



Smlouva o poskytování služeb č.

(dále jen „smlouva“)

uzavřená ve smyslu § 1746 odst. 2 zákona č. 89/2012 Sb., občanský zákoník, v platném znění,
(dále jen „ObčZ“)

I.

Smluvní strany

1.1 Objednatel:

Název subjektu: **Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni**
Sídlo: Husova 654/3, 301 00 Plzeň
Zastoupena: prof. MUDr. Jindřichem Fínkem, Ph.D., děkanem fakulty
IČ: 00216208
DIČ: CZ00216208
Datová schránka: pijj9b4
(dále jen „objednatel“) na straně jedné

a

1.2 Poskytovatel:

Název subjektu: **Typos, tiskařské závody, s.r.o.**
Sídlo: Podnikatelská 1160/14, 301 00 Plzeň - Skvrňany
Zastoupený: Dominikem Metzlerem, jednatelem
IČ: 28433301
DIČ: CZ28433301
Datová schránka: ngv8vix
Zapsaný v Obchodním rejstříku vedeném Krajským soudem v Plzni, oddíl C, vložka 21906
(dále jen „poskytovatel“) na straně druhé

(společně dále jen „smluvní strany“)

uzavírají na základě výsledku veřejné zakázky s názvem „Tiskařské služby 05-2018“ v rámci dynamického nákupního systému s názvem „DNS pro tiskařské služby 2017 až 2018“ zadávané jako veřejná zakázka v režimu zákona č. 134/2016 Sb., o zadávání veřejných zakázek, v platném znění (dále jen „ZZVZ“), smlouvu následujícího znění:

II.

Předmět a účel smlouvy

2.1 Předmětem této smlouvy je tisk výroční zprávy Biomedicínského centra Lékařské fakulty v Plzni za rok 2017.



- 2.2 Tato smlouva je sjednána na základě úplného konsensu v souladu s příslušnými ustanoveními obecně závazných právních předpisů, a to zejména ObčZ. Právní vztahy smluvních stran touto smlouvou výslovně neupravené se řídí ustanoveními ObčZ upravujícími příslušný, nebo obsahově nejbližší typ závazku z právního jednání.
- 2.3 Předmětem této smlouvy je dvoustranný právní vztah mezi poskytovatelem a objednatelem, jehož obsahem jsou práva a povinnosti smluvních stran související s poskytnutím služeb při tisku výroční zprávy Biomedicínského centra Lékařské fakulty v Plzni za rok 2017.
- 2.4 Účelem této smlouvy je právní úprava předmětu této smlouvy v souladu s vůlí smluvních stran a příslušnými obecně závaznými právními předpisy tak, aby každá smluvní strana nadále jednala ve všech záležitostech souvisejících s předmětem smlouvy při nejvyšší míře právní jistoty.

III.

Předmět plnění

- 3.1 Poskytovatel se za podmínek dále v této smlouvě uvedených zavazuje pro objednatele vytisknout výroční zprávu Biomedicínského centra Lékařské fakulty v Plzni za rok 2017 v počtu 80 ks.
- 3.2 Specifikace jednoho výtisku:

| | |
|-------------------|---|
| formát | brožura A4 |
| vazba | V1 (dvě spony) |
| rozsah | 44 stran (vnitřek) + 4 strany (obálka) |
| kvalita - obálka | 300 g/m ² , křída matná, jednostranně barevná (CMYK) |
| kvalita - vnitřek | 170 g/m ² , křída matná, oboustranně barevná (CMYK) |
- 3.3 Obsahová náplň je jednoznačně dána podkladem ve formátu PDF, který je nedílnou přílohou této smlouvy jako Příloha č. 1 (Tisková data).

výše uvedené dále jen „**předmět plnění**“.

IV.

Doba a místo plnění

- 4.1 Poskytovatel se zavazuje, že zboží dodá objednateli do 10 kalendářních dnů ode dne účinnosti této smlouvy, nebo do 31. 7. 2018, a to podle toho, který termín nastane dříve. V případě prodlení s termínem dodání předmětu plnění dle tohoto článku smlouvy se poskytovatel zavazuje uhradit objednateli smluvní pokutu ve výši 0,5 % z ceny za poskytnuté plnění bez DPH. Celková výše smluvní pokuty není omezena.
- 4.2 O předání a převzetí předmětu plnění bude mezi poskytovatelem a objednatelem sepsán předávací protokol (případně bude předání a převzetí stvrzeno jiným prokazatelným způsobem) podepsaný oprávněnými zástupci obou smluvních stran. Předmět plnění se považuje za převzatý a předaný okamžikem podpisu předávacího protokolu ve smyslu věty předchozí.



- 4.3 Místem plnění je Biomedicínské centrum Lékařské fakulty v Plzni na adrese alej Svobody 1655/76, Plzeň.
- 4.4 Objednatel není povinen převzít předmět plnění s právními nebo faktickými vadami, a dále pokud nebude dodán v dohodnutém množství.

V.

Cena za poskytnutí předmětu plnění a platební podmínky

- 5.1 Cena za poskytnutí předmětu plnění byla smluvními stranami stanovena na **5 400,00 Kč bez DPH**, sazba DPH 21 %, částka DPH 1 134,00 Kč, cena včetně DPH 6 534,00 Kč.
- 5.2 Celková cena za poskytnutí předmětu plnění je splatná na základě faktury vystavené po splnění smluvních podmínek formou bankovního převodu na účet poskytovatele uvedený v bodě 1.2. Faktura musí splňovat náležitosti daňového dokladu dle platného zákona o DPH, v platném znění. Minimální splatnost faktury je 14 dnů ode dne jejího prokazatelného předání objednateli.
- 5.3 Důvodem pro případnou změnu sjednané ceny je pouze změna sazby DPH, přičemž cena bez DPH je neměnná.
- 5.4 Platba se považuje za uskutečněnou dnem, kdy je připsány ve prospěch bankovního účtu poskytovatele.
- 5.5 Objednatel se zavazuje zaplatit smluvní pokutu za prodlení s placením faktur po termínu splatnosti ve výši 0,5 % z dlužné částky za každý den prodlení. Zaplacením smluvní pokuty není dotčeno právo poskytovatele na náhradu škody.

VI.

Práva a povinnosti smluvních stran

- 6.1 Poskytovatel prohlašuje, že je schopen jednat se znalostí a pečlivostí, kterou řádné plnění této smlouvy vyžaduje. Poskytovatel odpovídá za použití náležitě kvalifikovaného personálu, přičemž tímto výslovně ujišťuje objednatel, že plnění předmětu smlouvy bude poskytovat prostřednictvím pracovníků, kteří mají odborné zkušenosti s realizací předmětu plnění, jež je předmětem této smlouvy.
- 6.2 Poskytovatel se zavazuje poskytnout objednateli v odpovídajícím čase konkrétní a jasné pokyny pro provádění potřebné součinnosti, bude-li toto řádné plnění smlouvy vyžadovat.
- 6.3 Poskytovatel bere na vědomí, že je osobou povinnou spolupůsobit při výkonu finanční kontroly dle § 2 písm. e) zákona č. 320/2001 Sb., o finanční kontrole ve veřejné správě, v platném znění. Dále se poskytovatel zavazuje poskytnout kontrolním orgánům součinnost při podání informací a předání dokladů týkajících se jeho činnosti v rámci této smlouvy.
- 6.4 Poruší-li smluvní strana povinnost z této smlouvy či může-li a má-li o takovém porušení vědět, oznámí to bez zbytečného odkladu druhé smluvní straně, které z toho může vzniknout újma, a upozorní ji na možné následky; v takovém případě nemá poškozená smluvní strana právo na náhradu té újmy, které mohla po oznámení zabránit.



VII.

Odpovědné osoby

- 7.1 Za objednatele je v souvislosti s plněním této smlouvy oprávněn jednat:
Kamil Cyprián Suchánek, e-mail Kamil.Suchanek@lfp.cuni.cz, telefon 377 593 810
- 7.2 Za poskytovatele je v souvislosti s plněním této smlouvy oprávněn jednat:
Jan Šůs, e-mail sus@typos.cz, telefon 602 477 344

VIII.

Odstoupení a vady

- 8.1 V rámci závazků plynoucích z této smlouvy odpovídá poskytovatel objednateli za formální a věcnou správnost poskytnutého předmětu plnění.
- 8.2 Odstoupit od této smlouvy může objednatel, kromě zákonných důvodů, v případě, že:
- a) poskytovatel nedodrží sjednané termíny poskytnutí služeb;
 - b) poskytovatel nekoná i přes písemnou výzvu ze strany objednatele dle ustanovení 6.1 této smlouvy; v písemné výzvě ve věci odstoupení od smlouvy ze strany objednatele musí objednatel výslovně uvést, v čem spatřuje nedostatky, jakým způsobem mají být odstraněny, musí poskytovateli poskytnout přiměřenou lhůtu k jejich odstranění a musí poskytovatele výslovně upozornit na možnost odstoupení.
- 8.3 Odstoupením od smlouvy zanikají všechna práva a povinnosti smluvních stran. Odstoupení od smlouvy se však nedotýká nároku na náhrady škody vzniklé porušením smlouvy ani nároku na smluvní pokuty dle této smlouvy.

IX.

Ostatní ujednání

- 9.1 Tato smlouva nabývá platnosti a účinnosti dnem podpisu oběma smluvními stranami. V případě, že cena za poskytnutí předmětu plnění je vyšší než 50 000,00 Kč bez DPH, nastává účinnost této smlouvy až jejím uveřejněním v registru smluv podle zákona č. 340/2015 Sb., v platném znění, přičemž poskytovatel s tímto uveřejněním tímto výslovně souhlasí.
- Zaslání smlouvy do registru smluv zajistí objednatel neprodleně po podpisu smlouvy. Objednatel se současně zavazuje informovat druhou smluvní stranu o provedení registrace tak, že zašle druhé smluvní straně kopii potvrzení správce registru smluv o uveřejnění smlouvy bez zbytečného odkladu poté, kdy sama potvrzení obdrží, popřípadě již v průvodním formuláři vyplní příslušnou kolonku s ID datové schránky druhé smluvní strany; v takovém případě potvrzení od správce registru smluv o provedení registrace smlouvy obdrží obě smluvní strany zároveň.
- 9.2 Změnit nebo doplnit tuto smlouvu mohou smluvní strany pouze formou písemných dodatků, které budou vzestupně číslovány, výslovně prohlášeny za dodatek této smlouvy a podepsány oprávněnými zástupci smluvních stran; smluvní strany tímto ve smyslu § 564 ObčZ výslovně vylučují možnost změny smlouvy v jiné formě.



