational workshops that we organize contribute significantly to the standardization of procedures and interpretation of results in this area both within the Czech Republic and Europe. The results are regularly presented at international conferences.

In 2023, we took an active part in two major international HLA conferences: the 15th East-West Immunogenetics Conference and the 36th European Immunogenetics and Histocompatibility Conference where we presented the results of our work.



Obr.: Schéma nanoporového sekvenování

Fig. Schematic of nanopore sequencing

Oddělení cytogenetiky

Vedoucí: Mgr. Šárka Ransdorfová, Ph.D.

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

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

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

Oddělení cytogenetiky provádí cytogenetickou a molekulárně cytogenomickou diagnostiku získaných chromozomových aberací v nádorových buňkách u dospělých nemocných s různými typy hematologických malignit. Na pracovišti jsou zavedeny a pro diagnostické i výzkumné účely rutinně využívány všechny dostupné klasické a molekulárně cytogenomické metody (I-FISH, clg FISH, WCP-FISH, mFISH, mBAND). Nedílnou součástí je i výzkumná činnost.

V rámci **projektu nestability genomu** jsme se věnovali výskytu vrozených chromozomových změn u pacientů s hematologickým onemocněním. V naší retrospektivní studii jsme u **89 nositelů konstitučních chromozomových aberací** zjišťovali typ hematologického onemocnění, klinickou anamnézu a získané chromozomové abnormality. Kombinace vrozených a získaných chromozomových aberací byla nalezena v karyotypu kostní dřeně u patnácti pacientů (17 %), u pěti pacientů s unikátní reciprokou translokací byla diagnostikována AML s rekurentními genetickými abnormalitami, ve třech případech se jednalo o t(8;21)(q22;q22.1);RUNX1::RUNX1T1 fúzní gen. Srovnání našich a publikovaných dat ukazuje, že spojení hematologické malignity s vrozenou chromozomovou aberací se zdá být náhodné, s výjimkou akutní leukemie a trisomie 21 a Robertsonské translokace der(15;21)(q10;q10).

Výsledky jsme prezentovali na 14. evropské cytogenomické konferenci ECC (*14th European Cytogenomics Conference – ECA 2023, Montpellier, France*), a jsou uvedeny v knize abstraktů E.C.A No. 52 July 2023, s. 71–72.

V tomto roce jsme se podíleli jako spoluautoři na charakterizaci a karyotypizaci **nové buněčné linie** undifferentiated pleomorphic sarcoma (UPS), jejíž vlastnosti mohou nabídnout jedinečný zdroj v preklinickém výzkumu

Department of Cytogenetics

Head: Mgr. Šárka Ransdorfová, Ph.D.

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

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

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

The Department of Cytogenetics performs cytogenetic and molecular cytogenomic diagnostics of acquired chromosomal aberrations in tumor cells in adult patients with various types of hematological malignancies. All available classical and molecular cytogenomic methods (I-FISH, clg FISH, WCP-FISH, mFISH, mBAND) are routinely used at the department for diagnostic and research purposes. Research activities are an integral part of its work.

Within **the genome instability project**, we investigated the occurrence of congenital chromosomal changes in patients with hematological diseases. In our retrospective study, we investigated the type of hematological disease, clinical history and acquired chromosomal abnormalities in **89 carriers of constitutional chromosomal aberrations**. A combination of congenital and acquired chromosomal aberrations was found in the bone marrow karyotype of 15 patients (17 %), five patients with a unique reciprocal translocation were diagnosed with AML with recurrent genetic abnormalities, in three cases it was t(8;21)(q22;q22.1);RUNX1::RUNX1T1 fusion gene. A comparison of our and published data shows that the association of hematological malignancy with congenital chromosomal aberration appears to be coincidental, except for acute leukemia and trisomy 21 and Robertsonian translocation der(15;21)(q10;q10).

We presented our results at the *14th European Cytogenomics Conference (ECA 2023, Montpellier, France)*, and are listed in the book of abstracts ECA No. 52 July 2023, p. 71-72.

In 2023, we participated as co-authors in the characterization and karyotyping of a **new cell line** of undifferentiated pleomorphic sarcoma (UPS), whose properties may offer a unique resource in preclinical research developing novel immunotherapeutic interventions. The results were summarized in the following paper: P.Taborska, D.Smrz et al.:

vyvíjejícím nové imunoterapeutické intervence. Výsledky byly shrnuty v práci P. Taborska, D. Smrz et al.: Novel PD-L1-and collagen-expressing patient-derived cell line of undifferentiated pleomorphic sarcoma (**JBT19**) as a model for cancer immunotherapy. *Scientific Reports*, (2023) 13:19079.

Pokračovali jsme také ve **studiu přestaveb a kryptických aberací chromozomu 7** u dospělých pacientů s AML/MDS. Soubor jsme rozšířili o 12 nově diagnostikovaných pacientů, nyní je v souboru celkem **127 nemocných**. Nejčastější změny byly identifikovány v oblastech 7q11, 7q22 a 7q33-7q36. Deleci **EZH2 genu** v oblasti 7q36.1 jsme detekovali u 53 pacientů (53/127, 42 %), deleci **genu IKZF1** v oblasti 7p12.2 jsme detekovali u 21 pacientů (17 %). U 20 pacientů jsme zjistili strukturní aberace krátkých i dlouhých ramene 7p/7q. Ztráty genetického materiálu na chromozomu 7 spolu s dalšími změnami jsou spojeny se špatnou prognózou a rychlou progresí onemocnění. Včasná detekce změn je proto důležitá pro správné vyhodnocení prognostického rizika nemocných a výběr odpovídající léčby.

Průběžné výsledky jsme prezentovali na 14. evropské cytogenomické konferenci ECC (*14th European Cytogenomics Conference – ECA 2023, Montpellier, France*), a jsou uvedeny v knize abstraktů E.C.A. No. 52 July 2023, s. 71.

V uplynulém roce jsme se také zaměřili na **hodnocení cytogenetické odpovědi** u pacientů s chronickou myeloidní leukémií (CML) s variantní translokací. V období 2013–2023 jsme vyšetřili **302** nemocných s CML a u **21** (7 %) jsme prokázali **variantní Ph translokaci**. Cytogenetickou odpověď na léčbu jsme vyhodnotili u 16/21 pacientů (obr.). Devět nemocných dosáhlo kompletní a šest nemocných parciální cytogenetické remise. U jednoho nemocného jsme zaznamenali nulovou cytogenetickou odpověď na léčbu. Naše studie naznačuje, že klinická odpověď u variantní CML v chronické fázi odpovídá klinické odpovědi u klasické CML. Selhání léčebné odpovědi souvisí spíše s mutacemi v tyrozinkinázové doméně BCR::ABL1 nebo s dalšími chromosomovými aberacemi než s variantní Ph translokací.

Výsledky jsme prezentovali na 56. výroční cytogenomické konferenci v Ostravě, 7.–8.9.2023 a jsou uvedeny ve Sborníku abstrakt 56. výroční cytogenomické konference.

Novel PD-L1-and collagen-expressing patient-derived cell line of undifferentiated pleomorphic sarcoma (**JBT19**) as a model for cancer immunotherapy. *Scientific Reports*, (2023) 13:19079.

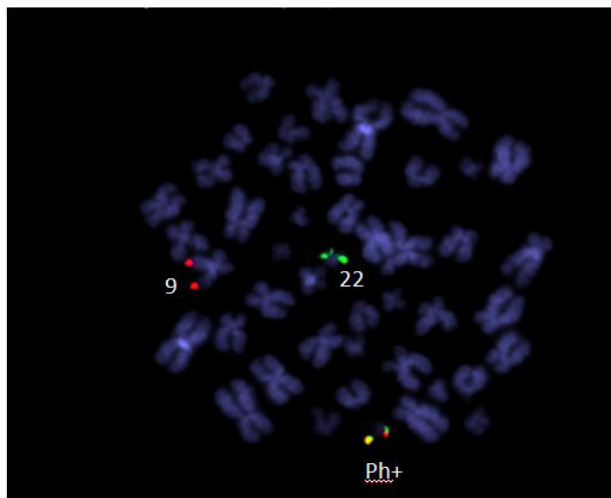
We also continued to **study chromosome 7 rearrangements and cryptic aberrations** in adult AML/MDS patients. We have expanded the cohort by 12 newly diagnosed patients, now there are a total of **127 patients** in the cohort. The most frequent changes were identified in areas 7q11, 7q22 and 7q33–7q36. We detected **EZH2 gene** deletion in the 7q36.1 region in 53 patients (53/127, 42 %), and **IKZF1 gene** deletion in the 7p12.2 region in 21 patients (17 %). In 20 patients we found structural aberrations of short and long 7p/7q arms. The loss of genetic material on chromosome 7, along with other changes, is associated with a poor prognosis and rapid disease progression. Early detection of changes is therefore important for a correct assessment of the prognostic risk of patients and selection of appropriate treatment.

We presented interim results at the *14th European Cytogenomics Conference (ECA 2023, Montpellier, France)*, and are listed in the book of abstracts ECA No. 52 July 2023, p. 71.

In 2023, we also focused on the **evaluation of cytogenetic response** in patients with chronic myeloid leukemia (CML) with variant translocation. Between 2013 and 2023, we examined **302** patients with CML and found **variant Ph translocation** in 21 of them (7 %). We observed the cytogenetic response to treatment in 16/21 patients (Fig.). Nine patients achieved a complete and six patients a partial cytogenetic remission. One patient had a null cytogenetic response to treatment. Our study suggests that the clinical response in variant CML in the chronic phase corresponds to the clinical response in typical CML. Failure to respond to therapy is more likely to be related to mutations in the BCR::ABL1 tyrosine kinase domain or other chromosomal aberrations than to a variant Ph translocation.

We presented the results at the 56th. Annual Cytogenomics Conference held in Ostrava on 7–8 September 2023, and they are included in the Proceedings of Abstracts of that conference.

FISH XL BCR/ABL plus DF (MetaSystems)



Female, 50 years, dg. CP-CML

fusion gene BCR::ABL1 (Ph+) yellow signal with loss of 5' ABL1 red and 3' BCR green signals in der(9)

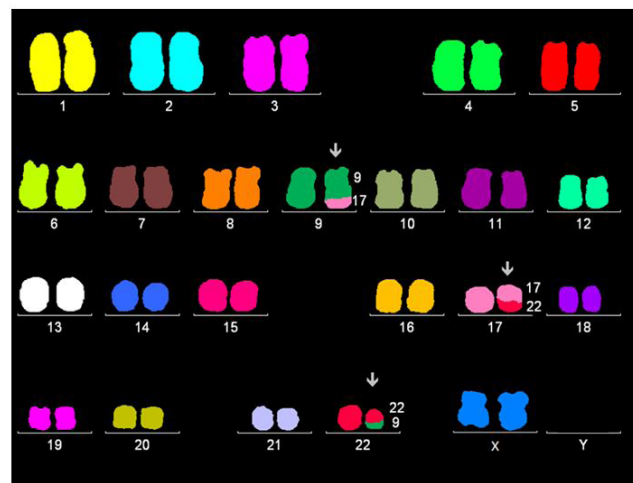
Oddělení biochemie

Vedoucí oddělení: Ing. Jiří Suttnar, CSc.
Jiri.Suttnar@uhkt.cz, +420 221 977 344

Zástupkyně vedoucího: Ing. Alžběta Hlaváčková, Ph.D.
Alzbeta.Hlavackova@uhkt.cz, +420 221 977 344

Oddělení biochemie se zabývá změnami ve složení a funkci nízkomolekulárních i vysokomolekulárních látek obsažených v krvi, ke kterým dochází u onkohematologických onemocnění, u poruch hemostázy a trombózy včetně kardiovaskulárních onemocnění. Sledujeme vznik fibrinové sítě, její strukturu i následnou fibrinolýzu. Zjišťujeme získané i dědičné mutace fibrinogenu (Fbg) a hledáme vztah

mFISH 24Xyte (MetaSystems)



Karyotype: 46,XX,t(9;22;17)(q34;q11.2;q21)[22]

Department of Biochemistry

Head: Ing. Jiří Suttnar, CSc.

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

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

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

The Department of Biochemistry deals with changes in the composition and function of low- and high-molecular-weight substances in the blood, which occur in oncohematological diseases, hemostasis disorders and thrombosis, including cardiovascular diseases. We study the formation of the fibrin network, its structure and subsequent fibrinolysis. We identify acquired and inherited mutations in fibrinogen and

mezi změněnou strukturou a jeho vlastnostmi. Ke studiu onemocnění využíváme moderní metody: metabolomiku, proteomiku, 3D zobrazení, sledování interakcí v reálném čase a teoretické metody strukturní biologie, jako je molekulární modelování a molekulární dynamika. V rámci terapeutického monitorování léčiv (TDM) zjišťujeme koncentrace antimykotik (vorikonazol, posakonazol, isavuconazol) a imunosupresiv (cyklosporin A a takrolimus) IVDR metodami pomocí LC-MS/MS.

V rámci projektu GAČR 22-27329S „Multifunkční nanostruktury pro biosenzorickou detekci biomolekul se vztahem k onkohematologickým onemocněním“ jsme v depletované plazmě pacientů s myelodysplastickým syndromem (MDS) nebo akutní myeloidní leukémií (AML) identifikovali cca 700 proteinů a zjistili jsme významné rozdíly v intenzitách LC-MS/MS u 84 proteinů mezi testovanými skupinami (Chrastinová et al., *EHA—SWG Scientific Meeting on MDS/MPN/AML: Budapest, 2023*). Tyto odlišně exprimované proteiny zahrnovaly proteiny související s MDS: proteiny proteostázy, adhezni proteiny, proteiny glykolýzy, proteiny imunitní odpovědi a proteiny cytoskeletu. Proteiny vybrané pro funkcionalizaci proteinových čipů byly analyzovány ve vzorcích plazmy MDS/AML pomocí ELISA kitů. Koncentrace zánětlivého proteinu S100A8 indukujícího apoptózu byla nalezena významně zvýšená ve vzorcích plazmy low-risk MDS pacientů. Další zánětlivý protein LRG byl mírně zvýšen u všech testovaných skupin pacientů ve srovnání se zdravými kontrolami. Publikovali jsme studii o vztahu aberantní glykosylace plazmatických glykoproteinů k progresi MDS pomocí plasmonického biosensoru (SPR) s navázanými lektiny (Chrastinová et al., *Sci Rep. 2023*).

V rámci Skupiny pro poruchy hemostázy byly vypracovány dva modely membrány (symetrická a asymetrická) endotelialní buňky. Byly porovnávány polymerační a fibrinolytické křivky kontrolního vzorku zdravého dárce a komerčního standardu plazem deficientních na koagulační faktory FVIII, FIX a FXI. U pacientů s dysfibrinogenémií (mutací Aα Gly13Glu) byl

look for a relationship between the altered structure and its properties. We use modern methods to study the disease: metabolomics, proteomics, 3D imaging, real-time interaction monitoring and theoretical structural biology methods such as molecular modelling and molecular dynamics. As part of therapeutic drug monitoring (TDM), we detect concentrations of antimycotics (voriconazole, posaconazole, isavuconazole) and immunosuppressants (cyclosporine A and tacrolimus) by IVDR methods using LC-MS/MS.

In the framework of the project of GACR 22-27329S “Multifunctional nanostructures for plasmonic sensing of biomolecules related to onco-hematological diseases” we identified approximately 700 proteins in the depleted plasma of patients with myelodysplastic syndrome (MDS) or acute myeloid leukemia (AML) and found significant differences in LC-MS/MS intensities for 84 proteins between the tested groups (Chrastinová et al., *EHA—SWG Scientific Meeting on MDS/MPN/AML: Budapest, 2023*). These differentially expressed proteins included MDS-related proteins: proteostasis proteins, adhesion proteins, glycolysis proteins, immune response proteins and cytoskeleton proteins. Proteins selected for protein chip functionalization were analyzed in MDS/AML plasma samples using ELISA kits. The concentration of the apoptosis-inducing inflammatory protein S100A8 was found significantly elevated in plasma samples of low-risk MDS patients. Another inflammatory protein, LRG, was slightly elevated in all patient groups tested compared to healthy controls. We published a paper on the relationship of aberrant plasma glycosylation of glycoproteins to MDS progression using a plasmonic lectin coupled biosensor (SPR) (Chrastinová et al., *Sci Rep. 2023*).

Two models of the endothelial cell membrane (symmetric and asymmetric) were developed within the Hemostasis Disorders Group. The polymerization and fibrinolytic curves of a healthy donor control and a commercial standard of plasmas deficient in the coagulation factors FVIII, FIX and FXI were compared. In patients with dysfibrinogenemia

pomocí mikrorheometru Pavone stanoven modul elasticity E' a viskozity E'' fibrinové sítě (obrázek). Ve spolupráci s oddělením proteomiky byly připraveny endoteliální buňky, které byly v perfuzním systému IBIDI vystaveny kultivačnímu médiu nebo krevní plazmě zdravých dárců. Po perfuzi byly v plazmě nalezeny zvýšené koncentrace laktátu a metabolitů citrátového cyklu (2-ketoglutarátu, citrátu, malátu, sukcinátu).

U pacientů s AML jsme našli během léčby signifikantní rozdíly koncentrací u většiny metabolitů citrátového cyklu (TCA) a u poloviny proteinogenních aminokyselin. Pacienti s mutací isocitrát dehydrogenasy 2 (IDH2) se lišili ve čtyřech TCA metabolitech a třech aminokyselinách (glycin, glutamin, asparagin). Přeměna glutamin-glutamát může být slabým místem nádorové buňky (Hlaváčková et al., *EHA—SWG Scientific Meeting on MDS/MPN/AML: Budapest, 2023*).

U pacientů s karotidovými pláty jsme navrhli oxidační stress (koncentraci malondialdehydu) jako biomarker jejich nestability (Svoboda, et al., *Antioxidants (Basel) 2023*). Pomocí SPR biosensory se třemi různými chaperony HSPA (HSPA1, HSPA5, HSPA9) jsme rozlišili pacienty s disekcí karotidy a zdravé kontroly. Pomocí LC-MS/MS jsme identifikovali zachycené proteiny (Malý, P., et al., *World Stroke Congress, Toronto, 2023*).

Naši metodu stanovení uvolňovaného serotoninu při diagnostice heparinem indukované trombocytopenie (HIT) jsme použili k testování funkčního testu využívajícího průtokovou cytometrii k diagnostice HIT (Skornova et al., *Diagnostics, 2023*).

(α Gly13Glu mutation), the elasticity modulus E' and viscosity modulus E'' of the fibrin network were determined using a Pavone microrheometer (Figure). In collaboration with the Department of Proteomics, endothelial cells were prepared and exposed to culture medium or blood plasma from healthy donors in the IBIDI perfusion system. After perfusion, increased concentrations of lactate and citrate cycle metabolites (2-ketoglutarate, citrate, malate, succinate) were found in plasma.

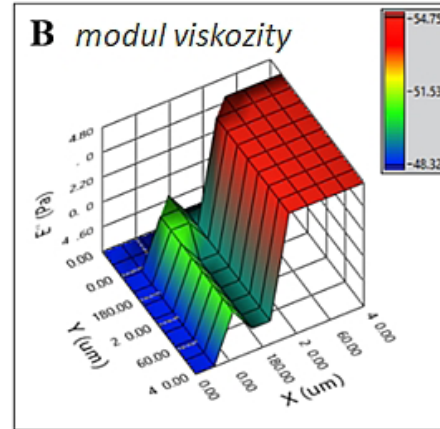
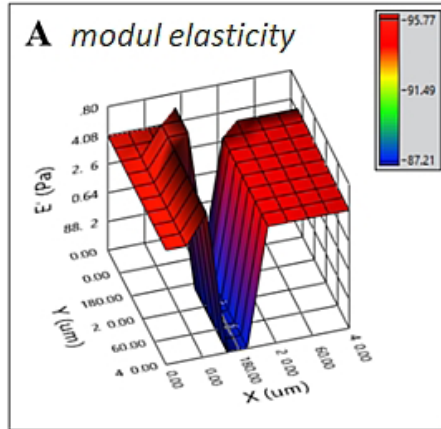
In AML patients, we found significant differences in concentrations of most citrate cycle metabolites (TCAs) and half of the proteinogenic amino acids during treatment. Patients with the isocitrate dehydrogenase 2 (IDH2) mutation differed in four TCA metabolites and three amino acids (glycine, glutamine, and asparagine). Glutamine-glutamate conversion may be a tumour cell weak spot (Hlaváčková et al., *EHA—SWG Scientific Meeting on MDS/MPN/AML: Budapest, 2023*).

In patients with carotid plaques, we proposed oxidative stress (malondialdehyde concentration) as a biomarker of their instability (Svoboda, et al., *Antioxidants (Basel) 2023*). Using the SPR biosensor with three different HSPA chaperones (HSPA1, HSPA5, and HSPA9), we distinguished between patients with carotid dissection and healthy controls. Using LC-MS/MS, we identified the captured proteins (Malý P., et al., *World Stroke Congress, Toronto, 2023*).

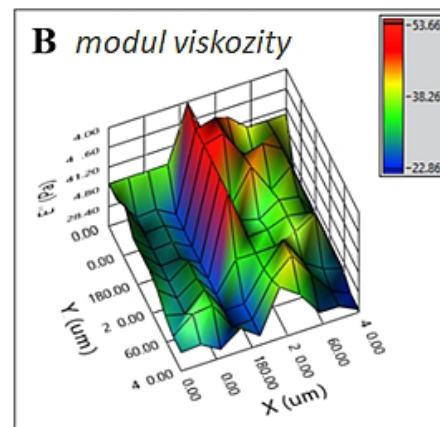
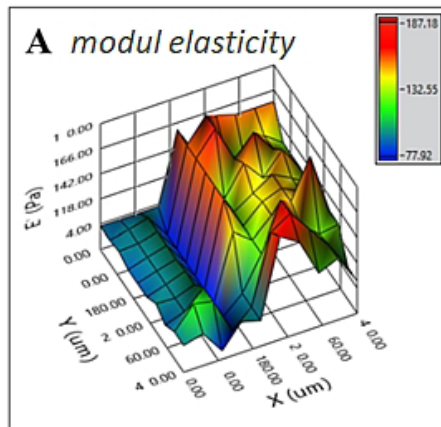
We used our method of determining serotonin release in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) to test a functional assay using flow cytometry to diagnose HIT (Skornova et al., *Diagnostics, 2023*).

Mikrorheometr Pavone

Matrix Scan povrchu fibrinové sítě



Pacientka P1 s dysfibrinogenemií – asymptomatická



Pacientka P2 s dysfibrinogenemií (dcera P1) – krvácivé příhody

Pavone microrheometer
 Matrix scan of fibrin network surface
 A elasticity module
 B viscosity module

Patient P1 with dysfibrinogenemia – asymptomatic
 A elasticity module
 B viscosity module
 Patient P2 with dysfibrinogenemia (daughter of P1) –
 bleeding episodes

Oddělení proteomiky

Vedoucí: RNDr. Kateřina Kuželová, Ph.D.
Kuzelova@uhkt.cz, +420 221 977 285

Zástupkyně vedoucí: Mgr. Barbora Brodská, Ph.D.
Brodaska@uhkt.cz, +420 221 977 285

Oddělení proteomiky se zaměřuje na výzkum konkrétních molekulárních mechanismů činných v patogenezi hematologických onemocnění a v průběhu jejich léčby. Využívá k tomu řadu různých metod zejména pro analýzu vlastností a funkcí buněčných proteinů.

Letos jsme dokončili analýzu funkčních následků nové germinální mutace JAK2 L604F objevené v Laboratoři pro PCR diagnostiku leukémií ÚHKT. Výsledky byly prezentovány na kongresu EHA a publikovány v časopise Annals of Hematology.

Dokončili jsme studii věnovanou vlivu malé molekuly RITA, která se váže do aktivního místa proteinu p53, na apoptózu v buňkách akutní myeloidní leukémie (AML). V blastech většiny pacientů s AML jsme po ošetření RITA pozorovali aktivaci p53-dependenční apoptotické dráhy a zároveň významné změny fosforylace jadérkových proteinů nukleofosminu (NPM) a nukleolinu (NCL). Poměr úrovní fosforylace NPM na Thr199 vs Ser4 významně koreloval s mírou apoptózy. Zároveň se měnila také subcelulární lokalizace jednotlivých fosforylovaných forem. Tyto výsledky byly publikovány v časopise BBA-Molecular and Cellular Research.

Provedli jsme analýzu interakce exosomů izolovaných z panelu AML buněčných linií s cílovými buňkami různého typu. Zjistili jsme, že způsob interakce je nezávislý na původu exosomů, ale závisí na cílové buňce. Zatímco většina adherentních linií a CML linie exosomy internalizují, buňky všech AML a ALL linií je vážou na svůj povrch. Monitorováním lokalizace obarvených exosomů a různých buněčných struktur jsme ukázali, že internalizované exosomy v cílových buňkách kolokalizují s lysosomy. Analyzovali jsme také vliv exosomů na rezistenci buněk vůči inhibitorům interakce mezi p53 a Mdm2. Pilotní experimenty naznačují zmírnění

Department of Proteomics

Head: RNDr. Kateřina Kuželová, Ph.D.
Kuzelova@uhkt.cz, +420 221 977 285

Deputy Head: Mgr. Barbora Brodská, Ph.D.
Brodaska@uhkt.cz, +420 221 977 28

The Department of Proteomics focuses on specific molecular mechanisms involved in pathogenesis of hematological diseases and during therapy. The experimental approach is mainly based on a combination of different methods to analyze the properties and functions of cellular proteins.

In 2023, we completed the analysis of functional consequences of the germline mutation JAK2 L604F, which had been discovered in the Laboratory for PCR Diagnostics of Leukemias. The results were presented at the EHA congress 2023 and published in the Annals of Hematology.

We completed the study of the effects of the small RITA molecule, which binds to the active site of the protein p53, on apoptosis in acute myeloid leukemia (AML) cells. In primary AML cells treated with RITA, we usually observed an activation of p53-dependent apoptotic pathway along with significant changes in phosphorylation of the nucleolar proteins nucleophosmin (NPM) and nucleolin (NCL). The ratio of Thr199 vs Ser4 NPM phosphorylation correlated with the extent of apoptosis. We also detected changes in subcellular localization of the individual phosphorylated forms. These results were published in BBA-Molecular and Cellular Research.

We performed an analysis of interaction between exosomes, which were isolated from various AML cell lines, and different target cells. We observed that the type of interaction was independent of the origin of the exosomes, but depended on the target cell: the exosomes were mostly internalized by adherent cell lines and CML cell lines, whereas they attached to the surface in case of all AML and ALL cell lines. Analysis of localization upon staining of exosomes and different cellular structures showed that the internalized exosomes colocalized with lysosomes. We also analyzed

poklesu viability buněk senzitivních k RG7112 v přítomnosti exosomů z rezistentní linie. Tyto poznatky byly prezentovány na konferenci ESH.

Pokračovali jsme v analýze vlivu inhibitorů autofagie na leukemické buňky odvozené od AML. V tomto roce jsme se zaměřili specificky na AML s mutovaným NPM. Ukázali jsme, že mutace NPM je spojena se signifikantně vyššími hladinami transkriptů klíčových genů spojených s makroautofagií (MA) i autofagií zprostředkovanou chaperony (CMA). Potvrdili jsme, že mutovaný NPM kolokalizuje s autofagozomy a váže se k chaperonu HSC70, takže je pravděpodobně v buňkách degradován pomocí MA i CMA. Zjistili jsme také, že inhibice autofagie vyvolaná chloroquinem neomezuje cytotoxické působení T-lymfocytů s transgenním anti-NPM TCR na cílové buňky exprimující mutovaný NPM. Tyto výsledky byly rovněž prezentovány na konferenci ESH.

S cílem popsat možné mechanismy vzniku extramedulárních relapsů u B-ALL jsme studovali vliv klinicky používaných léčiv – blinatumomabu a inhibitorů tyrozinových kináz (TKI) – na adhezní signalizaci v buňkách B-ALL. TKI nemají vliv na životaschopnost B-ALL linií, nijak neovlivňují jejich proliferaci ani přežití. Dasatinib a ponatinib přitom významně snižují fosforylaci kináz ERK1 a ERK2, u imatinibu jsme naopak pozorovali zesílení fosforylace ERK1/2. Dasatinib a ponatinib také signifikantně zvyšují expresi adhezní molekuly CD62L. To může být důsledkem změny exprese samotné molekuly, či inhibicí jejího odštěpení z cytoplazmatické membrány. Inhibice kináz rodiny SRC pomocí TKI je také spojena se změnami v buněčném metabolismu. U linie RAJI se po ošetření TKI snižuje rychlost buněčné respirace, zatímco rychlost glykolýzy se nemění.

Pokračovali jsme v analýzách mechanismů imunitního úniku u AML a popsali dynamické změny exprese inhibičního receptoru PD-L1 během *in vitro* kultivace primárních leukemických buněk. K výraznému zvýšení povrchového množství PD-L1 docházelo specificky na blastech s metabolickou orientací na glykolýzu. Tyto pilotní výsledky byly prezentovány na pražském sympoziu věnovaném

possible effects of exosomes on cell resistance to inhibition of p53/Mdm2 interaction. Pilot experiments indicated a mild protection of cells sensitive to RG7112 by exosomes isolated from a resistant cell line. These findings were presented at the conference of European School of Hematology focusing on AML.

We continued to analyze the effect of autophagy inhibition on AML cells. In 2023, our particular focus was AML with mutated NPM. We showed that NPM mutation was associated with significantly higher transcript levels of key genes associated with macroautophagy (MA) and chaperone-mediated autophagy (CMA). We confirmed that the mutated NPM colocalizes with autophagosomes and binds to the chaperone HSC70. Thus, the mutated protein is likely eliminated through both MA and CMA. Furthermore, autophagy inhibition by chloroquine did not reduce cytotoxicity of T-cells with transgenic anti-NPM TCR towards target cells with mutated NPM. These results were also presented at the ESH conference devoted to AML.

With the aim to describe possible mechanisms involved in extramedullary relapses of B-ALL, we studied the effect of clinically used therapeutics – blinatumomab and tyrosine kinase inhibitors (TKI) – on adhesion signalling in B-ALL cells. TKI had no effect on proliferation and viability of B-ALL cell lines. Dasatinib and ponatinib significantly reduced both ERK1 and ERK2 phosphorylation, while imatinib induced an increase in ERK1/2 phosphorylation. Dasatinib and ponatinib also significantly increased the surface amount of the adhesion receptor CD62L. This may be due to a change in the molecule itself or to inhibition of its cleavage from cytoplasmic membrane. Inhibition of SRC family kinases by TKI was also associated with changes in the cell metabolism. TKI reduced the cell respiration rate in the RAJI cell line, while the glycolytic rate remained unchanged.

We continued our analyses of the mechanisms of immune escape in AML and described dynamic changes in the expression of the inhibitory receptor PD-L1 during *in vitro* culture of primary AML cells. A significant increase

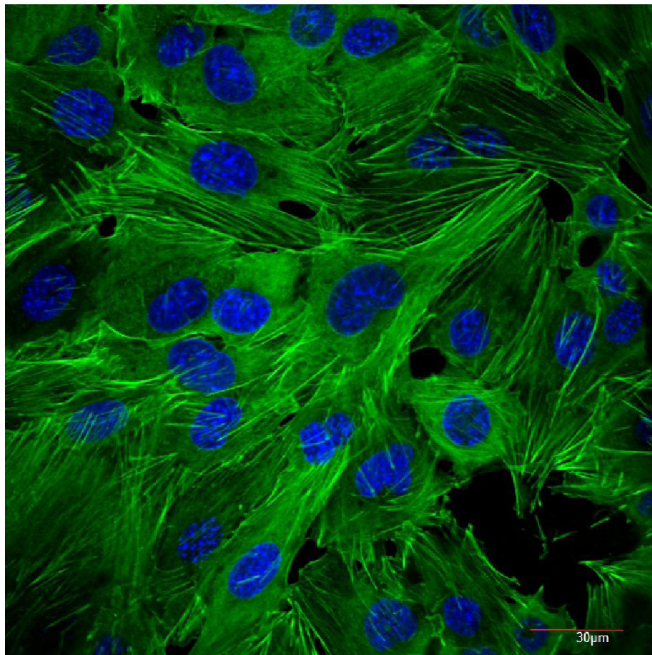
metabolismu nádorových buněk.

Pracovníci oddělení proteomiky letos vedli čtyři VŠ studenty (2 disertační práce, 2 diplomové práce) a čtyři gymnaziální studenty (SOČ, ročníkové práce).

of PD-L1 surface levels was observed specifically in blasts with a metabolic orientation towards glycolysis. These pilot findings were presented at the Prague Symposium on Cancer Metabolism.

