

# Každý obor potřebuje svůj ústav excelence

Ústav hematologie a krevní transfuze (ÚHKT) slaví 65 let od založení: byl ustanoven v roce 1952 dekretem tehdejšího ministra zdravotnictví a byly mu přiděleny budovy a pozemky okolo části bývalého barokního kláštera. ÚHKT byl tedy založen v jednom z nejhorších období naší historie. V té době vzniklo více takzvaných „rezortních“ ústavů; inspirací byly podobné instituce v tehdejší SSSR a motivem zřejmě bylo zajištění dostatečných rezerv transfuzních přípravků pro případ válečného konfliktu. Nicméně skutečnou inspirací byly nepochybně fungující instituce v západní Evropě a USA, kde dodnes existuje mnoho podobných superspecializovaných institucí (nejvýznamnější je pravděpodobně National Institute of Health v USA).

Lze konstatovat, že ÚHKT svoji šanci využil: v průběhu více než šesti desetiletí vznikl ucelený a kompaktní zdravotnický a výzkumný areál, sousedící s 3. interní klinikou Všeobecné fakultní nemocnice. Od listopadu 1989 došlo k mnoha změnám a dnes je ÚHKT moderní, úspěšnou a demokratickou institucí, která se příliš neliší od podobných hematologických center na západ od našich hranic.

Jedinou věcí, jež kalí pohodu na ÚHKT, jsou perodické snahy ústav sloučit s některou větší institucí, např. v projektu takzvaných univerzitních nemocnic a podobně. Dlouhá existenční nejistota vede k určité

demotivaci zaměstnanců v období ohrožení; je úžasné pozorovat, jak lidé „rozkvetou“, když hrozba pomine.

A přitom jinde ve světě si cení různorodosti zdravotnických zařízení (nemají představu, že zdravotnická péče musí být koncentrována jen do obrovských center). Je pravda, že většina oborů má být pěstována na multioborových pracovištích (například ve fakultních nemocnicích). Avšak každý obor mívá ve světě svůj ústav excelence. V oboru hematonekologie tuto roli zastává ÚHKT, podobné ústavy zaštiťují i jiné obory (Masarykův onkologický ústav pro obor onkologie solidních nádorů, Ústav po matku a dítě pro porodnictví a gynekologii, Revmatologický ústav pro revmatické choroby, IKEM pro několik dalších oborů atd.). V těchto ústavech excelence dochází k rychlejšímu začleňování nových poznatků vědy a výzkumu do praxe: tato centra mívají svoji výzkumnou část a úspěšné objevy hned využívají k péči o nejkomplicovanější skupiny nemocných.

V tomto vydání suplementu Transfuze a hematologie dnes podáváme přehled některých výzkumných i klinických úspěchů ÚHKT posledních let a desetiletí (kompletní přehled všech úspěšných projektů je nemožné sméstnat do jednoho čísla žurnálu).

**prof. MUDr. Petr Cetkovský, Ph.D., MBA**  
ředitel ÚHKT

\* \* \*

## Vážení čtenáři,

u příležitosti 65. výročí založení Ústavu hematologie a krevní transfuze (ÚHKT) v Praze je toto číslo mimořádně věnováno pouze příspěvkům autorů z ÚHKT. Představují výběr toho nejvýznamnějšího, aktuálního, původního, čeho bylo na ÚHKT v poslední době v oblasti hematologie a krevní transfuze – vědy, diagnostiky a léčby – dosaženo. Vzhledem k šíři a různorodosti vědeckého a klinického zaměření ústavu dostal obsah článků přednost před jednotnou formou. Jsou představeny recentní publikované poznatky z oblasti genomiky, proteomiky, cytogenetiky, transplantace krevetvorných buněk, diagnostiky vzácných chorob krevetvorby a transfuze krve.

Na ÚHKT se podařilo jako na jediném pracovišti v Česku popsat a zjistit příčinu poruchy struktury a funkce molekuly fibrinogenu u celé řady pacientů a jejich rodinných příslušníků. Bylo již diagnostikováno 23 pacientů s vrozenou dysfibrinogenemií, jeden pacient s vrozenou afibrinogenemií, 9 pacientů s vrozenou hypofibrinogenemií a dva pacienti se získanou dysfibrinogenemií.

Do popředí molekulárních technologií se v 21. století dostaly mikročipové platformy, které umožnily sledovat aktivitu (expresi) tisíce genů v rámci jednoho vzorku, a tak se otevřel nový pohled na globální regulační síť a interakce genů. Laboratoře ÚHKT byly mezi prvními v ČR, které začaly tuto novou technologii používat pro molekulární charakterizaci hematologických malignit. V laboratořích byly optimalizovány protokoly pro mnoho různých mikročipových platforem a byl získán velmi cenný a komplexní soubor dat o expresi genů například u různých subtypů myelodysplastického syndromu (MDS), z různých stadií onemocnění a o změnách asociovaných se specifickou léčbou. Na validačních kohortách pacientů byl ověřen diagnostický a prognostický význam kandidátních genů, které se jeví jako klinicky relevantní pro hodnocení individuálního rizika MDS pacienta a pro rozhodnutí o optimální léčbě. Kromě protein-kódujících genů, na které byly zaměřeny počáteční projekty expresního profilování, jsme se začali věnovat i studiu protein-nekódujících malých (miRNA) a dlouhých RNA

## ZVLÁŠTNÍ VYDÁNÍ SUPLEMENTU K 65. VÝROČÍ ÚHKT

(lncRNA). Tyto regulační RNA hrají významnou roli v regulaci genové exprese a díky specifickým vlastnostem se jeví jako spolehlivé a stabilní molekulární markery u MDS.