- 9.3 Pokud se jakékoliv ustanovení této smlouvy později ukáže nebo bude určeno jako neplatné, neúčinné, zdánlivé nebo nevynutitelné, pak taková neplatnost, neúčinnost, zdánlivost nebo nevynutitelnost nezpůsobuje neplatnost, neúčinnost, zdánlivost nebo nevynutitelnost smlouvy jako celku. V takovém případě se smluvní strany zavazují bez zbytečného prodlení dodatečně takové vadné ustanovení vyjasnit ve smyslu ustanovení § 553 odst. 2 ObčZ nebo jej nahradit po vzájemné dohodě novým ustanovením, jež nejbližší, v rozsahu povoleném ObčZ či jinými právními předpisy, odpovídá úmyslu smluvních stran v době uzavření této smlouvy.
- 9.4 Tato smlouva je vyhotovena ve třech stejnopisech, z nichž objednatel obdrží 2 vyhotovení a poskytovatel obdrží jedno vyhotovení.

X.

Závěrečná ustanovení a podpisy smluvních stran

- 10.1 Tato smlouva nahrazuje všechny předchozí dohody, ujednání, sliby anebo prohlášení, které by s ní byly v rozporu.
- 10.2 Smluvní strany prohlašují, že tato smlouva je výsledkem úplného, souhlasného projevu vážné vůle smluvních stran o celém jejím obsahu, že ji uzavřely bez přinucení a že jim nejsou známy žádné okolnosti, které by měly vliv na její platnost, respektive účinnost. Dále potvrzují, že si tuto smlouvu před jejím podpisem řádně přečetly, jejímu obsahu porozuměly, a na důkaz shody o její formě i obsahu připojují své podpisy.

Přílohy:

1. Tisková data

Objednatel:

V Plzni dne

.....
prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D.

děkan

Poskytovatel:

V Plzni dne

.....
Dominik Metzler

jednatel



BIOMEDICÍNSKÉ
CENTRUM

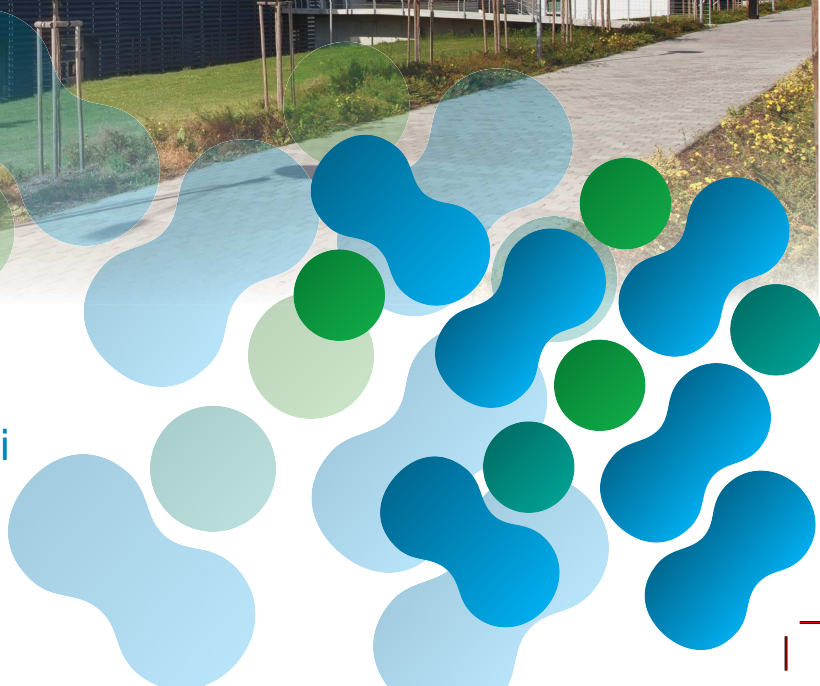
VÝROČNÍ ZPRÁVA

BIOMEDICÍNSKÉHO CENTRA

2017



Univerzita Karlova
Lékařská fakulta v Plzni





VÝROČNÍ ZPRÁVA
BIOMEDICÍNSKÉHO CENTRA
2017

Univerzita Karlova
Lékařská fakulta v Plzni
Biomedicínské centrum
Plzeň 2018



Obsah

| | |
|--|----|
| 1. Úvod | 7 |
| 1.1. O Biomedicinském centru | 7 |
| 1.2. Úvodní slovo vědeckého ředitele | 7 |
| 1.3. Úvodní slovo manažera | 7 |
| 1.4. Úvodní slovo vedoucího výzkumného programu 1 | 8 |
| 1.5. Úvodní slovo vedoucí výzkumného programu 2 | 8 |
| 2. Laboratoře výzkumného programu 1 | 9 |
| 2.1. Experimentální laboratoř intenzivní medicíny | 9 |
| 2.2. Laboratoř antibiotické resistance a aplikací hmotnostní spektrometrie v mikrobiologii | 10 |
| 2.3. Laboratoř transplantace ledvin a náhrady funkce ledvin | 12 |
| 2.4. Laboratoř experimentální kardiologie | 14 |
| 2.5. Proteomická laboratoř | 15 |
| 2.6. Laboratoř klinického výzkumu cévních a srdečních onemocnění | 16 |
| 2.7. Mitochondriální laboratoř | 17 |
| 2.8. Laboratoř laserové mikrodisekce | 18 |
| 2.9. Biofyzikální laboratoř | 19 |
| 2.10. Laboratoř všeobecné biochemie a hematologie | 20 |
| 3. Laboratoře výzkumného programu 2 | 21 |
| 3.1. Laboratoř neurodegenerativních poruch | 21 |
| 3.2. Laboratoř nádorové biologie | 23 |
| 3.3. Laboratoř farmakogenomiky | 25 |
| 3.4. Laboratoř nádorové léčby a regenerace tkáně | 26 |
| 3.5. Laboratoř buněčné regenerativní medicíny | 30 |
| 3.6. Laboratoř studia interakcí buněk s materiálem | 31 |
| 3.7. Laboratoř reprodukční medicíny | 32 |
| 3.8. Laboratoř kvantitativní histologie | 33 |
| 3.9. Laboratoř preklinických studií | 35 |
| 4. Přílohy | 36 |
| 4.1. Přehled zdrojů financování | 36 |
| 4.2. Grantové projekty | 36 |
| 4.3. Projekty OP VVV | 37 |
| 4.4. Smluvní výzkum | 37 |
| 4.5. Publikace | 38 |
| 4.6. Úvazky centra hrazené z NPU a z jiných zdrojů podle laboratoří | 41 |
| 4.7. Průmyslové vlastnictví Biomedicinského centra | 41 |
| 4.8. Kalendář akcí 2017 | 41 |
| 4.9. Obrazová příloha | 42 |



1. Úvod

1.1. O Biomedicínském centru

Biomedicínské centrum je jedním z ústavů Lékařské fakulty v Plzni Univerzity Karlovy. Je zaměřeno na výzkum a vývoj v oblasti náhrady a regenerace orgánů. Zaměření centra navazuje na dlouhodobou vysokou výkonnost fakulty a fakultní nemocnice v oblasti biomedicínského výzkumu. Klíčové výzkumné programy a aktivity byly zvoleny na základě již dosažených mezinárodně konkurenceschopných výzkumných výsledků, jejich aplikačního potenciálu ve zdravotnictví a na základě jejich souladu s dlouhodobými prioritami výzkumu v České republice.

Centrum bylo vybudováno v letech 2012–2014 z prostředků EU (Operační program Výzkum a vývoj pro inovace, prioritní osa 2 – Regionální centra Výzkumu a vývoje) v těsném sousedství s Fakultní nemocnicí Plzeň na Lochotíně. Provoz centra v nově vybudovaných prostorách byl slavnostně zahájen 17. 10. 2014.

1.2. Úvodní slovo vědeckého ředitele



Biomedicínské centrum v roce 2017 pokračovalo v řešení svých dominantních výzkumných témat: problematika sepse a jejího terapeutického ovlivnění, antibiotická rezistence bakterií, profylaxe virové infekce při transplantaci ledviny, biokompatibilita dialyzátorů, analýza vlastností kmenových buněk a jejich interakcí s materiály i biologickými tkáněmi, onkologická problematika, studium paměťových mechanismů a neurodegenerativních onemocnění, kvantitativní histologie či experimentální jaterní chirurgie. Pracovníci Biomedicínského centra se v uplynulém roce podíleli na 13 grantových projektech (10 AZV, 2 GAČR, 1 TAČR), významně přispěli k řešení fakultního Programu rozvoje vědních oblastí UK (Progres) a řešili řadu projektů smluvního výzkumu.

Dominantním projektem centra byl i v minulém roce projekt Národního programu udržitelnosti, který v období tzv. fáze udržitelnosti centra (období 5 let po skončení realizační fáze projektu, od 1. 7. 2015 do 30. 6. 2020) zajišťuje krytí 50% plánovaného rozpočtu. Rokem 2017 byla dokončena první polovina tohoto projektu a v naprosté většině monitorovacích indikátorů centrum vysoce překračuje plánované hodnoty.

Zásadním úspěchem minulého roku bylo získání podpory pro projekt FIND (Fighting Infectious Diseases, Centrum výzkumu infekčních nemocí) v rámci výzvy Excelentní výzkum Operačního programu Výzkum, vývoj a vzdělávání. V soutěži více než 140 projektů se projekt FIND umístil na 8-11. místě (237,5 bodů z maximálních 250) a pro dalších 5 let přináší centru finanční prostředky v celkové výši 184 mil. Kč. Kromě zajištění provozních a osobních nákladů projekt FIND umožní i další rozšíření a doplnění investičního přístrojového vybavení centra. Vedle finančních benefitů je projekt FIND významným krokem v užší integraci obou výzkumných programů centra a jejich zaměření na problematiku infekčních onemocnění, která se postupně stává centrálním tématem centra.