The staff of the Department of Proteomics supervised two Ph.D. theses, two master theses and four secondary-school student works.

statické podmínky



Obr.: Zavedli jsme modelový systém pro plánované studium poruch koagulace a hemostázy. Porovnání morfologie endoteliálních mikrovaskulárních buněk linie HMEC-1 pěstovaných ve statických podmínkách (vlevo) a v perfuzi (vpravo). Zelená: aktinová vlákna, modrá: jádra.

perfuze

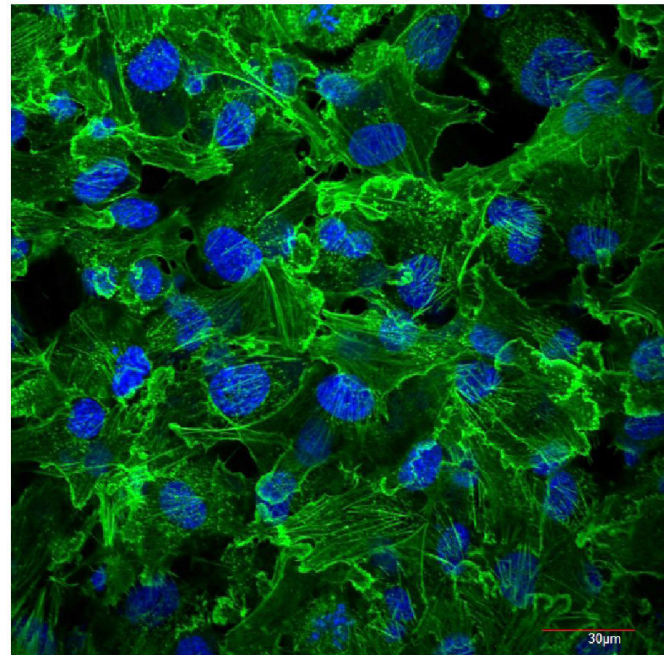


Figure. We introduced a model system for future studies of disorders in blood coagulation and hemostasis. Morphology of the microvascular endothelial cell line HMEC-1 cultivated under static conditions (left) or in perfusion (right). Green: actin fibres, blue: nuclei.

Oddělení imunomonitoringu a průtokové cytometrie

Vedoucí: RNDr. Jan Musil, Ph.D.

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

Zástupkyně vedoucího: Mgr. Šárka Vaníková

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

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

V roce 2023 jsme se zabývali analýzou exprese imunologických znaků u pacientů s AML při diagnóze a v remisi za pomoci multiomického systému. Tímto systémem jsme analyzovali celkem 75 vzorků od pacientů a zdravých kontrol, ve kterých jsme stanovovali fenotyp leukemických buněk a buněk imunitního systému, společně se stanovením plazmového proteomu a metabolomu. Analýza dat odhalila významné alterace ve fenotypu efektorových buněk, mezi které patří signifikantní snížení exprese NKG2D u NK buněk, $\gamma\delta$ T-lymfocytů a klasických CD8+ T-lymfocytů. Toto naznačuje významnou dysfunkci imunitního systému, který není schopný eliminovat leukemické buňky exprimující ligandy MICA, MICB a ULBP. Dysfunkce je dále prohloubena signifikantně sníženou hladinou esenciální aminokyseliny tryptofanu, jejíž nedostatek blokuje proliferaci T-lymfocytů a NK buněk. Tyto předběžné výsledky naznačují, že únik leukemických buněk před imunitním systémem je aktivní proces, který je založen na alteraci mikroprostředí kostní dřeně, vedoucí k inhibici efektorových buněk nejen na úrovni mezibuněčných kontaktů, ale také na úrovni ovlivnění jejich metabolismu. Výsledky této práce byly v roce 2023 prezentovány na 12. konferenci analytické cytometrie. Sloužily také jako základ úspěšně obhájené diplomové práce magisterského studenta.

V rámci spoluprací se naše oddělení podílelo na přípravě několika publikací. Ve spolupráci s Oddělením výzkumu

Department of Immunomonitoring and Flow Cytometry

Head: RNDr. Jan Musil, Ph.D.

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

Deputy Head: Mgr. Šárka Vaníková

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

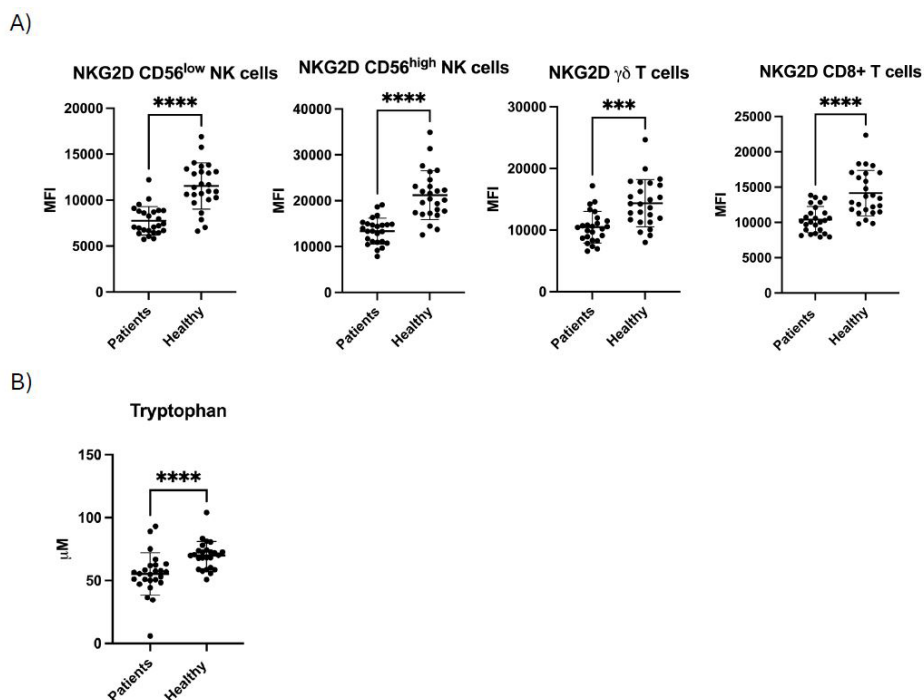
The Department of Immunomonitoring and Flow Cytometry is a scientific and service centre. Its main research focus is the research of the function of the immune system in hematologic malignancies and the identification of markers of immune dysfunction associated with disease progression or relapse. The key method used in our research is highly multiparametric flow cytometry that allows for both qualitative and quantitative characterization of immune system cells at the single-cell level.

In 2023, we focused on analyzing the expression of immunological markers in patients with AML at the time of diagnosis and remission using a multi-omic system. We used this system to analyze a total of 75 samples from patients and healthy controls, determining the phenotypes of leukemic cells and immune cells, along with profiling the plasma proteome and metabolome. Data analysis revealed significant alterations in the phenotype of effector cells, including a significant reduction in NKG2D expression in NK cells, $\gamma\delta$ T-lymphocytes, and classical CD8+ T-lymphocytes. This indicates significant dysfunction of the immune system, which is unable to eliminate leukemic cells expressing MICA, MICB, and ULBP ligands. The dysfunction is further deepened by a significantly reduced level of the essential amino acid tryptophan, whose deficiency blocks the proliferation of T-lymphocytes and NK cells. These preliminary results suggest that the immune evasion of leukemic cells is an active process based on alterations of the bone marrow microenvironment, leading to the inhibition of effector cells not only at the level of intercellular contacts but also by influencing their metabolism. The results of this work were presented at the 12th Conference on Analytical Cytometry and served as the basis for a successfully defended master's thesis.

As part of collaborations, our department contributed to the preparation of several publications. In cooperation

genové imunoterapie jsme se podíleli na analýze fenotypu CAR-T lymfocytů obsažených v přípravku Tisagenlecleucel a vlivu tohoto fenotypu na úspěch léčby. Výsledky této práce byly publikovány v Pathology & Oncology Research (Štach et al., 2023). Dále jsme se podíleli na přípravě článku publikovaného v časopise Leukemia Research, který se zabýval problematikou očkování proti COVID-19 pomocí mRNA vakcín u pacientů po transplantaci krevetvorných kmenových buněk (Macková et al., 2023). Ve spolupráci s Oddělením genomiky jsme pak publikovali článek v časopise Molecular Oncology, týkající se exprese cirkulární RNA u MDS s mutací v genu pro SF3B1 (Trsova et al., 2023).

with the Department of Gene Immunotherapy Research, we participated in the analysis of the phenotype of CAR-T lymphocytes in Tisagenlecleucel and its impact on treatment success. The results of this work were published in Pathology & Oncology Research (Štach et al., 2023). Furthermore, we contributed to an article published in Leukemia Research, addressing the vaccination against COVID-19 using mRNA vaccines in patients after hematopoietic stem cell transplantation (Macková et al., 2023). In collaboration with the Department of Genomics, we published an article in Molecular Oncology, focusing on the expression of circular RNAs in MDS with mutations in the SF3B1 gene (Trsova et al., 2023).



Obr.: Nižší exprese NKG2D na NK buňkách a T-lymfocytech vede k jejich snížené schopnosti rozpoznávat leukemické buňky. Zároveň je u pacientů s AML patrná nižší hladina esenciální aminokyseliny Tryptofan, což může vést k inhibici T a NK buněčné proliferace.

Fig. The lower expression of NKG2D on NK cells and T lymphocytes leads to their reduced ability to recognize leukemic cells. At the same time, patients with AML exhibit a lower level of the essential amino acid tryptophan, which may result in the inhibition of T and NK cell proliferation.

Oddělení genomiky

Vedoucí: RNDr. Monika Beličková, Ph.D.

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

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

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

Oddělení genomiky se zabývá molekulárně genetickou diagnostikou u nemocných s myelodysplastickými neopláziemi (MDS), akutní myeloidní leukemií (AML) a s hemoglobinopatiemi (alfa a beta talasemie). Pomocí sekvenování nové generace (NGS) jsme za rok 2023 vyšetřili 300 vzorků převážně od pacientů s MDS a AML na přítomnost somatických mutací asociovaných s myeloidními malignitami. Záradečné mutace byly vyšetřovány u 34 pacientů. Dále jsme fragmentační analýzou zjišťovali přítomnost mutace v genu NPM1 u 75 pacientů a Sangerovým sekvenováním přítomnost mutace v genu CEBPA u 47 pacientů. Sledovali jsme minimální reziduální nemoc (MRN) u 1 671 pacientů, u 1 157 z nich pomocí měření exprese genu WT1, u 514 měření exprese mutovaného genu NPM1. Celkem u 134 pacientů jsme monitorovali alternativními markery MRN. U 189 pacientů se suspektní talasemií byly genetickými metodami zjišťovány mutace v genech HBA1, HBA2 a HBB.

Vedle diagnostiky MDS, AML a anémií se oddělení zabývá také výzkumem molekulární patogeneze těchto onemocnění. V roce 2023 jsme řešili sedm grantových projektů (AZV, GA ČR) a byli členem mezinárodního konsorcia CAN.HEAL. Výsledky našeho výzkumu jsme publikovali v pěti publikacích a dále je prezentovali na zahraničních i domácích konferencích (celkem 15 příspěvků).

V roce 2023 jsme pokračovali ve studiu transkriptomu CD34+ buněk MDS pacientů s nižším rizikem. Popsali jsme, že časná progresse u těchto pacientů souvisí s narušením regulace genů oprav DNA poškození a quiescentním fenotypem. Navrhli jsme nové potenciální biomarkery časné progresse a transkripční profil vybraných genů oprav DNA poškození, který je asociován s časnou progresí.

Department of Genomics

Head: RNDr. Monika Beličková, Ph.D.

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

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

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

The Department of Genomics specializes in molecular genetic diagnostics for patients with myelodysplastic neoplasms (MDS), acute myeloid leukemia (AML), and hemoglobinopathies (alpha and beta thalassemia). In 2023, we conducted a Next-Generation Sequencing (NGS) analysis of 300 samples, primarily from MDS and AML patients, to identify somatic mutations associated with myeloid malignancies. Germline mutations were examined in 34 patients. Furthermore, we tested 75 patients for the presence of mutation in NPM1 gene by fragmentation analysis, and 47 patients for the presence of mutation in CEBPA gene by Sanger sequencing. We monitored minimal residual disease (MRD) in 1,671 patients, in 1,157 of them by WT1 gene expression, and in 514 by expression of mutated NPM1 gene. Additionally, we monitored a total of 134 patients by alternative MRD markers. In 189 patients with suspected thalassemia, mutations in the HBA1, HBA2 and HBB genes were detected by genetic methods.

In addition to the diagnosis of MDS, AML and anemias, the department is also involved in the research of molecular pathogenesis of these diseases. In 2023, we worked on seven grant projects (Czech Health Research Council – AZV, Czech Science Foundation – GACR) and were part of the CAN.HEAL international consortium. The results of our research were published in five publications and presented at 15 international and domestic conferences.

We continued the study of the transcriptome of CD34+ cells in lower-risk MDS patients. We described that accelerated progression in these patients is associated with dysregulation of genes involved in DNA damage repair and quiescent phenotype. We proposed new potential biomarkers for accelerated progression and a transcriptional DNA damage

V rámci studia transkriptomu MDS jsme také analyzovali rozdíly mezi pacienty s MDS s mutovaným SF3B1 nesoucími různé hotspot mutace v tomto genu. Ukázali jsme, že mutace SF3B1-K700E ovlivňuje transkripční profil i funkční charakteristiky buněk odlišně ve srovnání s jinými mutacemi SF3B1 (zejména K666X), což se může odrážet i na odlišném klinickém projevu těchto pacientů (viz obrázek).

Dále jsme ve spolupráci s Katedrou počítačů ČVUT studovali transkripci a interakci transpozibilních elementů a piRNA molekul, které se ukázaly jako významně změněny v různých stádiích progresu MDS.

Metodu NGS jsme také použili pro studium molekulárních mechanismů podílejících se na abnormální imunitní odpovědi T buněk u pacientů s aplastickou anémií a hypoplastickou formou MDS. V autoreaktivních T buňkách dochází k reprogramování metabolických drah (glykolýza), které podporují jejich klonální expanzi.

V rámci výzkumu AML jsme se zabývali alternativními markery detekce MRN. Identifikovali jsme geny BAALC a XAGE1 jako vhodné markery MRN u těch pacientů, kteří nemají žádný jiný molekulární marker MRN a mají dostatečně zvýšenou expresi těchto genů při diagnóze.

V rámci studie mechanismů vzniku chemoresistence u AML jsme na základě získaných dat o ABC transportérech vytvořili prediktivní model vzniku rezistence ke konvenční chemoterapii 3+7. Náš model zahrnuje funkční mechanismy, které přímo ovlivňují senzitivitu k terapii, a predikuje selhání léčby lépe než stávající modely založené pouze na deskriptivních charakteristikách onemocnění.

repair signature associated with accelerated progression.

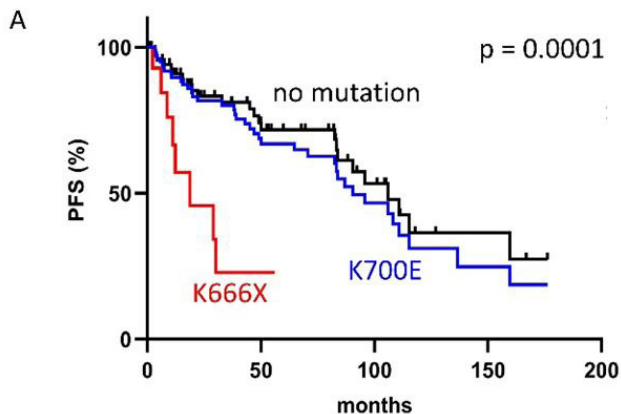
Within MDS transcriptome research, we also analyzed differences between patients with mutated SF3B1 gene with different hotspot mutations. We showed that the SF3B1-K700E mutation affects the transcriptional profile and functional characteristics of MDS cells differently compared to other SF3B1 mutations (particularly K666X), which may reflect distinct clinical outcomes for these patients (Figure).

In collaboration with the Department of Computer Science at CTU, we studied transcriptions and interactions of transposable elements and piRNA molecules that were found to be significantly altered in different stages of MDS progression.

We used the NGS method to study the molecular mechanisms underlying abnormal immune response of T cells in patients with aplastic anemia and hypoplastic MDS. In autoreactive T cells, metabolic pathways (glycolysis) are reprogrammed to promote their clonal expansion.

Within AML research, we studied alternative markers of MRD. We identified BAALC and XAGE1 genes as suitable MRN markers in those patients who have no other molecular MRN markers and have sufficiently increased expression of these genes at diagnosis.

As a part of our study of chemoresistance mechanisms in AML, we developed a predictive model of chemoresistance development to conventional 3+7 chemotherapy. It is based on ABC transporters, and it includes functional mechanisms that directly influence sensitivity to therapy and predicts treatment failure better than existing models based only on descriptive disease characteristics.



Obr. A: Přežití bez progresu (PFS) pacientů s MDS s různou variantou mutace v genu SF3B1 nebo bez žádné mutace. Pacienti s mutací K666X mají kratší PFS oproti pacientům s mutací K700E, případně bez mutace.

Obr. B: Klastrovací analýza NGS dat získaných od pacientů s MDS s mutovaným SF3B1 genem. Vzorky pacientů s mutacemi K700E a K666X tvoří separátní klusty.

Oddělení buněčného chimerizmu

Vedoucí: Mgr. Lucie Stefflová

Lucie.Stefflova@uhkt.cz, +420 221 977 308

Zástupkyně vedoucí: RNDr. Monika Leontovychová

Monika.Leontovycova@uhkt.cz, +420 221 977 308

Oddělení buněčného chimerizmu je primárně zaměřeno na monitorování buněčného chimerizmu v periferní krvi a kostní dřeni pacientů po transplantaci hematopoetických kmenových buněk. Vyšetření buněčného chimerizmu se

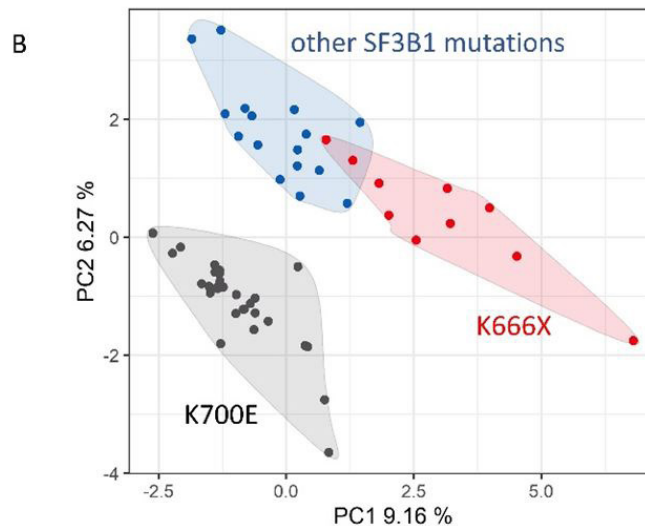


Figure A. Progression-free survival (PFS) of MDS patients with different mutations in the SF3B1 gene, or with no mutation detected. Patients with the K666X mutation have a shorter PFS compared to patients with the K700E mutation or those with no mutation.

Figure B. Cluster analysis of NGS data obtained from MDS patients with mutated SF3B1 gene. Samples from patients with K700E and K666X mutations form separate clusters.

Department of Cell Chimerism

Head: Mgr. Lucie Stefflová

Lucie.Stefflova@uhkt.cz, +420 221 977 308

Deputy Head: RNDr. Monika Leontovychová

Monika.Leontovycova@uhkt.cz, +420 221 977 308

The Department of Cell Chimerism is primarily focused on monitoring cellular chimerism in peripheral blood and bone marrow of patients after hematopoietic stem cell transplantation. Cell chimerism testing is performed early

provádí v časně fázi po transplantaci pro určení přihojení štěpu a dále následuje dlouhodobé monitorování, při kterém se kontroluje, zda nedochází k návratu krvetvorby pacienta a tím i možnému relapsu primárního onemocnění. Dále se provádí analýza buněčného chimerizmu po orgánové transplantaci, kdy se kvantifikuje procentuální zastoupení krevních jaderných buněk dárce orgánů v krvi příjemce. V neposlední řadě je možné analyzovat tzv. maternální engraftment u dětí s vrozenou imunodeficiencí (kvantifikuje se procentuální zastoupení krevních jaderných buněk matky v krvi dítěte, které mohly přestoupit přes placentu během těhotenství a přežít v krvi dítěte). Toto vyšetření je důležité před plánovanou transplantací pro správnou volbu přípravného režimu. Součástí nabízených vyšetření je i detekce HLA-loss při relapsu onemocnění u pacientů po haploidentické transplantaci.

Oddělení buněčného chimerizmu je součástí Komplementu laboratoří ÚHKT a Národní referenční laboratoře pro DNA diagnostiku (NRL). Naše laboratoř je akreditována dle českých norem ČSN EN ISO 15189 a ČSN EN ISO 17025. Pod záštitou NRL každoročně organizujeme externí hodnocení kvality (EHK) pro oblast kvantitativního vyšetření buněčného chimerizmu. Tohoto mezilaboratorního porovnání se v roce 2023 účastnilo patnáct laboratoří (pět laboratoří z Česka, čtyři laboratoře z Polska, dvě z Turecka a po jedné laboratoři ze Slovenska, Rakouska, Maďarska a Řecka). Všechny laboratoře splnily podmínky úspěšné účasti a získaly certifikát.

Dále nabízíme pod záštitou NRL (dle normy ČSN EN ISO 17025) akreditované ověření autenticity lidských buněčných linií, nebo ověření záměny dvou vzorků krve, kostní dřeně, nebo DNA porovnáním variabilních polymorfizmů krátkých tandemových repetitivních DNA (STR).

V roce 2023 pokračovala naše spolupráce s Oddělením imunohematologie na detekci kongenitálních tetragametických chimér. V případě, že jsou při vyšetření krevní skupiny detekovány dvě populace krevních buněk (a není-li tento nálezn logicky vysvětlitelný), je k nám na oddělení zaslán vzorek pro genetické ověření.

after transplantation to determine engraftment, followed by long-term monitoring to check for relapse of the patient's hematopoiesis and thus possible relapse of the primary disease. Next, cell chimerism analysis is performed after organ transplantation, where the percentage of blood nuclear cells from the organ donor in the recipient's blood is quantified. Last but not least, it is possible to analyze the so-called maternal engraftment in children with congenital immunodeficiency (quantifying the percentage of maternal blood nuclear cells in the child's blood that may have crossed the placenta during pregnancy and survived in the child's blood). This examination is important before the planned transplantation for the correct choice of the preparatory regimen. The testing offered includes detection of HLA-loss during disease relapse in patients after haploidentical transplantation.

The Department of Cell Chimerism is part of the IHBT Lab Complex and the National Reference Laboratory (NRL) for DNA diagnostics. Our laboratory is accredited according to the Czech standards ČSN EN ISO 15189 and ČSN EN ISO 17025. Under the auspices of the NRL, we organize an annual external quality assessment (EQA) for the field of quantitative testing of cell chimerism. In 2023, 15 laboratories participated in this interlaboratory comparison (five laboratories from the Czech Republic, four laboratories from Poland, two laboratories from Turkey and one laboratory each from Slovakia, Austria, Hungary and Greece). All laboratories met the conditions for successful participation and were awarded by certificate.

Furthermore, under the auspices of the NRL (according to the ČSN EN ISO 17025 standard) we offer accredited authentication of human cell lines or verification of confusion between two blood, bone marrow or DNA samples by comparison of variable short tandem repeat (STR) polymorphisms.

In 2023, we continued our collaboration with the Department of Immunohematology in the detection of congenital

Vrozený tetragametický chimerismus je velice vzácný jev, který nastává v případě, že dojde k agregaci buněk dvou geneticky odlišných blastocyst v ranné fázi vývoje *in utero* a vzniku pouze jednoho jedince. Pokud dojde ke splynutí blastocyst stejného pohlaví, nemá zpravidla jedinec žádné zdravotní problémy a dochází k detekci tetragametického chimerismu náhodně.

Na konferenci East-West Immunogenetics Conference 2023 organizovalo naše oddělení Sympózium o chimerizmech, kde byly předneseny/prezentovány tři přednášky na téma: Detekce buněčného chimerismu v ÚHKT; Výsledky EHK 2022; Detekce HLA-loss.

Oddělení buněčného chimerismu patří mezi rutinní laboratoře, jejíž výkony jsou hrazeny z veřejného zdravotního pojištění. V roce 2023 bylo vyšetřeno celkem **4 470** vzorků.

Oddělení buněčného chimerismu v roce 2023 zajišťovalo provoz sekvenačního centra ÚHKT (pod záštitou NRL), kde bylo za celý rok analyzováno **18 926** vzorků.

tetragametic chimeras. In the event that two populations of blood cells are detected during blood group testing (and if this finding is not logically explainable), a sample is sent to our department for genetic validation.

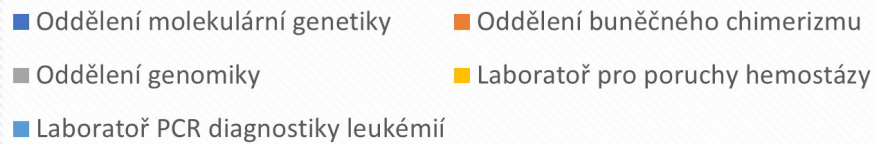
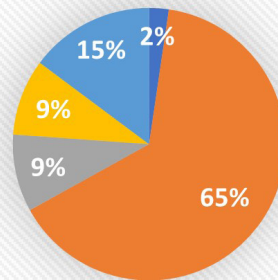
Congenital tetragametic chimerism is a very rare phenomenon that occurs when the cells of two genetically distinct blastocysts aggregate early *in utero* development and give rise to only one individual. If the blastocysts of the same sex fuse, the individual usually has no health problems and the detection of tetragametic chimerism occurs randomly.

At the East-West Immunogenetics Conference in 2023, our department organized a Symposium on Chimerisms, where 3 lectures were given/presented on the topic: Detection of Cell Chimerism at IHBT; ECE 2022 Results; and HLA-loss Detection..

The Department of Cell Chimerism is one of the routine laboratories whose services are covered by public health insurance. In 2023, a total of **4,470** samples were examined.

In 2023, the Department of Cell Chimerism was in charge of the operation of the IHBT Sequencing Centre (under the auspices of the NRL), where **18,926** samples were analyzed throughout the year.

Provedené analýzy v sekvenačním centru



Analyses performed in the Sequencing Centre

Department of Molecular Genetics

Department of Cell Chimerism

Department of Genomics

Laboratory for Disorders in Hemostasis

Laboratory of PCR Diagnostics of Leukemias



VZDĚLÁVÁNÍ

EDUCATION

Referát vzdělávání



Education department

Náměstek: doc. MUDr. Mgr. Cyril Šálek, Ph.D.

Cyrl.Salek@uhkt.cz, +420 221 977 301

Zástupce náměstka: prof. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.

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

Ústav hematologie a krevní transfuze se coby **akreditované pracoviště vyššího stupně pro specializační vzdělávání v hematologii a transfuzním lékařství** významně podílí na přípravě lékařů, vysokoškoláků v nelékařských zdravotnických profesích i zdravotních laborantů. Ve spolupráci s Institutem pro postgraduální vzdělávání ve zdravotnictví a se všemi lékařskými fakultami Univerzity Karlovy ÚHKT již tradičně připravil žádaný **specializační kurz Novinky v hematologii a transfuzním lékařství** určený atestantům. Pro **odborné pracovníky v oboru klinická hematologie a transfuzní služba** byly v průběhu roku připraveny čtyři vzdělávací moduly se zaměřením na morfologii, krevní srážlivost, transfuziologickou problematiku a speciální postupy a metody v klinické hematologii a hematoonkologii. V červnu a listopadu proběhly na půdě ÚHKT v tomto specializačním oboru atestace.

ÚHKT společně s 1. lékařskou fakultou Univerzity Karlovy zajišťuje provoz **Ústavu klinické a experimentální hematologie**, jehož zaměstnanci participují na výuce mediků v předmětech hematologie (5. ročník) a předstátnicová stáž (6. ročník). Významným úkolem tohoto vědecko-pedagogického pracoviště je vedení studentů **doktorského studia**. V uplynulém roce zde na svých vědeckých projektech pracovalo 26 doktorandů.

Kromě již zmíněných forem výuky probíhá v ÚHKT řada **individuálních stáží**. V roce 2023 zde získávalo zkušenosti 8 lékařů z jiných nemocnic, 18 odborných pracovníků, 6 zdravotních laborantů a 6 nemocničních kaplanů. Šest studentů medicíny zde absolvovalo prázdninovou praxi a 15 vysokoškolských studentů v ÚHKT pracovalo na svých **diplomových a bakalářských projektech**.

V březnu 2023 proběhla **soutěž mladých badatelů a konference doktorandů ÚHKT**. Vítězkou soutěže o nejlepší práci mladých badatelů se stala **Mgr. Monika Kaisrlíková, Ph.D.** za publikaci *RUNX1 mutations contribute to the progression of MDS due to disruption of antitumor cellular defense: a study on patients with lower-risk MDS*, přijatou do časopisu Leukemia (impact factor 11,4). Ocenění za

Head of Division: doc. MUDr. Mgr. Cyril Šálek, Ph.D.

Cyrl.Salek@uhkt.cz, +420 221 977 301

Deputy Head: prof. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.

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

The Institute of Hematology and Blood Transfusion, as an **accredited higher-level centre for specialization training in hematology and blood transfusion medicine**, significantly contributes to the training of physicians, university students in non-medical health professions and medical laboratory technicians. In cooperation with the Institute for Postgraduate Education in Health Care and all medical faculties of Charles University, IHBT traditionally prepared a demanded **specialization course "News in Hematology and Transfusion Medicine"** for medical graduates. Four educational modules were prepared for **professionals in the field of clinical hematology and transfusion services** during the year, focusing on morphology, blood coagulation, transfusiology issues and special procedures and methods in clinical hematology and hemato-oncology. In June and November, specialization exams were held at IHBT.

Together with the 1st Faculty of Medicine of Charles University, IHBT is responsible for the operation of the **Institute of Clinical and Experimental Hematology**, whose employees participate in the teaching of medical students in the subjects of hematology (5th year) and pre-internship (6th year). An important task of this scientific-pedagogical centre is the guidance of **doctoral students**. Last year 26 Ph.D. students worked on their scientific projects here.

In addition to the aforementioned forms of teaching, a number of **individual internships** take place at IHBT. In 2023, 8 physicians from other hospitals, 18 professional staff members, 6 medical laboratory technicians and 6 hospital chaplains gained experience here. Six medical students completed a holiday internship here and 15 university students worked on their **diploma and bachelor's projects at IHBT**.

In March 2023 a **competition of young researchers and a conference of Ph.D. students of IHBT** took place. The winner of the competition for the best work of young researchers was **Mgr. Monika Kaisrlíková, Ph.D.** for her publication *RUNX1 mutations contribute to the progression of MDS due to disruption of antitumor cellular defense: a study*

nejlepší přednášku na konferenci doktorandů převzali z rukou předsedy Vědecké rady ÚHKT dva kolegové, a to **MUDr. Adam Lázníčka** za příspěvek Možnosti využití BH3-mimetik v léčbě vysoce rezistentního blastického zvratu na základě testování *in vitro*, *in vivo* a *ex vivo* a **Mgr. Šárka Vaníková** za práci Modulace imunitního systému u akutní myeloidní leukémie.

V rámci **kontinuálního vzdělávání** eviduje ÚHKT v uplynulém roce celkem **620** účastí svých zaměstnanců na odborných akcích. Z toho ve 480 případech se jednalo o účast na vzdělávacích akcích v České republice a 140 účastí připadlo na kongresy a semináře v zahraničí.

K 1. září 2023 došlo k personální změně na pozici náměstka pro vzdělávání, kterou po dobu devíti let zastával **prof. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.** Pan profesor z pozice předsedy a později místopředsedy výboru České hematologické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně formoval standardy vzdělávání lékařských i nelékařských pracovníků v oboru. V ÚHKT vybudoval systém, který školencům garantuje maximální odbornou úroveň specializačního vzdělávání, a zasloužil se o profilování ÚHKT jako přední vzdělávací instituce v oboru hematologie a transfuzního lékařství v České republice.

on patients with lower-risk MDS accepted into the journal Leukemia (impact factor 11,4). The award for the best lecture at the Ph.D. students' conference was presented to two colleagues by the Chairman of the Scientific Council of IHBT, namely to **MUDr. Adam Lázníčka** for his paper Possibilities of using BH3-mimetics in the treatment of highly resistant blast reversal based on *in vitro*, *in vivo* and *ex vivo* testing and **Mgr. Šárka Vaníková** for her paper Modulation of the immune system in Acute Myeloid Leukemia.