Charakteristické mutace v genu pro nukleofosmin se vyskytují zhruba u třetiny pacientů s akutní myeloidní leukémií (AML). Jejich následkem dochází k přemístění nukleofosminu z jadérek do cytoplazmy, a tím k ovlivnění celé řady životně důležitých buněčných procesů. Původní výsledky mimo jiné naznačují, že proti mutovanému nukleofosminu se vytváří imunitní reakce, která u jedinců s vhodným HLA typem snižuje riziko rozvoje AML. Zásah imunitního systému proti leukemickým buňkám může ovšem být blokován inhibičními mechanismy, které jsou v současné době intenzivně zkoumány především u pevných nádorů, ale pravděpodobně působí i u hematologických onemocnění.

Současné výsledky léčby chronické myeloidní leukémie, dosahované pomocí tyrozinkinázových inhibitorů (TKI), jsou zcela excelentní, více než 80 % nemocných diagnostikovaných v chronické fázi onemocnění přežívá deset let a více, vysoké je také procento dlouhodobých hlubokých molekulárních odpovědí. Aktuálním trendem usilujícím o další zlepšení výsledků léčby je možnost ukončit léčbu TKI při trvající molekulární odpovědi a volba individualizovaného přístupu k pacientovi. Zcela zásadní je také monitorování minimální zbytkové nemoci, jejíž přesnější kvantifikace s cílem detekovat i transkripčně neaktivní leukemické buňky je umožněna pomocí digitální PCR na úrovni BCR-ABL1 transkriptu nebo na úrovni DNA.

V oblasti cytogenetiky je aktuálním cílem současného výzkumu analýza dicentrických chromozomů (chromozomy se dvěma centromerami). Jsou považovány za iniciátory genomové nestability nádorových buněk, vedoucí k dalším chromozomovým aberacím a klonální evoluci patologického klonu.

V ÚHKT byl zahájen program transplantací krvetvorných buněk (HCT – *haematopoietic cell transplantation*) v roce 1986 a do konce roku 2016 zde bylo provedeno 1250 transplantací. V rámci České republiky je v ÚHKT každoročně provedeno nejvíce alogenních transplantací v zemi, čímž ÚHKT významně přispívá k tomu, že počty výkonů na 10 milionů obyvatel jsou v Česku stejné jako ve státech v západní Evropě a je možné tuto léčebnou techniku nabídnout všem pacientům, kteří ji potřebují. Shoda mezi pacientem a dárcem identifikovaná genotypizací v oblasti HLA I. a II. třídy (HLA-A, B, C, DRB1, DQB1) na úrovni stanovení alel je základním požadavkem úspěchu transplantace od nepříbuzných dárců. Pro monitorování buněčného chimerismu u pacientů po alogenní HCT je důležité

používat metody s vysokou citlivostí, jako je qPCR, která umožní včasné rozpoznat molekulární relaps. V případě nálezu smíšeného chimerismu nebo mikrochimerismu je žádoucí sledovat jeho dynamiku a při narůstajícím trendu je nutné zahájit co nejdříve efektivní léčbu.

V roce 2014 byl ÚHKT jmenován Centrem pro vzácné choroby krvetvorby. V současné době se centrum zaměřuje zejména na vrozené a získané choroby červené krevní řady. V příspěvku je podán přehled nemocných s vrozenými poruchami kmenové krvetvorné buňky, poruchami struktury membrány erytrocytů či jeho enzymatického vybavení a poruchami tvorby hemoglobinu, kteří byli diagnostikováni a jsou sledováni v ÚHKT. V centru jsou také léčeni nemocní s paroxysmální noční hemoglobinurií. Zvyšující se počet nemocných s vrozenými poruchami erytropoézy je dán jednak zavedením molekulárně genetických metod do diagnostiky, a jednak prodlužující se délkou přežití nemocných a rapidně se zvyšující migrací z oblastí s vysokou incidencí těchto onemocnění.

Imunohematologie přispívá k propojování transfuziologického úseku s klinickými odděleními při vyšetřování složitých případů a v referenční laboratoři ke spolupráci s širokým spektrem pracovišť v Česku i v zahraničí, a tak svým dílem přispívá i k rozšiřování obecného imunohematologického poznání. Na ÚHKT byla popsána nová mutace ABO genu, způsobující slabý B fenotyp ( $B_w$ ), slabý B fenotyp způsobený mutací v non-ABO lokalizaci – nová para-Bombay (FUT1) mutace a nová nulová Duffy alela  $FY^*A(-69C)$  jako podklad chybění exprese  $Fy^a$  antigenu. Díky rozvoji technik umožňujících identifikaci protilátek proti trombocytovým (HPA) antigenům bylo možné v minulých letech zlepšit diagnostiku klinických stavů způsobených antitrombocytovými aloprotilátkami, jako je potransfuzní purpura, refrakternost na podání trombocytů, s transplantací asociovaná aloimunní trombocytopenie a fetomaternální aloimunní trombocytopenie. Některé studované případy otevírají nové pohledy na zažitá schémata a přinášejí potenciál pro další výzkum – například na vysvětlení čeká u nás objevený tzv. „super-para-Bombay“ fenotyp, nebo zatím nepublikovaný případ vymizení exprese získaného dárcovského RhD antigenu u transplantovaného pacienta při přítomnosti nezměněného RHD genu – oba případy ukazují na suspektní dosud neznámé mechanismy regulace exprese produktů krevně skupinových genů.

**prof. Ing. Jan Evangelista Dyr, DrSc.**

náměstek pro vědu a výzkum ÚHKT  
e-mail: Jan.Dyr@uhkt.cz