Pracovníci centra výrazně uspěli rovněž v rámci Univerzity Karlovy, která v soutěži Primus (soutěž na podporu vědec-

kých pracovníků při zakládání nových vědeckých skupin a laboratoří na univerzitě) podpořila projekt MUDr. K. Blahny, Ph.D., z Laboratoře experimentální neurofyzologie s názvem „Spánková dynamika neuronálních sítí ve zdraví a nemoci“. V soutěži Univerzitních výzkumných center (Unce, účelová podpora mladých a perspektivních akademických pracovníků v rámci nejkvalitnějších skupin základního výzkumu) uspěl projekt doc. MUDr. V. Lišky, Ph.D., s názvem „Centrum klinické a experimentální chirurgie“.

V rámci programu Horizon 2020 byl připraven projekt CHAPEROn (ERA Chair Position for Excellent Research in Oncology) pro výzvu ERA Chairs s cílem získání excelentního vědce na podporu onkologické větve výzkumu Biomedicínského centra.

Celková publikační produkce centra za r. 2017 činila 148 publikací (z toho 93 impaktovaných) a byly přijaty 2 národní a 2 mezinárodní (US, EA) patenty. Objem smluvního výzkumu centra v r. 2017 činil 4 203 tis. Kč. Definitivně tak byl splněn poslední odložený (plnění odloženo do 1. 3. 2017) indikátor projektu Biomedicínského centra.

V r. 2017 úspěšně pokračovala stabilizace centra, které dokázalo uspět v několika prestižních soutěžích a programech a získat tak podporu pro svůj další rozvoj. Výkonové indikátory projektu Národního programu udržitelnosti jsou řádně plněny.

doc. MUDr. Milan Štengl, Ph.D.

1.3. Úvodní slovo manažera



V předchozích letech došlo k přechodu Biomedicínského centra na odlišný způsob financování, kdy polovina nákladů je hrazena z Národního programu udržitelnosti (LO1503), druhá polovina z grantových prostředků a neveřejných zdrojů. Celkový rozpočet Národního programu udržitelnosti pro rok 2017 činil 64.880.000 Kč, přičemž formou dotace jsme obdrželi 32.440.000 Kč.

Je potěšující, že prostředky z grantových prostředků a neveřejných zdrojů výrazně převyšují požadované kofinancování. V roce 2017 bylo od tuzemských grantových agentur získáno 15.233 tis Kč. Rovněž byly řešeny dva mezinárodní granty (H2020), které se na financování centra podílely částkou 256 tis. Kč. Významnou položkou rozpočtu je i smluvní výzkum. I tady je potěšující, že se podařilo získat prostředky ve výši 4.203.000 Kč. Je tak patrné, že i v této oblasti se podařilo najít vhodné formy spolupráce s komerční sférou, která probíhá na tématech řešených v rámci výzkumného zaměření jednotlivých laboratoří.

Lze tedy shrnout, že rozpočet Biomedicínského centra pokrývá všechny nároky a umožňuje realizovat výzkum na vysoké úrovni. Rovněž rozložení do různých zdrojů poskytuje do budoucna určitou stabilitu s možným výhledem na období po skončení Národního programu udržitelnosti.

V roce 2017 pracovalo v Biomedicínském centru 18 vědců na pozici „klíčový vědecký pracovník“ s celkovým úvazkem 13,975 FTE, 147 dalších členů řešitelského týmu (vědců včetně Ph.D. studentů a vysoce specializovaných laborantů) s celkovým úvazkem 53,420 FTE a 21 technických a administrativních pracovníků s úvazkem 8,294 FTE.

Je zřejmé, že nároky na správnou administraci grantových prostředků jsou velmi vysoké a s ohledem na nové projekty OP VVV se ještě zvyšují. Velký dík proto patří administrativnímu týmu, především pak Projektovému a investičnímu oddělení, Ekonomickému oddělení a Právnímu oddělení děkanátu LF UK v Plzni, jejichž pracovníci poskytují našim vědcům nadstandardní pomoc a pomáhají tak k dosahování excelentních vědeckých výsledků.

Na základě dosahovaných výsledků věřím, že se po finanční i personální stránce Biomedicínské centrum stalo etablovaným vědeckým pracovištěm Lékařské fakulty v Plzni, které pomáhá zvyšovat její vědeckou produkci, ale také významně přispívá k příznivým ekonomickým ukazatelům fakulty.

doc. Ing. Jaroslav Hrabák, Ph.D., manažer

1.4. Úvodní slovo vedoucího výzkumného programu 1



Milé kolegyně a kolegové, vážení přátelé Biomedicínské centra a lékařské vědy obecně,

10 vědeckých týmů, které tvoří základ Výzkumného programu 1 (VP1), má za sebou další rok produktivní vědecké práce. Celkem bylo evidováno 78 publikačních výsledků, přičemž 70 % z nich (54) našlo uplatnění v časopisech s faktorem impaktu. Byly přijaty 1 evropský a 3

české patenty, 1 funkční vzorek. Souhrnný faktor impaktu je 172, resp. průměrný IF na jednu publikaci má hodnotu 2,24. 16 impaktovaných publikací (30 %) bylo uveřejněno v časopisech s nejvyšším kvantilem ve své vědecké kategorii (tj. Q1). Řada impaktovaných prací vznikla v rámci mezinárodní vědecké spolupráce či jako výsledek řešení grantových projektů. Vědecké výsledky VP1 se staly nosným pilířem úspěšné žádosti Lékařské fakulty v Plzni o zisk výzvy OP VVV Excelentní výzkum (projekt CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000787, Centrum výzkumu infekčních onemocnění). 6 studentů úspěšně ukončilo PhD studium a obhájilo dizertační práci, dalších 20 studentů je zapojeno aktivně do řešení projektů VP1. Několik prací získalo prestižní národní ocenění, řada osobností se stala díky vlastním výsledkům nejen zvanými mezinárodními řečníky, ale i respektovanými členy nadnárodních grémií pro tvorbu mezinárodních odborných doporučení. Přejme si, abychom i v roce 2018 udělali další významný krok k naplnění naší společné vize – etablování výjimečného vědeckého centra s jasným translačním potenciálem pro klinickou medicínu.

Na závěr mi jako obvykle dovoluji poděkovat všem kolegyním a kolegům celého VP1, bez nichž by výsledky nevznikly a nebyly tak viditelné. VP1 je i nadále otevřený všem motivovaným a kreativním jedincům či vědeckým skupinám.

prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

1.5. Úvodní slovo vedoucí výzkumného programu 2



V roce 2017 se týmu VP 2 dařilo. Dovolte mi upozornit na úspěchy především mladší vědecké generace – postdoků a doktorandů. Tým Laboratoře experimentální neurofyzologie pod vedením MUDr. Karla Ježka získal prestižní grant pro excelentní postdoky Univerzity Karlovy PRIMUS. MUDr. Karel Blahna PhD. tak bude moci budovat nový experimentální program laboratoře, věnovaný výzkumu mechanismů působení spánku na paměť a kognitivní činnost mozku ve zdraví a nemoci, čímž rozšíří původní zaměření laboratoře na mechanismy paměti během stavů bdělosti. Pracovníci Laboratoře kvantitativní histologie v roce 2017 vyřešili jakožto hlavní autoři otázku mapování velikosti hepatocytů v játrech prasete (Journal of Anatomy, Q1) a mikroskopického složení a mechanických vlastností tepenných a chlopních štěpů po kryoprezervaci v tkáňové bance (Annals of Anatomy, Q1). Doktorandka doc. Tonara Mgr. Tereza Kubíková získala Cenu Josefa Hlávky za řešení projektů zaměřených na histologické hodnocení hojení a za rozvoj pokročilých postupů při zpracování tvrdých tkání. Doktorandka Laboratoře nádorové biologie Jana Aletta Thiele po roční stáži v USA na University of Southern California publikovala článek na téma „Circulating Tumor Cells: Fluid Surrogates of Solid Tumors” v Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease s IF 26,853; publikace jejich prioritních výsledků se očekává v roce 2018. Doktorandka Laboratoře buněčné regenerativní medicíny Ing. Anna Stunová byla oceněna na konferenci European Wound Management Association (EWMA 2017) za nejlepší studentskou přednášku; sdělení neslo název Characterization of dermal fibroblasts in novel multifactorial chronic wound 2D and 3D in vitro models.

Týmy VP2 kromě péče o juniorní vědeckou komunitu dbají na mezinárodní rozměr své práce – bylo podáno několik mezinárodních projektů a hostili jsme řadu významných zahraničních kolegů, jako např. Pascala Hilbera z Francie, Dr. med. Utu Dahmen z Německa apod. Maydlova cena udělovaná Českou chirurgickou společností za nejlepší knihu byla udělena doc. MUDr. Václavu Liškovi, Ph.D. za publikaci Experimental Surgery. Nezapomínáme na to vědu popularizovat, což dokazuje například výsledek úsilí týmu Ing. Lucie Vištejnové, Ph.D., který připravil sekci Vývoj a testování materiálů pro náhrady tkání pro výstavu Člověk v náhradách, která je t.č. umístěna v Národním technickém muzeu.

Kromě výše zmíněných úspěchů se v roce 2017 povedlo i mnoho dalších, které není prostor na tomto místě uvést. Všechny 10 týmů VP2 přispívá k budování BC jakožto centra kvalitní vědy, která je bytostně spjatá s rozvojem mnoha oborů lékařské vědy a tím pádem i s kvalitou výuky lékařství na naší fakultě.

prof. MUDr. Milena Králíčková, Ph.D.

2. Laboratoře výzkumného programu 1



2.1. Experimentální laboratoř intenzivní medicíny



Pracovníci

prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D. – **vedoucí laboratoře**
doc. MUDr. Jan Beneš, Ph.D.
MUDr. Jan Horák
MUDr. Thomas Karvunidis, Ph.D.
RNDr. Jiří Kroc, Ph.D.
MUDr. Vendula Martínková
Mgr. Eva Němcová
MUDr. Jaroslav Raděj
Mgr. Simona Táborská
Bc. Adéla Turhobrová

Dlouhodobé cíle výzkumu

Laboratoř se dlouhodobě věnuje výzkumu vedoucímu k objasnění mechanismů (etiopatogeneze) akutního (multi)orgánového poškození v kritických stavech, identifikaci a testování nových léčebných cílů a molekul (vlastní + smluvní výzkum), testování účinnosti, bezpečnosti a analýze mechanismů nových metod náhrady a podpory funkce orgánů. Dále pak úzce spolupracuje s dalšími týmy Biomedicínského centra, především s laboratoří experimentální kardiologie a s laboratoří ATB rezistence

Hlavním předmětem zájmu je problematika sepse a asociovaných témat. Vědecký přístup je založen na využívání dlouhodobých, klinicky relevantních velkých zvířecích biomedelů (prase domácí) a kombinaci vyspělé molekulární technologie s klinicky orientovanými cíli. Důvod zaměření je zřetelný – sepsa je hlavní příčinou smrti v nemocnicích, kde významně negativně ovlivňuje výsledky všech hlavních medicínských disciplín, její incidence narůstá. Řada národních a nadnárodních grémíí zařadila problém sepse mezi výzkumné priority současné medicíny, velký důraz je kladen na základní a translační preklinický výzkum (Cohen et al., Lancet Infect Dis 2015). Výzkumná skupina je rovněž důležitou platformou pro výzkum dalších týmů BC (doc. Štengl, Doc. Hrabák). Jde o jediné pracoviště svého druhu v ČR.