As part of **continuing education**, IHBT recorded a total of **620** participations of its employees in professional events in 2023. Of these, 480 involved participation in educational events in the Czech Republic and 140 involved congresses and seminars abroad.

As of 1 September 2023, **Prof. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.**, ceased to hold the post of Assistant Director for Education. He had served in it for nine years. Professor Čermák had shaped the standards of education of medical and non-medical professionals in his position of Chairman and later Vice-Chairman of the Committee of the Czech Society of Hematology of the Czech Medical Society J. E. Purkyne. In the Institute, he built a system that guarantees the maximum professional level of specialization training for trainees and contributed to the profiling of IHBT as a leading educational institution in the field of hematology and transfusion medicine in the Czech Republic.



**AKREDITACE
A KVALITA**

**ACCREDITATION
AND QUALITY**

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

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

Úsek pro akreditaci a kvalitu

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

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

Zástupkyně vedoucího: Mgr. Simona Brixiová

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

Úsek pro akreditaci a kvalitu (ÚAK) hraje klíčovou roli v posilování pozice ÚHKT jako špičkového a důvěryhodného zdravotnického zařízení. Sdružuje pět oddělení (Oddělení kvality, Oddělení nemocniční hygieny, Oddělení pro správnou výrobní praxi léčivých přípravků, Oddělení biomedicínského inženýrství a Referát dotací) s jednotným cílem neustále zlepšovat kvalitu a bezpečnost poskytované péče i vědecké činnosti, zajišťovat bezproblémový provoz a rozvoj ÚHKT, posilovat konkurenceschopnost a dlouhodobou udržitelnost ústavu.

ÚAK aktivně implementuje akreditační procesy, které budují kulturu kvality a bezpečnosti ve všech oblastech ÚHKT.

Vedou k trvalému zlepšování péče o pacienty a optimalizaci procesů. Posilují důvěru veřejnosti v kvalitní a bezpečné prostředí ústavu. Vytváří motivující pracovní prostředí pro spokojené a loajální zaměstnance. Koordinuje soulad mezi požadavky normy ČSN EN ISO 15189 a požadavky dalších systémů kvality (JCI, SAK, EFI, JACIE, SÚKL, SÚJB) či požadavky odborných společností.

Ústav hematologie a krevní transfuze (ÚHKT) se pyšní unikátními akreditacemi, které potvrzují jeho výjimečnou pozici v oblasti hematologie a krevní transfuze. Mezinárodní akreditace JCI, udělená pošesté v roce 2022, potvrzuje, že ÚHKT je jediným zařízením v České republice, které splňuje nejvyšší světové standardy kvality a bezpečnosti péče. Národní akreditace dle SAK, získaná v roce 2023, dále posiluje důvěryhodnost ústavu a jeho služeb.

ÚHKT v roce 2023 mělo statut Joint Accreditation Committee – ISCT and EBMT (JACIE) akreditovaného centra poskytujícího dospělým onkohematologickým pacientům vysoce specializovanou péči pod vedením MUDr. Vydry, Ph.D. Na počátku roku 2023 byla odeslána manažerkou kvality RNDr. Dobrovolnou přihláška k reakreditaci spolu s žádostí

Accreditation and Quality Division

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

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

Deputy Head: Mgr. Simona Brixiová

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

The Accreditation and Quality Division (Czech abbreviation UAK) plays a key role in strengthening the position of IHBT as a top-quality and trustworthy healthcare establishment. It comprises five departments (the Quality Department, the Hospital Hygiene Department, the Department for Good Manufacturing Practice of Medicinal Products, the Department of Biomedical Engineering and the Department of Subsidies) with a single goal of continuously improving the quality and safety of care provided and scientific activities, ensuring a smooth operation and development of IHBT, and strengthening the competitiveness and long-term sustainability of the Institute.

The division actively implements accreditation processes that build a culture of quality and safety in all areas of IHBT. They lead to a permanent improvement of patient care and optimization of processes; they strengthen the public's confidence in the quality and safety of the Institute's environment. It creates a motivating work environment for satisfied and loyal employees. It coordinates the compliance between the requirements of ČSN EN ISO 15189 and those of other quality systems (JCI, SAK, EFI, JACIE, SÚKL, and SÚJB) or the requirements of professional societies.

The Institute of Hematology and Blood Transfusion (IHBT) boasts unique accreditations that confirm its exceptional position in the field of hematology and blood transfusion. The international JCI accreditation, awarded for the sixth time in 2022, confirms that IHBT is the only facility in the Czech Republic that meets the highest global standards of quality and safety of care. National accreditation by SAK, obtained in 2023, further strengthens the credibility of the Institute and its services.

IHBT had the status of a centre accredited by the Joint Accreditation Committee – ISCT and EBMT (JACIE) providing highly specialized care to adult onco-hematology patients

o rozšíření o léčbu imunoefektorovými buňkami (IEC). ÚHKT bylo totiž jedním z prvních center v ČR, které se zapojilo do léčby pomocí komerčních modifikovaných autologních buněk pacientů (Kymriah, Yescarta, Tecartus), posléze, v rámci klinické studie, začaly být tyto geneticky modifikované buňky (CAR-T 19) vyvíjeny dle vlastního unikátního postupu i v laboratořích ÚHKT.

V průběhu roku 2023 bylo úsilí věnováno dalšímu rozvoji nastaveného systému řízení kvality, sledování a hodnocení jeho funkčnosti a adekvátnosti zavedených postupů. Dosažené výsledky i dlouhodobě sledované trendy byly prezentovány na pravidelných zasedáních Rady kvality TP. Přímá výměna informací a vzájemná koordinace mezi Klinickým úsekem, Aferetickým oddělením (tkáňové zařízení pro odběr periferních kmenových buněk) a Oddělením buněčné terapie (tkáňové zařízení, které buňky zpracovává a vydává je ke klinickému podání) umožňuje efektivně sledovat procesy péče o pacienta/ dárce zařazeného do TP ÚHKT, mapovat související specifická rizika a včasné předcházet vzniku nežádoucích událostí.

Biomedicínskému inženýrství v ÚHKT se společně s SAK ČR, ČSBMILI ČLS JEP a PrF UK podařilo již poněkolkáté zorganizovat velice dobře hodnocenou celostátní konferenci s názvem Kvalita a bezpečí zdravotní péče. Zaměstnanci OBMI se také podílejí na výuce FBMI ČVUT a 1LF UK.

Komplement laboratoří ÚHKT pod vedením MUDr. Mikulenkové a její zástupkyní paní Feixové provádí vysoce specializovaná laboratorní vyšetření s maximálním důrazem na kvalitu a spolehlivost výsledků. Kvalita laboratorních vyšetření v ÚHKT je zajištěna zkušenými a erudovanými odborníky, kteří se neustále vzdělávají a sledují nejnovější trendy v oboru. V ÚHKT investuje do moderních technologií, které umožňují provádět přesná a spolehlivá laboratorní vyšetření. Laboratoře ÚHKT se aktivně podílejí na výzkumu a vývoji v oblasti laboratorní diagnostiky. V souladu s vývojem vědy a techniky a s potřebami klientů ÚHKT neustále aktualizuje rozsah nabízených vyšetření. Některé laboratoře ÚHKT slouží jako národní referenční laboratoře a aktivně se podílejí na přípravě vzorků pro externí hodnocení kvality v rámci České republiky. Díky svému přístupu k

under the leadership of MUDr. Vydra, Ph.D. At the beginning of 2023, an application for reaccreditation was sent by the quality manager RNDr. Dobrovolná together with a request for extension to immune effector cell (IEC) therapy. As a matter of fact, IHBT was one of the first centres in the Czech Republic to use commercial modified autologous cells (Kymriah, Yescarta, and Tecartus); later, as part of a clinical trial, these genetically modified cells (CAR-T 19) began to be developed according to its own unique procedure in the IHBT laboratories.

During 2023, efforts were devoted to further development of the established quality management system, monitoring and evaluation of its functionality and adequacy of the implemented procedures. The results achieved and the long-term trends monitored were presented at regular meetings of the TP Quality Council. The direct exchange of information and mutual coordination between the Clinical Division, the Apheresis Department (a tissue facility for peripheral stem cell collection) and the Cell Therapy Department (a tissue facility that processes the cells and releases them for clinical administration) allows for effective monitoring of the care processes for the patient/donor enrolled in the TP IHBT, mapping the associated specific risks and timely prevention of adverse events.

Biomedical engineering staff at IHBT, together with the SAK CR, CSBMILI of CzMA and the Faculty of Natural Sciences of Charles University, managed to organize for the umpteenth time a very well-received national conference entitled Quality and Safety of Health Care. The OBMI employees are also involved in teaching at the Faculty of Biomedical Engineering of CTU and the 1st Faculty of Medicine of Charles University.

The IHBT Lab Complex, under the leadership of MUDr. Mikulenková and her deputy Ms. Feixová, performs highly specialized laboratory tests with maximum emphasis on the quality and reliability of results. The quality of laboratory examinations at IHBT is ensured by experienced and learned specialists who are constantly educated and follow the latest trends in the field. IHBT invests in modern technologies that enable it to perform accurate and reliable laboratory tests. The laboratories of IHBT take an active part in research

zajištění kvality a spolehlivosti výsledků se laboratoře ÚHKT řadí mezi špičku v oboru a představují důležitou součást komplexní péče o pacienty.

and development in the area of laboratory diagnostics. In conformity with the development of science and technology and with the needs of clients, the Institute continuously updates the range of examinations offered. Some of the IHBT laboratories serve as national reference laboratories and contribute actively to the preparation of samples for external quality assessment within the Czech Republic. Thanks to its approach to quality assurance and reliability of results, the IHBT laboratories rank among the top in the field and form an important part of comprehensive patient care.

Akreditace a certifikace

Ústav hematologie a krevní transfuze

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



ČSN EN ISO 15 189
ČSN EN ISO/IEC17 025

Národní referenční laboratoře
Systémy Správné výrobní praxe



Organization Accredited
by Joint Commission International



EUROPEAN
FEDERATION FOR
IMMUNOGENETICS



ČESKÝ INSTITUT PRO AKREDITACI
obecně prospěšná společnost



Oddělení biomedicínského inženýrství

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

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

Zástupkyně vedoucího: Ing. Denisa Albrechtová

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

Oddělení biomedicínského inženýrství (OBMI) má v ÚHKT nepostradatelnou úlohu. Tým zkušených zdravotnických pracovníků dle zákona č. 96/2004 Sb. s vysokoškolským vzděláním zajišťuje komplexní podporu klinickým, transfuziologickým i výzkumným pracovištím. Oddělení dbá na bezproblémový provoz a bezpečnost veškerých zdravotnických prostředků a laboratorní techniky.

Biomedical Engineering Department

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

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

Deputy Head: Ing. Denisa Albrechtová

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

The Department of Biomedical Engineering (Czech abbreviation OBMI) plays an indispensable role in IHBT. A team of experienced healthcare professionals with higher education according to Act No. 96/2004 Coll. provides comprehensive support to clinical, transfusiology and research centres. The department is committed to a smooth operation and safety of all medical devices and laboratory

Zajišťuje jejich pravidelné kontroly a opravy v souladu s platným zákonem č. 375/2022 Sb., standardy JCI, JACKIE, SAK, SÚKL a SÚJB a normami ČSN EN ISO/IEC 17025 a ČSN EN ISO 15189. OBMI zajišťuje metrologický dohled v celém ÚHKT i v Komplementu laboratoří. Garantuje tak přesnost a spolehlivost měřidel, která jsou klíčová pro kvalitní výsledky diagnostiky a výzkumu. Oddělení se aktivně věnuje vzdělávání zdravotnického personálu v oblasti biomedicínského inženýrství. Provádí také audity klinických i neklinických pracovišť, čímž přispívá k neustálému zlepšování kvality péče. OBMI se aktivně podílí na výuce s biomedicínskou problematikou na několika univerzitách. Zároveň má svého zástupce ve výboru České společnosti biomedicínského inženýrství a lékařské informatiky ČLS JEP. Oddělení úzce spolupracuje s Ministerstvem zdravotnictví ČR, kde se podílí na tvorbě a novelizaci legislativy v oblasti biomedicínského inženýrství.

Oddělení kvality

Vedoucí: Ing. Zuzana Jelínková

Zuzana.Jelinkova@uhkt.cz, +420 221 977 630

Koordinátorka oddělení: RNDr. Marie Dobrovolná

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

Oddělení kvality je součástí Úseku pro akreditace a kvalitu. Členy jmenuje a odvolává ředitel ÚHKT z řad zaměstnanců ÚHKT tak, aby zastupovali jednotlivé akreditační či certifikační systémy, ke kterým se ÚHKT přihlásil.

Hlavním úkolem oddělení kvality je koordinace specializovaných odborných požadavků souvisejících s jednotlivými akreditačními a certifikačními systémy v rámci ÚHKT. V současné době se v ÚHKT uplatňují systémy: SAK, JCI, ČIA (ČSN EN ISO 15 189 a 17 025, 20387), EFI, SÚKL (EMA, SÚJB), EBMT-JACIE.

Oddělení kvality zajišťuje metodické řízení vnitřních mechanismů procesů kvality, sledování kvality všech

equipment. It is in charge of their regular inspections and repairs in accordance with the current Act No. 375/2022 Coll., JCI, JACKIE, SAK, SUKL and SUJB standards, as well as CSN EN ISO/IEC 17025 and CSN EN ISO 15189 standards. The department is responsible for metrological supervision in the entire IHBT, including the Lab Complex. It guarantees the accuracy and reliability of the measuring devices, which are crucial for quality results in diagnostics and research. The department takes an active part in the education of medical personnel in the field of biomedical engineering. It also conducts audits of clinical and non-clinical sites, thus contributing to the continuous improvement of the quality of care. OBMI is actively involved in biomedical-related teaching at several universities. It also has a representative on the committee of the Czech Society of Biomedical Engineering and Medical Informatics of the Czech Medical Association of J. E. Purkyne (CzMA). The department closely cooperates with the Ministry of Health of the Czech Republic, where it participates in drafting and amending the legislation in the field of biomedical engineering.

Quality Department

Head: Ing. Zuzana Jelínková

Zuzana.Jelinkova@uhkt.cz, +420 221 977 630

Coordinator: RNDr. Marie Dobrovolná

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

The Quality Department is part of the Accreditation and Quality Division, and its members are appointed and dismissed by the IHBT Director from among the IHBT employees to represent the individual accreditation or certification systems to which IHBT has adhered.

The main task of the Quality Department is to coordinate specialized professional requirements related to individual accreditation and certification systems within IHBT. At present, the following systems are applied at IHBT: SAK, JCI, CAI (CSN EN ISO 15 189 and 17 025, 20387), EFI, SUKL (EMA, SUJB), and EBMT-JACIE.

The Quality Department is in charge of methodological

zavedených systémů kvality a jejich vzájemnou harmonizaci, podílí se ve spolupráci s vedoucími pracovníky příslušných úseků na analýze stížností a oznámení souvisejících s kvalitou poskytované zdravotní péče či poskytovaných laboratorních služeb; na základě této analýzy navrhuje obecná opatření ke zvýšení kvality poskytované zdravotní péče, či poskytovaných laboratorních služeb.

Oddělení kvality pravidelně zpracovává výstupy hodnocení spokojenosti pacientů a zaměstnanců ÚHKT, analyzuje je a na jejich základě navrhuje opatření ke zvyšování kvality poskytované zdravotní péče.

Ve spolupráci s vedením ÚHKT stanovuje východiska pro zpracování PŘ Plán rozvoje kvality péče a bezpečí pacientů pro stanovené období, připravuje podklady z managementu kvality a následně je ve formě pravidelných hlášení o zvyšování kvality odesílá zřizovateli (MZČR).

Oddělení kvality koordinuje přípravu k získání reakreditace ÚHKT v souladu s akreditačními standardy, koordinuje také program kvality poskytované zdravotní péče s důrazem na sledované indikátory kvality, sběr dat, jejich vyhodnocování a návrhy opatření ke zvyšování kvality péče v rámci celého ÚHKT.

V pravidelných intervalech jsou realizovány schůzky oddělení kvality.

Oddělení nemocniční hygieny

Vedoucí: MUDr. Klára Labská, Ph.D.

Klara.Kabska@uhkt.cz, +420 221 977 273

Zástupce vedoucí: Lucie Scholzová

Hygiena@uhkt.cz, +420 221 225

Oddělení nemocniční hygieny je zřízeno v rámci Programu prevence a kontroly infekcí v ÚHKT, personálně je obsazeno epidemiologickou sestrou a ústavním hygienikem. Monitoruje epidemiologickou situaci v ÚHKT (sledování kolonizací pacientů a infekčních onemocnění, kontrola prostředí, vody, vzduchu), tvoří doporučení k minimalizaci šíření infekčních onemocnění a provádí edukaci personálu.

management of the internal mechanisms of quality processes, monitoring the quality of all established quality systems and their mutual harmonization, participates in the analysis of complaints and notifications related to the quality of health care or laboratory services provided in cooperation with the heads of the respective departments; based on this analysis, it proposes general measures to improve the quality of provided health care or laboratory services.

The Quality Department regularly processes the outputs of IHBT patients' and employees' satisfaction assessments, analyzes them and proposes measures to improve the quality of health care on their basis.

In cooperation with the IHBT management, it establishes the basis for the preparation of the Quality of Care and Patient Safety Development Plan for a specified period; it prepares documents from quality management and subsequently sends them to the founder (MoH CR) in the form of regular reports on quality improvement.

The Quality Department coordinates the preparation for reaccreditation of IHBT in accordance with accreditation standards; it also coordinates the quality program of health care with an emphasis on monitored quality indicators, data collection, data assessment and proposals for measures to improve the quality of care throughout IHBT.

The Quality Department meetings are held at regular intervals.

Hospital Hygiene Department

Head: MUDr. Klára Labská, Ph.D.

Klara.Kabska@uhkt.cz, +420 221 977 273

Deputy Head: Lucie Scholzová

Hygiena@uhkt.cz, +420 221 225

The Hospital Hygiene Department is established as part of the Infection Prevention and Control Program at IHBT, and it is staffed by an epidemiological nurse and an institutional hygienist. It monitors the epidemiological situation at IHBT (monitoring of the colonization of patients and infectious diseases, control of the environment, water, and air); it makes recommendations to minimize the spread

V roce 2023 byl zahájen prospektivní monitoring kolonizace pacientů potenciálně nebezpečnými bakteriálními kmeny. Oddělení v roce 2023 úspěšně absolvovalo audit SAK.

Rok 2023 v číslech

2 řádné a **7** mimořádných kontrol prostředí s depistáží, **110** kultivačních kontrol hygienické dezinfekce rukou, **1** řádná a **1** mimořádná kontrola teplé užitkové vody

Oddělení pro správnou výrobní praxi léčivých přípravků

Vedoucí: MUDr. Petr Lesný, Ph.D.

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

V ÚHKT dlouhodobě fungují tři oddělení, která získala povolení k výrobě léčivých přípravků moderní terapie a certifikát správné výrobní praxe (SVP). Jedná se o Oddělení imunoterapie, Oddělení buněčné terapie a Laboratoř funkčních testů Oddělení výzkumu genové imunoterapie. Vysoký důraz, který je dnes kladen na bezpečnost nově vyvíjených léčivých přípravků moderní a genové terapie, vyžaduje, aby v ÚHKT probíhal neustálý proces zvyšování kvality. Za tímto účelem zajišťuje Oddělení správné výrobní praxe pro léčivé přípravky dokumentaci, interní audity, školení, hodnocení dodavatelů a komunikaci se Státním ústavem pro kontrolu léčiv pro všechna tři oddělení.

V roce 2023 probíhalo pod dozorem Oddělení správné výrobní praxe pro léčivé přípravky klinické hodnocení léčivých přípravků moderní terapie a ve spolupráci s Oddělením akademických klinických studií jsme připravili podklady pro získání certifikátu Správné klinické praxe (ve které figuruje Oddělení správné výrobní praxe pro léčivé přípravky jako zástupce ÚHTK v roli sponzora). V rámci budovaného propojení systémů řízení kvality v ÚHKT se nově Oddělení pro správnou výrobní praxi léčivých přípravků zapojilo do činnosti Oddělení kvality ÚHKT.

of infectious diseases and carries out staff education. Prospective monitoring of patient colonization with potentially dangerous bacterial strains was initiated in 2023. The department successfully passed an audit of the SAK (United Accreditation Commission of the CR) in the same year.

The year 2023 in numbers

2 ordinary and **7** extraordinary environmental inspections with screening, **110** culture inspections for hygienic hand disinfection, **1** ordinary and **1** extraordinary inspection of domestic hot water

Department for Good Manufacturing Practice

Head: MUDr. Petr Lesný, Ph.D.

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

There are three units within IHBT that have long been licensed to manufacture advanced therapy medicinal products and have been certified for Good Manufacturing Practice (GMP). These are the Immunotherapy Department, the Cell Therapy Department and the Functional Testing Laboratory of the Gene Immunotherapy Research Department. The high emphasis that is currently placed on the safety of newly developed modern and gene therapy medicinal products requires that a continuous quality improvement process be carried out at IHBT. To this end, the Department for Good Manufacturing Practice of Medicinal Products is in charge of documentation, internal audits, training, supplier evaluation and communication with the State Institute for Drug Control (SUKL) for all three units.

In 2023, under the supervision of the Department for Good Manufacturing Practice of Medicinal Products, a clinical trial of advanced therapy medicinal products and in cooperation with the Department of Academic Clinical Trials we prepared documents for obtaining the Good Clinical Practice certificate (in which the Department for Good Manufacturing Practice of Medicinal Products acts as a representative of IHBT in the role of sponsor). As part of the ongoing integration of the quality management systems at IHBT, the Department for Good Manufacturing Practice of Medicinal Products has newly joined the activities of the IHBT Quality Department.

Referát dotací

Vedoucí: Ing. Martin Mayer, Ph.D., MHA
Martin.Mayer@uhkt.cz, +420 221 977 265
Zástupkyně vedoucího: Ing. Tereza Nová
Tereza.Nova@uhkt.cz, +420 221 977 265

Referát dotací se podílí na získávání a administraci dotačních titulů, a to jak národních, tak evropských. V roce 2023 se podařilo získat evropskou dotaci z Národního plánu obnovy na zlepšení kyberbezpečnosti v hodnotě 41 milionů Kč. Ukončovali jsme administraci dotace z IROP ReactEU celkové hodnotě 150 milionů korun na stavbu a rekonstrukci objektů D a A. Byla ukončena evropská dotace IROP na dodávku komplexního informačního systému a obnova související infrastruktury. Tento projekt byl v celkové hodnotě více než 78 milionů korun. Referát dotací aktivně spolupracuje s poskytovateli dotací (MZ ČR, CRR MMR, MPO) na jejich přípravě i hodnocení.

Department of Subsidies

Head: Ing. Martin Mayer, Ph.D., MHA
Martin.Mayer@uhkt.cz, +420 221 977 265
Deputy Head: Ing. Tereza Nová
Tereza.Nova@uhkt.cz, +420 221 977 265

The Department of Subsidies takes part in the acquisition and administration of national and European subsidies. In the year 2023 we managed to obtain a European subsidy from the National Cyber Security Recovery Plan totalling 41 million CZK. We were finishing the administration of the IROP ReactEU subsidy worth 150 million CZK for the construction and reconstruction of buildings D and A. The IROP European subsidy for the delivery of a complex information system and the renewal of the related infrastructure was completed. This project was worth more than 78 million CZK in total. The Department of Subsidies actively cooperates with the providers of subsidies (MoH, CRR MMR, and MIT CR) in their preparation and evaluation.





**ÚSEK PRO
EKONOMIKU**

**ECONOMIC
DIVISION**

Oddělení komunikace se zdravotními
pojišťovnami
Finanční účtárna
Personální a mzdové oddělení
Oddělení finančního plánování a controllingu
Oddělení evidence majetku
Oddělení veřejných zakázek a obchodu

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

Úsek pro ekonomiku

Náměstkyně: Ing. Janka Sigačevová, MHA
Janka.Sigacevova@uhkt , +420 221 977 450

Zástupkyně náměstkyně: Ing. Václava Hlaváčková, MBA
Vaclava.Hlavackova@uhkt.cz, +420 221 977 267

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

Úsek pro ekonomiku se člení na:

- finanční účtárnu
- oddělení finančního plánování a controllingu
- oddělení evidence majetku
- personální a mzdové oddělení
- oddělení komunikace se zdravotními pojišťovnami (OKZP)

Rok v číslech

Organizace dosáhla zlepšený hospodářský výsledek **99 milionů** korun po zdanění. Výnosy ÚHKT v roce 2023 byly ve výši **2 198** milionů korun, plán se podařilo překročit o **1,6 %**. Objem poskytnuté péče vyjádřený v bodech činil **570 milionů** bodů. Počet DRG případů lůžkové péče byl **484**, počet ošetřovacích dnů **10 489** a počet pacientů v ambulantní specializované péči **25 553**. Objem poskytnuté zdravotní péče byl srovnatelný s rokem 2022.

Na pořízení nových přístrojů, zdravotní techniky a technologického vybavení budov včetně výstavby a rekonstrukce bylo vynaloženo **25 milionů korun**. Průměrný plat zaměstnanců byl **62 752 korun** a meziročně vzrostl o **3,4 %**. Z celkového počtu **521** zaměstnanců tvoří **74 %** zdravotnický personál.

The Economic Division

Head of Division: Ing. Janka Sigačevová, MHA
Janka.Sigacevova@uhkt , +420 221 977 450

Deputy Head: Ing. Václava Hlaváčková, MBA
Vaclava.Hlavackova@uhkt.cz, +420 221 977 267

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

The Economic Division comprises the following departments:

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

The year in numbers

The organization achieved an improved profit of **99 million** CZK after tax. The revenue of IHBT in 2023 was **2,198 million** CZK; the plan was exceeded by **1.6%**. The volume of care provided, expressed in points, was **570 million points**. The number of DRG inpatient cases was **484**, the number of treatment days was **10,489** and the number of outpatient specialty care patients was **25,553**. The volume of healthcare provided was comparable to 2022.

25 million CZK were spent on the acquisition of new equipment, medical technology and technological equipment of the buildings, including construction and reconstruction. The average salary of the employees was **62,752** crowns and increased by **3.4%** year-on-year. Of the total **521** employees, **74%** are medical staff members.

Finanční účtárna

Vedoucí: Ing. Anna Zdráhalová

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

Zástupkyně vedoucí: Martina Hedlová

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

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

Oddělení finančního plánování a controllingu

Vedoucí: Ing. Tomáš Michálek

Tomas.Michalek@uhkt.cz, +420 221 977 662

Oddělení finančního plánování a controllingu připravuje krátkodobé a střednědobé rozpočty ÚHKT, finanční plány a rozborů hospodaření organizace. Sleduje hospodaření a plnění finančních plánů dle jednotlivých nákladových středisek, zajišťuje ekonomickou stránku projektů. Provádí rozborů objemu produkce včetně analýz v oblasti vykazování a úhrad zdravotní péče a v oblasti preskripce léčiv. Zpracovává data pro ÚZIS a spravuje portál referenčních nemocnic v projektu CZ-DRG.

Financial Accounting Department

Head: Ing. Anna Zdráhalová

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

Deputy Head: Martina Hedlová

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

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

Financial Planning and Controlling Department

Head: Ing. Tomáš Michálek

Tomas.Michalek@uhkt.cz, +420 221 977 662

Its staff members prepare short- and medium-term budgets of IHBT, financial plans and analyses of the organization's economic activities. They monitor the management and implementation of financial plans by individual cost centres, and are in charge of the economic aspect of projects. They perform analyses of production volumes, including analyses in the areas of healthcare reporting and reimbursement, and drug prescription. They process data for the Institute of Health Information and Statistics (UZIS) and administer the portal of reference hospitals within the CZ-DRG project.

Oddělení evidence majetku

Vedoucí: Petra Wagnerová

Petra.Wagnerova@uhkt.cz, +420 221 977 474

Zajišťuje veškerou evidenci hmotného a nehmotného majetku organizace a zapůjčeného majetku včetně smluv. Provádí zařazení, vyřazení a převody dlouhodobého majetku ve spolupráci s inventarizačními pracovníky a podle pokynů vedoucích útvarů. Realizuje řádné a mimořádné inventury majetku, připravuje odpisové plány, spolupracuje s finanční účetní.

Personální a mzdové oddělení (PaM)

Vedoucí: Ing. Václava Hlaváčková, MBA

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

Zástupkyně vedoucí: Pavlína Melicharová

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

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

Property Records Department

Head: Petra Wagnerová

Petra.Wagnerova@uhkt.cz, +420 221 977 474

The department is in charge of all records of the organization's tangible and intangible assets and loaned assets, including contracts. It performs the classification, disposal and transfer of fixed assets in cooperation with the inventory staff members and in accordance with the instructions of the heads of departments. It carries out regular and extraordinary stocktaking of assets, prepares depreciation plans, and cooperates with the Financial Accounting Department.

Personnel and Payroll Department

Head: Ing. Václava Hlaváčková, MBA

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

Deputy Head: Pavlína Melicharová

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

The particular competence of this department is to ensure the fulfilment of all the obligations arising from the status of IHBT as an employer and the obligation to keep complete personnel records of employees. It prepares and registers all contracts with staff members concerning employment relations and all legal transactions related to these contracts. It is in charge of staff planning and takes part in checking and fulfilling staff qualifications in cooperation with other senior staff members. It ensures complete payroll processing, including all levies and wage deductions in accordance with the relevant legislation, the preparation of documents for the Financial Accounting Department, and the settlement of domestic travel orders. It negotiates with health insurance companies, social security administration, and the revenue authority on the correct calculation of payroll deductions.

Oddělení komunikace se zdravotními pojišťovnami (OKZP)

Vedoucí: Mgr. Dana Strakošová

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

Zástupkyně vedoucí: Jindra Pavlíková

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

Do působnosti oddělení náleží zejména evidence a kontrola smluv se zdravotními pojišťovnami o úhradě poskytnuté zdravotní péče. Administruje a koordinuje nasmlouvání a dosmlouvání kapacit a výkonů, vede agendu záloh a ročního vyúčtování poskytnuté zdravotní péče zdravotním pojišťovnám. Kontroluje a vyúčtovává měsíční dávky dokladů, navrhuje opatření na odstranění chyb. Eviduje kontrolní a revizní zprávy zdravotních pojišťoven a koordinuje postup při podávání námitek proti nim. Sleduje a informuje o změnách vnějších i vnitřních podmínek úhrady zdravotní péče, zpracovává podklady pro jednání o úhradách se zdravotními pojišťovnami. Metodicky vede vedoucí útvarů s cílem dosažení optimálního a úplného vykazání poskytované péče.

Department of Communication with Health Insurance Companies

Head: Mgr. Dana Strakošová

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

Deputy Head: Jindra Pavlíková

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

The main competence of this department includes the record keeping and control of contracts with health insurance companies on the reimbursement of health care provided. It administers and coordinates the contracting and subcontracting of capacities and procedures, and manages the agenda of advances and annual billing of health insurance companies for health care services. It checks and accounts for monthly batches of documents, and proposes measures to eliminate errors. It registers audit and review reports of health insurance companies and coordinates the procedure for objections to them. It monitors and informs about changes in the external and internal conditions of health care reimbursement and prepares documents for reimbursement negotiations with health insurance companies. It provides methodological guidance to managers of the various centres with the aim of achieving optimal and complete reporting of health care provided.

**PROVOZ
A INVESTICE**
**OPERATION AND
INVESTMENT**

Úsek pro provoz a investice
Správní oddělení
Provozní oddělení
Obchodní oddělení

Operational and Investment Division
Administrative Department
Operation Department
Business Department

Úsek pro provoz a investice

Náměstek: Mgr. Michal Tůma, MHA
Michal.Tuma@uhkt.cz, +420 221 977 242
Zástupce náměstků: Ing. Ilona Bublíková, MBA
Ilona.Bublikova@uhkt.cz, +420 221 977 211

Zajišťuje komplexní technickou a logistickou podporu všech medicínských a vědeckých pracovišť, provoz budov včetně souvisejících technologií. Odpovídá za dodržování BOZP. Úsek dále zajišťuje činnosti v oblasti veřejných zakázek a nákupu a vnitřní správní agendy.

Oddělení úseku:

- Oddělení veřejných zakázek a obchodu
- Referát veřejných zakázek
- Obchodní referát
- Správní oddělení
- Provozní oddělení
- Ostraha a vrátnice
- Údržba a elektroúdržba
- Úklid

Oddělení veřejných zakázek a obchodu

Vedoucí: Ing. Ilona Bublíková, MBA
Ilona.Bublikova@uhkt.cz, +420 221 977 211

Oddělení veřejných zakázek a obchodu se skládá z obchodního referátu a referátu veřejných zakázek.

V roce 2023 bylo prostřednictvím Oddělení veřejných zakázek zahájeno **143** soutěží dle ZZVZ v hodnotě **2 350 395 223** Kč bez DPH, přičemž z toho **1 927 772 368** Kč bez DPH tvořila hodnota požadavků na pořízení léčivých přípravků, a to prostřednictvím profilu zadavatele TENDERARENA formou nadlimitních i podlimitních veřejných zakázek, výzev k podání nabídek formou veřejné zakázky

Operation and Investment Division

Head: Mgr. Michal Tůma, MHA
Michal.Tuma@uhkt.cz, +420 221 977 242
Deputy Head: Ing. Ilona Bublíková, MBA
Ilona.Bublikova@uhkt.cz, +420 221 977 211

It provides comprehensive technical and logistical support for all medical and scientific units, building operation, including related technologies. It is responsible for the compliance with occupational safety and health regulations. The division is also responsible for public contracts and purchasing activities and internal administrative agenda.

Division Departments:

- Department of Public Contracts and Trade
- Office of Public Contracts
- Trade Office
- Administrative Department
- Operations Department
- Security and Reception
- Maintenance and Electrical Maintenance
- Cleaning

Department of Public Contracts and Trade

Head: Ing. Ilona Bublíková, MBA
Ilona.Bublikova@uhkt.cz, +420 221 977 211

The Department of Public Contracts and Trade consists of the Office of Public Contracts and the Trade Office.

In 2023, **143** tenders were launched through the Department of Public Contracts in accordance with the Public Procurement Act, with a value of **2,350,395,223** CZK, excluding VAT, of which **1,927,772,368** CZK, excluding VAT, was the value of requirements for the procurement of medicinal products, through the TENDERARENA contracting profile in the form of both above and below-limit public contracts, invitations to

malého rozsahu či dílčích výzev v dynamických nákupních systémech. V tomto roce Oddělení veřejných zakázek taktéž zavedlo nový dynamický nákupní systém na dodávku léčivých přípravků pro ústavní část ÚHKT.

Obchodní referát zpracoval **37** požadavků v hodnotě **24 992 717** Kč bez DPH, a to prostřednictvím platformy TENDERMARKET.

Referát veřejných zakázek

Vedoucí referátu: Mgr. Radka Straková
Radka.Strakova@uhkt.cz, +420 221 977 640

Oddělení veřejných zakázek zajišťuje realizaci zadávacích řízení dle zákona č. 134/2016 Sb., zákon o zadávání veřejných zakázek, v platném znění, a dále výběrových řízení na veřejné zakázky malého rozsahu, a to vše z hlediska zajištění transparentnosti, přiměřenosti a účelnosti jednotlivých druhů řízení s rovným zacházením s dodavateli a tím i s nulovou diskriminací.

Obchodní referát

Vedoucí referátu: Bc. Hana Muchová
Hana.Muchova@uhkt.cz, +420 221 977 670

Obchodní referát zajišťuje činnosti v oblasti nákupu, objednávek či reklamací jednotlivých pracovišť ÚHKT zdravotnickým i nezdravotnickým materiálem dle zásad hospodárnosti, a to včetně realizace výběrových řízení v systému TENDERMARKET. Obchodní referát taktéž pro ÚHKT zajišťuje průzkumy trhu a podílí se na přípravě podkladů do zadávacích i výběrových řízení.

Správní oddělení

Vedoucí: Mgr. Zuzana Válková
Zuzana.Valkova@uhkt.cz, +420 221 977 402

Správní oddělení zajišťuje službu pokladny a podatelny, koordinuje správu a oběh dokumentů, datové schránky, archivní služby, skartační řízení a spisovou službu v rámci

tender in the form of small-scale public contracts or partial invitations in dynamic purchasing systems. In the same year, the Department of Public Contracts also introduced a new dynamic purchasing system for the supply of medicinal products for the inpatient part of IHBT.

The Trade Office processed **37** requests worth **24,992,717** CZK, excluding VAT, via the TENDERMARKET platform.

Office of Public Contracts

Head: Mgr. Radka Straková
Radka.Strakova@uhkt.cz, +420 221 977 640

The Office of Public Contracts is responsible for the implementation of procurement procedures pursuant to Act No. 134/2016 Coll., the Public Procurement Act, as amended, as well as small-scale public procurement procedures, all with a view to ensuring transparency, proportionality and effectiveness of each type of procedure with equal treatment of suppliers, and thus zero discrimination.

Trade Office

Head: Bc. Hana Muchová
Hana.Muchova@uhkt.cz, +420 221 977 670

The Trade Office is in charge of activities in the area of purchasing, orders or claims of individual departments of IHBT for medical and non-medical supplies according to the principles of economy, including the implementation of tenders in the TENDERMARKET system. The Trade Office also conducts market research for IHBT and participates in the preparation of documents for tendering and selection procedures.

Administrative Department

Head: Mgr. Zuzana Válková
Zuzana.Valkova@uhkt.cz, +420 221 977 402

The Administrative Department is in charge of the cash office and filing office; it coordinates the management and circulation of documents, data boxes, archive services, shredding and

celé organizace. Ve své gesci má rovněž evidenci smluvních vztahů a administrativní podporu oddělení veřejných zakázek, dále správu Registru smluv (uveřejňuje smlouvy a objednávky) a koordinaci parkovacího systému. V návaznosti na Registr smluv se dále podílí na controllingu zveřejnění objednávek a smluv před samotným finančním plněním.

Provozní oddělení

Vedoucí: Daniela Prouzová

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

Vedoucí údržby: Josef Štěpnička

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

Vedoucí elektroúdržby: Oldřich Šmejdiř

Oldrich.Smejdir@uhkt.cz, +420 606 632 415

Vedoucí úklidu: Petr Škvrna

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

Provozní oddělení sestává z úseku **úklidu, údržby, elektroúdržby a ostrahy.**

Má několik cílů, primárně posílit veškeré procesy, pomocí nichž zaměstnanci ÚHKT na svých pracovištích podají nejlepší výkony a v konečném důsledku pozitivně přispějí k ekonomickému růstu a celkovému úspěchu organizace. Mezi hlavní úkoly patří zajištění periodického průběhu revizí technických zařízení, zdvihacích zařízení, tlakových nádob, signalizačních zařízení, elektrozařízení, vzduchotechniky, vnitřních a vnějších rozvodů energie, vody, plynu apod.

Pracovníci údržby provádějí standardní kontrolní činnosti, opravy a údržbu technologických zařízení, elektro (NN), opravy nábytku, výměnu tlakových lahví apod., dle konkrétních požadavků oddělení.

Pracovníci úklidu zajišťují ve všech provozech ÚHKT vlastními silami veškeré úklidové práce, vyjma výškových – ty se zajišťují dodavatelsky. Zaměstnanci úklidu, kteří jsou profesionálně vyškoleni, provádějí pravidelný úklid klinických oddělení, vědeckých pracovišť, kanceláří i společných prostor.

Zaměstnanci vrátnice zajišťují 24-hodinovou ostrahu budov, zaměstnanců i pacientů. Poskytují základní informace

document services across the entire organization. It is also responsible for the registration of contractual relations and administrative support to the Department of Public Contracts, the administration of the Register of Contracts (publishing contracts and orders) and the coordination of the parking system. In connection with the Register of Contracts, it also participates in the controlling of the publication of orders and contracts prior to their financial execution.

Operation Department

Vedoucí: Daniela Prouzová

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

Head of Maintenance: Josef Štěpnička

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

Head of Electrical Maintenance: Oldřich Šmejdiř

Oldrich.Smejdir@uhkt.cz, +420 606 632 415

Head of Cleaning: Petr Škvrna

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

The Operations Department consists of **cleaning, maintenance, electrical maintenance and security.**

It has several goals, primarily to strengthen all the processes by which IHBT employees perform at their best in their respective centres and ultimately contribute positively to the economic growth and overall success of the organization. The main tasks include ensuring periodic inspections of technical equipment, lifting equipment, pressure vessels, signalling equipment, electrical equipment, air-conditioning, internal and external distribution of energy, water, gas, etc.

Maintenance staff members perform standard inspection activities, repairs and maintenance of technological equipment, electrical installations (LV), furniture repairs, replacement of pressure cylinders, etc., according to specific requirements of the various departments.

Cleaning staff members perform all cleaning work in all IHBT facilities themselves, except for high-rise cleaning – this work is provided by contractors. Cleaning employees, who are professionally trained, carry out regular cleaning of clinical departments, scientific workplaces, offices and common areas.

The reception staff members are in charge of 24-hour

příchozím, zabezpečují činnosti ústředny, korigují mnohdy nekomfortní situace na parkovacích místech, zabezpečují klíčový systém a při svých obchůzkách kontrolují veškeré provozy a jejich zařízení.

Velký důraz musí být kladen na BOZP, PO a odpadové hospodářství. Informace o tom, jak dodržovat legislativní zásady v těchto oblastech, nám poskytují odborní poradci (OZO). Na jejichž základě uvádíme do praxe činnosti s tím související a kontrolujeme jejich dodržování.

Provozní oddělení vytváří soulad mezi zaměstnanci, prací, informacemi a technologiemi.



security of the buildings, employees and patients. They give basic information to newcomers, secure switchboard operations, correct often uncomfortable parking situations, secure the key system and check all premises and their equipment during their rounds.

Much emphasis must be placed on occupational health and safety, fire protection and waste management. Information on how to comply with legislative principles in these areas is provided by our expert advisors. On the basis of this information, we put into practice the related activities and check their compliance.

The Operations Department establishes synergy between staff, work, information and technology.



An aerial photograph of a construction site, heavily overlaid with a semi-transparent green color. The image shows a complex network of steel beams, concrete structures, and construction equipment. In the foreground, there are several large, rectangular panels or containers, some with logos like 'RIE PRAGUE' and 'ZLINGTAV'. The overall scene is one of active construction and industrial activity.

ÚSEK PRO VÝSTAVBU CONSTRUCTION DIVISION

Úsek pro výstavbu

Vedoucí: Ing. arch. Jan Auerbach

Jan.Auerbach@uhkt.cz, +420 221 977 605

Zástupkyně vedoucího: Ing. Eva Struhárová

Eva.Struharova@uhkt.cz, +420 221 977 605

Objekt A – II. etapa rekonstrukce

Rekonstrukce památkově chráněné budovy A, sloužící Transfuziologickému úseku ÚHKT, je rozdělena do dvou navazujících etap. I. etapa byla dokončena v roce 2022. V roce 2023 byla dokončena projektová dokumentace II. etapy rekonstrukce a zahájeno výběrové řízení na zhotovitele stavby. Dokončení stavby je plánováno v průběhu roku 2025. Autorem architektonického návrhu rekonstrukce je Ing. arch. Václav Čermák, projektovou dokumentaci zhotovila společnost KANIA a.s.

Budova B

Vedle běžných drobných udržovacích prací památkově chráněné budovy B probíhala v průběhu roku 2023 oprava markýzy nad hlavním vstupem a přilehlých prostor z jižní strany budovy, rozsáhlé udržovací práce na střeše budovy, provozně náročná oprava nevyhovující podlahy na podestě hlavního schodiště ve druhém nadzemním podlaží a opravy lůžkového oddělení. Bylo vydáno stavební povolení na zřízení nových transplantačních ambulancí a úpravu prostor pro biobanking v prvním nadzemním podlaží a byla dokončena dokumentace pro provádění. Tento záměr bude realizován v průběhu roku 2024.

Budovy C a E

Stávající objekt C z 80. let 20. stol. slouží jako laboratoře a pracovny vědeckého úseku, v druhém nadzemním podlaží sídlí administrativní provozy nemocnice. Budova E je trojkřídlý nepodsklepený zděný objekt využívaný převážně ke skladování a v menší míře jsou zde administrativní provozy. V průběhu roku 2022 pokračovala příprava stavebního záměru na přestavbu objektů C a E, zahrnující jejich odstranění a výstavbu nového pavilonu C, plně odpovídajícího soudobým standardům staveb pro zdravotnictví. Vedle klinických provozů budou v pavilonu pracoviště Úseku pro vědu a výzkum, která jsou v současné době umístěna v různých částech areálu i mimo hlavní areál. V roce 2023 byla dokončena architektonická studie a na začátku roku 2024 se předpokládá zahájení výběrového řízení na zhotovitele projektové dokumentace. Zahájení výstavby, rozdělené

Construction Division

Head: Ing. arch. Jan Auerbach

Jan.Auerbach@uhkt.cz, +420 221 977 605

Deputy head: Ing. Eva Struhárová

Eva.Struharova@uhkt.cz, +420 221 977 605

Objekt A – Stage II of the reconstruction

The reconstruction of the listed building A, which serves the Transfusiology Division of IHBT, is divided into two successive stages. Stage I was completed in 2022. In 2023, the design documentation for Stage II of the reconstruction was completed and the tender for the construction contractor was launched. The construction is scheduled for completion in 2025. The author of the architectural design of the reconstruction is Ing. arch. Václav Čermák, the project documentation was prepared by KANIA a. s.

Building B

In addition to routine minor maintenance work to the listed Building B, repairs to the awning over the main entrance and adjacent areas on the south side of the building, extensive maintenance work to the roof of the building, operationally demanding repairs to the substandard flooring on the landing of the main staircase on the second floor, and repairs to the Inpatient Department were ongoing during 2023. Building permits were issued for the establishment of new transplant outpatient clinics and the modification of the biobanking area on the first floor and the documentation for implementation was completed. This project will be implemented in the course of 2024.

Buildings C and E

The premises of the existing building C from the 1980s serve as laboratories and workrooms of the Scientific Division, while the second floor houses the administrative premises of the hospital. Building E is a three-winged brick building without basement used mainly for storage and to a lesser extent for administrative offices. During 2023, the preparation of a construction plan for the conversion of Buildings C and E continued, including their removal and the construction of new pavilions that meet contemporary standards for healthcare buildings. In addition to the clinical operations, the pavilions will house the workplaces of the Division of Science and Research, which are currently located in various parts of the area and outside the main area. The architectural study was completed in 2023 and the tender for the contractor of the project documentation is expected

do dvou etap, bude navazovat na ukončení rekonstrukce II. etapy budovy A, dokončení je plánováno do konce roku 2029.

Areál ÚHKT

V roce 2023 proběhlo výběrové řízení na dodavatele technologie havarijního zásobení pitnou vodou (vlastní podzemní stavba vodojemu a napojení na síť technického vybavení byla provedena v roce 2021). Dokončení tohoto stavebního záměru a zprovoznění se předpokládá v březnu 2024. V roce 2023 proběhlo zpracování studie zemních vrtů, které by v budoucnu měly areál ÚHKT zásobovat teplem a chladem, a studie dopravního a krajinářského řešení severního nádvoří, podle které by se měl v letech 2026–2029, v souvislosti s realizací novostavby budovy C, upravit severní dvůr ÚHKT tak, aby byl příjemným pobytovým místem pro pacienty i zaměstnance a mj. umožňoval pořádání příležitostných společenských akcí. Autorem návrhu řešení severního dvora je MgA. Mikuláš Medlík.

to be launched in early 2024. The start of construction, divided into two stages, will follow the completion of the renovation of Stage II of Building A, with completion planned by the end of 2029.

IHBT area

In 2023, a tender was held for a contractor for emergency drinking water supply technology (the actual underground construction of the water reservoir and connection to the technical equipment network was carried out in 2021). This construction project is expected to be completed and operational in March 2024. In 2023, a study of the ground boreholes that should supply the IHBT area with heat and cold in future and a study of the traffic and landscape design of the northern courtyard were prepared, according to which the northern courtyard of IHBT should be modified in 2026–2029, in connection with the implementation of the new building C, so that it would be a pleasant place for patients and employees to stay and, among other things, enable the organization of occasional social events. The author of the design of the northern courtyard is MgA. Mikuláš Medlík.





IT A KYBERBEZPEČNOST
IT AND CYBERSECURITY

Oddělení podpory uživatelů a koncových
zařízení
Oddělení správy a rozvoje počítačových sítí
a informačních systémů
Oddělení kyberbezpečnosti a projektového
řízení

User and Terminal Device Support Department
Computer Network and Information Systems
Administration and Development Department
Cybersecurity and Project Management
Department

Úsek pro IT a kyberbezpečnost

Náměstek: Ing. Jan Roztočil, Ph.D.

Jan.Roztocil@uhkt.cz, +420 221 977 137

Zástupce náměstka: Petr Ševčík, DiS.

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

V polovině roku 2023 bylo vyčleněno Oddělení IT z Úseku pro provoz a investice. Vznikl nový Úsek pro IT a kyberbezpečnost se třemi svými odděleními: Oddělení podpory uživatelů a koncových zařízení, Oddělení správy a rozvoje počítačových sítí a informačních systémů a Oddělení kyberbezpečnosti a projektového řízení. Tým IT se rozrostl zatím o dva nové členy.

Oddělení podpory uživatelů a koncových zařízení

Zajišťuje technickou a uživatelskou podporu, instalaci a údržbu HW, správu VoIP, instalace a aktualizace aplikací a ovladačů; přípravu manuálů a zajištění školení uživatelů.

Oddělení správy a rozvoje počítačových sítí a informačních systémů

Provádí administraci serverového clusteru, serverů, síťových prvků; zajišťuje dohled a monitorování síťových prostředků, pravidelné aktualizace software a aplikace bezpečnostních záplat; spravuje personální a účetní systémy, KIS, LIS, LeIS a TIS vč. komunikačních rozhraní; spravuje a obnovuje certifikáty (uživatelské, serverové, SSL), definuje a aplikuje bezpečnostní politiky v počítačové síti ÚHKT a zajišťuje správu mobilních telefonních služeb pro ÚHKT.

Oddělení kyberbezpečnosti a projektového řízení

Do jeho působnosti náleží zejména: zajištění vysoké úrovně kybernetické bezpečnosti, soulad se ZKB (NIS2) a příslušnými normami; připomínkování zadávací dokumentace; dohlíží, případně realizuje projektové řízení zaváděných aplikací či konektorů; má na starosti zajištění a udržování technických prostředků pro plnění požadavků e-health, interoperability, telemedicíny a dalších.

Připravujeme se na nový zákon o kybernetické bezpečnosti, který přinese pro ÚHKT celou řadu nových povinností. Byla navázána spolupráce s manažerem kybernetické bezpečnosti.

Division of IT and Cybersecurity

Head: Ing. Jan Roztočil, Ph.D.

Jan.Roztocil@uhkt.cz, +420 221 977 137

Deputy Head: Petr Ševčík, DiS.

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

In mid-2023, the IT Department was separated from the Operations and Investment Division. A new Division of IT and Cybersecurity emerged with three departments: the User and Terminal Device Support Department, the Computer Network and Information Systems Administration and Development Department and the Cybersecurity and Project Management Department. The IT team has grown by two new members so far.

User and Terminal Device Support Department

It covers technical and user support, installation and maintenance of HW, VoIP management, installation and updates of applications and drivers; preparation of manuals and provision of user training.

Computer Network and Information Systems Administration and Development Department

It administers the server cluster, servers and network elements; it supervises and monitors network resources, provides regular software updates and applies security patches; manages HR and accounting systems, CIS, LIS, LeIS and TIS, including communication interfaces; it manages and renews certificates (user, server, SSL), defines and applies security policies in the IHBT computer network, and manages mobile phone services for IHBT.

Cybersecurity and Project Management Department

Its responsibilities include: safeguarding a high level of cybersecurity, compliance with the Cyber Security Act (NIS2) and relevant standards; commenting on tender documentation; overseeing or implementing project management of deployed applications or connectors; it is responsible for providing and maintaining technical means to meet the requirements of e-health, interoperability, telemedicine and other aspects.

Vznikl Akční plán rozvoje kybernetické bezpečnosti 2024. Na PV byla prezentována Strategie rozvoje kybernetické bezpečnosti 2024. Proběhla příprava podkladů pro vznik Výboru pro řízení kybernetické bezpečnosti. Byla vytvořena podrobná zadávací dokumentace pro soutěž nového Datového centra s využitím dotace MV. Připravujeme se na využití dotace na e-health a interoperabilitu IROP, výzva č. 22. Bylo připraveno spuštění testovacího provozu HAIDI – využití AI pro včasné rozpoznání hrozících nozokomiálních infekcí. K testování je připraveno použití AI pro vytváření souhrnů a dalších částí lékařské dokumentace pro lékaře v ústavním KISu.

Zavedeny byly elektronické Domácí recepty (DR) v KIS – propojeno s veřejnou částí LeIS, doplněno načítání tištěných DR přes ČK pro urychlení práce lékárny.

Byly spuštěny, vylepšeny a rozšířeny elektronické Klinické sklady: komunikace KIS – LeIS – klinická část. Další náměty pro urychlení práce v KIS vzešlé z implementační fáze budou nasazeny během února 2024. Bylo nasazeno elektronické objednávání z přípravy cytostatik. Portál pacienta – byla nasazena autentizace přes NIA, připraveno elektronické podepisování vybrané ZD lékaři z KIS.

Proběhla příprava vydávání výsledků z LIS ve formě elektronicky podepsaných dokumentů pro subjekty přímo nepropojené přes datové rozhraní. Proběhla příprava elektronizace zbývajících částí objednávek, smluv, faktur. Byla rozšířena nabídka školení, proběhla řada školení na míru a konzultací. Maximální pozornost je stále věnována kybernetické bezpečnosti, bezpečnostním pravidlům a opatřením.

We have been preparing for the new Cyber Security Act, which will bring a number of new obligations for IHBT. Cooperation with the cyber security manager was established. A Cyber Security Development Action Plan 2024 was drawn up and a Cyber Security Development Strategy 2024 was presented. Preparation of documents for the establishment of the Cyber Security Governance Committee was underway. Detailed tender documentation was created for the competition for the new Data Centre using a grant of the Ministry of the Interior. We have been preparing for the use of subsidies for e-health and interoperability IROP Call No. 22. A test run of HAIDI – the use of AI for early detection of impending nosocomial infections – is ready to be launched. The use of AI to create summaries and other parts of medical records for physicians in the inpatient CIS is ready to be tested.

Electronic Home Prescriptions (Czech abbr. DR) were introduced in CIS – connected with the public part of LeIS, loading of printed DR via CT was added to speed up the work of the pharmacy.

Electronic Clinical Stores were launched, improved and expanded: communication CIS - LeIS - clinical part. Further suggestions for speeding up work in CIS arising from the implementation phase will be deployed during February 2024. Electronic ordering of cytostatics preparation was implemented. Patient portal – authentication via NIA was deployed, and electronic signing of selected ZD by physicians from CIS prepared.

Preparations were made to issue LIS results in the form of electronically signed documents to entities not directly connected via the data interface. Preparations were also made for the computerization of the remaining part of orders, contracts, and invoices. The training offer was expanded, a number of tailor-made training courses and consultations were held. Maximum attention is continuously paid to cyber security, security rules and measures.



LÉKÁRNA PHARMACY

Oddělení výdeje pro veřejnost
Oddělení výdeje pro ústavní část

Department of Dispensing to the Public
Dispensing Department for the Institutional Part

Ústavní lékárna a centrální sklady

Vedoucí lékárník: PharmDr. Martina Lisá, Ph.D., MBA
Martina.Lisa@uhkt.cz, +420 221 977 466

Zástupce vedoucího lékárníka: PharmDr. Jana Pilařová
Jana.Pilarova@uhkt.cz, +420 221 977 170

Ústavní lékárna a centrální sklady (ÚLCS) je specializovaným úsekem ústavu a spadá do útvarů přímo řízených ředitelem. Ústavní lékárna se řadí mezi lékárny základního typu, přesto zajišťuje komplexní farmaceutickou péči. Široké spektrum činností je specificky rozděleno tak, aby veškeré požadavky byly realizovány v co nejkratším čase. Je tvořena vedoucím lékárny, farmaceuty, farmaceutickými asistenty, sanitáři, skladníky a administrativní pracovníci. Lékárna úzce spolupracuje s klinickým farmaceutem ústavu.

ÚLCS je organizačně členěna na:

- 1) Oddělení výdeje pro veřejnost
- 2) Oddělení výdeje pro ústavní část
 - a) Sklad léčivých přípravků (vč. krevních derivátů)
 - b) Sklad speciálního zdravotnického materiálu
 - c) Sklad běžného spotřebního materiálu

Hlavní ekonomické ukazatele v roce 2023 jsou uvedeny v následující tabulce a grafu:

Institute's Pharmacy and Central Stores

Head pharmacist: PharmDr. Martina Lisá, Ph.D., MBA
Martina.Lisa@uhkt.cz, +420 221 977 466

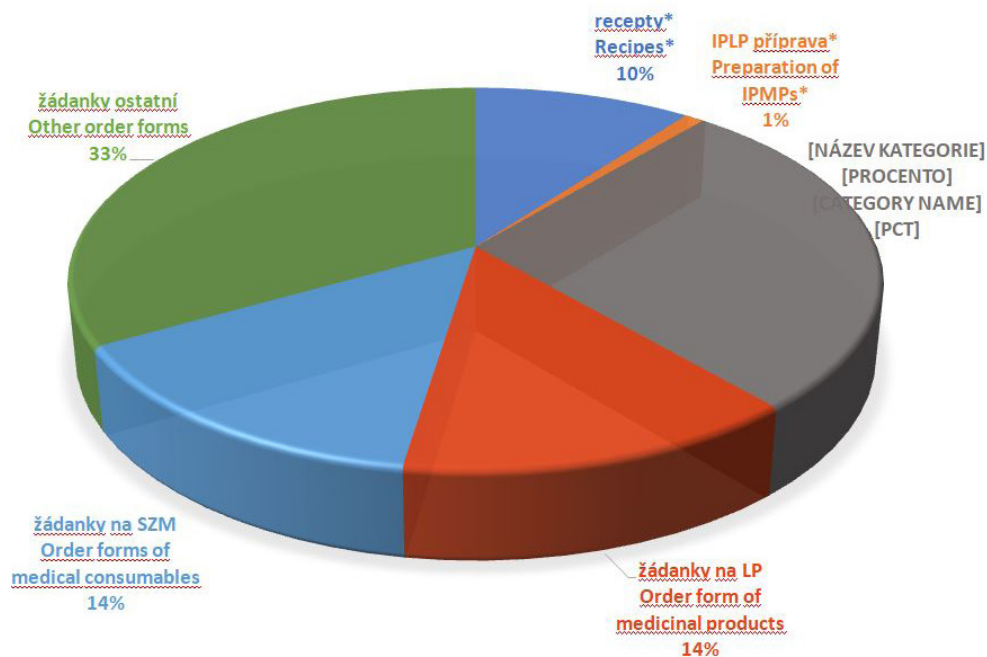
Deputy Head Pharmacist: PharmDr. Jana Pilařová
Jana.Pilarova@uhkt.cz, +420 221 977 170

The Institute's Pharmacy and central stores (Czech abbr. ULCS) is a specialized division of IHBT and falls within the units directly managed by the Director. The Institute's pharmacy is classified as a basic type of pharmacy, yet it provides comprehensive pharmaceutical care. The wide range of its activities is specifically divided so that all requirements are met in the shortest possible time. It consists of a pharmacy manager, pharmacists, pharmaceutical assistants, orderlies, storekeepers and an administrative assistant. The pharmacy works closely with the clinical pharmacist of the Institute.

The ÚLCS is divided into:

- 1) Department of Dispensing to the Public
- 2) Dispensing Department for the Institutional Part
 - a) Store of medicinal products (including blood derivatives)
 - b) Store of special medical supplies
 - c) Store of current consumables

The main economic indicators in 2023 are shown in the table and chart below:



* údaje jsou jen za 4Q/2023

* Data for Q4/2023 only

	počet	procent
Recepty (4Q/2023)	2650	10,2%
IPLP příprava (4Q/2023)	237	0,9%
Domácí recepty	7183	27,6%
Žádanky na LP	3585	13,8%
Žádanky na SSM	3731	14,3%
Žádanky ostatní	8659	33,2%

	Number	pct
Recipes (Q4/2023)	2,650	10.2%
Preparation of IPMPs (Q4/2023)	237	0.9%
Local recipes	7,183	27.6%
Order forms of medicinal products	3,585	13.8%
Order forms of medicinal consumables	3,731	14.3%
Other order forms	8,659	33.2%

- **Zásobuje** klinická pracoviště, výzkumné laboratoře a ostatní specializovaná pracoviště ústavu, kompletním sortimentem zdravotnického materiálu, diagnostiky i ze zahraničních objednávek, hromadně vyráběnými léčivými přípravky, včetně omamných látek, přípravky v režimu mimořádného dovozu, tzv. centrovými léčivy, infuzními roztoky, vakcínami, a to i ve statimovém režimu.

- Disponuje **přípravou individuálně připravovaných léčivých přípravků (IPLP)**, zatím jen s možností pro ústavní část. Přesto ušetřila ústavu 26 612,17 Kč za vlastní výrobní činnost.

- V lékárně byl rok 2023 plný výzev. Přinesl ale také mnoho úspěchů a nových příležitostí. Jednou z nejvýznamnějších událostí bylo **otevření veřejné části lékárny** od 2. 10. 2023. Díky úsilí vynikajícího týmu se podařilo zvýšit objem výdejů na ústavní část a dosáhnout uspokojivých výsledků ve výdejích pro veřejnost, přestože celý lékárenský provoz trpěl nedostatkem odborného personálu.

- Nedostatek kvalifikovaných pracovníků ovlivnil každodenní provozní procesy a vyžadoval zvýšenou flexibilitu a přizpůsobení. Přesto se dařilo udržet vysokou kvalitu služeb a aktivně pracovat na zajištění a podpoře personálu. Byla přijata celá řada opatření s cílem stabilizovat a rozvíjet kolektiv celé ÚLCS.

- V rámci **klinického hodnocení léčiv** odpovídá oddělení za příjem, skladování a výdej studijní medikace v tuto chvíli v 6 projektech.

- I přes nepříznivou situaci na trhu léčivých přípravků, se v oblasti podařilo dosáhnout **vysoké prosoutěženosti**. Tento segment obchodu je s postupujícím časem bohužel stále méně konkurenceschopný a vyžaduje neustálou adaptaci a inovaci.

- Mnohonásobné **výpadky léčivých přípravků**, až celých ATC skupin, byly často tristní, neboť se jednalo o celoevropský, až globální problém. Lékárna se však s touto výzvou dokázala vypořádat a udržet si nadstandardní zásobování a tím i konkurenceschopnost. Optimalizace skladových zásob je neustálou prioritou všech našich skladů a kontinuálně na

- It **supplies** clinical centres, research laboratories and other specialized units of the Institute with a complete range of medical supplies, diagnostics and foreign orders, mass-produced pharmaceuticals, including narcotic substances, products under the emergency import regime, so-called central medicines, infusion solutions, vaccines, even in the statim mode.

- It has an **Individually Prepared Medicinal Products (IPMPs)** preparation room – so far only with the option for the inpatient part. Nevertheless, it saved the institute 26,612.17 CZK for its own production activities.

- In the pharmacy, 2023 was full of challenges. But it also brought many successes and new opportunities. One of the most important events was the **opening of the public part of the pharmacy** from 02/10/2023. Thanks to the efforts of an excellent team, it was possible to increase the volume of dispensing for the inpatient part and to achieve satisfactory results in dispensing to the public, although the whole pharmacy operation suffered from a lack of professional staff.

- The shortage of skilled staff affected day-to-day operational processes and required increased flexibility and adaptation. Nevertheless, it was possible to preserve a high quality of service and to work proactively to secure and support staff. A number of measures were taken to stabilize and develop the team across the ULCS.

- In the context of **clinical drug trials**, the department is currently responsible for the receipt, storage and dispensing of trial medication in 6 projects.

- In spite of the unfavourable situation on the pharmaceutical market, the field managed to achieve a **high competition rate**. Unfortunately, this business segment becomes every less competitive as time goes on and requires constant adaptation and innovation.

- The multiple **shortages of medicinal products**, even entire ATC groups, were often tragic, as this was a pan-European to global problem. However, the pharmacy was able to cope with this challenge and maintain an above-

ní pracujeme. Bohužel současná nepredikovatelná situace s opakujícími se výpadky především léčiv nás nutí vytvářet vyšší skladové zásoby v problematických ATC skupinách, abychom zajistili léčbu našich pacientů. Celý tým pracoval na vylepšování služeb, **optimalizaci sortimentu** a vyhledávání nejlepších dodavatelů, aby bylo možné poskytnout klientům nejvyšší kvalitu a dostupnost léčivých přípravků, zdravotnických prostředků i ostatního materiálu.