Popis výzkumu řešeného v roce 2017

Byl úspěšně dokončen grantový projekt „terapeutického účinku mezenchymálních kmenových buněk v modelu sepse, probíhá analýza dat, očekávaná publikace 2018. Pokračuje projekt „Cytomika leukocytů v sepsi a septicém šoku“ (klinická studie) a příprava manuskriptu projektu „Trombocyty v sepsi“ (klinická studie). Byla dokončena příprava grantového projektu AZV – modelování infekcí způsobených multirezistentními gramnegativními bakteriemi (projekt doc. Hrabák). Byl dokončen projekt GAČR „Autonomní nervový systém v sepsi“ (hlavní řešitel doc. Štengl), výsledky se připravují k publikaci. Je připravován projekt „Neinvazivní biopsie ledvin – izolace proximálních tubulárních buněk u kritickynemocných pacientů“ je hotová, bude zahájen sběr vzorků. Pokračuje příprava výstupů v projektu Therapeutic activity of recombinant human alkaline phosphatase in the treatment of acute kidney injury in pigs (projekt ve spolupráci s AM Pharma) Tkářový transkriptom ledvin v septicém modelu – uplatněna publikace v IF. Graded severity of sepsis – the role of mitochondrial dysfunction – příprava manuskriptu. V přípravě je i manuskript experimentální studie ECMO v septicém šoku.

Rovněž byla zahájena zcela inovativní studie testování dosud nepatentovaného a nepublikovaného nového potenciálního vazopresoru (studie Chill).

Již tradičně je pokračováno ve spolupráci s Univerzitou v Ulmu – kdy se dokončují dvě studie k publikaci, je uzavřena smlouva s AZICS – mezinárodní studie TAME (hyperkapnie po srdečních zástavách), jejíž zahájení je očekáváno během roku 2018.

Úspěchy laboratoře

- Martin Matějovič: Cena České společnosti intenzivní medicíny za nejlepší publikaci v impaktovaném časopise.

Články v časopisech

1. Molnár Z., Beneš J., Reuter DA.: Intensive care medicine in 2050: perioperative critical care. Intensive Care Medicine, 43, 2017:1138-1140.
2. Matějovič M.: Sepsa a její nová definice. Postgraduální nefrologie, 15, 2017:4-8.
3. Matějovič M.: Infekce a sepsa – výzva světového zdravotnictví. Revue České lékařské akademie, 13, 2017:4-7.
4. Jarkovská D., Valešová L., Chvojka J., Beneš J., Daniel V., Švíglerová J., Nalos L., Matějovič M., Štengl M.: Heart-rate variability depression in porcine peritonitis-induced sepsis without organ failure. Experimental Biology and Medicine, 242, 2017:1005-1012.
5. Matějovič M., Valešová L., Beneš J., Sýkora R., Hrstka R., Chvojka J.: Molecular differences in susceptibility of the kidney to sepsis-induced kidney injury. BMC Nephrology, 18, 2017:nestránkováno.
6. Koželuhová J., Kotyza J., Balihar K., Krčma M., Čedíková M., Karbanová J., Kališ V., Janská E., Matějovič M.: Risk of anal incontinence in women with inflammatory bowel diseases after delivery. Bratislavské lékařské listy, 118, 2017:328-333.
7. Ošťádal P., Rokyta R., Balík M., Bělohávek J., Cvachovec K., Černý V., Dostál P., Janota T., Kala, Matějovič

- M., Pařenica , Šeblová , Škulec R., Šrámek , Truhlář A.: Cardiac Arrest Centers: Joint statement of Czech Professional Societies: Czech Acute Cardiac Care Association of the Czech Society of Cardiology, Czech Resuscitation Council, Czech Society of Intensive Care Medicine ČLS JEP, Czech Society of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care Medicine ČLS JEP, and Society for Emergency and Disaster Medicine ČLS JEP. *Cor et Vasa*, 59, 2017:e196-e199.
8. Růžička J., Vondra V., Beneš J., Bolek L., Petránková Z., Hrdlička P., Bosman R., Psutka J., Matějovič M.: Diagnostický systém pro zjišťování a sledování bioimpedance hrudníku a stanovení emergentních stavů hrudníku (patent), č. 306759, 2017.
 9. Vítová L., Tůma Z., Moravec J., Kvapil M., Matějovič M., Mareš J.: Early urinary biomarkers of diabetic nephropathy in type 1 diabetes mellitus show involvement of kallikrein-kinin system. *BMC Nephrology*, 18, 2017:nestránkováno.
 10. Matějovič M.: Intravenózní hydratace v prevenci kontrastem indukovaného akutního poškození ledvin. *Postgraduální nefrologie*, 15, 2017:29-30.
 11. Zatloukal J., Pradl R., Kletečka J., Skalický T., Liška V., Beneš J.: Comparison of absolute fluid restriction versus relative volume redistribution strategy in low central venous pressure anesthesia in liver resection surgery: a randomized controlled trial. *Minerva Anestesiologica*, 83, 2017:1051-1060.
 12. Horák J., Nalos L., Martínková V., Beneš J., Štengl M., Matějovič M.: Mesenchymal Stem Cells in Sepsis and Associated Organ Dysfunction: A Promising Future or Blind Alley?. *Stem Cells International*, Neuveden, 2017:nestránkováno.
 13. Beneš J., Máca J., Sklienka P.: Sepsis, it's been a hard year now.... *Anesteziologie & intenzivní medicína*, 28, 2017:195-197.
 14. Harazim M., Karvunidis T., Raděj J., Horák J., Novák I., Matějovič M.: Fibrilace síní u kriticky nemocných. *Anesteziologie & intenzivní medicína*, 28, 2017:248-254.
 15. Nussbaum BL., Stenzel T., Merz T., Scheuerle A., McCook O., Wachter U., Vogt JA., Matallo J., Gassler H., Groger M., Matějovič M., Calzia E., Lampl L., Georgieff M., Mollerr P., Asfar P., Radermacher P., Hafner S.: Hyperoxia or Therapeutic Hypothermia During Resuscitation from Non-Lethal Hemorrhagic Shock in Swine. *Shock*, 48, 2017:564-570.
 16. Černý V., Astapenko D., Brettner F., Beneš J., Hyšpler R., Lehmann C., Zadák Z.: Targeting the endothelial glycocalyx in acute critical illness as a challenge for clinical and laboratory medicine. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 54, 2017:343-357.
 17. Hartmann C., Loconte M., Antonucci E., Holzhauser M., Hölle T., Katzsch D., Merz T., McCook O., Wachter U., Vogt J., Hoffmann A., Wepler M., Gröger M., Matějovič M., Calzia E., Georgieff M., Asfar P., Radermacher P., Nussbaum B.: Effects of Hyperoxia During Resuscitation From Hemorrhagic Shock in Swine With Preexisting Coronary Artery Disease. *Critical Care Medicine*, 45, 2017:e1270-e1279.
 18. Kletečka J., Soumar K., Beneš J.: Kognitivní poruchy v perioperační a intenzivní péči. *Anesteziologie & intenzivní medicína*, 28, 2017:297-304.
 19. Štenglová A., Beneš J.: Continuous Non-Invasive Arterial Pressure Assessment during Surgery to Improve Outcome. *Frontiers in Medicine* [online], 4, 2017:nestránkováno.
 20. Astapenko D., Pouska J., Černý V., Beneš J.: Endotelální glykokalyx a tekutinová terapie v intenzivní perioperační medicíně. *Anesteziologie & intenzivní medicína*, 28, 2017:289-296.
 21. Ošťádal P., Rokyta R., Balík M., Bělohávek J., Cvachovec K., Černý V., Dostál P., Janota T., Kala , Matějovič M., Pařenica , Šeblová , Škulec R., Šrámek , Truhlář A.: Centra péče o nemocné po srdeční zástavě. *Anesteziologie & intenzivní medicína*, 28, 2017:312-315.

Granty

- Projekt č. 15-15716S – Úloha autonomního nervového systému v rozvoji sepse; GA ČR; doc. MUDr. Milan Štengl, Ph.D. (2015–2017).
- Projekt č. 15-32801A – Terapeutický potenciál mesenchymálních kmenových buněk v experimentální sepsi prasat; AZV ČR; doc. MUDr. Milan Štengl, Ph.D. (2015–2018).
- Projekt č. 17-29239A – Klinické aspekty multirezistentních infekcí způsobených gramnegativními bakteriemi studované na klinicky relevantním modelu sepse; AZV ČR; Dr. Constantinos Papagiannitsis, Ph.D. (2017–2020).
- Projekt č. CZ.02.2.69/0.0/0.0/16_018/0002455 – Další rozvoj experimentálních přístupů při řešení aktuálních medicínských problémů na LF UK v Plzni-akreditace nových oborů doktorského studia; MŠMT; prof. MUDr. Vladislav Třeška, DrSc. (2017–2021).



2.2. Laboratoř antibiotické resistance a aplikací hmotnostní spektrometrie v mikrobiologii



Pracovníci

Dr. Constantinos Papagiannitsis, Ph.D. – vedoucí laboratoře
 MUDr. Jana Amlerová
 MUDr. Tamara Bergerová
 Dr. Ibrahim Bitar, Ph.D.
 RNDr. Monika Dolejská, Ph.D.
 doc. Ing. Jaroslav Hrabák, Ph.D.

MDDr. Miroslava Chalupová
Mgr. Kateřina Chudějová
Mgr. Vladislav Jakubů
MUDr. Helena Janouškovcová
Dana Králová, DiS.
Bc. Lucie Kraftová
Ing. Veronika Pašková
MUDr. Anna Skálová
MUDr. Radka Walková
doc. MUDr. Helena Žemličková, Ph.D.

Dlouhodobé cíle výzkumu

Výzkumné aktivity laboratoře antibiotické rezistence a aplikací hmotnostní spektrometrie v mikrobiologii jsou směřovány dvěma základními směry:

1. molekulárně-epidemiologický popis multirezistentních gramnegativních bakterií (*Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp.) z České republiky (rezistence k beta-laktamovým antibiotikům – cefalosporiny vyšších generací a karbapenemy, rezistence ke kolistinu aj.);
2. vývoj nových metod pro detekci mechanismu antibiotické rezistence založených na principu hmotností spektrometrie a Ramanovy spektroskopie.

V první řešené oblasti je naše laboratoř referenčním centrem (ve spolupráci s Národní referenční laboratoří pro antibiotika SZÚ), kam jsou zaslány všichni producenti karbapenemáz z České republiky. V této oblasti je rovněž poskytována metodologická konzultační činnost (tvorba metodik pro detekci karbapenemáz, poradenské služby). Sběrka izolátů následně slouží pro epidemiologické studie, které jsou následně publikovány v prestižních časopisech. Laboratoř je dále zapojena do mezinárodních sítí zaměřených na multirezistentní gramnegativní bakterie (např. EuSCAPE, ENC – European Network on Carbapenemases). Do budoucna plánujeme větší zaměření na problematiku multirezistence u *Pseudomonas* spp., včetně celogenomové sekvenace a vyhledávání nových mechanismů rezistence.

Druhá řešená oblast navazuje na výzkum zahájený v roce 2011 vývojem metodiky detekce karbapenemáz pomocí MALDI-TOF hmotnostní spektrometrie. V současnosti probíhá vývoj metodiky pro rychlou detekci rezistence ke kolistinu. Výzkum chceme dále rozšířit na vývoj metodik pro rychlou detekci antibiotické rezistence přímo s klinického vzorku, který obsahuje bakterie. K tomuto účelu bude využita především Ramanova spektroskopie.

Ve spolupráci s Experimentální laboratoří intenzivní medicíny plánujeme studium odpovědi multirezistentních bakterií na antibiotickou léčbu za použití velkého zvířecího modelu. Takto získané výsledky by bylo možné přímo aplikovat do klinické praxe.

Popis výzkumu řešeného v roce 2017

V oblasti antibiotické rezistence byl výzkum zaměřen na molekulárně-epidemiologickou studii producentů karbapenemáz u enterobakterií a pseudomonád. V této oblasti bylo dokončeno několik publikací, které byly uplatněny v časopisech s IF – typizace producentů karbapenemázy OXA-48 v České republice a rezistentních izolátů *Pseudomonas aeruginosa*. Byla také osekvenována řada plazmidů nesoucích geny karbapenemáz (např. GES-5, IMI-2). Dále bylo pokračováno na společném projektu, který se zabývá typizací rezistentních izolátů *Mycobacterium tuberculosis*. V současnosti se připravuje manuskript zaměřený na typizaci klinických izolátů pomocí celogenomové sekvenace. Další review na toto téma již bylo akceptováno do časopisu

Folia Microbiologica. Probíhala také práce na vývoji nových diagnostických testů pro detekci rezistence ke kolistinu a detekci karbapenemázové aktivity (spolupráce s komerčním subjektem v rámci smluvního výzkumu).

Úspěchy laboratoře

- Jaroslav Hrabák: 13.–15. 3. 2017 Basilej, Švýcarsko. Capacity-building Workshop: Applications of MALDI-TOF Mass-Spectrometry in Clinical Microbiology – ESCMID Postgraduate Education Course, zvaná přednáška: Antibiotic resistance testing using MALDI-TOF – overview of methods and feasibility for the routine laboratory.

Články v časopisech

1. Skálová A., Chudějová K., Rotová V., Medvecký M., Študentová V., Chudáčková E., Lavička P., Bergerová T., Jakubů V., Žemličková H., Papagiannitsis C., Hrabák J.: Molecular Characterization of OXA-48 – Like-Producing Enterobacteriaceae in the Czech Republic and Evidence for Horizontal Transfer of pOXA-48-Like Plasmids. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61, 2017:e01889-16.
2. Grundmann H., Glasner C., Albiger B., Aanensen DM., Tomlinson CT., Andrasević AT., Cantón R., Carmeli Y., Friedrich AW., Giske CG., Glupczynski Y., Gniadkowski M., Livermore DM., Nordmann P., Poirel L., Rossolini GM., Seifert H., Vatopoulos A., Walsh T., Woodford N., Monnet DL., Hrabák J., Žemličková H.: Occurrence of carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli in the European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a prospective, multinational study. *The Lancet: Infectious Diseases*, 17, 2017:153-163.
3. Papagiannitsis C., Malli E., Florou Z., Sarrou S., Hrabák J., Matzaris K., Zakynthinos E., Petinaki E.: Emergence of sequence type 11 Klebsiella pneumoniae coproducing NDM-1 and VIM-1 metallo-beta-lactamases in a Greek hospital. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 87, 2017:295-297.
4. Rotová V., Papagiannitsis C., Skálová A., Chudějová K., Hrabák J.: Comparison of imipenem and meropenem antibiotics for the MALDI-TOF MS detection of carbapenemase activity. *Journal of Microbiological Methods*, 137, 2017:30-33.
5. Papoušek I., Papagiannitsis C., Medvecký M., Hrabák J., Dolejská M.: Complete nucleotide sequences of two VIM-1-encoding plasmids from Klebsiella pneumoniae and Leclercia adecarboxylata isolates of Czech origin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61, 2017:1-7.
6. Papagiannitsis C., Kutilova I., Medvecký M., Hrabák J., Dolejská M.: Characterization of the Complete Nucleotide Sequences of IncA/C-2 Plasmids Carrying In-809-Like Integrins from Enterobacteriaceae Isolates of Wildlife Origin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61, 2017:1-11.
7. Chudějová K., Pašková V., Skálová A., Medvecký M., Adámková V., Papagiannitsis C., Hrabák J.: Emergence of sequence type 252 Enterobacter cloacae producing GES-5 carbapenemase in a Czech hospital. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2017:
8. Rotová V., Papagiannitsis C., Chudějová K., Medvecký M., Skálová A., Adámková V., Hrabák J.: First description of the emergence of Enterobacter asburiae

producing IMI-2 carbapenemase in the Czech Republic. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 11, 2017:98-99.

9. Papagiannitsis C., Medvecký M., Chudějová K., Skálová A., Rotová V., Španělová P., Jakubů V., Žemličková H., Hrabák J.: Molecular Characterization of Carbapenemase-Producing *Pseudomonas aeruginosa* of Czech Origin and Evidence for Clonal Spread of Extensively Resistant Sequence Type 357 Expressing IMP-7 Metallo-beta-Lactamase. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61, 2017:e01811-17.
10. Papagiannitsis C., Malli E., Florou Z., Medvecký M., Sarrou S., Hrabák J., Petinaki E.: First description in Europe of the emergence of *Enterococcus faecium* ST117 carrying both *vanA* and *vanB* genes, isolated in Greece. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 11, 2017:68-70.
11. Chalupová M., Hecová H., Filipovský J.: Stomatologická problematika pacientů s kardiovaskulárním onemocněním. LKS: Časopis České stomatologické komory, 27, 2017:184-189.
12. Caltagirone M., Nucleo E., Spalla M., Zara F., Novazzi F., Marchetti V., Piazza A., Bitar I., De Cicco M., Paolucci S., Pilla G., Migliavacca R., Pagani L.: Occurrence of Extended Spectrum beta-Lactamases, KPC-Type, and MCR-1.2-Producing Enterobacteriaceae from Wells, River Water, and Wastewater Treatment Plants in Oltrepo Pavese Area, Northern Italy. *Frontiers in Microbiology*, 8, 2017:nestránkováno.
13. Chudějová K., Michal B., Skálová A., Rotová V., Papagiannitsis C., Hanzlíčková J., Bergerová T., Hrabák J.: Validation of a novel automatic deposition of bacteria and yeasts on MALDI target for MALDI-TOF MS-based identification using MALDI Colony robot. *PLoS One*, 12, 2017:1-9.

Granty

- Projekt č. 15-28663A – Molekulárně-epidemiologická typizace multirezistentních kmenů *Enterobacteriaceae* a *Pseudomonas spp.* se zaměřením na jejich skryté zdroje; Agentura zdravotnického výzkumu; doc. Ing. Jaroslav Hrabák, Ph.D.
- Projekt č. 15-29614A – Vývoj multirezistentního *Streptococcus pneumoniae* sérotypu 19A v éře vakcinace proti pneumokokovému onemocnění; Agentura zdravotnického výzkumu; doc. MUDr. Helena Žemličková, Ph.D., Státní zdravotní ústav v Praze.
- Projekt č. 15-28663A – Molekulárně-epidemiologická typizace multirezistentních kmenů *Enterobacteriaceae* a *Pseudomonas spp.* se zaměřením na jejich skryté zdroje; AZV ČR; doc. Ing. Jaroslav Hrabák, Ph.D.
- Projekt č. 16-27109A – Vývoj multirezistentního *Streptococcus pneumoniae* sérotypu 19A v éře vakcinace proti pneumokokům; AZV ČR; doc. Ing. Jaroslav Hrabák, Ph.D.
- Projekt č. 17-31269A – Molekulární epidemiologie a zdokonalení identifikace dermatofyt v České republice; AZV ČR; doc. Ing. Jaroslav Hrabák, Ph.D.
- Projekt č. 17-29239A – Klinické aspekty multirezistentních infekcí způsobených gramnegativními bakteriemi studované na klinicky relevantním modelu sepse; AZV ČR; Dr. Constantinos Papagiannitsis, Ph.D.

- Projekt č. QK1710228 – Nové spolehlivé metody pro rutinní rozlišení kmenů a predikci rizik vzniku a šíření nákazy původce moru včelího plodu (*Pæribacillus larvæ*); MZem; doc. Ing. Jaroslav Hrabák, Ph.D.
- Projekt č. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_017/0002454 – Investiční podpora experimentálních oborů u nově akreditovaných doktorských studijních programů na LF UK v Plzni; MŠMT; prof. MUDr. Vladislav Třeška, DrSc.
- Projekt č. CZ.02.2.69/0.0/0.0/16_018/0002455 – Další rozvoj experimentálních přístupů při řešení aktuálních medicínských problémů na LF UK v Plzni – akreditace nových oborů doktorského studia; MŠMT; prof. MUDr. Vladislav Třeška, DrSc.