- Lékárna úzce **spolupracuje** s oběma farmaceutickými **fakultami** a Katedrou lékárenství **IPVZ**.
- Zaměstnanci se aktivně účastní **přednáškové činnosti** na akcích celoživotního vzdělání pořádaných Českou lékárnickou komorou, Sekcí praktického lékárenství a Spolkem pražských farmaceutů při ČLS JEP.

standard supply and thus remain competitive. Stock optimization is an ongoing priority for all our stores and we are continuously working on it. Unfortunately, the current unpredictable situation with recurring shortages of mainly pharmaceuticals forces us to build higher stock levels in problematic ATC groups to safeguard the treatment of our patients. The entire team worked on improving services, **optimizing the assortment** and finding the best suppliers to provide clients with the highest quality and availability of medicinal products, medical devices and other supplies.

- The pharmacy closely **cooperates** with both **faculties** of pharmacy and the Department of Pharmacy of the Institute for Postgraduate Medical Education (**IPVZ**).
- Employees take an active part in **lecturing activities** at lifelong learning events organized by the Czech Chamber of Pharmacy, the Section of Practical Pharmacy and the Society of Prague Pharmacists at the Czech Medical Association of J. E. Purkyne.



**NÁRODNÍ REFERENČNÍ
LABORATOŘE**

**NATIONAL REFERENCE
LABORATORIES**

Národní referenční laboratoř pro poruchy hemostázy

Vedoucí laboratoře: RNDr. Ingrid Hrachovinová, Ph.D.

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

Zástupce vedoucí laboratoře: Ing. Dr. František Mareček

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

Národní referenční laboratoře (NRL) pro poruchy hemostázy je zaměřena na expertní a kontrolní činnost a spolupracuje se zahraničními organizacemi zaměřenými na správnou laboratorní praxi. Expertní činnost se soustřeďuje na konziliární činnost v diagnostice poruch hemostázy a laboratorní diagnostice pro celou Českou republiku. V roce 2023 to bylo více než 500 laboratorně-diagnostických konzilií. NRL zavádí nové metody a postupy při vyšetřování poruch hemostázy včetně metod pro atypické mol. genetické varianty vrozených poruch hemostázy. Spolupracuje s centry pro léčbu trombózy a hemostázy, pomáhá jim při zavádění nových metod. Přípravuje přednášky a publikace o nových vyšetřovacích metodách a o problémech a chybách ve stávajících metodách. V roce 2023 jsme publikovali doporučení k preanalytické fázi v Blood Coagul Fibrinolysis(IF:1,1) a informace o vyšetření AT ve FONS.

Od roku 1993 spravuje **Národní registr nemocných s vrozenými poruchami koagulace**.

V rámci kontrolní činnosti organizuje každoročně mezilaboratorní EKK vrozených trombofilních rizikových faktorů a připravuje pro ni kontrolní materiál. V roce 2023 to byl již 33. cyklus. Organizuje mezilaboratorní porovnání pro vzácné poruchy hemostázy. Má supervizi a připravuje materiál EKK pro SEKK (SEKK, s.r.o., Pardubice) ve specializovaných koagulačních metodách. Supervizuje cykly EKK SEKK v hemokoagulaci a komentuje výsledky. Spolupracuje se SÚKL při kontrole kvality léčebných přípravků (např. FVIII, VWF, AT).

Laboratoř spolupracuje se zahraničními organizacemi. Pravidelně se zúčastňuje testování mezinárodních kalibračních materiálů pro rutinní i vysoce specializované metody, které je organizováno ISTH, NIBSC (National Institute for Biological Standards and Control) nebo UK NEQAS. Spolupracuje na mezinárodních laboratorních studiích, které monitorují např. nová antikoagulantia, nové druhy léčby hemofilie nebo vzácné poruchy hemostázy.

National Reference Laboratory for Disorders in Hemostasis

Head: RNDr. Ingrid Hrachovinová, Ph.D.

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

Deputy Head: Ing. Dr. František Mareček

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

The National Reference Laboratory (NRL) for Disorders in Hemostasis is engaged in expert and control activities and cooperates with foreign organizations dedicated to Good Laboratory Practice. Expert activities focus on consular activities in the diagnosis of hemostasis disorders and laboratory diagnostics for the whole Czech Republic. In 2023, more than 500 laboratory diagnostic consultations were held. The NRL introduces new methods and procedures in the investigation of hemostasis disorders, including methods for atypical mol. genetic variants of congenital hemostasis disorders. It cooperates with centres for the treatment of thrombosis and hemostasis, helping them to introduce new methods. It prepares lectures and publications on new investigation methods and on problems and errors in existing methods. In 2023, we published recommendations for the pre-analytical phase in Blood Coagul Fibrinolysis (IF:1,1) and information on investigation in FONS.

Since 1993, the laboratory is in charge of the **National Registry of Patients with Congenital Coagulation Disorders**.

As part of its control activities, it organizes an annual inter-laboratory ECC on inborn thrombophilic risk factors and prepares control material for it. In 2023, it was already the 33rd cycle. It organizes inter-laboratory comparisons for rare hemostasis disorders. It supervises and prepares ECC material for SECC (SEKK spol. s r. o., Pardubice) in specialized coagulation methods. It supervises the ECC SECC cycles in hemocoagulation and comments on the results. It cooperates with SÚKL in quality control of therapeutic products (e.g. FVIII, VWF, AT).

The laboratory cooperates with foreign organizations. It is regularly involved in the testing of international calibration materials for routine and highly specialized methods organized by ISTH, NIBSC (National Institute for Biological Standards and Control) or UK NEQAS. It collaborates in international laboratory studies monitoring e.g. new anticoagulants, new treatments for hemophilia or rare hemostasis disorders.

Národní referenční laboratoř pro imuno hematologii

Podrobnosti na str. 54-56 /Oddělení imuno hematologie.

Národní referenční laboratoř pro DNA diagnostiku

Vedoucí laboratoře: Ing. Milena Vraná
Milena.Vrana@uhkt.cz, +420 221 977 430

Zástupkyně vedoucí laboratoře: Mgr. Hana Žižková, Ph.D.
Hana.Zizkova@uhkt.cz, +420 221 977 221

Hlavním odborným zaměřením NRL pro DNA diagnostiku je molekulárně-genetická diagnostika vybraných hematologických onemocnění, přesné určování genotypů HLA a stanovení buněčného chimerismu.

V akreditované zkušební laboratoři provádíme testování diagnostických kitů, poskytujeme kontrolní vzorky (DNA) s definovanými vlastnostmi zajišťujícími návaznost na mezinárodní standardy a ověřujeme výsledky pro další laboratoře. Jednotlivá oddělení se zabývají i výzkumnou činností a slouží jako školící pracoviště. Součástí naší nabízených služeb je organizování specializovaných školících kurzů, seminářů a poskytování odborných konzultací.

V rámci NRL jsou každoročně organizovány externí kontroly kvality (mezilaboratorní porovnání zkoušek – MPZ).

Od roku 2002 kontinuálně obhájuje nezávislé a nestranné posouzení odborné způsobilosti podle normy ČSN EN ISO/IEC 17025 Posuzování shody – Všeobecné požadavky na způsobilost zkušebních a kalibračních laboratoří, jejíž aplikaci ověřuje Český institut pro akreditaci.

NRL pro DNA diagnostiku zahrnuje tři samostatná oddělení: **Oddělení molekulární genetiky**, **Oddělení HLA** a **Oddělení buněčného chimerismu**. Podrobnosti o činnosti jednotlivých oddělení jsou uvedeny na str. 68 (Oddělení molekulární genetiky) str.70 (Oddělení HLA) a str. 86 (Oddělení buněčného chimerismu).

National Reference Laboratory for Immuno hematology

Details on pp. 54-56 /Department of Immuno hematology.

National Reference Laboratory for DNA diagnostics

Head: Ing. Milena Vraná
Milena.Vrana@uhkt.cz, +420 221 977 430

Deputy Head: Mgr. Hana Žižková, Ph.D.
Hana.Zizkova@uhkt.cz, +420 221 977 221

The main areas of the NRL for DNA diagnostics include molecular-genetic diagnostics, monitoring of oncohematologic diseases, exact HLA typing and testing of cell chimerism.

For these purposes, the NRL provides reference samples and materials and evaluates results of other laboratories in accordance with international standards.

The laboratory also provides consultant services and organizes conferences, seminars and workshops.

Within the NRL, external proficiency testing (EPT) for several examinations are organized every year. The NRL also participates in a wide range of research projects and educational activities.

Since 2002, the NRL for DNA Diagnostics has been accredited by the Czech Institute for Accreditation as a testing laboratory number 1345 (according to the Czech version of the European Standard EN ISO/IEC 17025 Conformity assessment – General requirements for the competence of testing and calibration laboratories) for molecular genetic analysis of human genome using PCR methods.

NRL for DNA diagnostics includes three independent departments: **Department of Molecular Genetics**, **Department of HLA** and **Department of Cell Chimerism**. Details of the activities of the individual departments are given on page 68 (Department of Molecular Genetics), page 70 (Department of HLA) and page 86 (Department of Cell Chimerism).

**GRANTOVÉ PROJEKTY
KLINICKÉ STUDIE
PUBLIKACE**

**GRANT PROJECTS
CLINICAL STUDIES
PUBLICATIONS**

Grantové projekty 2022

NÁRODNÍ PROJEKTY

AZV MZ – Agentura pro zdravotnický výzkum MZ ČR

Reg. č.: AZV NU20-03-00412

Název: Role transpozibilních elementů a PIWI-interagujících RNA u myelodysplastického syndromu a jejich možné klinické využití

Trvání: 2020–2023

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

Spoluřešitel: doc. Ing. Jiří Kléma, Ph.D., FEL ČVUT Praha

Anotace: Myelodysplastický syndrom (MDS) je maligní porucha krvetvorby způsobená narušenou diferenciací hematopoetických kmenových buněk (HSC). Významným rysem HSC u MDS je nestabilita genomu, přičemž jedním z faktorů destabilizujících jeho integritu je mobilizace transpozibilních elementů (TE). PIWI-interagující RNA (piRNA) mobilizaci TE potlačují a fungují tak jako centrální molekuly kmenových buněk v mechanismech zachování integrity genomu. Navzdory nedávnému pokroku v pochopení patogeneze MDS nebyl dosud vliv TE a piRNA na vznik a progresi tohoto onemocnění studován. Cílem tohoto projektu je analýza transkripce TE a piRNA pomocí sekvenování nové generace a charakterizace jejich role u MDS. Kromě studia zapojení těchto molekul na patogenezi MDS bude testováno zejména jejich využití jako potenciálních molekulárních markerů progresu onemocnění. Dále budou analyzovány možné vlivy léčby azacitidinem na transkripci TE a piRNA, tak aby se ověřila jejich možná použitelnost jako nových prediktivních markerů léčebné odpovědi a prevence relapsu.

Reg. č.: AZV NU21-03-00565

Název: Studium molekulární patogeneze selhání kostní dřeně a identifikace klinicky relevantních biomarkerů u hypoplastické formy myelodysplastického syndromu a získané aplastické anémie

Trvání: 2021–2024

Řešitel: RNDr. Monika Belíčková, Ph.D., ÚHK

Grant Projects 2022

NATIONAL PROJECTS

AZV MZ – Czech Health Research Council of MoH CR

Reg. no.: AZV NU20-03-00412

Title: Role of transposable elements and PIWI-interacting RNAs in myelodysplastic syndrome and their potential clinical applications

Duration: 2020–2023

Investigator: Ing. Michaela Dostálová Merkerová, Ph.D., ÚHK

Co-investigator: doc. Ing. Jiří Kléma, Ph.D., Faculty of Electrical Engineering of the Czech Technical University (FEL ČVUT) Prague

Abstract: Myelodysplastic syndrome (MDS) is a malignant hematopoietic disorder characterized by aberrant differentiation of hematopoietic stem cells (HSCs). Genome instability is one of the key features of MDS HSCs and mobilization of transposable elements (TEs) is a known destabilizing factor of the genome integrity. PIWI-interacting RNAs (piRNAs) inhibit TE mobilization, functioning as central players in stem cell mechanisms to preserve genome integrity. Despite recent advances in the understanding of MDS pathogenesis, the role of TEs and piRNAs in the development and progression of the disease has not been studied yet. We will analyze the transcription of TEs and piRNAs by next generation sequencing and examine their role in MDS. Besides the implication in the MDS pathogenesis, utilization of TEs and piRNAs as potential molecular markers of the disease progression will be tested. Moreover, possible effect of azacitidine treatment on TE and piRNA transcriptions will be evaluated to prove their applicability as novel predictive markers for the drug responsiveness and prevention of relapse.

Reg. no.: AZV NU21-03-00565

Title: Study of the molecular pathogenesis of bone marrow failure and identification of clinically relevant biomarkers in the hypoplastic form of myelodysplastic syndrome and acquired aplastic anemia

Duration: 2021–2024

Anotace: Hypoplastická forma myelodysplastického syndromu (hMDS) a získaná aplastická anémie (AA) jsou závažné poruchy krvetvorby, jejichž klinickopatologické znaky se překrývají, a proto je jejich diagnostika složitá. U obou diagnóz dochází k selhání kostní dřeně (KD), které je způsobeno poškozením hematopoetických buněk cytotoxickými T-lymfocyty. Molekulární mechanismy zapojené do tohoto procesu jsou však stále nejasné. V tomto kontextu bude v předkládaném projektu provedena detailní analýza genomu u hMDS a získané AA s cílem charakterizovat molekulární patogenезi útlumu KD a definovat klinicky relevantní biomarkery pro účely zjednodušení diferencíální diagnostiky, predikce progresu a zhodnocení vlivu imunosupresivní léčby na rozvoj patologického klonu. Pro charakterizaci genetického pozadí bude použito celoxomové sekvenování, transkriptom bude analyzován pomocí RNASeq na úrovni CD34+ buněk KD a CD3+lymfocytů, přičemž budou stanoveny expresní profily mRNA a lncRNA. Vzhledem k etiologii chorob se hlavně zaměříme na faktory zprostředkující imunitní odpověď a populaci T-buněk, která bude podrobně charakterizována pomocí průtokové cytometrie. Znalost molekulárního pozadí hMDS/AA nám umožní pochopení vývoje nemoci a také definovat nové genetické markery, které mohou posílit personalizovaný přístup k pacientům.

Reg. č.: AZV NU21-07-00225

Název: Spektrum somatických mutací detekovaných NGS a jejich souvislost s prognózou a léčebnými výsledky dospívajících a mladých dospělých pacientů s Ph pozitivními leukemiemi

Trvání: 2021–2024

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

Spoluřešitel: prof. MUDr. Jan Trka, Ph.D., Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Anotace: Dospívající a mladí dospělí pacienti s Ph+ leukemiemi představují unikátní skupinu pacientů s hematologickými malignitami. Tato onemocnění si vyžadují pečlivé monitorování a dobrou adherenci pacientů k léčbě. Do dnešní doby, přes několik málo klinických studií, specifické

Investigator: RNDr. Monika Belíčková, Ph.D., ÚHK

Abstract: The hypoplastic form of myelodysplastic syndrome (hMDS) and acquired aplastic anemia (AA) are severe hematopoietic disorders with overlapping clinicopathological features, which makes their diagnosis difficult. In both diagnoses, bone marrow failure (BMF) is caused by damage to hematopoietic cells by cytotoxic T-lymphocytes. However, the molecular mechanisms involved in this process are still unclear. In this context, the present project will perform a detailed genomic analysis of hMDS and acquired AA to characterize the molecular pathogenesis of BM attenuation and define clinically relevant biomarkers to facilitate differential diagnosis, predict progression and evaluate the impact of immunosuppressive therapy on the development of the pathological clone. Whole exome sequencing will be used to characterize the genetic background, the transcriptome will be analyzed by RNASeq at the level of CD34+ KD cells and CD3+ lymphocytes, and mRNA and lncRNA expression profiles will be determined. Considering the etiology of the diseases, we will mainly focus on the factors mediating the immune response and the T-cell population, which will be characterized in detail by flow cytometry. Knowledge of the molecular background of hMDS/AA will allow us to understand the evolution of the disease and also to define new genetic markers that may enhance a personalized approach to patients.

Reg. no.: AZV NU21-07-00225

Title: Spectrum of somatic mutations detected by NGS and their association with prognosis and treatment outcomes in adolescent and young adult patients with Ph-positive leukemias

Duration: 2021–2024

Investigator: Mgr. Kateřina Machová Poláková, Ph.D., ÚHK

Co-investigator: Prof. MUDr. Jan Trka, Ph.D., Motol University Hospital, Prague

Abstract: Adolescent and young adult patients with Ph+ leukemias represent a unique group of patients with hematologic malignancies. These diseases require close monitoring and good patient adherence to treatment. To date, despite a few clinical studies, the specific aspects

aspekty a biologie Ph+ leukémií této věkové skupiny pacientů nebyly detailněji studovány. V současnosti se většina pacientů s diagnózou chronické myeloidní leukemie v chronické fázi (CML-CP) dožívá normální délky života. Před zavedením inhibitorů tyrozinových kináz (TKI) do lékařské praxe byl vyšší věk pacientů negativní prognostický faktor. Nyní v éře TKI se zdá, že dospívající děti a mladí dospělí (dle anglického Adolescents and Young Adults (AYA), ve věku 15–39 let v době diagnózy dle definice National Comprehensive Cancer Network Guidelines) trpící CML-CP mají horší prognózu a odpověď na léčbu TKI. V posledních letech jsou somatické mutace u hematologických malignit dosti studovány, nicméně velmi málo je známo o spektru somatických mutací (mimo mutace v onkogenu BCR-ABL1) u AYA pacientů s Ph+ leukemiemi včetně Ph pozitivní akutní lymfoblastické leukemie (Ph+ALL) a jejich souvislosti s rezistencí k léčbě TKI a s relapsy. Předpokládáme, že komplexní skrínig na bázi sekvenování nové generace plánované v navrhovaném projektu umožní zjistit, jestli je klonální hematopoéza horším prognostickým faktorem pro AYA pacienty s Ph+ leukemiemi. Domníváme se, že u AYA pacientů s CML a Ph+ALL může být identifikováno podobné spektrum mutací, ale jejich klonální vývoj se může lišit v důsledku odlišných léčebných protokolů. Řešení tohoto projektu pomůže identifikovat vysoce rizikové AYA pacienty s CML, kteří by mohli profitovat z intenzivnějšího léčebného protokolu podobného protokolu u Ph+ALL.

Reg. č.: AZV NU22-03-00210

Název: Genomická charakterizace B-prekursorové akutní lymfoblastové leukemie dospělých pro předpověď efektu cílené léčby

Trvání: 2022–2025

Řešitel: doc. MUDr. Mgr. Cyril Šálek, Ph.D., ÚHK

1. spoluřešitel: Ing. Zuzana Vrzalová, Ph.D., FN Brno

2. spoluřešitel: prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D., LF MU Brno

Anotace: Cílem projektu je provést podrobnou genomickou charakterizaci dospělých pacientů s BCP-ALL zařazených

and biology of Ph+ leukemias in this age group of patients have not been studied in detail. Currently, most patients diagnosed with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) live a normal life expectancy. Before the introduction of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) into medical practice, older age of patients was a negative prognostic factor. Now in the TKI era, adolescent children and young adults (according to the National Comprehensive Cancer Network Guidelines definition of Adolescents and Young Adults (AYA), aged 15-39 years at the time of diagnosis) with CML-CP appear to have a poorer prognosis and response to TKI treatment. In recent years, somatic mutations in hematological malignancies have been extensively studied; however, very little is known about the spectrum of somatic mutations (beyond mutations in the BCR-ABL1 oncogene) in AYA patients with Ph+ leukemias, including Ph-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL), and their association with resistance to TKI therapy and relapse. We hypothesize that the comprehensive next-generation sequencing-based screening planned in the proposed project will allow us to determine whether clonal hematopoiesis is a poorer prognostic factor for AYA patients with Ph+ leukemias. We hypothesize that AYA patients with CML and Ph+ALL may identify a similar spectrum of mutations, but their clonal evolution may differ due to different treatment protocols. Addressing this project will help identify high-risk AYA patients with CML who could benefit from a more intensive treatment protocol similar to that of Ph+ALL.

Reg. no.: AZV NU22-03-00210

Title: Genomic characterization of B-precursor acute lymphoblastic leukemia of adults for predicting the effect of targeted therapy

Duration: 2022–2025

Investigator: doc. MUDr. Mgr. Cyril Šálek, Ph.D., ÚHK

1st Co-investigator: Ing. Zuzana Vrzalová, Ph.D., Brno University Hospital

2nd Co-investigator: Prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D., Faculty of Medicine of Masaryk University, Brno

Abstract: The aim of the project is to perform a detailed genomic characterization of adult BCP-ALL patients enrolled

do akademických studií s cílenými léčivými prováděných Českou leukemickou studijní skupinou – pro život (CELL), identifikovat skupiny se specifickým genomickým profilem a porovnat jejich odpověď na léčbu. Konkrétně se zaměříme na: 1. podrobnou genomickou charakteristiku retrospektivní a prospektivní kohorty pacientů s BCP-ALL pomocí vysoce výkonných sekvenačních technik; 2. identifikaci specifických genomových vzorců u pacientů s BCR-ABL1-negativní i BCR-ABL1-pozitivní ALL a jejich rozdělení na definované podtypy; 3. porovnání genomických profilů s odpovědí na léčbu hodnocenou pomocí minimální reziduální nemoci (MRN) a přežití bez progresu (PFS) v obou kohortách pacientů; 4. studium funkce genomických variant neznámého významu (VUS) detekovaných v genech predisponujících k rozvoji ALL pomocí proteomických a mikroskopických technik. Podrobná genomická charakterizace pacientů s BCP-ALL umožní přesnější odhad prognózy a identifikaci vysoce rizikových osob, které by mohly profitovat z personalizované cílené léčby podané v první linii.

Reg. č.: **AZV NU22-05-00374**

Název: **Geneticky upravené cytotoxické T lymfocyty pro léčbu akutní myeloidní leukemie**

Trvání: 2022–2025

Řešitel: **MUDr. Pavel Otáhal, Ph.D., ÚHK**

1. spoluřešitel: prof. MUDr. Tomáš Stopka, Ph.D., 1. LF UK Praha

2. spoluřešitel: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. habil. Radislav Sedláček, ÚMG AV ČR Praha

Anotace: Cílem projektu je vyvíjet nové aplikované metody buněčné terapie AML založené na geneticky upravených autologních T lymfocytech. Tento postup je založen na genetické modifikaci rekombinantním T-buněčným receptorem (TCR), který přesměruje specifitu T lymfocytů na zvolený antigen a následně *in vitro* expanzi takto upravených lymfocytů. Jedním z takto studovaných targetů je Wilms Tumor antigen 1 (WT1), který je exprimován AML buňkami a je současně účinně rozpoznán imunitním systémem, a proto byl použit jako target již v řadě klinických studií.

in academic studies with targeted drugs conducted by the Czech Leukemia Study Group - for Life (CELL), to identify groups with specific genomic profiles and compare their response to treatment. Specifically, we will focus on: 1. genomic characterization of a retrospective and prospective cohort of patients with BCP-ALL using high-throughput sequencing techniques; 2. identification of specific genomic patterns in patients with BCR-ABL1-negative and BCR-ABL1-positive ALL and their division into defined subtypes; 3. comparison of genomic profiles with response to treatment assessed by minimal residual disease (MRD) and progression-free survival (PFS) in both cohorts of patients; 4. studying the function of genomic variants of unknown significance (VUS) detected in genes predisposing to the development of ALL using proteomic and microscopic techniques. Detailed genomic characterization of BCP-ALL patients will allow for a more accurate estimation of prognosis and identification of high-risk individuals who could benefit from personalized targeted therapy administered in the first line.

Reg. no.: **AZV NU22-05-00374**

Title: **Genetically engineered cytotoxic T lymphocytes for the treatment of acute myeloid leukemia**

Duration: 2022–2025

Investigator: **MUDr. Pavel Otáhal, Ph.D., ÚHK**

1st Co-investigator: Prof. MUDr. Tomáš Stopka, Ph.D., 1st Faculty of Medicine of Charles University, Prague

2nd Co-investigator: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. habil. Radislav Sedláček, Institute of Molecular Genetics of the Czech Academy of Sciences, Prague

Abstract: The aim of the project is to develop new applied cell therapy methods for AML based on genetically engineered autologous T lymphocytes. This procedure is based on genetic modification with a recombinant T-cell receptor (TCR), which redirects the specificity of T cells to the selected antigen and subsequent *in vitro* expansion of the modified lymphocytes. One of the targets studied is Wilms Tumor Antigen 1 (WT1), which is expressed by AML cells and is efficiently recognized by the immune system and has therefore been used as a target in a number of clinical trials. This identical TCR reacting with the RMFNAPYL peptide from the WT1 antigen in complex with HLA A2 has been prepared

Tento identický TCR reagující s peptidem RMFNAPYL z antigenu WT1 v komplexu s HLA A2 byl připraven a otestován současně s řadou dalších kontrolních TCR reagujících s jinými relevantními antigeny, jako je např. NY-ESO-1. Hlavním cílem projektu bude vyvinout GMP-certifikovanou metodu přípravy WT1-specifických TCR-T buněk pomocí neviróvé metody genové transdukce pomocí piggyBac transpozonu, podobným způsobem jako se v současnosti v ÚHKT připravují CD19-specifické CAR-T buňky. Funkce připravených buněk bude studována pomocí *in vitro* a *in vivo* myších modelů. Protinádorový účinek bude sledován *in vivo* bioluminiscenčními metodami za použití standardních buněčných linií akutní myeloidní leukemie a primárních AML buněk. Dále budou zavedeny humanizované myší modely, které umožní detailnější studium řady imunologických aspektů léčby akutní myeloidní leukemie pomocí TCR T buněk. V dalších cílech projektu budeme připravovat nové typy TCRvektorů, které umožní cílit i jiné epitopy z antigenů WT1 a PRAME a budeme vyvíjet nové typy TCR vektorů s potencovanou aktivitou pomocí ko-exprese cytokinů, jako je IL-15 a IL-21. Aplikovaným výstupem projektu bude zavedení GMP výroby TCR-T lymfocytů specifických na antigen WT1 a podání žádosti o klinické hodnocení účinnosti a bezpečnosti (Fáze I) tohoto přípravku u pacientů s AML.

Reg. č.: AZV NU22-08-00287

Název: Adoptivní buněčná imunoterapie hematologických malignit pomocí NK buněk

Trvání: 2022–2025

Řešitel: Mgr. Jan Frič, Ph.D., ÚHKT

Anotace: Hlavním cílem navrhovaného projektu je vývoj protokolu pro budoucí klinické hodnocení zacílené na léčbu pacientů s AML pomocí ex vivo expandovaných haploidních NK buněk a lepší porozumění klíčových faktorů při výběru dárců a expanzi NK buněk za účelem vývoje expanzního protokolu s nejlepším cytotoxickým potenciálem. Tento projekt v sobě zahrnuje tři specifické cíle. (1) Definovat a vyvinout co nejefektivnější a reprodučibilní protokol pro expanzi NK buněk za pomoci stimulace autologními podpůrnými buňkami. (2) Detailní charakterizace

and tested simultaneously with a number of other control TCRs reacting with other relevant antigens such as NY-ESO-1. The main objective of the project will be to develop a GMP-certified method for the preparation of WT1-specific TCR-T cells using a non-viral method gene transduction with the help of the piggyBac transposon, in a similar manner in the same way as CD19-specific CAR-T cells are currently being prepared at IHBT. The function of the prepared cells will be studied using *in vitro* and *in vivo* mouse models. The anti-tumor effect will be monitored by *in vivo* bioluminescence methods using standard acute-phase cell lines of myeloid leukemia and primary AML cells. In addition, humanized mouse models will be introduced to allow more detailed study of a range of immunological aspects of acute myeloid leukemia treatment with TCR T cells. In the next goals of the project, we will prepare new types of TCR vectors that will allow targeting other epitopes from WT1 and PRAME antigens, and we will develop new types of TCR vectors with potentiated activity by co-expression of cytokines such as IL-15 and IL-21. The applied outcome of the project will be the introduction of GMP production of TCR-T lymphocytes specific to the WT1 antigen and the submission of an application for a clinical trial of the efficacy and safety (Phase I) of this product in AML patients.

Reg. no.: AZV NU22-08-00287

Title: Adoptive cellular immunotherapy of hematological malignancies using NK cells

Duration: 2022–2025

Investigator: Mgr. Jan Frič, Ph.D., ÚHKT

Abstract: The main objective of the proposed project is to develop a protocol for a future clinical trial targeting the treatment of AML patients using ex vivo expanded haploidentical NK cells and to better understand the key factors in donor selection and NK cell expansion in order to develop an expansion protocol with the best cytotoxic potential. This project comprises 3 specific goals: (1) Definition and development of the most efficient and reproducible protocol for NK cell expansion by stimulation with autologous support cells. (2) Detailed characterization of the heterogeneity of expanded NK cells with a focus on differences in cytotoxicity of individual expanded NK cell

heterogenity expandovaných NK buněk se zaměřením na rozdíly v cytotoxicitě jednotlivých expandovaných klonů NK buněk. Navrhujeme se detailně zaměřit na vztah mezi variabilitou dárce a výsledky ex vivo expanze. Užitečnost NK buněk v protokolu reprodukovatelné expanze bude ověřena na validaci exprese CD25, CD57, DNAM, TIM-3. Dále bude provedena podrobná fenotypizace dárce NK buněk za účelem výběru dárců s nejlepším výsledkem v expanzi NK buněk. Výsledky experimentů fenotypizace populace expandovaných NK buněk budou publikovány. (3) Úspěšný přesun nového protokolu pro produkci NK buněk do čistých prostor za podmínek správné výrobní praxe a příprava dokumentace pro klinickou studii. Tento mezioborový a kolaborativní projekt má za cíl zkoumat a přenést do praxe protokol ex vivo expanze NK buněk jako terapeutický nástroj pro prevenci relapsu u pacientů s akutní myeloidní leukémií a myelodysplastickým syndromem. Výsledky tohoto projektu pomohou zásadním způsobem s výběrem dárců NK buněk a otevřou cestu k novým typům buněčné léčby.

Reg. č.: AZV NU22-E-138

Název: Význam specifické T buněčné odpovědi po vakcinaci proti SARS-CoV2 pro leukemické pacienty se sníženou imunitou

Trvání: 2022–2023

Řešitel: RNDr. Šárka Němečková, DrSc., ÚHK

Anotace: Cílem projektu je navrhnout optimální postupy pro měření hladiny celkové a SARS-CoV specifické imunity kvantifikací specifických efektorů adaptivní imunity u hematologických pacientů léčených buněčnou terapií, které bude následně možno využít pro optimalizaci očkování proti COVID-19 a sledování jeho účinnosti. V této souvislosti bude charakterizován celkový stav imunitního systému pacienta s cílem vyhodnotit jeho dopad na účinnost vakcinace. Bude zjištěn rozdíl v odpovědi na vakcinaci u pacientů s různými typy buněčné terapie s odpovědí zdravých očkovaných jedinců. Sledováním celkové reakce imunitního systému pacientů na očkování bude vyhodnocen dopad vakcinace na léčbu základního onemocnění. Dalším cílem projektu je navrhnout způsob vyšetřování specifické buněčné imunity proti SARS-CoV-2 u imunokompromitovaných pacientů, který bude využitelný pro klinickou praxi.

clones. We propose to focus in detail on the relationship between donor variability and ex vivo expansion outcomes. The utility of NK cells in a reproducible expansion protocol will be tested by validating the expression of CD25, CD57, DNAM, and TIM-3. Furthermore, a detailed phenotyping of the NK cell donor will be performed in order to select donors with the best result in NK cell expansion. The results of the phenotyping experiments of the expanded NK cell population will be published. (3) Successful transfer of a new protocol for NK cell production to clean premises under Good Manufacturing Practice conditions and the preparation of documentation for a clinical study. This interdisciplinary and collaborative project aims to investigate and transfer into practice an ex vivo NK cell expansion protocol as a therapeutic tool for relapse prevention in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. The results of this project will help fundamentally with the selection of NK cell donors and open the way to new types of cell therapy.