2.3. Laboratoř transplantace ledvin a náhrady funkce ledvin



Pracovníci

doc. MUDr. Tomáš Reischig, Ph.D. – vedoucí laboratoře
MUDr. Mirko Bouda
MUDr. Kateřina Černá, Ph.D.
doc. MUDr. Jaromír Eiselt, Ph.D.
prof. MUDr. Ondřej Hes, Ph.D.
MUDr. Pavel Jindra, Ph.D.
MUDr. Martin Kačer, Ph.D.
Bc. Lenka Karlíková
MUDr. Lukáš Kielberger, Ph.D.
MUDr. Jan Klaboch, Ph.D.
RNDr. Jana Němcová, Ph.D.
MUDr. Ondřej Ondič
prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.
Irena Prýcová
MUDr. Pavlína Richtrová, Ph.D.
prof. MUDr. Tomáš Seeman, CSc.
Daniela Šantová
RNDr. Mgr. Tomáš Vaněček, Ph.D.
prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Ing. Tomáš Vlas
Silvie Vondráková

Dlouhodobé cíle výzkumu

V oblasti transplantace ledviny je dominujícím problémem limitujícím dlouhodobou funkci štěpu chronický rejekční proces. Především virové infekce ovlivňují imunitní systém a mohou zvyšovat reaktivitu příjemce proti antigenním strukturám dárce.

Výsledkem je vyšší riziko akutní rejekce a chronické dysfunkce štěpu. Neobjasněná otázka optimální prevence virových infekcí v tomto širším kontextu je východiskem systematického výzkumu této skupiny se zaměřením na herpetické infekce.

Hlavní směry výzkumu laboratoře jsou:

– Detailní rozpoznání vlivu cytomegalovirové a dalších virových infekcí na poškození štěpu na úrovni klinické, histologické a imunologické zahrnující změnu reaktivity lymfocytů na dárcovskými specifickou stimulaci.

– Klinické testování různých způsobů prevence cytomegalovirové infekce s přesahem na dlouhodobé dopady užité prevence na poškození štěpu a na určení imunologických dopadů.

U pacientů s chronickým nezvratným selháním ledvin zůstává mortalita extrémně vysoká. Příčinou nepříznivé prognózy je akcelerovaná ateroskleróza, proteino-energetická malnutrice, infekce, mikroinflamace, poruchy imunity, kostní nemoc či zvýšený výskyt tumorů. Mnohé problémy (jako např. ateroskleróza, malnutrice aj.) mají v urémii z podstatné části jinou etiopatogenezi než ve skupinách nemocných s normální funkcí ledvin. Samotná dialyzační léčba má i negativní důsledky. Příkladem je bioinkompatibilita, jejíž podstatou je kontakt krve s umělým povrchem mimotělního oběhu, při peritoneální dialýze je důsledkem nefyziologických charakteristik dialyzačních roztoků.

Zde jsou hlavní směry výzkumu:

– Rozpoznání vlivu dialyzační léčby a přidatné léčby (např. léčby anémie nebo poruch kalciofosfátového metabolismu) na vnímavost pacienta k infekčním komplikacím.

– Testování regionální antikoagulace s cílem snížit aktivaci hemostázy a inflamaci během dialýzy.

Popis výzkumu řešeného v roce 2017

V roce 2017 probíhaly některé dlouhodobé klinické studie, např. 2VAL – profylaxe CMV infekce po transplantaci. Jedná se o prospektivní randomizovanou studii srovnávající profylaxi CMV infekce valganciclovirem a valacyclovirem s cílem porovnat dlouhodobé (3 roky) nepřímé dopady (výskyt a tíže intersticiální fibrózy a atrofie tubulů, funkce štěpu) u obou způsobů profylaxe. Studie prokázala signifikantně nižší výskyt závažných forem fibrózy u valgancicloviru zřejmě efektem valgancicloviru na snížení inflamace ve štěpu. V současnosti je v recenzním řízení rukopis. Další studií byla OVERT Study – optimalizace využití valgancicloviru v prevenci CMV infekce po transplantaci – prospektivní randomizovaná studie srovnávající valganciclovir v profylaxi a v preemptivním režimu s cílem posoudit krátkodobou (1 rok) účinnost (CMV virémie a nemoc) a nepřímé dopady (akutní rejekce) a dlouhodobé (3 roky) nepřímé dopady (výskyt a tíže intersticiální fibrózy a atrofie tubulů, funkce štěpu) u obou způsobů užité valgancicloviru. Součástí studie bude porovnání úrovně celulózní (ELISPOT) a humorální (LUMINEX) aloantigen specifické imunitní odpovědi. V roce 2017 byl dokončen nábor pacientů, probíhá sledování a

sběr dat, v plánu stanovení stavu celulózní imunity (ELISPOT), uplatnění nejdříve do konce 2018.

Dalším řešeným úkolem je sledování vlivu vakcinace proti sezónní chřipce na buněčnou imunitu u pacientů po transplantaci ledviny. Tato prospektivní studie s cílem zjistit vliv vakcinace proti sezónní chřipce na T-lymfocyty zprostředkovanou imunitní odpověď proti antigenům chřipky a alloantigenům dárce ledviny u pacientů po transplantaci ledviny.

V roce 2017 probíhala prospektivní studie „Vliv asymptomatické polyomavirové virémie po transplantaci ledviny“ s cílem zjistit rizika pro vznik a dlouhodobý vliv asymptomatické polyomavirové virémie na funkci a přežívání štěpů transplantovaných ledvin a na histologické nálezy v pozdních biopsiích. Současně je cílem určit riziko vzniku polyomavirové virémie a nefropatie ve vztahu ke způsobu CMV profylaxe. Studie prokázala „bezpečnost“ polyomavirové virémie s nízkou virovou náloží, která nevedla k progresivní fibróze v biopsiích, poklesu renální funkce ani selhání štěpu. Vše v kontrastu s virémií s vysokou náloží, kde byl prokázán signifikantně negativní vliv na výše zmíněné parametry.

Do studií zabývajících se významem vakcinace spadala dále prospektivní studie „Pneumokoková vakcinace u hemodialyzovaných“ sledující vztah mezi responsí na očkování chřipkovou vakcínou a hladinami IgG protilátek proti pneumokokům ve vakcinačních sezónách 2015/16 a 2016/17. Imunologická odpověď bude dále zkoumána ve vztahu k demografickým, imunologickým a biochemickým proměnným. Data poslouží k pozdějšímu vytipování skupin indikovaných k pneumokokové vakcinaci.

Posledním řešeným tématem bylo sledování vlivu i.v. aplikace železa na oxidační stres u hemodialyzovaných. V této monocentrické placebem kontrolované studii je sledován vliv i.v. podávaného železa na oxidační stres hemodialyzovaných osob. Pro vysokou metodickou náročnost bylo nutné a) počet testovaných preparátů železa snížit ze tří na dva, b) k odlišení arteficiálního *in vitro* efektu preparátů železa na oxidační stres zavést kromě rutinní spektrofotometrické metody měření železa atomovou absorpční spektrometrií.

Úspěchy laboratoře

- Tomáš Reischig, 23. 3. 2017, Toronto. Člen 3rd International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-Organ Transplantation Working Group.
- Ondřej Hes, 3. 9. 2017, Amsterdam. Core biopsy – renal mass. Personal approach.

Články v časopisech

1. Pecková K., Martínek P., Pivovarová K., Vaněček T., Alaghebandan R., Procházková K., Perez Montiel D., Hora M., Skenderi F., Ulamec M., Rotterová P., Daum O., Ferda J., Davidson W., Ondič O., Dubová M., Michal M., Hes O.: Cystic and necrotic papillary renal cell carcinoma: prognosis, morphology, immunohistochemical, and molecular-genetic profile of 10 cases. *Annals of Diagnostic Pathology*, 26, 2017:23-30.
2. Polívka J., Polívka J., Holubec L., Kubíková T., Přibáň V., Hes O., Pivovarová K., Třešková I.: Advances in Experimental Targeted Therapy and Immunotherapy for Patients with Glioblastoma Multiforme. *Anticancer Research*, 37, 2017:21-33.