Reg. no.: AZV NU22-E-138

Title: Importance of specific T cell response after SARS-CoV2 vaccination for immunocompromised leukemia patients

Duration: 2022–2023

Investigator: RNDr. Šárka Němečková, DrSc., ÚHK

Abstract: The aim of the project is to design optimal procedures for measuring the level of total and SARS-CoV specific immunity by quantifying specific effectors of adaptive immunity in hemato-oncology patients treated with cell therapy, which can then be used to optimize vaccination against COVID19 and monitor its effectiveness. In this context, the overall state of the patient's immune system will be characterized in order to evaluate its impact on the effectiveness of vaccination. The difference in response to vaccination in patients with different types of cell therapy with the response of healthy vaccinated individuals will be determined. The impact of vaccination on the treatment of the underlying disease will be evaluated by monitoring the overall response of the patients' immune system to vaccination. Another aim of the project is to design a method of investigation of specific cellular immunity against SARS-CoV-2 in immunocompromised patients that will be useful for clinical practice.

Reg. č.: AZV NU23-03-00401

Název: Pokročilá genomická charakterizace sekundárních myeloidních malignit: Implikace pro diagnostiku a prognostiku

Trvání: 2023–2026

Řešitel: RNDr. Monika Belíčková, Ph.D., ÚHK

Spoluřešitel: Mgr. Jana Kotašková, Ph.D., Fakultní nemocnice Brno

Anotace: Myeloidní novotvary související s terapií (t-MN) jsou sekundární malignity, které vznikají po chemoterapii a/nebo radiační terapii předchozího nádorového onemocnění. T-MN tvoří přibližně 10–20 % nově diagnostikovaných pacientů s myeloidními novotvary (MN) a latence mezi léčbou a rozvojem t-MN je několik měsíců až let. Prognóza těchto pacientů je obecně špatná a na rozdíl od primárních MN, pro tuto skupinu nejsou stanoveny specifické prognostické skórovací systémy, a ani nebylo popsáno komplexní genomické pozadí. Předpokládáme, že na vzniku t-MN se podílí kombinovaný účinek získaných somatických mutací a mnoha zárodečných variant, včetně běžných a vzácných variant, které jsou podkladem vícestupňové molekulární patogeneze. Proto navrhujeme pokročilou analýzu genomu t-MN, která bude zahrnovat vyšetření somatických i germinálních mutací za použití celoxomového a cíleného sekvenování. Dále bude provedena transkriptomová analýza protein-kódujících i nekódujících RNA na úrovni CD34+ buněk kostní dřeně s cílem stanovit signální dráhy zapojené do rozvoje t-MN. Genomická data spolu s cytogenetickými budou korelována s klinickými údaji. Relevantní molekulární markery budou inkorporovány do diagnostického a prognostického hodnocení pacientů s t-MN. Znalost molekulárního pozadí sekundárních malignit povede k detailnější subklasifikaci pacientů, stanovení přesnější prognózy a výběru vhodné léčby, a tedy k posílení personalizovaného přístupu k pacientům.

Reg. č.: AZV NU23-03-00188

Název: CAR-T lymfocyty nové generace pro léčbu hematologických malignit

Trvání: 2023–2026

Reg. no.: AZV NU23-03-00401

Title: Advanced genomic characterization of secondary myeloid malignancies: implications for diagnostics and prognostication

Duration: 2023–2026

Investigator: RNDr. Monika Belíčková, Ph.D., ÚHK

Co-investigator: Mgr. Jana Kotašková, Ph.D., University Hospital Brno

Abstract: Therapy-related myeloid neoplasms (t-MNs) are secondary malignancies that occur after chemotherapy and/or radiation therapy of a previous cancer. The t-MN category accounts for approximately 10-20% of newly diagnosed patients with myeloid neoplasms (MNs) and the latency between treatment and development of t-MN ranges from a few months to years. The prognosis of these patients is generally poor, and unlike primary MNs, there are no specific prognostic scoring systems for this group or a defined complex genomic background. We hypothesized that the combined effect of acquired somatic mutations and numerous germline variants, including common and rare variants, which underlie the multistep molecular pathogenesis, contributes to t-MN development. Thus, we propose an advanced analysis of the t-MN genome, which will include the examination of somatic and germline mutations using whole-genome and targeted sequencing. Furthermore, transcriptome analysis of protein-coding and noncoding RNAs at the level of bone marrow CD34+ cells will be performed to determine the signalling pathways involved in t-MN development. Genomic data along with cytogenetic findings will be correlated with clinical parameters. Relevant molecular markers will be incorporated into the diagnostic and prognostic evaluation of t-MN patients. Knowledge of the molecular background of secondary malignancies will lead to a more detailed subclassification of patients, determination of a more accurate prognosis and selection of an appropriate treatment, ultimately strengthening personalized approaches for patients.

Reg. no.: AZV NU23-03-00188

Title: Next generation CAR-T cells for the therapy of hematological malignancies

Duration: 2023–2026

Řešitel: MUDr. Pavel Otáhal, Ph.D., ÚHKT

Spoluřešitel: prof. MUDr. Pavel Klener, Ph.D., 1. LF UK Praha

Anotace: Navrhovaný projekt se věnuje novým metodám buněčné terapie hematologických malignit, jako jsou AML, B-ALL a B-NHL, pomocí CAR-T T lymfocytů. Cílem projektu je navázat na probíhající klinickou studii s CD19-specifickými CAR-T lymfocyty, které se vyrábějí v ÚHKT pro terapeutické účely (UHKT CAR19) a jsou testovány v klinické studii u pacientů s refrakterní/relabující B-ALL/B-NHL. Léčba pomocí komerčních přípravků založených na CD19 CAR-T vyléčí cca 20–30% pacientů indikovaných pro tuto léčbu, zbylí pacienti buď na léčbu neodpoví, nebo zrelabují i při dosažení kompletní remise. Příčiny selhání CAR-T léčby jsou intenzivně studovány a hledají se způsoby, jak tomu zabránit. Jedním ze způsobů je příprava tzv. next-generation CAR-T buněk, které mají posílenou protinádorovou aktivitu např. pomocí ko-exprese cytokinů (IL-12, IL-15, IL-18, IL-21) nebo sekretovaných bi-specifických protilátek. Prvním cílem tohoto projektu je vyvinout takto upravené CD19-specifické CAR-T lymfocyty. Druhým cílem je vývoj CD123-specifických CAR-T lymfocytů, pro léčbu akutní myeloidní leukemie. Tyto nové typy CAR-T přípravků budou připraveny podobných způsobem, jako se nyní vyrábí UHKT CAR19 T buňky. Během řešení projektu zavedeme GMP-certifikovanou výrobu obou CAR-T přípravků v čistých prostorách ÚHKT, připravíme farmaceutickou dokumentaci a podáme žádost o dvě klinická hodnocení s těmito přípravky, jednu na AML a druhou na refrakterní/relabující B-ALL/B-NHL.

Reg. č.: AZV NU23J-03-00033

Název: Změna v expresi adhezních molekul jako nástroj predice rozvoje extramedulární nemoci po léčbě B-lymfoblastické akutní leukemie blinatumomabem

Trvání: 2023–2026

Řešitel: Mgr. Adam Obr, Ph.D., ÚHKT

Anotace: Blinatumomab (Blinicyto®) je bi-specifická terapeutická protilátka, která fyzickým propojením CD19 na straně maligního B-lymfoblastu a CD3 na straně efektorového T-lymfocytu umožňuje vznik cytolytické synapse a tím i efektivní eliminaci nádoru. Podle dosavadních

Investigator: MUDr. Pavel Otáhal, Ph.D., ÚHKT

Co-investigator: Prof. MUDr. Pavel Klener, Ph.D., 1st Faculty of Medicine of Charles University, Prague

Abstract: The proposed project deals with new methods of cell therapy of hematological malignancies such as AML, B-ALL and B-NHL using CAR-T T lymphocytes. The aim of the project is to build on the ongoing clinical study with CD19-specific CAR-T lymphocytes, which are produced in IHBT for therapeutic purposes (UHKT CAR19) and are tested in a clinical trial in patients with refractory/relapsing B-ALL/B-NHL. Treatment with commercial CD19 CAR-T products cures about 20-30% of patients indicated for this treatment, the remaining patients either do not respond to treatment or relapse even when complete remission is achieved. The causes of CAR-T treatment failure are being intensively studied. One of the ways to prevent consists in the development of so-called next-generation CAR-T cells that have enhanced antitumor activity, e.g. by co-expression of cytokines (IL-12, IL-15, IL-18, IL-21) or by secreted bi-specific antibodies. The first goal of this project is to develop such modified CD19-specific CAR-T lymphocytes. The second goal is the development of CD123-specific CAR-T lymphocytes for the treatment of acute myeloid leukemia. These new types of CAR-T products will be prepared analogically to the UHKT CAR19 T cells that are now being produced at UHKT. During the project, we will establish GMP-certified production of both CAR-T products in the Clean Rooms of IHBT, prepare pharmaceutical documentation and submit an application for two clinical trials with these products – one for AML and the other for refractory/relapsing B-ALL/B-NHL.

Reg. no.: AZV NU23J-03-00033

Title: Changes in expression of adhesion molecules: a tool for the prediction of extramedullary relapse of B cell acute lymphoblastic leukemia following blinatumomab treatment

Duration: 2023–2026

Investigator: Mgr. Adam Obr, Ph.D., ÚHKT

Abstract: Blinatumomab (Blinicyto®) is a bi-specific therapeutic antibody mediating the connection of the CD19 receptor on malignant B-cells to CD3 on effector

zkušností ale u pacientů s akutní B-buněčnou leukémií (B-ALL) léčenou blinatumomabem dochází častěji k relapsu formou extramedulárního onemocnění (EMD). Hypotézou projektu je, že blinatumomab ovlivňuje adhezní vlastnosti leukemických buněk a tím jejich zahníždění v tkáních, ve kterých není blinatumomab účinný. To může vést ke vzniku EMD. Samotná vazba blinatumomabu na CD19 může ovlivnit signální kaskády zahrnující proteiny se známou rolí v adhezních procesech (integriny, kináza Lyn). Stejně tak protilátkou zprostředkovaná interakce mezi maligní buňkou a T-lymfocytem může vést ke změně v expresi povrchových adhezních molekul na obou buňkách. Signalizace od B-buněčného receptoru (BCR), který je součástí synapse a ovlivňuje cytoskelet, je navíc závislá mimo jiné na kináze Lyn. Cílem projektu je analyzovat působení blinatumomabu na buněčnou adhezivitu B lymfoblastů. Studium mechanismu působení léčiva na adhezní procesy bude provedeno na buněčných liniích odvozených od B-ALL, a to za přítomnosti i nepřítomnosti modelových T-lymfocytů. Budeme posuzovat především změny v afinitě buněk k proteinům extracelulární matrice a k modelovým stromálním buňkám, na molekulární úrovni pak změny v aktivačním stavu vybraných proteinů s cílem najít vhodný marker změn v adhezních vlastnostech indukovaných protilátkou. Na patientských vzorcích (B-ALL, celkem ~60 pacientů a až 250 vzorků v průběhu projektu) budeme analyzovat expresi relevantních adhezních molekul na povrchu leukemických buněk (integriny, CD44, CD62L atd.) spolu s vytipovanými intracelulárními markery (Lyn) a změny v jejich expresi po ošetření buněk blinatumomabem *in vitro*. Tyto parametry budeme následně korelovat s průběhem nemoci.

GA ČR – Grantová agentura České republiky

Reg. č.: 20-19162S

Název: Cirkulární RNA a jejich vztah k sestřihu RNA v patogenezi myelodysplastického syndromu

Trvání: 2020–2022

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

Spoluřešitel: doc. Ing. Jiří Kléma, Ph.D., FEL ČVUT Praha

Anotace: Mutace v sestřihových faktorech představují

T-lymphocytes. This enables the formation of a cytolytic synapse and effective elimination of the tumor. According to current knowledge, however, the relapse into extramedullary disease (EMD) is unusually common in blinatumomab-treated patients with B-cell acute lymphoblast leukemia (B-ALL). The main hypothesis of the project assumes that blinatumomab affects leukemia cell adhesion properties and thereby homing of B-ALL cells to tissues where blinatumomab is not effective. This may eventually lead to EMD. The sole interaction of blinatumomab with CD19 can affect the signalling of several adhesion-related molecules (integrins, Lyn). Furthermore, immune synapse formation can lead to changes in the expression of surface cell adhesion molecules (CAM) on both involved cells. Additionally, cytoskeleton changes induced by B-cell receptor (BCR), a vital component of the immune synapse, are dependent on Lyn kinase signalling. The project aims to analyze the effect of blinatumomab on B-cell adhesion processes. Mechanisms of blinatumomab-induced changes in adhesion signalling will be studied on B-cell leukemia (B-ALL) cell lines, both in the absence and in the presence of model T-lymphocytes. We will assess changes in the cell affinity to proteins of the extracellular matrix and to model stromal cells and, on a molecular level, changes in the activation status of selected proteins to find a clinically useful marker of the changes induced by blinatumomab. In primary samples (B-ALL, ~60 patients in total and up to 250 samples during the project course), changes in expression and activation of relevant CAMs (integrins, CD44, CD62L), as well as selected intracellular markers (Lyn) after blinatumomab treatment, will be evaluated, and correlated with the treatment results.

GACR – Czech Science Foundation

Reg. no.: 20-19162S

Title: Circular RNAs and their relations to RNA splicing in the pathogenesis of myelodysplastic syndrome

Duration: 2020–2022

Investigator: Ing. Michaela Dostálová Merkerová, Ph.D., ÚHKT

Co-investigator: Doc. Ing. Jiří Kléma, Ph.D., Faculty of Electrical Engineering of the Czech Technical University (FEL ČVUT) Prague

nejčastější molekulární změny u myelodysplastického syndromu (MDS). I přes určité pokroky v pochopení jejich role v patogenezi MDS, nebyl doposud studován vliv těchto mutací na cirkulární RNA (circRNA). CircRNA tvoří skupinu RNA s kovalentně uzavřenou kontinuální smyčkou, jejichž rozšířenost a četnost byla popsána teprve nedávno. Protože většina circRNA je produkována procesem tzv. backsplicing, předpokládáme, že aberantní sestřih pozorovaný v MDS ovlivňuje také tvorbu circRNA. S ohledem na rozličné regulační funkce circRNA pravděpodobně přispívá jejich deregulace k patogenezi MDS. Změněné hladiny jednotlivých circRNA mohou navíc sloužit jako nové molekulární biomarkery pro stanovení prognózy a terapeutické odpovědi na léčbu MDS. CircRNA mohou také tvořit novou třídu molekulárních cílů pro léčbu tohoto onemocnění. V navrhovaném projektu využijeme sekvenování nové generace, integrativní datové analýzy a funkční studie k identifikaci a charakterizaci rolí circRNA v patogenezi MDS. Budeme zkoumat vztah mezi circRNA a sestřihovými mutacemi u MDS pomocí sekvenování nové generace. Budeme korelovat hladiny circRNA a lineárních transkriptů. Funkce vybraných circRNA budou stanoveny pomocí integrativních datových analýz a funkčních testů.

Spolupráce na mimoústavních projektech

AZV MZ – Agentura pro zdravotnický výzkum MZ ČR

Reg. č.: **AZV 19-08-00147**

Název: Pre-klinická validace cGMP produkce CAR T-lymfocytů pro léčbu solidních tumorů

Trvání: 2019–2023

Řešitel: doc. RNDr. Irena Krantorád Koutná, Ph.D., FNUSA Brno

1. *spoluřešitel*: **MUDr. Pavel Otáhal, Ph.D., ÚHK**

2. *spoluřešitel*: Mgr. Pavel Šimara, Ph.D., MU Brno

Anotace: T lymfocyty s chimerickým antigenním receptorem (CAR) představují nejmodernější technologii v cílené buněčné terapii onkologických onemocnění. Slibné klinické výsledky byly publikovány v léčbě hemato-onkologických

Abstract: Mutations in RNA splicing factors represent the most common molecular alterations in myelodysplastic syndromes (MDS). Despite some advances in the understanding of their roles in MDS pathogenesis, the impact of mutated splicing factors on circular RNAs (circRNAs) has not been studied. CircRNAs constitute a class of RNAs with a covalently closed continuous loop that has recently been discovered to be widespread and abundant. Because most circRNAs are produced by backsplicing, we hypothesize that the aberrant splicing seen in MDS also affects circRNA formation. With respect to the various regulatory functions of circRNAs, their deregulation likely contributes to MDS pathogenesis. Moreover, altered levels of particular circRNAs might serve as new molecular biomarkers for the prognosis and therapeutic response to MDS treatment. Moreover, circRNAs might form a new class of molecular targets for MDS treatment. In this project, we will use next generation sequencing and perform integrative data analyses and functional studies to identify and characterize circRNA roles in MDS pathogenesis. We will investigate the relationship between circRNAs and splicing mutations in MDS using next-generation sequencing. We will correlate circRNA and linear transcript levels. The functions of selected circRNAs will be determined using integrative data analyses and functional assays.

Cooperation on extra-institutional projects

AZV MZ – Czech Health Research Council of MoH CR

Reg. no.: **AZV 19-08-00147**

Title: Pre-clinical validation of cGMP production of CAR T-cells for solid tumors therapy

Duration: 2019–2023

Investigator: Doc. RNDr. Irena Krantorád Koutná, Ph.D., FNUSA Brno

1st Co-investigator: **MUDr. Pavel Otáhal, Ph.D., ÚHK**

2nd Co-investigator: Mgr. Pavel Šimara, Ph.D., Masaryk University Brno

Abstract: Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell is a cutting edge technology for targeted cell therapy of oncological diseases. Promising clinical results were reported for hematological malignancies, but the results in solid tumors

malignit, avšak výsledky v léčbě solidních nádorů nejsou zatím tak povzbudivé. V navrhovaném projektu se budeme věnovat validaci protokolů pro výrobu CAR T-lymfocytů proti solidním nádorům v režimu správné laboratorní praxe. Zaměříme se hlavně na cílové antigeny GD2, PSMA a PSCA. Standardní operační protokoly a analytické certifikáty budou předány Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv ke schválení. Na projektu budou spolupracovat tři špičková výzkumná pracoviště: (i) Mezinárodní centrum klinického výzkumu Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, (ii) Centrum analýzy biomedicínského obrazu na Masarykově Univerzitě v Brně (MU-CBIA) a (iii) Ústav hematologie a krevní transfuze v Praze (ÚHKT). Naším hlavním cílem je zavést technologii výroby CAR T-lymfocytů pro cílenou buněčnou terapii solidních tumorů a tím umožnit přenos do klinické praxe.

Reg. č.: AZV 22-03-00136

Název: Účinnost a bezpečnost vysazení inhibitorů tyrozinkináz po dvoustupňové redukci jejich dávků u pacientů s chronickou myeloidní leukémií (Prospektivní akademická multicentrická studie fáze II - HALF)

Trvání: 2022–2025

Řešitel: prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc., LF MU Brno

1. spoluřešitel: MUDr. Daniela Žáčková, Ph.D., FN Brno

2. spoluřešitel: doc. Mgr. Kateřina Machová Poláková, Ph.D., ÚHKT Praha

3. spoluřešitel: MUDr. Lukáš Stejskal, FN Ostrava

4. spoluřešitel: Prof. MUDr. Edgar Faber, CSc., FN Olomouc

5. spoluřešitel: MUDr. Michal Karas, Ph.D., RN Plzeň

6. spoluřešitel: MUDr. Petra Bělohávková, Ph.D., FN Hradec Králové

Anotace: Cíle navrhovaného projektu jsou následující: a) Zvýšit podíl pacientů s chronickou myeloidní leukémií (CML) dosahujících úspěšné remise bez nutnosti terapie (treatment-free remission, TFR). b) Snížit výskyt a/ nebo závažnost projevů syndromu z vysazení inhibitorů tyrozinkináz (TKI). c) Naplněním obou předchozích cílů zlepšit kvalitu života pacientů. d) Identifikovat klinické a biologické

are not that encouraging yet. Here we propose to validate protocols for the production of CAR T-cells against solid tumor antigens under cGMP rules. We will focus mainly on target antigens GD2, PSMA, and PSCA. Standard operation protocols and analytical certificates will be presented to the State Institute for Drug Control for their approval. The consortium of three prominent research centres will participate in this project: (i) International Clinical Research Centre of St. Anne's University Hospital Brno (FNUSA-ICRC), (ii) Centre for Biomedical Image Analysis at Masaryk University Brno (MU-CBIA), and (iii) Institute of Hematology and Blood Transfusion in Prague (UHKT-IHBT). Our main aim is to establish production of CAR T-cells for anti-solid tumor therapy that can be translated into clinical applications.

Reg. no.: AZV 22-03-00136

Title: Efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors' discontinuation after two-step dose reduction in patients with chronic myeloid leukemia (A prospective multi-centre phase II clinical trial – HALF)

Duration: 2022–2025

Investigator: Prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc., Faculty of Medicine of Masaryk University Brno

1st Co-investigator: MUDr. Daniela Žáčková, Ph.D., University Hospital Brno

2nd Co-investigator: doc. Mgr. Kateřina Machová Poláková, Ph.D., ÚHKT Praha

3rd Co-investigator: MUDr. Lukáš Stejskal, University Hospital Ostrava

4th Co-investigator: Prof. MUDr. Edgar Faber, CSc., University Hospital Olomouc

5th Co-investigator: MUDr. Michal Karas, Ph.D., University Hospital Plzeň

6th Co-investigator: MUDr. Petra Bělohávková, Ph.D., University Hospital Hradec Králové

Abstract: The objectives of the proposed project are as follows: a) To increase the proportion of patients with chronic myeloid leukemia (CML) achieving treatment-free remission (TFR). b) To reduce the incidence and/or severity of symptoms of tyrosine kinase inhibitor (TKI) withdrawal syndrome. c) To

faktory asociované s úspěšnou TFR, včetně korelace faktorů, jejichž vztah k úspěšné TFR dosud nebyl studován či jsou data sporadická, jako jsou např. analýza plazmatických koncentrací TKI, sledování měřitelné zbytkové nemoci pomocí vysoce senzitivních metod molekulárního monitoringu – digitální kapkové PCR na RNA i DNA úrovni, analýza farmakogenotypů v promotorech genů transmembránových přenašečů imatinibu, analýza mutací v genech asociovaných s nádory metodou NGS, či hodnocení imunologického profilu pacientů pomocí flowcytometrie. e) Díky výše uvedenému významně přispět ke stavu vědění na téma predikce úspěšné TFR. f) Realizovat unikátní, dosud neprovedenou, vysazovací studii v celonárodním měřítku díky účasti všech center vysoce specializované hematologické péče v ČR. g) Potvrdit účinnost a bezpečnost postupné a ve svém důsledku výrazné redukce dávky TKI jako pro většinu pacientů přijatelné a optimální alternativy úplného vysazení. h) Snížit ekonomické výdaje jak na samotnou léčbu (díky vysazení a/nebo redukcí dávky TKI), tak na řešení situací souvisejících s NÚ terapie (díky snížení výskytu a/nebo závažnosti projevů syndromu z vysazení TKI či snížení výskytu a/nebo závažnosti NÚ samotné terapie po redukcí její dávky).

Reg. č.: **AZV NU23-10-00160**

Název: **Syndrom VEXAS-charakterizace a klinické důsledky jednotlivých genetických variant UBA 1 u pacientů s revmatickými a hematologickými chorobami**

Trvání: 2023–2026

Řešitel: MUDr. Heřman Mann, Ph.D., Revmatologický ústav, Praha

Spoluřešitel: **RNDr. Monika Beličková, Ph.D., ÚHKT**

Anotace: Syndrom VEXAS (vakuoly, E1 aktivující enzym, X-vázaný, autoinflamatorní, somatický) je klinicky závažné a potenciálně smrtelné onemocnění dospělých způsobené somatickými mutacemi v genu UBA1 (Ubiquitin-like modifier activating enzyme 1) v hematopoetických progenitorových buňkách. Poprvé bylo popsáno v roce 2020, proto jsou údaje o jeho klinických projevech, genetických souvislostech, prognóze a účinnosti léčby omezené. Missense mutace UBA1 u pacientů se syndromem VEXAS způsobují aktivaci

improve the quality of life of patients by fulfilling both of the previous objectives. d) To identify clinical and biological factors associated with successful TFR, including correlation of factors whose relationship to successful TFR has not been studied or data are sporadic, such as e. g. analysis of plasma TKI concentrations, monitoring of measurable residual disease using highly sensitive molecular monitoring methods such as digital droplet PCR at both RNA and DNA levels, analysis of pharmacogenotypes in imatinib transmembrane transporter gene promoters, analysis of mutations in tumor-associated genes by NGS, and assessment of patient immunological profile by flow cytometry. e) With the above, we will make a significant contribution to the state of the art on the topic of predicting successful TFR. f) To carry out a unique, previously unperformed, nationwide transplantation study thanks to the participation of all centres of highly specialized hematological care in the Czech Republic. g) To confirm the efficacy and safety of a gradual and ultimately significant reduction in TKI dose as an acceptable and optimal alternative to complete discontinuation for most patients. h) To reduce the economic costs of both the treatment itself (through discontinuation and/or dose reduction of the TKI) and the management of treatment-related AEs (through a reduction in the incidence and/or severity of TKI withdrawal syndrome symptoms or a reduction in the incidence and/or severity of AEs of the treatment itself after dose reduction).

Reg. no.: **AZV NU23-10-00160**

Title: **VEXAS syndrome; characterization and clinical consequences of individual UBA1 genetic variants among patients with rheumatic and hematologic disorders**

Duration: 2023–2026

Investigator: MUDr. Heřman Mann, Ph.D., Institute of Rheumatology, Prague

Co-investigator: **RNDr. Monika Beličková, Ph.D., ÚHKT**

Abstract: VEXAS (vacuoles, E1 activating enzyme, X-linked, auto-inflammatory, somatic) syndrome is a clinically serious and potentially fatal adult-onset disease caused by somatic mutations in the UBA1 (Ubiquitin-like modifier activating enzyme 1) gene in hematopoietic progenitor cells. It was first described in 2020, therefore data regarding its clinical

zánětlivých drah, které se klinicky projevují u starších pacientů systémovým zánětem a možností progresu do myelodysplastického, myeloproliferativního nebo lymfoproliferativního onemocnění. Pacienti mohou splňovat diagnostická kritéria pro různá revmatologická a/nebo hematologická onemocnění. Vzhledem k heterogenním klinickým projevům je pro stanovení diagnózy syndromu VEXAS nutný vysoký stupeň klinického podezření. Pro stanovení diagnózy syndromu VEXAS je v současné době nutný průkaz známých patogenních variant v místech hot spot p.Met41 v exonu 3 při sekvenční analýze UBA1 hematopoetických buněk. Tento přístup však nemusí být dostačující, protože rozšířená analýza všech kódujících oblastí genu UBA1 může odhalit další mutace s předpokládanými funkčními důsledky, jak jsme ukázali. Syndrom VEXAS je spojen s vysokou morbiditou a mortalitou. V současné době nejsou k dispozici žádné informace týkající se dopadu syndromu VEXAS na kvalitu života pacientů. U mnoha pacientů dochází k částečné odpovědi na léčbu glukokortikoidy a/nebo imunosupresivní terapií. Omezené důkazy naznačují, že transplantace krvetvorných kmenových buněk může být v některých případech léčebná. K získání mnoha důkazů o optimálním diagnostickém přístupu, dopadu onemocnění na kvalitu života pacientů, prognóze a hodnotě jednotlivých léčebných postupů je jednoznačně zapotřebí více údajů z pečlivých klinických pozorování.

GA ČR – Grantová agentura České republiky

Reg. č.: **GA ČR 22-27329S**

Název: **Multifunkční nanostruktury pro biosenzorickou detekci biomolekul se vztahem k onkohematologickým onemocněním**

Trvání: 2022–2024

Řešitel: prof. Ing. Jiří Homola CSc., DSc., Ústav fotoniky a elektrotechniky AV ČR

1. spolurešitel: **Ing. Jiří Suttnar, CSc., ÚHKT**

2. spolurešitel: Ing. Andrés de los Santos Pereira Ph.D., Ústav makromolekulární chemie AV ČR

Anotace: Tento multidisciplinární projekt se zaměřuje na

manifestations, genetic associations, and prognosis and treatment efficacy are limited. UBA1 missense mutations in VEXAS syndrome patients cause activation of inflammatory pathways, which clinically present in older patients with systemic inflammation and a potential to progress into myelodysplastic, myeloproliferative, or lymphoproliferative disease. Patients may meet diagnostic criteria for several rheumatic and/or hematological disorders. Given its heterogeneous clinical manifestations, a high degree of clinical suspicion is required for pursuing the diagnosis of VEXAS syndrome. Demonstration of known pathogenic variants in hot spot sites of p.Met41 in exon 3 in UBA1 sequencing analysis of hematopoietic cells is currently required to establish the diagnosis of VEXAS syndrome. However, this approach may not be sufficient since an extended analysis of all coding regions of the UBA1 gene may uncover other mutations with putative functional consequences as we have shown. VEXAS syndrome is associated with high morbidity and mortality. There is currently no information regarding the impact of VEXAS syndrome on patients' quality of life. Many patients experience partial response to treatment with glucocorticoids and/or immunosuppressive therapy. Limited evidence suggests that hematopoietic stem cell transplantation may be curative in some cases. There is a clear need of more data from careful clinical observations in order to acquire much evidence regarding the optimal diagnostic approach, impact of the disease on patients' quality of life, prognosis and value of individual treatments.

GACR – Czech Science Foundation

Reg. no.: **GACR 22-27329S**

Title: **Multifunctional nanostructures for plasmonic sensing of biomolecules related to onco-hematological diseases**

Duration: 2022–2024

Investigator: prof. Ing. Jiří Homola CSc., DSc., Institute of Photonics and Electronics of the Czech Academy of Sciences

1st Co-investigator: **Ing. Jiří Suttnar, CSc., ÚHKT**

2nd Co-investigator: Ing. Andrés de los Santos Pereira Ph.D., Institute of Macromolecular Chemistry of the Czech

dosažení pokroku v oblastech plasmoniky, funkčních povrchů a onkohematologických onemocnění s cílem vyvinout novou generaci optických biosenzorů, které umožní citlivou a paralelní detekci microRNA a proteinových biomarkerů myelodysplastického syndromu (MDS) a akutní myeloidní leukemie (AML). Za tímto účelem budou vyvinuty jak nové multifunkční plasmonické nanostruktury, které podporují excitaci povrchových plasmonů v UV a VIS/NIR oblastech spektra, tak metody přípravy funkčních povrchů využívající UV zářením vyvolané chemické reakce. Kombinace těchto přístupů umožní prostorově rozlišené ukotvení receptorů do oblastí vysoké citlivosti plasmonických nanostruktur. Biosenzorická technologie vyvinutá v rámci tohoto projektu poskytne nejen nový nástroj pro výzkum onkohematologických onemocnění, ale také otevře nové možnosti pro monitorování MDS/AML pacientů a rozvoj personalizovaných terapií. Hlavním cílem tohoto projektu je vývoj nové generace optických biosenzorů založených na multifunkčních plasmonických nanostrukturách a UV-plasmony řízené prostorově rozlišené funkcionalizaci, které budou využity pro detekci microRNA a proteinů souvisejících s onkohematologickými onemocněními.

Reg. č.: **GA ČR 22-03875S**

Název: **Role mutací nukleofosminu specifických pro akutní myeloidní leukemii v regulaci NPM-p53-mdm2 interakčního komplexu**

Trvání: 2022–2024

Řešitel: prof. RNDr. Petr Heřman CSc., MFF UK Praha

Spoluřešitel: **Mgr. Barbora Brodská, Ph.D., ÚHK**

Anotace: Charakteristická mutace nukleofosminu (NPM) u nemocných s akutní myeloidní leukémií (AML) způsobuje chybou, cytoplazmatickou, lokalizaci NPM a mnoha jeho interakčních partnerů, mj. nádorového supresoru p53. Hladina p53 je na několika úrovních regulována proteinem mdm2, který je zároveň interakčním partnerem NPM. Vliv mutace NPM na dynamickou rovnováhu interakční sítě NPM-p53-mdm2, na vzájemné interakce mezi jednotlivými proteiny a na případnou existenci ternárního komplexu v živých buňkách budeme vyšetřovat mikroskopickými

Academy of Sciences

Abstract: This is a multidisciplinary project that aims to advance research in plasmonics, functional coatings and onco-hematological diseases with the goal of developing a new generation of optical biosensors that enable simultaneous and sensitive detection of microRNA and protein biomarkers of myelodysplastic syndromes (MDS) and acute myeloid leukemia (AML). This goal will be achieved by the development of new multi-functional plasmonic nanostructures that support surface plasmons in VIS/NIR and UV spectral regions, and functionalization methods using UV-triggered chemical reactions, and their combination for site-specific receptor immobilization in plasmonic hotspot regions. The biosensor technology to be developed in this project will provide a new tool for the research of onco-hematological diseases, open up new opportunities for monitoring MDS/AML patients and pave the way to personalized therapies. The main goal of this project is to develop a new generation of optical biosensors based on multifunctional plasmonic nanostructures and UV-plasmon controlled spatially resolved functionalization, which will be used for the detection of microRNAs and proteins related to onco-hematological diseases.