3. Ondič O., Ferko R., Kašpírková J., Švajdler M., Rychlý B., Talarčík P., Bouda J., Michal M.: Bizarre cell dysplasia of the cervix. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 43, 2017:345-351.
4. Procházková K., Staehler M., Trávníček I., Pitra T., Eret V., Ůrge T., Eberlová L., Roušarová M., Hošek P., Chudáček Z., Ferda J., Hes O., Hora M.: Morphological Characterization of Papillary Renal Cell Carcinoma Type 1, the Efficiency of Its Surgical Treatment. *Urologia Internationalis*, 98, 2017:148-155.
5. Opatrný J., Matoušovic K., Opatrná S., Rokyta R.: Kardiorenální syndrom – nová klasifikace?. *Aktuality v nefrologii*, 23, 2017:34-39.
6. Vaněček T., Pivovarčíková K., Pitra T., Pecková K., Rottlerova P., Daum O., Davidson W., Perez Montiel D., Kalusová K., Hora M., Ondič O., Dubová M., Michal M., Hes O.: Mixed Epithelial and Stromal Tumor of the Kidney: Mutation Analysis of the DICER 1 Gene in 29 Cases. *Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology*, 25, 2017:117-121.
7. Michalová K., Michal M., Hes O., Kazakov D., Michal M.: Solid pseudopapillary tumor: a new tumor entity in the testis? Reply. *Human Pathology*, 62, 2017:243-245.
8. Seeman T., Vondrák K., Dušek J., Šimánková N., Zieg J., Háček J., Chadimová M., Sopko B., Fořtová M.: Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Does Not Distinguish Acute Rejection from Other Causes of Acute Kidney Injury in Pediatric Renal Transplant Recipients. *Clinical Laboratory*, 63, 2017:111-114.
9. Kyrpychova L., Carr R., Martínek P., Vaněček T., Perret R., Chottová Dvořáková M., Zámečník M., Hadravský L., Michal M., Kazakov D.: Basal Cell Carcinoma With Matrical Differentiation Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Biological Study of 22 Cases. *American Journal of Surgical Pathology*, 41, 2017:738-749.
10. Richtrová P., Mareš J., Kielberger L., Trefil L., Eiselt J., Reischig T.: Citrate-Buffered Dialysis Solution (Citrate) Allows Avoidance of Anticoagulation During Intermittent Hemodiafiltration-At the Cost of Decreased Performance and Systemic Biocompatibility. *Artificial Organs*, 8, 2017:759-766.
11. Trpkov K., Abou-Ouf H., Hes O., Lopez JI., Nesi G., Comperat E., Sibony M., Osunkoya AO., Zhou M., Gokden N., Leroy X., Berney DM., Cunha IW., Musto ML., Athanzio DA., Yilmaz A., Donnelly B., Hyndman E., Gill AJ., McKenney JK., Bismar TA.: Eosinophilic solid and cystic renal cell carcinoma (ESC RCC) : Further morphologic and molecular characterization of ESC RCC as a distinct entity. *American Journal of Surgical Pathology*, 41, 2017:1299-1308.
12. Michalová K., Michal M., Kazakov D., Šedivcová M., Hes O., Hadravský L., Agaimy A., Tretiakova M., Bacchi C., Hartmann A., Kuroda N., Bulimbasic S., Coric M., Antic T., Michal M.: Primary signet ring stromal tumor of the testis: a study of 13 cases indicating their phenotypic and genotypic analogy to pancreatic solid pseudopapillary neoplasm. *Human Pathology*, 67, 2017:85-93.
13. Machová J., Bouda M.: Rekurentní fokálně segmentární glomeruloskleróza po transplantaci ledviny. *Postgraduální nefrologie*, 15, 2017:33-35.
14. Reischig T., Kačer M., Hrubá P., Jindra P., Hes O., Lysák D., Bouda M., Viklický O.: The impact of viral load and time to onset of cytomegalovirus replication on long-term graft survival after kidney transplantation. *Antiviral Therapy*, 22, 2017:503-513.
15. Navarro D, San-Juan R, Manuel O, Giménez E, Fernández-Ruiz M, Hirsch HH, Grossi PA, Aguado JM; ESGICH CMV Survey Study Group, on behalf of the European Study Group of Infections in Compromised Hosts (ESGICH) from the Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). Cytomegalovirus infection management in solid organ transplant recipients across European centers in the time of molecular diagnostics: An ESGICH survey. *Transpl Infect Dis* 2017, Dec;19(6):e12773.

Granty

- Projekt č. 17-31777A – Validace analýzy metylace promotorů TSG spojených s HPV indukovanou karcinogenezí jako screeningového vyšetření análního karcinomu v rizikové populaci; Agentura zdravotnického výzkumu; RNDr. Jana Němcová, Ph.D.



2.4. Laboratoř experimentální kardiologie



Pracovníci

doc. MUDr. Milan Štengl, Ph.D. – **vedoucí laboratoře**
 Ing. František Barták
 Jaroslava Hesová
 Mgr. Lucie Jacenková
 Ing. Dagmar Jarkovská, Ph.D.
 MUDr. Eliška Mistrová
 MUDr. Lukáš Nalos, Ph.D.
 doc. MUDr. Jitka Švíglerová, Ph.D.

Dlouhodobé cíle výzkumu

Studium fyziologie a patofyziologie srdce s důrazem na kontraktilní a elektrofyziologickou remodelaci srdce při různých chorobných stavech (sepsa, renální selhání, volume overload, hypercholesterolémie, arytmie) s využitím širokého spektra experimentálních metod (EKG včetně analýzy variability srdeční frekvence a srdečních intervalů, měření kontrakce a membránového napětí v multiceulárních preparátech (papilární sval, trabekula), měření kontraktility

a vápníkových přechodů v izolovaných buňkách, měření membránových proudů technikou patch-clamp).

Popis výzkumu řešeného v roce 2017

Výzkum byl v roce 2017 rozčleněn do 4 základních témat. Jednalo se o studium a) variability srdeční frekvence u sepse bez orgánového poškození. Zde byla dokončena analýza variability srdeční frekvence při sepsi bez orgánového poškození. I u sepse bez orgánového poškození došlo k rychlému a výraznému poklesu variability srdeční frekvence, dominantně v důsledku parasympatické inhibice. Výsledky byly již publikovány (Experimental Biology and Medicine). Dalším projektem bylo studium úlohy autonomního nervového systému v sepsi (grantový projekt GAČR). Zde u modelu endotoxemie potkana vagová stimulace nedokázala pozitivně ovlivnit mortalitu endotoxemických

potkanů. U klinicky relevantního prasečího modelu peritonitidou navozené sepse však měla vagová stimulace řadu pozitivních účinků včetně významného snížení SOFA skóre a celkové dávky noradrenalinu. Experimentální část byla dokončena a v současnosti probíhá příprava publikací.

V rámci projektu Agentury zdravotnického výzkumu byl řešen terapeutický potenciál mesenchymálních kmenových buněk v experimentální sepsi prasat. Byla dokončena experimentální část projektu, předběžné výsledky nesvědčí pro významný prospěšný účinek aplikace kmenových buněk.

Čtvrtým dílčím projektem bylo studium buněčných mechanismů myokardiální deprese v sepsi. U prasečího modelu peritonitidou navozené sepse byly jako dominantní buněčné mechanismy myokardiální deprese nalezeny pokles vápníkového proudu typu L s následným poklesem vápníkových přechodů a sarkomerické kontrakce společně s útlumem mitochondriální respirace na úrovni Komplexu II a IV.

Články v časopisech

1. Jarkovská D., Bludovská M., Mistrová E., Křížková V., Kotyzová D., Kubíková T., Slavíková J., Ereš SN., Djordjevic A., Chottová Dvořáková M.: Expression of classical mediators in hearts of rats with hepatic dysfunction. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 95, 2017:1351-1359.
2. Horák J., Nalos L., Martínková V., Beneš J., Štengl M., Matějovič M.: Mesenchymal Stem Cells in Sepsis and Associated Organ Dysfunction: A Promising Future or Blind Alley?. *Stem Cells International*, Neuveden, 2017:nestránkováno.
3. Švíglerová J., Kuncová J., Štengl M.: Cardiovascular Models: Heart Secondarily Affected by Disease (Diabetes Mellitus, Renal Failure, Dysfunctional Sympathetic Innervation). *Animal Models for the Study of Human Disease*, 2 vyd. London: Elsevier, 2017: 175-203.
4. Jarkovská D., Valešová L., Chvojka J., Beneš J., Daniel V., Švíglerová J., Nalos L., Matějovič M., Štengl M.: Heart-rate variability depression in porcine peritonitis-induced sepsis without organ failure. *Experimental Biology and Medicine*, 242, 2017:1005-1012.
5. Nalos L.: Nové perspektivy starého kanálu. *Vnitřní lékařství*, 63, 2017:81-81.

Granty

- Projekt č. 15-32801A – Terapeutický potenciál mesenchymálních kmenových buněk v experimentální se-

psi prasat; AZV ČR; doc. MUDr. Milan Štengl, Ph.D. (2015–2018).

- Projekt č. 15-15716S – Úloha autonomního nervového systému v rozvoji sepse; GA ČR; doc. MUDr. Milan Štengl, Ph.D. (2015–2017).
- Projekt č. 17-29239A – Klinické aspekty multirezistentních infekcí způsobených gramnegativními bakteriemi studované na klinicky relevantním modelu sepse; AZV ČR; Dr. Constantinos Papagiannitsis, Ph.D. (2017–2020).



2.5. Proteomická laboratoř



Pracovníci

MUDr. Jan Mareš, Ph.D. – vedoucí laboratoře

Jelena Kaňáková

Ing. Jiří Moravec, Ph.D.

Ludmila Reifová

Ing. Zdeněk Tůma

Dlouhodobé cíle výzkumu

Hlavním zaměřením laboratoře je studium biokompatibility mimotělního oběhu (dialyzátory a mimotělní membránový oxygenátor) pomocí proteomických metod. Laboratoř dále poskytuje služby proteomické analýzy dalším výzkumným skupinám.

Popis výzkumu řešeného v roce 2017

Byl dokončen sběr pacientů podstupujících operaci aortokoronárního bypassu v mimotělním oběhu pomocí metody vypracované v předchozím období. Tato fáze byla ukončena, vzorky získané výplachem mimotělního oxygenátoru byly purifikovány a připraveny k vlastní proteomické analýze.

Publikace popisující modifikované barvení PAS (MAPAS) prošla recenzním řízením, podle pokynů oponentů byla provedena doplňková měření a upravený manuskript byl přijat do tisku.

V rámci pokračování studie Xevonta (smluvní testování dialyzačních membrán) byl hmotnostní spektrometrií analyzován materiál získaný současně s klasickými indikátory biokompatibility (krev). Tato data nejsou (v souladu se smlouvou) vlastnictvím zadavatele B-Braun Avitum, ale poslouží pro publikaci laboratoře. Jde o proteomickou

analýzu biofilmu polysulfonových dialyzačních membrán tří různých typů. Po statistickém vyhodnocení se ukazuje jako potenciálně klinicky významný především výsledek rozdílné adsorpce faktorů neadaptivní imunity a dále inzulinu příbuzných růstových faktorů. Tento náález je nečekaný vzhledem k chemické podobnosti membrán a zasluhuje navazující studii cílenou na konkrétní molekuly.

Články v časopisech

1. Moravec J., Mareš J.: A simple, time-saving, micro-wave-assisted periodic acid-Schiff's staining of glycoproteins on 1D electrophoretic gels. *Electrophoresis*, 2017:
2. Adamkova K., Young-Joo J., Petr J., Zalmanova T., Hoskova K., Jelinkova P., Moravec J., Králíčková M., Sutovsky M., Sutovsky P., Nevoral J.: SIRT1-dependent modulation of methylation and acetylation of histone H3 on lysine 9 (H3K9) in the zygotic pronuclei improves porcine embryo development. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 8, 2017:1-12.
3. Richtrová P., Mareš J., Kielberger L., Trefil L., Eiselt J., Reischig T.: Citrate-Buffered Dialysis Solution (Citrasate) Allows Avoidance of Anticoagulation During Intermittent Hemodiafiltration-At the Cost of Decreased Performance and Systemic Biocompatibility. *Artificial Organs*, 8, 2017:759-766.
4. Vítová L., Tůma Z., Moravec J., Kvapil M., Matějovič M., Mareš J.: Early urinary biomarkers of diabetic nephropathy in type 1 diabetes mellitus show involvement of kallikrein-kinin system. *BMC Nephrology*, 18, 2017:nestránkováno.