Reg. no.: **GACR 22-03875S**

Title: **Role of acute myeloid leukemia-associated nucleophosmin mutations in the NPM-p53-Mdm2 regulatory network**

Duration: 2022–2024

Investigator: prof. RNDr. Petr Heřman CSc., Faculty of Mathematics and Physics of Charles University Prague

Co-investigator: **Mgr. Barbora Brodská, Ph.D., ÚHK**

Abstract: Nucleophosmin (NPM) mutations characteristic for the acute myeloid leukemia (AML) cause aberrant cytoplasmic localization of NPM and many of its interaction partners, e.g. of tumor suppressor p53. The p53 level is regulated at several stages by mdm2, which is also known to interact with NPM. Impact of the mutation on the dynamic equilibria within the NPM-p53-mdm2 network, mutual protein interactions, and potential formation of the ternary

a imunochemickými metodami. Zaměříme se zejména na úlohu NPM v regulaci aktivity p53 a na možnost zvýšení citlivosti a odezvy buněk s mutovaným NPM k chemoterapii. Vyhodnotíme vztah specifických fosforylací a oligomerizace p53 a NPM v závislosti na mutaci NPM. Budeme sledovat odezvu na vybrané inhibitory p53-mdm2 interakce. Experimenty budou prováděny na buněčných liniích transfekovaných fluorescenčními proteiny a ověřovány na primárních buňkách pacientů s AML. Výsledky přispějí k pochopení významu mutací NPM v leukemogenezi a otevřou nové strategie léčby AML. Objasníme roli specifické mutace NPM v síti vzájemných interakcí NPM, p53 a mdm2. Vyšetříme vliv inhibitorů p53-mdm2 interakce a fyziologických fosforylací NPM a p53 na lokalizaci, dynamiku a tvorbu komplexů těchto proteinů v živých buňkách. Popíšeme možnost jejich využití v léčbě AML.

Reg. č.: GAČR 23-05462S

Název: Inhibice FLT3 novými duálními inhibitory jako možný přístup k léčbě akutní myeloidní leukemie s přestavbou genu MLL

Trvání: 2023–2025

Řešitel: doc. RNDr. Vladimír Kryštof, Ph.D., PřF UP Olomouc

Spoluřešitel: RNDr. Hana Votavová, Ph.D., ÚHKT

Anotace: Translokace genu MLL jsou asociovány s agresivními akutními leukemiemi. Způsobují deregulaci genové exprese abnormální interakcí s epigenetickými a transkripčními regulátory, navíc často aktivují také receptorovou kinasu FLT3. Běžně používané FLT3 inhibitory vyvolávají často při léčbě rezistenci, proto jsou studovány látky s duální aktivitou. Nedávno jsme identifikovali inhibitory FLT3 s vysokou selektivitou k akutní myeloidní leukemii s přestavbou MLL a onkogenní FLT3. Vyvinuté inhibitory mají kromě FLT3 několik dalších cílů a v rámci tohoto projektu chceme objasnit význam duální inhibice FLT3/CDK9 a FLT3/SFK jako základ možné terapeutické strategie. Účinek těchto inhibitorů bude sledován na leukemických buněčných liniích, na primárních buňkách leukemických pacientů a v xenogenních modelech s lidskými leukemickými štěpy. Na myším modelu MLL-ENL leukemogeneze pak otestujeme synergii duálních inhibitorů

complex in live cells will be examined by microscopic and immunochemical methods. We will focus on the role of NPM in the regulation of p53 activity with the possibility to increase sensitivity and response of cells with mutated NPM to cytostatics. We will evaluate the impact of the NPM mutations on relations between specific phosphorylations and oligomerization of p53 and NPM. Experiments will be done with cell lines transfected with fluorescent proteins and verified on primary cells from AML patients. Results will contribute to understanding of the role of NPM mutation in leukemogenesis and will open new strategies for AML treatment. We will clarify the role of specific NPM mutations in the network of interactions between NPM, p53 and mdm2. We will investigate the effect of inhibitors of p53-mdm2 interaction and physiological phosphorylations of NPM and p53 on the localization, dynamics and complex formation of these proteins in living cells. We will describe their potential use in the treatment of AML.

Reg. no.: GACR 23-05462S

Title: Targeting of FLT3 using new dual inhibitors as a therapeutic approach in MLL-rearranged acute myeloid leukemia

Duration: 2023–2025

Investigator: Doc. RNDr. Vladimír Kryštof, Ph.D., Faculty of Natural Sciences of Palacký University Olomouc

Co-investigator: RNDr. Hana Votavová, Ph.D., ÚHKT

Abstract: Translocations of MLL are associated with aggressive acute leukemias. MLL fusions deregulate gene expression through aberrantly recruited epigenetic and transcription regulators and also often activate FLT3 signalling. Unfortunately, FLT3 inhibitors induce acquired drug resistance and therefore new compounds with rational dual activity are sought for. We recently identified new FLT3 inhibitors with high selectivity towards myeloid cells expressing oncogenic MLL and FLT3. Besides FLT3, the compounds target few other kinases and in this project we intend to explore dual FLT3/CDK9 and FLT3/SFK inhibition as a therapeutic approach for MLL. Activity of compounds will

FLT3 s inhibitory ATR, neboť předpokládáme, že inhibice ATR posiluje proliferaci MLL-ENL preleukemických progenitorů a zároveň výrazně zvyšuje citlivost k inhibici FLT3. Charakterizace nových duálních inhibitorů FLT3 a studium jejich účinků v modelech leukemie s přestavbou MLL *in vitro*, *in vivo* a v xenogenních modelech s lidskými leukemickými štěpy. Ověření konceptu farmakologické terapie založené na synergii mezi inhibicí kinas ATR a FLT3.

HaDEA_EU4H-2021-PJ-15

Reg. č.: 101080009 - CAN.HEAL

Název: **Building the EU cancer and health genomics platform (CAN.HEAL)**

Trvání: 2022–2024

Řešitel: Sciensano, Belgie

Partner: **RNDr. Monika Beličková, Ph.D., ÚHK Praha**

Anotace: Předpokládá se vznik evropského konsorcia 45 partnerů ze 17 zemí. V jedné části se projekt zaměřuje na aplikaci technologie „sekvenování nové generace“ (NGS) a identifikaci implementační cesty k rozšíření využití genetického profilování pacientů a nádorových buněk způsobem, kterým by EU centra pro rakovinu mohla lépe sdílet svá data, která jim umožní používat stejné nebo podobné diagnostické a terapeutické přístupy u pacientů s podobnými profily rakoviny v celé EU.

Náš podíl na projektu se týká využití metody NGS pro sledování minimální residuální nemoci (MRN) u pacientů s akutní myeloidní leukémií (AML). Součástí je zavedení NGS se zvýšenou citlivostí pomocí jedinečných molekulárních identifikátorů (UMI). Dílčí cíle jsou ověření citlivosti metody, vyšetření remisních vzorků pacientů a dle výsledků validace zavedení metody do klinické praxe a sepsání standardních operačních postupů (SOP), které budeme sdílet.

be studied in leukemic cell lines, primary cells from leukemic patients and in patient-derived xenograft models. Finally, using our murine model of MLL-ENL leukemogenesis we will test the hypothesis that ATR suppression activates FLT3-dependent signalling in pre-leukemic progenitor cells and that ATR inhibition results in a hyperproliferative MLL-ENL phenotype vulnerable to inhibition of the FLT3 pathway.

HaDEA_EU4H-2021-PJ-15

Reg. no.: 101080009 - CAN.HEAL

Title: **Building the EU cancer and health genomics platform (CAN.HEAL)**

Duration: 2022–2024

Investigator: Sciensano, Belgium

Partner: **RNDr. Monika Beličková, Ph.D., ÚHK**

Abstract: A European consortium of 45 partners from 17 countries is foreseen. In one part, the project focuses on the application of „next generation sequencing“ (NGS) technology and identifying an implementation pathway to expand the use of genetic profiling of patients and cancer cells in a way that would allow EU cancer centres to better share their data, enabling them to use the same or similar diagnostic and therapeutic approaches for patients with similar cancer profiles across the EU.

Our contribution to the project concerns the use of the NGS method for monitoring minimal residual disease (MRD) in patients with acute myeloid leukemia (AML). This includes the introduction of NGS with increased sensitivity using unique molecular identifiers (UMIs). The sub-objectives are to validate the sensitivity of the method, to test remission patient samples and, according to the validation results, to introduce the method into clinical practice and to write standard operating procedures (SOPs) that will be shared.

HARMONY ALLIANCE EU_Big data platform

Reg. č.: HARMONY PLUS_IMI Grant Agreement No. 945406

Název: HARMONY PLUS ,Healthcare Alliance for Resourceful Medicines Offensive against Neoplasms in hematology – PLUS‘

Trvání: 2022 – 2023 (further collaboration until 2032)

Řešitel: Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL) on behalf and Representation of Fundación Instituto de Estudios Ciencias de la Salud de Castilla y León (IECSCYL), managing body of Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL)

Partner: doc. Mgr. Kateřina Machová Poláková, Ph.D., ÚHKT Praha

Anotace: Harmony Plus je zaměřeno na CML a NGS a sice na sledování klonální hierarchie a hodnocení dopadu somatických mutací detekovaných v dalších genech asociovaných s rakovinou na prognózu a léčbu CML.

HARMONY PLUS manage the “Platform” to facilitate and encourage research to address key questions related to unmet needs in hemato-oncology, to empower clinicians and other Healthcare System stakeholders and improve their decision-making for the public good.

Harmony Plus vision is to establish the European HMs landscape; to refine prognostic factors as much as possible; to come up with individualized treatments for each patient (“personalized medicine”) whenever possible, to identify specific markers for new treatment targets; and to work towards the alignment of key stakeholders (pharma companies, policy makers, regulators, payers, healthcare providers, and patients) on the relevance of these outcomes to permit early registration of and access to innovative and effective therapies for HMs.

The consortium is formed by 53 institutions from 11 European Countries, including 8 pharmaceutical companies (<https://www.harmony-alliance.eu>) working together in developing a big-data-based solution to developing novel medication for an array of different blood cancers by utilising secondary use of data from past clinical biomedical research projects.

HARMONY ALLIANCE EU_Big data platform

Reg. no.: HARMONY PLUS_IMI Grant Agreement No. 945406

Title: HARMONY PLUS ‘Healthcare Alliance for Resourceful Medicines Offensive against Neoplasms in hematology – PLUS‘

Duration: 2022–2023 (further collaboration until 2032)

Investigator: Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL) on behalf and Representation of Fundación del Instituto de Estudios de Ciencias de la Salud de Castilla y León (IECSCYL), managing body of Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL)

Partner: doc. Mgr. Kateřina Machová Poláková, Ph.D., ÚHKT

Abstract: Harmony Plus focuses on CML and NGS by monitoring clonal hierarchy and assessing the impact of somatic mutations detected in other cancer-associated genes on the prognosis and treatment of CML.

HARMONY PLUS manage the “Platform” to facilitate and encourage research to address key questions related to unmet needs in hemato-oncology, to empower clinicians and other Healthcare System stakeholders and improve their decision-making for the public good. Harmony Plus vision is to establish the European HMs landscape; to refine prognostic factors as much as possible; to come up with individualized treatments for each patient (“personalized medicine”) whenever possible, to identify specific markers for new treatment targets; and to work towards the alignment of key stakeholders (pharma companies, policy makers, regulators, payers, healthcare providers, and patients) on the relevance of these outcomes to permit early registration of and access to innovative and effective therapies for HMs.

The consortium is formed by 53 institutions from 11 European countries, including 8 pharmaceutical companies (<https://www.harmony-alliance.eu>) working together in developing a big-data-based solution to developing novel medication for an array of different blood cancers by utilising secondary use of data from past clinical biomedical research projects.

HORIZONT EVROPA – MISSION CANCER

Reg. č.: **101104587**

Název: ECHoS: Establishing Cancer Mission Hubs: Networks and Synergics

Trvání: 2023–2025

Řešitel: AICIB–Agência de Investigação Clínica e Inovação Biomédica – Portugalsko

Partner: **RNDr. Monika Belíčková, Ph.D., ÚHKT Praha**

Anotace: Cílem projektu je podporovat implementaci aktivit. **Mise:** Rakovina ve všech členských státech a přidružených zemích (MS/AC) prostřednictvím zřízení a rozvoje center fungujících na národní, regionální a místní úrovni. Ty budou integrovat budoucí síť NCMH v EU soudržným způsobem v souladu s misí pro boj proti rakovině a EBCP. Projekt osloví zúčastněné strany z celé oblasti rakoviny, od jednotlivých občanů po evropské instituce, vnitrostátní orgány, regulační orgány, průmysl, organizace pacientů a akademickou obec.

Klinické studie

EudraCT 2018-004789-32, ÚHKT-CAR19-01, NCT05054257: Klinické hodnocení bezpečnosti a účinnosti autologních CART19 lymfocytů u pacientů s relabovanou nebo refrakterní akutní B-lymfoblastovou leukémií (B-ALL) nebo s relabovaným či refrakterním B-buněčným non-Hodgkinským lymfomem (B-NHL). Otevřená studie fáze I se zvyšující se dávkou. (Hlavní zkoušející: MUDr. Jan Vydra, Ph.D., jan.vydra@uhkt.cz)

Eudra CT 2017-004577-14, Blina-Cell, NCT04554485: Jeden cyklus blinatumomabu následovaný vysokodávkovanou chemoterapií v indukční léčbě Ph-negativní akutní lymfoblastové leukémie dospělých. (Hlavní zkoušející: doc. MUDr. Mgr. Cyril Šálek, Ph.D., cyril.salek@uhkt.cz)

EudraCT 2019-004540-29, Pona-Cell, NCT04554459: Ponatinib v kombinaci s redukovanou chemoterapií v první linii léčby dospělých pacientů s Ph-pozitivní akutní

HORIZON EUROPE – MISSION CANCER

Reg. no.: **101104587**

Title: ECHoS: Establishing Cancer Mission Hubs: Networks and Synergics

Duration: 2023–2025

Investigator: AICIB - Agência de Investigação Clínica e Inovação Biomédica - Portugal

Partner: **RNDr. Monika Belíčková, Ph.D., ÚHKT**

Abstract: The project aims to support the implementation of Mission: Cancer activities in all Member States and Associated Countries (MS/AC) through the establishment and development of centres operating at national, regional and local levels. These will integrate the future NCMH network in the EU in a coherent way, in line with the Cancer Mission and the EBCP. The project will reach out to relevant actors across the cancer field, from individual citizens to European institutions, national authorities, regulators, industry, patient organizations and academia.

Clinical Trials

EudraCT 2018-004789-32, ÚHKT-CAR19-01, NCT05054257: Safety and efficacy of anti-CD19 chimeric antigen receptor-modified autologous T cells (CART19) in patients with relapsed/refractory CD19+ Acute Lymphoblastic Leukemia and Non-Hodgkin Lymphoma. A dose escalation, open-label, phase I study. (Principal Investigator: MUDr. Jan Vydra, Ph.D., jan.vydra@uhkt.cz)

Eudra CT 2017-004577-14, Blina-Cell, NCT04554485: Single cycle of blinatumomab followed by high-dose chemotherapy in the induction therapy for Ph-negative acute lymphoblastic leukemia in adults. (Principal Investigator: doc. MUDr. Mgr. Cyril Šálek, Ph.D., cyril.salek@uhkt.cz)

EudraCT 2019-004540-29, Pona-Cell, NCT04554459: Ponatinib plus reduced-intensity chemotherapy in the first-line treatment of adult patients with Ph-positive acute

lymfoblastovou leukemií. (Hlavní zkoušející: doc. MUDr. Mgr. Cyril Šálek, Ph.D., cyril.salek@uhkt.cz)

EudraCT 2016-004942-27, EWALL-INO; P16/11: Studie fáze 2 s inotuzumabem ozogamicinem (INO) v kombinaci s chemoterapií v léčbě starších pacientů s Ph-negativní CD22+ akutní B-lymfoblastickou leukemií. (Hlavní zkoušející: doc. MUDr. Mgr. Cyril Šálek, Ph.D., cyril.salek@uhkt.cz)

EudraCT 2017-002331-41, HaploMUD: Alogenní transplantace krvetvorby od shodného nepříbuzného dárce versus haploidentického příbuzného dárce se shodnou GVHD profylaxií u pacientů s akutní leukemií. Prospektivní evropská randomizovaná studie. (Hlavní zkoušející: MUDr. Markéta Šťastná Marková, CSc., marketa.markova@uhkt.cz)

EudraCT 2022-000302-10, ÚHKT-COVID19: Význam specifické T buněčné odpovědi po vakcinaci proti SARS-CoV2 pro leukemické pacienty se sníženou imunitou. (Hlavní zkoušející: MUDr. Markéta Šťastná Marková, CSc., marketa.markova@uhkt.cz)

EUPAS17848, Protocol 20150136: Observační studie zaměřená na bezpečnost a účinnost blinatumomabu, jeho použití a léčebné postupy (Hlavní zkoušející: doc. MUDr. Mgr. Cyril Šálek, Ph.D., cyril.salek@uhkt.cz)

EudraCT 2017-003190-34, Protocol ACE-563-MDS-002: Otevřené randomizované klinické hodnocení fáze 3 pro srovnání účinnosti a bezpečnosti luspaterceptu (ACE-536) oproti epoetinu alfa při léčbě anémie způsobené myelodysplastickým syndromem (MDS) s velmi nízkým, nízkým nebo středním rizikem IPSS-R u pacientů dosud neléčených ESA, kteří potřebují transfúzi červených krvinek. (Hlavní zkoušející: prof. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc., jaroslav.cermak@uhkt.cz)

EudraCT 2016-004432-38, Protocol CINC424D2301 (REACH 3): Randomizované otevřené multicentrické klinické hodnocení fáze 3 hodnotící ruxolitinib v porovnání s nejlepší dostupnou léčbou u pacientů se steroid-refrakterní chronickou reakcí

lymphoblastic leukemia in adults. (Principal Investigator: doc. MUDr. Mgr. Cyril Šálek, Ph.D., cyril.salek@uhkt.cz)

EudraCT 2016-004942-27, EWALL-INO; P16/11: A Phase 2 Study of Inotuzumab Ozogamicin (INO) Combined to Chemotherapy in Older Patients with Philadelphia Chromosome-negative CD22+ B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. (Principal Investigator: doc. MUDr. Mgr. Cyril Šálek, Ph.D., cyril.salek@uhkt.cz)

EudraCT 2017-002331-41, HaploMUD: Matched Unrelated vs. Haploidentical Donor for Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients with Acute Leukemia with Identical GVHD Prophylaxis – A Randomized Prospective European Trial. (Principal Investigator: MUDr. Markéta Šťastná Marková, CSc., marketa.markova@uhkt.cz)

EudraCT 2022-000302-10, ÚHKT-COVID19: Significance of T cell response to vaccination against SARS-CoV2 for leukemic patients with weakened immune system. (Principal Investigator: MUDr. Markéta Šťastná Marková, CSc., marketa.markova@uhkt.cz)

EUPAS17848, Protocol 20150136: An Observational Study of Blinatumomab Safety and Effectiveness, Utilisation, and Treatment Practices (Principal Investigator: doc. MUDr. Mgr. Cyril Šálek, Ph.D., cyril.salek@uhkt.cz)

EudraCT 2017-003190-34, Protocol ACE-536-MDS-002: A phase 3, open-label, randomized study to compare the efficacy and safety of luspatercept (ACE-536) versus epoetin alfa for treatment of anemia due to IPSS-R very low, low or intermediate risk myelodysplastic syndromes in ESA naive subjects who requires red blood cell transfusion. (Principal Investigator: prof. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc., jaroslav.cermak@uhkt.cz)

EudraCT 2016-004432-38, Protocol CINC424D2301 (REACH 3): Randomized, open-label, multicenter phase 3 clinical trial evaluating ruxolitinib versus best available therapy in patients with steroid-refractory chronic graft-versus-host

štěpu proti hostiteli po alogenní transplantaci kmenových buněk. (Hlavní zkoušející: doc. MUDr. Veronika Válková, CSc., veronika.valkova@uhkt.cz)

EudraCT 2015-004856-24, Protocol AC220-A-U302: Dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie fáze 3 přípravku Quizartinib (AC220) podávaného v kombinaci s indukční a konsolidační chemoterapií a jako udržovací léčba u pacientů ve věku 18 až 75 let s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií FLT3-ITD (+) (QuANTUM-First) (Hlavní zkoušející: MUDr. Jan Vydra, Ph.D., jan.vydra@uhkt.cz)

EudraCT 2012-003457-28, Protocol CC-486-AML-001: Randomizované dvojitě zaslepené placebem kontrolované klinické hodnocení fáze 3 hodnotící účinnost a bezpečnost perorálního Azacitidinu plus nejlepší podpůrné péče ve srovnání s placebem plus nejlepší podpůrnou péčí jako udržovací léčby u pacientů s akutní myeloidní leukémií v úplné remisi. (Hlavní zkoušející: prof. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc., jaroslav.cermak@uhkt.cz)

NTC02053480, Protocol AG348-C-008: Dlouhodobá globální observační studie u pacientů s nedostatkem pyruvátkinázy. (Hlavní zkoušející: prof. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc., jaroslav.cermak@uhkt.cz)

EudraCT 2019-002089-11, Protocol CMBG453B12301: Randomizované dvojitě zaslepené placebem kontrolované multicentrické klinické hodnocení fáze III k posouzení účinků azacitidinu v kombinaci s MBG453 nebo samostatně při léčbě pacientů s myelodysplastickým syndromem (MDS) se středním, vysokým a velmi vysokým rizikem podle kritérií IPSS-R nebo s chronickou myelomonocytární leukémií – 2 (CMML-2). (Hlavní zkoušející: prof. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc., jaroslav.cermak@uhkt.cz)

EU/1/13/839/002, Protocol Ponderosa: Observační studie k léčbě ponatinibem (Iclusig®) u pacientů s chronickou myeloidní leukémií (CML) ve všech fázích. (Hlavní zkoušející: MUDr. Hana Klamová, CSc., hana.klamova@uhkt.cz)

EudraCT 2019-002217-19, Protocol M19-708: Randomizované otevřené multicentrické klinické hodnocení fáze 3 s dvěma rameny hodnotící venetoclax a azacitidin

disease after allogeneic stem cell transplantation. (Principal Investigator: doc. MUDr. Veronika Válková, CSc., veronika.valkova@uhkt.cz)

EudraCT 2015-004856-24, Protocol AC220-A-U302: A double-blind, placebo-controlled phase 3 study of quizartinib (AC220) administered in combination with induction and consolidation chemotherapy, and administered as maintenance therapy in subjects 18 to 75 years old with newly diagnosed FLT3-ITD(+) Acute Myeloid Leukemia (QuANTUM-First). (Principal Investigator: MUDr. Jan Vydra, Ph.D., jan.vydra@uhkt.cz)

EudraCT 2012-003457-28, Protocol CC-486-AML-001: A randomized, double-blind, placebo controlled phase 3 study to compare efficacy and safety Oral Azacitidine plus best supportive care versus as Maintenance Therapy in subject with Acute Myeloid Leukemia in complete remission. (Principal Investigator: prof. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc., jaroslav.cermak@uhkt.cz)

NTC02053480, Protocol AG348-C-008: A long-term global observational study in patients with pyruvate kinase deficiency. (Principal Investigator: prof. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc., jaroslav.cermak@uhkt.cz)

EudraCT 2019-002089-11, Protocol CMBG453B12301: A randomized, double-blind, placebo-controlled multi-centre phase 3 study of azacitidine with or without MBG453 for the treatment of patients with intermediate, high or very high risk myelodysplastic syndrome (MDS) as per IPSS-R, or Chronic Myelomonocytic Leukemia-2 (CMML-2). (Principal Investigator: prof. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc., jaroslav.cermak@uhkt.cz)

EU/1/13/839/002, Protocol Ponderosa: An observational study on CML patients in any phase treated with ponatinib (Iclusig®) at any dose. (Principal Investigator: MUDr. Hana Klamová, CSc., hana.klamova@uhkt.cz)

EudraCT 2019-002217-19, Protocol M19-708: Protocol M19-708: A randomized, open-label, 2-arm, multicentre phase 3 study of venetoclax and azacitidine versus standard of care

oproti nejlepší podpůrné péči v udržovací léčbě u pacientů s akutní myeloidní leukemií při první remisi po konvenční chemoterapii (VIALE-M). (Hlavní zkoušející: doc. MUDr. Mgr. Cyril Šálek, PhD., cyril.salek@uhkt.cz)

EudraCT 2019-003221-16, Protocol HALF: Prospektivní klinická studie fáze II hodnotící v celonárodním měřítku efektivitu a bezpečnost vysazování inhibitorů tyrozinkináz po předchozí dvoustupňové redukci dávky u pacientů s chronickou myeloidní leukemií v hluboké molekulární remisi. (Hlavní zkoušející: MUDr. Hana Klamová, CSc., hana.klamova@uhkt.cz)

EudraCT 2020-000744-55, Protocol M15-954 (Verona): Randomizovaná dvojitě zaslepená studie fáze 3 hodnotící bezpečnost a účinnost venetoklaxu v kombinaci s azacitidinem u pacientů s nově diagnostikovaným myelodysplastickým syndromem s vyšším rizikem (MDS s vyšším rizikem). (Hlavní zkoušející: prof. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc., jaroslav.cermak@uhkt.cz)

EudraCT 2019-000720-17, Protocol MOM-M281-006: Účinnost a bezpečnost přípravku M281 u dospělých pacientů s teplou formou autoimunní hemolytické anémie: multicentrické randomizované dvojitě zaslepené placeboem kontrolované klinické hodnocení. (Hlavní zkoušející: prof. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc., jaroslav.cermak@uhkt.cz)

EudraCT 2020-000597-26, Protocol BO42161: Randomizovaná nezaslepená aktivně kontrolovaná multicentrická studie fáze 3 hodnotící bezpečnost a účinnost crovalimabu ve srovnání s eculizumabem u dospělých a dospívajících pacientů s PNH v současnosti podstupujících léčbu inhibitory komplementového systému. (Hlavní zkoušející: prof. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc., jaroslav.cermak@uhkt.cz)

EudraCT 2019-002621-30, Protocol M19-063: Randomizované, otevřené klinické hodnocení fáze 3 hodnotící bezpečnost a účinnost venetoclaxu v kombinaci s azacitidinem po alogenní transplantaci kmenových buněk u pacientů s akutní myeloidní leukemií (AML) (VIALE-T). (Hlavní zkoušející: MUDr. Jan Vydra, Ph.D., jan.vydra@uhkt.cz)

as maintenance therapy for patients with Acute Myeloid Leukemia in first remission after conventional chemotherapy (VIALE-M). (Principal Investigator: doc. MUDr. Mgr. Cyril Šálek, Ph.D., cyril.salek@uhkt.cz)

EudraCT 2019-003221-16, Protocol HALF: A prospective phase 2 clinical trial evaluating nationwide the efficacy and safety of discontinuation of tyrosine kinase inhibitors after prior two-step dose reduction in patients with chronic myeloid leukemia in deep molecular remission. (Principal Investigator: MUDr. Hana Klamová, CSc., hana.klamova@uhkt.cz)

EudraCT 2020-000744-55, Protocol M15-954 (Verona): A randomized, double-blind, phase 3 study evaluating the safety and efficacy of venetoclax in combination with azacitidine in patients with newly diagnosed higher-risk myelodysplastic syndrome (higher-risk MDS). (Principal Investigator: prof. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc., jaroslav.cermak@uhkt.cz)

EudraCT 2019-000720-17, Protocol MOM-M281-006: Efficacy and safety of M281 in adult patients with warm form of autoimmune hemolytic anemia: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial ((Principal Investigator: prof. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc., jaroslav.cermak@uhkt.cz)

EudraCT 2020-000597-26, Protocol BO42161: A randomized, unblinded, active-controlled, multicentre phase 3 study evaluating the safety and efficacy of crovalimab compared to eculizumab in adult and adolescent patients with PNH currently receiving treatment with complement system inhibitors. (Principal Investigator: prof. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc., jaroslav.cermak@uhkt.cz)

EudraCT 2019-002621-30, Protocol M19-063: A Randomized, Open Label Phase 3 Study Evaluating Safety and Efficacy of Venetoclax in combination with Azacitidine after Allogeneic Stem Cell Transplantation in Subjects with Acute Myeloid Leukemia (AML) (VIALE-T). (Principal Investigator: MUDr. Jan Vydra, Ph.D., jan.vydra@uhkt.cz)

EudraCT 2022-000995-21, Protocol CABL001J12302: Multicentrické, otevřené, randomizované klinické hodnocení fáze III snášenlivosti a účinnosti perorálního asciminibu v porovnání s nilotinibem u pacientů s nově diagnostikovanou chronickou myeloidní leukémií s pozitivním filadelfským chromozomem v chronické fázi. (Hlavní zkoušející: MUDr. Dana Srbová, dana.srbova@uhkt.cz)

EudraCT 2022-001177-31, Protocol EFC16521 MAYARI: Otevřená, jednoramenná, multicentrická studie hodnotící účinnost a bezpečnost kaplacizumabu a imunosupresivní léčby bez terapeutické výměny plazmy v první linii u dospělých s imunitně zprostředkovanou trombocytopenickou trombotickou purpurou. (Hlavní zkoušející: MUDr. Věra Geierová, vera.geierova@uhkt.cz)

Protocol Sobi.doptelet-001 ADOPT: Observační, multicentrická studie hodnotící použití a účinnost přípravku Doptelet® (avatrombopag) u dospělých pacientů s imunitní trombocytopenií (ITP). (Hlavní zkoušející: MUDr. Jacqueline Soukupová Maaloufová, jacqueline.maaloufova@uhkt.cz)

EU CT Number: 2022-500275-31-00, Protocol Sobi.BIVV001-001: Otevřená, multicentrická studie fáze 3b hodnotící fyzickou aktivitu a zdraví kloubů u dříve léčených pacientů ve věku ≥ 12 let s těžkou hemofilií A léčených intravenózním rekombinantním koagulačním faktorem VIII Fc-von Willebrand Factor-XTEN fúzním proteinem (rFVIII-Fc-VWF-XTEN; efanesoctocog alfa) po dobu 24 měsíců. (Hlavní zkoušející: MUDr. Viera Pohreichová, viera.pohreichova@uhkt.cz)

COVSHIELD: Multicentrická retrospektivní observační studie sledující účinnost a bezpečnost dlouhodobě působících monoklonálních protilátek anti-SARS-CoV-2 preexpozici profylaxi u hematologických pacientů. (Hlavní zkoušející: MUDr. Jan Vydra, Ph.D., jan.vydra@uhkt.cz)

EudraCT 2022-000995-21, Protocol CABL001J12302: A phase 3b, multicenter, open-label, randomized study of tolerability and efficacy of oral asciminib versus nilotinib in patients with newly diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase. (Principal Investigator: MUDr. Dana Srbová, CSc., dana.srbova@uhkt.cz)

EudraCT 2022-001177-31, Protocol EFC16521 MAYARI: An open-label, single-arm, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of caplacizumab and immunosuppressive therapy without first-line therapeutic plasma exchange in adults with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura (Principal Investigator: MUDr. Věra Geierová, vera.geierova@uhkt.cz)

Protocol Sobi.doptelet-001 ADOPT: An observational, multicenter study to evaluate the use and effectiveness of Doptelet® (Avatrombopag) in adult patients with Immune Thrombocytopenia (ITP). (Principal Investigator: MUDr. Jacqueline Soukupová Maaloufová, jacqueline.maaloufova@uhkt.cz)

EudraCT 2022-500275-31-00, Protocol Sobi.BIVV001-001: An open-label, multicenter, phase 3b study assessing physical activity and joint health in previously treated patients aged ≥ 12 years with severe hemophilia A treated with intravenous recombinant coagulation factor VIII Fc-von Willebrand Factor-XTEN fusion protein (rFVIII-Fc-VWF-XTEN; efanesoctocog alfa) for 24 months. (Principal Investigator: MUDr. Viera Pohreichová, viera.pohreichova@uhkt.cz)

COVSHIELD: A multicenter retrospective observational study monitoring the efficacy and safety of long-acting anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibodies pre-exposure prophylaxis in hemato-oncology patients. (Principal Investigator: MUDr. Jan Vydra, Ph.D., jan.vydra@uhkt.cz)

Publikace / Publications

Původní práce v impaktovaných časopisech / Original papers in impacted journals

1. BARON, F.; LABOPIN, M.; TISCHER, J.; RAIOLA, A.M.; VYDRA, J.; ET AL.

GVHD occurrence does not reduce AML relapse following PTCy-based haploidentical transplantation: a study from the ALWP of the EBMT.

Journal of hematology & oncology. 2023, vol. 16, no. 1, art. no. 10. ISSN 1756-8722.

IF: 28.500, rok: 2022.

2. ČARNA, M.; ONYANGO, I.G.; KATINA, S.; HOLUB, D.; NOVOTNY, J.S.; NEZVEDOVA, M.; JHA, D.; NEDELSKA, Z.; LACOVICH, V.; VYVERE, T.V.; HOUBRECHTS, R.; GARCIA-MANSFIELD, K.; SHARMA, R.; DAVID-DIRGO, V.; VYHNALEK, M.; TEXLOVA, K.; CHAVES, H.; BAKKAR, N.; PERTIERRA, L.; VINKLER, M.; MARKOVA, H.; LACZO, J.; SHEARDOVA, K.; HORTOVA-KOHOUTKOVA, M.; FRIČ, J.; ET AL.

Pathogenesis of Alzheimer's disease: involvement of the choroid plexus.

Alzheimers & dementia. 2023, vol. 19, no. 8, s. 3537-3554. ISSN 1552-5260.

IF: 14.000, rok: 2022.

3. STIBURKOVA, B.; PAVELCOVA, K.; BELICKOVA, M.; MAGAZINER, S.J.; COLLINS, J.C.; WERNER, A.; BECK, D.B.; BALAJKOVA, V.; SALEK, C.; VOSTRY, M.; ET AL.

Novel somatic UBA1 variant in a patient with VEXAS syndrome.

Arthritis & rheumatology. 2023, vol. 75, no. 7, s. 1285-1290. ISSN 2326-5191.

IF: 13.300, rok: 2022.

4. MAERTENS, J.; LODEWYCK, T.; DONNELLY, J.P.; CHANTEPIE, S.; ROBIN, C.; BLIJLEVENS, N.; TURLURE, P.; SELLESLAG, D.; BARON, F.; AOUN, M.; HEINZ, W.J.; BERTZ, H.; RÁČIL, Z.; ET AL.

Empiric vs preemptive antifungal strategy in high-risk neutropenic patients on fluconazole prophylaxis: a randomized trial of the European organization for

research and treatment of cancer.

Clinical infectious diseases. 2023, vol. 76, no. 4, s. 674-682. ISSN 1058-4838.

IF: 11.800, rok: 2022.

5. CROSS, N.C.P.; ERNST, T.; BRANFORD, S.; CAYUELA, J.-M.; DEININGER, M.; FABARIUS, A.; KIM, D.D.H.; MACHOVA POLAKOVA, K.; ET AL.

European LeukemiaNet laboratory recommendations for the diagnosis and management of chronic myeloid leukemia.

Leukemia. 2023, vol. 37, no. 11, s. 2150-2167. ISSN 0887-6924.

IF: 11.400, rok: 2022.

6. MARCHESI, F.; SALMANTON-GARCÍA, J.; EMARAH, Z.; PIUKOVICS, K.; NUCCI, M.; LÓPEZ-GARCÍA, A.; RÁČIL, Z.; ET AL.

COVID-19 in adult acute myeloid leukemia patients: a long-term follow-up study from the European Hematology Association survey (EPICOVIDEHA).

Haematologica. 2023, vol. 108, no. 1, s. 22-33. ISSN 0390-6078.

IF: 10.100, rok: 2022.

7. RUGGERI, A.; DE WREEDE, L.C.; MÜLLER, C.R.; CRIVELLO, P.; BONNEVILLE, E.F.; PETERSDORF, E.W.; SOCIÉ, G.; DUBOIS, V.; NIITTYVUOPIO, R.; PERÄSAARI, J.; YAKOUB-AGHA, I.; CORNELISSEN, J.J.; WIETEN, L.; GEDDE-DAHL, T.; FORCADE, E.; CRAWLEY, C.R.; MARSH, S.G.E.; GANDEMER, V.; THOLOULI, E.; BULABOIS, C.-E.; HUYNH, A.; CHOI, G.; DECONINCK, E.; ITÄLÄ-REMES, M.; LENHOFF, S.; BENGTSSON, M.; JOHANSSON, J.-E.; VAN GORKOM, G.; HOOGENBOOM, J.D.; VAGO, L.; ROCHA, V.; BONINI, C.; CHABANNON, C.; FLEISCHHAUER, K.; CLAUSEN, J.; HOLTER, W.; KALHS, P.; BEGUIN, Y.; BRON, D.; DEEREN, D.; LUNG, W.K.; KERRE, T.; POIRÉ, X.; SELLESLAG, D.; SCHROYENS, W.; JINDRA, P.; VYDRA, J.; ET AL.

Integrating biological HLA-DPB1 mismatch models to predict survival after unrelated hematopoietic cell transplantation.

Haematologica. 2023, vol. 108, no. 2, s. 645-652. ISSN 0390-6078.

IF: 10.100, rok: 2022.

8. HOLICEK, P.; TRUXOVA, I.; RAKOVA, J.; SALEK, C.; HENSLER, M.; KOVAR, M.; REINIS, M.; MIKYSKOVA, R.; PASULKA, J.; VOSAHLIKOVA, S.; REMESOVA, H.; ET AL.

Type I interferon signaling in malignant blasts contributes to treatment efficacy in AML patients.

Cell death and disease. 2023, vol. 14, no. 3, art. no. 209. ISSN 2041-4889.

IF: 9.000, rok: 2022.

9. ROSSI, G.; SALMANTON-GARCÍA, J.; CATTANEO, C.; MARCHESI, F.; DÁVILA-VALLS, J.; MARTÍN-PÉREZ, S.; ITRI, F.; LÓPEZ-GARCÍA, A.; GLENTHØJ, A.; GOMES-SILVA, M.; BESSON, C.; MARCHETTI, M.; WEINBERGEROVÁ, B.; JAKŠIĆ, O.; JIMÉNEZ, M.; BILGIN, Y.M.; VAN DOESUM, J.; FARINA, F.; ŽÁK, P.; VERGA, L.; COLLINS, P.; BONUOMO, V.; VAN PRAET, J.; NUCCI, M.; MEERS, S.; ESPIGADO, I.; FRACCHIOLLA, N.S.; VALKOVIĆ, T.; POULSEN, C.B.; ČOLOVIĆ, N.; DRAGONETTI, G.; LEDOUX, M.-P.; TASCINI, C.; BUQUICCHIO, C.; BLENNOW, O.; PASSAMONTI, F.; MACHADO, M.; LABRADOR, J.; DUARTE, R.F.; SCHÖNLEIN, L.; PREZIOSO, L.; FALCES-ROMERO, I.; KULASEKARARAJ, A.; GARCIA-VIDAL, C.; FERNÁNDEZ, N.; ABU-ZEINAH, G.; ORMAZABAL-VÉLEZ, I.; ADŽIĆ-VUKIČEVIĆ, T.; PIUKOVICS, K.; STOMA, I.; CUCCARO, A.; MAGLIANO, G.; SZOTKOWSKI, T.; GONZÁLEZ-LÓPEZ, T.-J.; EL-ASHWAH, S.; BERGANTIM, R.; SILI, U.; MAERTENS, J.; DEMIRKAN, F.; DE RAMÓN, C.; PETZER, V.; DEL PRINCIPE, M.I.; NAVRÁTIL, M.; DARGENIO, M.; SEVAL, G.C.; SAMARKOS, M.; RÁČIL, Z.; ET AL.

Age, successive waves, immunization, and mortality in elderly COVID-19 hematological patients: EPICOVIDEHA findings.

International journal of infectious diseases. 2023, vol. 137, no. December, s. 98-110. ISSN 1201-9712.

IF: 8.400, rok: 2022.

10. MRAZEK, F.; PUBALOVA, S.; NOVAK, Z.; MOJTKOVA, N.; VRANA, M.

The novel HLA-A*29:172 allele identified in a patient indicated for hematopoietic stem cell transplantation.

HLA. 2023, vol. 102, no. 2, s. 221-223. ISSN 2059-2302.

IF: 8.000, rok: 2022.

11. FUCHS, O.⁶

Targeting cereblon in hematologic malignancies.

Blood reviews. 2023, vol. 57, no. [January], art. no. 100994. ISSN 0268-960X.

IF: 7.400, rok: 2022.

12. BUSCA, A.; SALMANTON-GARCÍA, J.; MARCHESI, F.; FARINA, F.; CENGIZ SEVAL, G.; VAN DOESUM, J.; DE JONGE, N.; BAHR, N.C.; MAERTENS, J.; MELETIADIS, J.; FRACCHIOLLA, N.S.; WEINBERGEROVÁ, B.; VERGA, L.; RÁČIL, Z.; ET AL.

Outcome of COVID-19 in allogeneic stem cell transplant recipients: results from the EPICOVIDEHA registry.

Frontiers in immunology. 2023, vol. 14, no. [February], art. no. 1125030. ISSN 1664-3224.

IF: 7.300, rok: 2022.

13. HORTOVÁ-KOHOUTKOVÁ, M.; SKOTÁKOVÁ, M.; ONYANGO, I.G.; SLEZÁKOVÁ, M.; PANOVSÝ, R.; OPATŘIL, L.; SLANINA, P.; DE ZUANI, M.; MRKVA, O.; ANDREJČINOVÁ, I.; LÁZNIČKOVÁ, P.; DVONČOVÁ, M.; MÝTNIKOVÁ, A.; OSTLAND, V.; ŠITINA, M.; STOKIN, G.B.; ŠRÁMEK, V.; VLKOVÁ, M.; HELÁN, M.; FRIČ, J.⁶

Hepcidin and ferritin levels as markers of immune cell activation during septic shock, severe COVID-19 and sterile inflammation.

Frontiers in immunology. 2023, vol. 14, no. [January], art. no. 1110540. ISSN 1664-3224.

IF: 7.300, rok: 2022.

14. SVOBODA, N.; KOČÍ, K.; SEIDLOVÁ, A.; MANDYS, V.; SUTTAR, J.; HLAVÁČKOVÁ, A.; ET AL.

Oxidative stress as a reliable biomarker of carotid plaque instability: a pilot study.

Antioxidants. 2023, vol. 12, no. 2, art. no. 506. ISSN 2076-3921.

IF: 7.000, rok: 2022.

15. HERMANS, S.J.F.; VERSLUIS, J.; LABOPIN, M.; GIEBEL, S.; VAN NORDEN, Y.; MOISEEV, I.; BLAISE, D.; DÍEZ MARTÍN, J.L.; MEIJER, E.; ROVIRA, M.; CHOI, G.; RAIOLA, A.M.; KOC, Y.; REMÉNYI, P.; **VYDRA, J.**; ET AL.

Prediction of nonrelapse mortality in patients with acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia receiving allogeneic stem cell transplantation with posttransplantation cyclophosphamide-based graft versus host disease prophylaxis.

HemaSphere. 2023, vol. 7, no. 3, art. no. E846. ISSN 2572-9241.

IF: 6.600, rok: 2022.

16. KHARFAN-DABAJA. M.A.; LABOPIN, M.; AYALA, E.; BAZARBACHI, A.; BLAISE, D.; **VYDRA, J.**; ET AL.

Significance of degree of HLA disparity using T-cell replete peripheral blood stem cells from haploidentical donors with posttransplantation cyclophosphamide in AML in first complete hematologic remission: a study of the Acute Leukemia working Party of the EBMT.

HemaSphere. 2023, vol. 7, no. 7, art. no. e920. ISSN 2572-9241.

IF: 6.600, rok: 2022.

17. TRSOVA, I.; HRUSTINCOVA, A.; KREJCIK, Z.; KUNDRAT, D.; HOLOUBEK, A.; STAFLOVA, K.; JANSTOVA, L.; VANIKOVA, S.; SZIKSZAI, K.; KLEMA, J.; RYSAVY, P.; BELICKOVA, M.; KAISRLIKOVA, M.; VESELA, J.; CERMAK, J.; JONASOVA, A.; DOSTAL, J.; FRIC, J.; MUSIL, J.; **DOSTALOVA MERKEROVA, M.**⁶

Expression of circular RNAs in myelodysplastic neoplasms and their association with mutations in the splicing factor gene SF3B1.

Molecular oncology. 2023, vol. 17, no. 12, s. 2565-2583. ISSN 1574-7891.

IF: 6.600, rok: 2022.

18. MAĐRY, K.; LIS, K.; FENAUX, P.; BOWEN, D.; SYMEONIDIS, A.; MITTELMAN, M.; STAUDER, R.; **ČERMÁK, J.**; ET AL.

Cause of death and excess mortality in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (MDS): a report from the European MDS registry.

British journal of haematology. 2023, vol. 200, no. 4, s. 451-461. ISSN 0007-1048.

IF: 6.500, rok: 2022.

19. NAGLER, A.; LABOPIN, M.; DHOLARIA, B.; BLAISE, D.; BONDARENKO, S.; **VYDRA, J.**; ET AL.

Impact of measurable residual disease on outcomes of unrelated donor haematopoietic cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide in AML in first complete remission.

British journal of haematology. 2023, vol. 201, no. 6, s. 1169-1178. ISSN 0007-1048.

IF: 6.500, rok: 2022.

20. GIEBEL, S.; LABOPIN, M.; SALMENNIEMI, U.; SOCIÉ, G.; BONDARENKO, S.; BLAISE, D.; KRÖGER, N.; **VYDRA, J.** ET AL.

Posttransplant cyclophosphamide versus antithymocyte globulin in patients with acute lymphoblastic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors. A study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation.

Cancer. 2023, vol. 129, no. 23, s. 3735-3745. ISSN 0008-543X.

IF: 6.200, rok: 2022.

21. KNIGHT, A.; PISKACEK, M.; JURAJDA, M.; PROCHAZKOVA, J.; **RACIL, Z.**; ET AL.

Expansions of tumor-reactive Vdelta1 gamma-delta T cells in newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia.

Cancer immunology immunotherapy. 2023, vol. 72, no. 5, s. 1209-1224. ISSN 0340-7004.

IF: 5.800, rok: 2022.

22. VRÁBLOVÁ, L.; DIVOKÝ, V.; KOŘALKOVÁ, P.; **MACHOVÁ POLÁKOVÁ, K.**; ET AL.

Deep molecular response achieved with chemotherapy, dasatinib and interferon α in patients with lymphoid blast crisis of chronic myeloid leukaemia.

International journal of molecular sciences. 2023, vol. 24, no. 3, art. no. 2050. ISSN 1422-0067.

IF: 5.600, rok: 2022.

23. STRACHOTOVÁ, D.; HOLOUBEK, K.; **WOLFOVÁ, K.**; **BRODSKÁ, B.**⁶; HEŘMAN, P.

Cytoplasmic localization of Mdm2 in cells expressing mutated NPM is mediated by p53.

FEBS journal. 2023, vol. 290, no. 17, s. 4281-4299. ISSN 1742-464X.

IF: 5.400, rok: 2022.

24. **WOLFOVÁ, K.**; **OTEVŘELOVÁ, P.**; **HOLOUBEK, A.**; **BRODSKÁ, B.**⁶

Nucleolar phosphoprotein modifications as a marker of apoptosis induced by RITA treatment.

Biochimica et biophysica acta: molecular cell research. 2023, vol. 1870, no. 7, art. no. 119501. ISSN 0167-4889.

IF: 5.100, rok: 2022.

25. DEL PRINCIPE, M.I.; SEIDEL, D.; CRISCUOLO, N.; DARGENIO, M.; **RACIL, Z.**; PIEDIMONTE, M.; MARCHESI, F.; NADALI, G.; KOEHLER, P.; FRACCHIOLLA, N.; CATTANEO, C.; KLIMKO, N.; SPOLZINO, A.; KARAPINAR, D.Y.; DEMIRASLAN, H.; DUARTE, R.F.; DEMETER, J.; STANZANI, M.; MELILLO, L.M.A.; BASILICO, C.M.; CESARO, S.; PATERNO, G.; CALIFANO, C.; DELIA, M.; BUZZATTI, E.; BUSCA, A.; CORNELI, O.A.; PAGANO, L.; ALAKEL, N.; ARSENIJEVIĆ, V.A.; CAMUS, V.; FALCES-ROMERO, I.; ITZHAK, L.; **KOUBA, M.**; ET AL.

Clinical features and prognostic factors of Magnusiomyces (Saprochaete) infections in haematology: a multicentre study of SEIFEM/Fungiscope.

Mycoses. 2023, vol. 66, no. 1, s. 35-46. ISSN 0933-7407.

IF: 4.900, rok: 2022.

26. NAGLER, A.; LABOPIN, M.; SWOBODA, R.; KULAGIN, A.; LABUSSIÈRE-WALLET, H.; ROVIRA, M.; BLAISE, D.; **VYDRA, J.**; ET AL.

Allogeneic stem cell transplantation for patients with acute myeloid leukemia (AML) in second complete remission (CR2) transplanted from unrelated donors with post-transplant cyclophosphamide (PTCy). A study on behalf of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation.

Bone marrow transplantation. 2023, vol. 58, no. 5, s. 552-557. ISSN 0268-3369.

IF: 4.800, rok: 2022.

27. SANTORO, N.; MOOYAART, J.E.; DEVILLIER, R.; KOC, Y.; **VYDRA, J.**; ET AL.

Donor lymphocyte infusions after haploidentical stem cell transplantation with PTCy: a study on behalf of the EBMT cellular therapy & immunobiology working party.

Bone marrow transplantation. 2023, vol. 58, no. 1, s. 54-60. ISSN 0268-3369.

IF: 4.800, rok: 2022.

28. FENCLOVA, T.; MATYSKOVA, M.; **PROVAZNIKOVA, D.**; **MARECEK, F.**; **GEIEROVA, V.**; KOVAROVA-KUDRNOVA, Z.; **HRACHOVINOVA, I.**⁶

The impact of PROS1 mutation position on thrombotic risk in protein S-deficient patients.

Research and practice in thrombosis and haemostasis. 2023, vol. 7, no. 4, art. no. 100194. ISSN 2475-0379.

IF: 4.600, rok: 2022.

29. **CHRASTINOVÁ, L.**⁶; **PASTVA, O.**; BOCKOVÁ, M.; **KOVÁŘOVÁ, H.**; **CEZNEROVÁ, E.**; **KOTLÍN, R.**; **PECHERKOVÁ, P.**; **ŠTIKAROVÁ, J.**; **HLAVÁČKOVÁ, A.**; **HAVLÍČEK, M.**; **VÁLKA, J.**; HOMOLA, J.; **SUTTNER, J.**

Linking aberrant glycosylation of plasma glycoproteins with progression of myelodysplastic syndromes: a study based on plasmonic biosensor and lectin array.

Scientific reports. 2023, vol. 13, no. 1, art. no. 12816. ISSN 2045-2322.

IF: 4.600, rok: 2022.

30. TABORSKA, P.; LUKAC, P.; STAKHEEV, D.; RAJSIGLOVA, L.; KALKUSOVA, K.; STRNADOVA, K.; LACINA, L.; DVORANKOVA, B.; NOVOTNY, J.; KOLAR, M.; **VRANA, M.**; **CECHOVA, H.**; **RANSZORFOVA, S.**; **VALERIANOVA, M.**; ET AL.

Novel PD-L1- and collagen-expressing patient-derived cell line of undifferentiated pleomorphic sarcoma (JBT19) as a model for cancer immunotherapy.

Scientific reports. 2023, vol. 13, no. 1, art. no. 19079. ISSN 2045-2322.

IF: 4.600, rok: 2022.

31. BODO, I.; AMINE, I.; BOBAN, A.; BUMBEA, H.; KULAGIN, A.; LUKINA, E.; PIEKARSKA, A.; PRELOZNIK-ZUPAN, I.; SOKOL, J.; WINDYGA, J.; CERMAK, J.

Complement inhibition in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): a systematic review and expert opinion from central Europe on special patient populations.
Advances in therapy. 2023, vol. 40, no. 6, s. 2752-2772. ISSN 0741-238X.

IF: 3.800, rok: 2022.

32. MITROVSKÝ, O.; MYSLIVCOVÁ, D.; MACHÁČKOVÁ-LOPOTOVÁ, T.; OBR, A.⁶; ČERMÁKOVÁ, K.; RANSDORFOVÁ, Š.; BŘEZINOVÁ, J.; KLAMOVIČ, H.; ŽÁČKOVÁ, M.

Inhibition of casein kinase 2 induces cell death in chronic myelogenous leukemia cells with different mechanisms of resistance to tyrosine kinase inhibitors.

PLoS one. 2023, vol. 18, no. 5, art. no. e0284876. ISSN 1932-6203.

IF: 3.700, rok: 2022.

33. SKORNOVA, I.; SIMURDA, T.; STANCIAKOVA, L.; LAUKO, V.; HOLLY, P.; SAMOS, M.; BOLEK, T.; SCHNIERER, M.; DROTAROVA, M.; BELAKOVA, K.M.; SOKOL, J.; STASKO, J.; MOKAN, M.; GUMULEC, J.; CHRASTINOVA, L.

A functional assay for the determination of heparin-induced thrombocytopenia via flow cytometry.

Diagnostics. 2023, vol. 13, no. 18, art. no. 3019. ISSN 2075-4418.

IF: 3.600, rok: 2022.

34. DANIEL, P.; BALUŠÍKOVÁ, K.; VÁCLAVÍKOVÁ, R.; ŠEBOROVÁ, K.; RANSDORFOVÁ, Š.; VALERIANOVÁ, M.; ET AL.

ABC1 amplicon contains cyclic AMP response element-driven TRIP6 gene in taxane-resistant MCF-7 breast cancer sublines.

Genes. 2023, vol. 14, no. 2, art. no. 296. ISSN 2073-4425.

IF: 3.500, rok: 2022.

35. STRACHOTOVÁ, D.; HOLOUBEK, A.; BRODSKÁ, B.; HEŘMAN, P.

Two-photon lifetime-based photoconversion of EGFP for 3D-photostimulation in FLIM.

Methods and applications in fluorescence. 2023, vol. 11, no. 3, art. no. 034002. ISSN 2050-6120.

IF: 3.200, rok: 2022.

36. MALIKOVA, I.; HUSAKOVA, M.; BILKOVA, J.; BRZEZKOVA, R.; HRACHOVINOVA, I.; KVASNICKA, T.

Thrombin generation decrease after LMWH administration in an antithrombin-deficient pregnant woman with a homozygous HBS II mutation.

Clinical and applied thrombosis-hemostasis. 2023, vol. 29, no. Jan.-Dec., art. no. 10760296231197174. ISSN 1076-0296.

IF: 2.900, rok: 2022.

37. ŠTACH, M.; PYTLÍK, R.; ŠMILAUEROVÁ, K.; RYCHLÁ, J.; MUCHA, M.; MUSIL, J.; KOLADIYA, A.; NEMEC, M.; PETRÁČKOVÁ, M.; KAŠTÁNKOVÁ, I.; PECHERKOVÁ, P.; ŠRÁMKOVÁ, L.; POLGÁROVÁ, K.; TRNĚNÝ, M.; LESNÝ, P.; VYDRA, J.; OTÁHAL, P.⁶

Characterization of the input material quality for the production of tisagenlecleucel by multiparameter flow cytometry and its relation to the clinical outcome.

Pathology and oncology research. 2023, vol. 29, no. [April], art. no. 1610914. ISSN 1219-4956.

IF: 2.800, rok: 2022.

38. MACKOVÁ, J.; HAINZ, P.; KRYŠTOFOVÁ, J.; ROUBALOVÁ, K.; ŠŤASTNÁ-MARKOVÁ, M.; VANÍKOVÁ, Š.; MUSIL, J.; VYDRA, J.; NĚMEČKOVÁ, Š.⁶

Specific immune response to mRNA vaccines against COVID-19 in patients receiving allogeneic stem cell transplantation for myeloid malignancy was altered by immunosuppressive therapy.

Leukemia research. 2023, vol. 130, no. [July], art. no. 107314. ISSN 0145-2126.

IF: 2.700, rok: 2022.

39. VYDRA, J.; COSIMO, E.; LESNÝ, P.; ET AL.

A phase I trial of allogeneic $\gamma\delta$ T lymphocytes from haploidentical donors in patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia.

Clinical lymphoma myeloma & leukemia. 2023, vol. 23, no. 5, s. e232 - e239. ISSN 2152-2650.

IF: 2.700, rok: 2022.

40. SMETANA, K.⁶; KLAMOVIČ, H.; MIKULENKOVÁ, D.; ET AL.

The reduction of the cell nuclear size in the cell body space during the differentiation might be cell lineage specific (a retrospective morphological note).

Physiological research. 2023, vol. 72, no. August, s. 521-524. ISSN 0862-8408.

IF: 2.100, rok: 2022.

41. VRIELINK, H.; LE POOLE, K.; STEGMAYR, B.; KIELSTEIN, J.; BERLIN, G.; ILHAN, O.; SEVAL, G.C.; PROPHET, H.; AANDAHL, A.; DEEREN, D.; BOJANIC, I.; BLAHA, M.; LANSKA, M.; GASOVA, Z.; BHUIYAN-LUDVIKOVA, Z.; ET AL.

The world apheresis association registry, 2023 update.

Transfusion and apheresis science. 2023, vol. 62, no. 6, art. no. 103831. ISSN 1473-0502.

IF: 1.900, rok: 2022.

42. FENCLOVA, T.; MARECEK, F.; HRACHOVINOVA, I.⁶

Effects of frozen storage conditions and freezing rate on the stability of coagulation proteins in human plasma.

Blood coagulation & fibrinolysis. 2023, vol. 34, no. 6, s. 377-384. ISSN 0957-5235.

IF: 1.100, rok: 2022.

43. MALIKOVA, I.; HUSAKOVA, M.; BILKOVA, J.; BRZEZKOVA, R.; HRACHOVINOVA, I.; KVASNICKA, T.

The homozygous type II antithrombin deficient pregnant woman monitored by thrombin generation assay.

Clinical laboratory. 2023, vol. 69, no. 10, s. 2171-2175. ISSN 1433-6510.


IF: 0.700, rok: 2022.

44. SMETANA, K.⁶; MIKULENKOVÁ, D.; KLAMOVIČ, H.; ET AL.

Technical note cell dysplasia: cell dysplastic features (a morphological note).

Folia biologica. 2023, roč. 69, č. 1, s. 34-39. ISSN 0015-5500.

IF: 0.600, rok: 2022.



**FOTOGRAFIE
A VIZUALIZACE
PHOTOGRAPHS AND
VISUALISATIONS**

















PODĚKOVÁNÍ

ACKNOWLEDGEMENTS

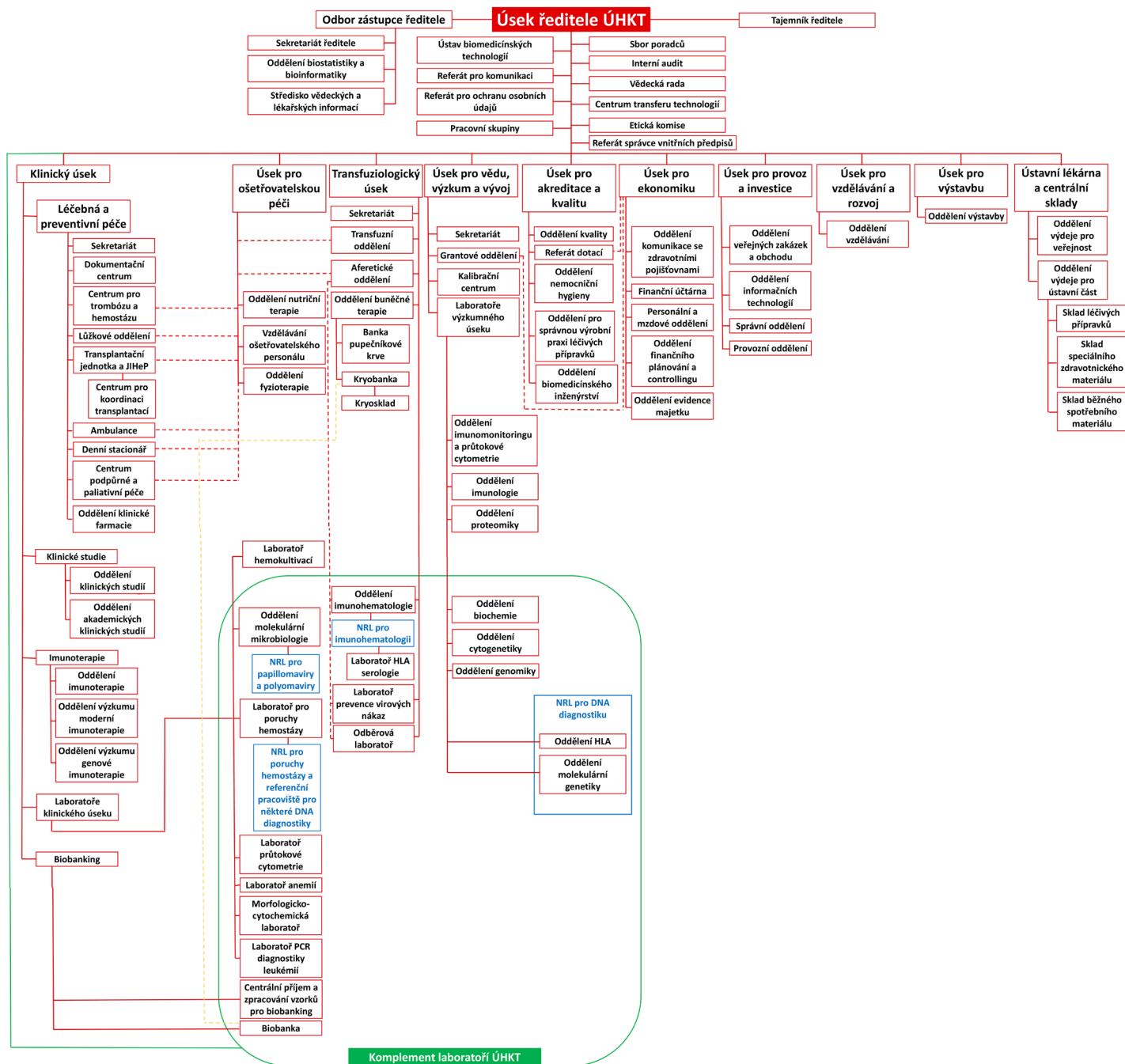
ÚSTAV HEMATOLOGIE A KREVNÍ TRANSFUZE / INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

Děkujeme všem dárcům, kteří nás v roce 2023 podpořili. I díky vám můžeme zajišťovat rozvoj vědy, výzkumu a celého našeho zdravotnického zařízení.

We thank all the donors who supported us in 2023. It is also thanks to you that we can ensure the development of science, research and our entire medical facility.

Alza s.r.o, Václav Dejčmar, Zdeněk Šoustal, VEOLIA ČESKÁ REPUBLIKA, a.s., Czechoslovak group, FTMO s.r.o. Nadační fond Kmentová Zoubek, NF Umbilicus, FRESENIUS KABI s.r.o., Octapharma CZ s.r.o., AOP Orphan Pharmaceuticals,GmbH, Vít Pícl, CSGM, a.s., MJM agro, a. s., Diverse vision s.r.o., BAGDiagnostics GmbH, Omixon Bicomputing Ltd., Pentagen s.r.o., DILEN s.r.o., East Port Praha, s.r.o., Julie Popelková, HUGEdiagnostics s.r.o., Pražská teplárenská, Kamil Ziegler, Helena Tomášková, Vladimír Fučík, Jitka Vlachová, Kolda Petr, Lenzová Iva, Libuše Kyselíková, Miroslav Šimek, Petr Souček, Jiří Ponrt, Vítězslav Lupínek, Tomáš Brůha, Kristina Kozáková, Jan Eisenkolb, Aleš Sochor, Zuzana Bilecová, Amplla, a.s., Náš chléb, a.s, Convey Group, s.r.o., Unimed Praha, s.r.o.

Mgr. et MgA. Andrea Daňková, MBA
tajemník ředitele ÚHK





© 2023 ÚSTAV HEMATOLOGIE A KREVŇÍ TRANSFUZE

uhkt

Ústav hematologie a krevní transfuze