Granty

- Projekt č. 733032 – European Human Biomonitoring Initiative (HBM4EU); EU; Ing. Jan Nevoral, Ph.D. (2017–2021).



2.6. Laboratoř klinického výzkumu cévních a srdečních onemocnění



Pracovníci

prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc., Ph.D. – vedoucí laboratoře
 Věra Běšťáková
 MUDr. Július Gelžinský

doc. MUDr. Jana Hirmerová, Ph.D.
 Monika Choltová
 MUDr. Petra Karnosová
 doc. PharmDr. Radek Kučera, Ph.D.
 MUDr. Štěpán Mareš
 doc. MUDr. Otto Mayer, CSc.
 doc. MUDr. Jitka Mlíková Seidlerová, Ph.D.
 prof. MUDr. Rosolová Hana, DrSc.
 Veronika Svobodová

Dlouhodobé cíle výzkumu

Výzkum v roce 2017 byl zaměřen několika směry. Bylo pokračováno ve studii Post-MONICA – kontrolní vyšetření kohorty obecné populace po osmi letech se zaměřením na vývoj kardiovaskulárních rizikových faktorů, tepenné tuhosti a vyhodnocení KV morbiditu a mortality. Dále jsme se zaměřili na sekundární prevenci u nemocných s ICHS a po CMP. Byla zahájena studie významu mikroRNA na predikci mortalitního rizika a na další charakteristiky u stabilizovaných pacientů s chronickou ICHS. Dále byl studován a publikován vztah matrix Gla proteinu a srdečního selhávání. Další téma jsou genetické prediktory kuřáckého habitusu u pacientů s ICHS. Rovněž dlouhodobě probíhá studium trombofilních stavů a obecných rizikových faktorů. Pozornost je věnována i speciálním metodám měření krevního tlaku – bylo publikováno vyhodnocení automatického měření TK ve zdravotnickém zařízení bez přítomnosti zdravotnického personálu ve vztahu ke konvenčním metodám měření.

Popis výzkumu řešeného v roce 2017

Kromě výše zmíněných dlouhodobých témat byl v roce 2017 v rámci studie zaměřené na speciální metody měření krevního tlaku bylo publikováno vyhodnocení automatického měření TK ve zdravotnickém zařízení bez přítomnosti zdravotnického personálu ve vztahu ke konvenčním metodám měření. Rovněž byl stanoven rizikový profil potomků nemocných s předčasnou ischemickou chorobou srdeční – se zaměřením na tepennou tuhost a konečné produkty pokročilé glykace.

Články v časopisech

1. Chalupová M., Hecová H., Filipovský J.: Stomatologická problematika pacientů s kardiovaskulárním onemocněním. *LKS: Časopis České stomatologické komory*, 27, 2017:184-189.
2. Windrichová J., Fuchsová R., Kučera R., Topolčan O., Fiala O., Fínek J., Slípková D.: MIC1/GDF15 as a Bone Metastatic Disease Biomarker. *Anticancer Research*, 37, 2017:1501-1505.
3. Fiala O., Hošek P., Pešek M., Fínek J., Racek J., Büchler T., Poprach A., Hejduk K., Chloupková R., Šorejs O., Ecksteinová M., Vítovec M., Čížková K., Kučera R., Topolčan O.: Prognostic role of serum C-reactive protein in patients with advanced-stage NSCLC treated with pemetrexed. *Neoplasma*, 64, 2017:605-610.
4. Mayer Jr. O., Mlíková Seidlerová J., Wohlfahrt P., Filipovský J., Cífková R., Černá V., Kučerová A., Pešta M., Fuchsová R., Topolčan O., Jardon K., Drummen N., Vermeer J.: Synergistic effect of low K and D vitamin status on arterial stiffness in a general population. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 46, 2017:83-89.
5. Hirmerová J., Mlíková Seidlerová J., Šubrt I., Šlechtová J.: Thrombophilia testing results in patients with a first venous thromboembolic event: should the selection criteria for testing be revisited?. *International Angiology*, 36, 2017:167-173.

Granty

- Projekt č. 15-27109A – Dlouhodobé trendy hlavních kardiovaskulárních rizikových faktorů a jejich prediktivní hodnota v náhodně vybraném populačním vzorku, Czech post – MONICA; AZV ČR; prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc., Ph.D. (2015–2019).
- Projekt č. 17-29520A – Dlouhodobé trendy sekundární prevence ICHS a predikce rizika ve vybraném vzorku české populace – česká část studie EURASPIRE V; AZV ČR; doc. MUDr. Otto Mayer, CSc. (2017–2020).



2.7. Mitochondriální laboratoř



Pracovníci

doc. MUDr. Jitka Kuncová, Ph.D. – **vedoucí laboratoře**
MUDr. Miroslava Čedíková, Ph.D.
Mgr. Michaela Marková
Renata Štátná

Dlouhodobé cíle výzkumu

Výzkum je zaměřen čtyřmi základními směry: i) přispět k objasnění poruch mitochondriálního respiračního systému v různých tkáních a orgánech v průběhu sepse a dalších patologických stavů (chronické renální selhání, diabetes mellitus, obezita). Přístrojové vybavení laboratoře umožňuje sledování vybraných parametrů mitochondriální funkce skutečně v průběhu uvedených stavů a případné nalezení souvislostí mezi patofyziologickými systémovými a orgánovými změnami a mitochondriální funkcí. ii) Standardizovat přípravu biologického materiálu pro měření spotřeby kyslíku z tkáňových biopsií. Zatímco pro kosterní sval a játra je metodika měření spotřeby kyslíku na bioptickém vzorku dobře standardizována, pro další buňky a orgány zatím chybí. iii) měřit mitochondriální respirační aktivitu celých buněk ve spolupráci s jinými ústavu LF UK Plzeň nebo jiných pracovišť (plicní a kožní fibroblasty, nádorové buňky, mesenchymální kmenové buňky, adipocyty, kardiomyocyty, trombocyty).

Popis výzkumu řešeného v roce 2017

Byly pokračovány práce na projektu GAČR č. 15-15716S – analýza mitochondriální dysfunkce levokomorové svaloviny potkana v průběhu endotoxémie. Respirační aktivita mitochondrií levokomorového myokardu potkana byla

stanovena na celkem 60 vzorcích odebraných z kontrolních a endotoxemických potkanů po různých intervencích zasahujících do funkce autonomního nervového systému. Endotoxémie vedla k signifikantnímu zvýšení aktivity komplexu I, vagotomie stav nezměnila, ale vagová stimulace a esmolol respiraci snížily ke kontrolním hodnotám.

Dále byl řešen dílčí projekt – vliv normobarické hyperoxie na mitochondriální respiraci a produkci kyslíkových radikálů v plicních fibroblastech a vliv hyperbarických podmínek na mitochondriální funkci kožních fibroblastů. V roce 2017 pokračovala analýza lidských plicních fibroblastů HFL1. Po intermitentní expozici hyperoxii došlo k signifikantnímu poklesu mitochondriální spotřeby kyslíku ve všech stavech, kde byla stimulována fosforylace aktivací flavoproteinu transportujícího elektrony a komplexu II (tj. po aplikaci Pcar, D, S a Rot). Aktivity komplexů I a IV nebyly předchozí hyperoxií statisticky významně ovlivněny. Opakovaná expozice fibroblastů hyperoxii za normobarických i hyperbarických podmínek vede pravděpodobně ke snížené utilizaci mastných kyselin ještě za 24 hodin po poslední expozici.

Dílčí projekt „Mitochondriální funkce vybraných linií nádorových buněk“ pokračoval oxygrafickou analýzou nádorových buněk odvozených od karcinomu močového měchýře a sledován vliv jejich kokultivace s nádorovými fibroblasty na respirační parametry buněk. V rámci projektu GAČR GA-17-17636S, Identifikace nových prognostických markerů a terapeutických cílových molekul u sarkomu měkkých tkání, byla studována respirační aktivita u progresivní série nádorových buněčných linií a vliv maravirocu a bindaritu na metabolismus nádorových buněk.

U projektu „Vliv složení kultivačního média na morfologii a metabolickou aktivitu adipocytů“ proběhla analýza literatury, kde bylo vyhledáno 22 různých diferenciačních médií pro diferenciaci lidských mesenchymálních kmenových buněk (MSC) do adipocytů. Následná diferenciace MSC proběhla ve 3 typech médií (1x komerční, 2x originálně připravené dle publikací). Dle morfologie buňky nejlépe diferencovaly v komerčním typu média. Práce byla prováděna ve spolupráci s Ústavem hygieny a preventivní medicíny, Ústavem Biologie a Ústavem lékařské chemie a biochemie.

V roce 2017 byly také izolovány prasečí a lidské trombocyty a provedena jejich respirometrická analýza. Projekt pokračoval sledováním vlivu prasečí septické plazmy na energetický metabolismus a produkci kyslíkových radikálů v krevních destičkách. Byla zahájena optimalizace izolace lidských a prasečích trombocytů a jejich respirometrických protokolů.

V rámci projektu „Analýza metabolické aktivity myokardu septického prasete, vliv mesenchymálních kmenových buněk a vybraných mitochondriálně cílených látek (genipin, hydroxydekanóát)“ byly analyzovány vzorky levokomorového myokardu septického prasete, které měly signifikantně nižší aktivitu mitochondriálních respiračních komplexů II a IV. Aplikace mesenchymálních kmenových buněk neměla na spotřebu kyslíku příznivý vliv. Vagová stimulace vedla ke statisticky významnému zvýšení mitochondriální respirace septického levokomorového myokardu, v některých případech i nad hodnotu kontrolních vzorků.

Články v časopisech

1. Schmitz , Zakrzewicz A., Wilker S., Kuncová J., Heccker A., Grau V., Padberg W., Holler JPN.: Non-neuronal neuropeptide Y and its receptors during acute rejection of rat pulmonary allografts. *Transplant Immunology*, August, 2017:49-53.

- Müllerová D., Pešta M., Dvořáková J., Čedíková M., Kulda V., Dvořák P., Bouchalová V., Králíčková M., Babuška V., Kuncová J., Langmajerová J., Müller L.: Polychlorinated biphenyl 153 in lipid medium modulates differentiation of human adipocytes. *Physiological Research*, 66, 2017:653-662.
- Švíglerová J., Kuncová J., Štengl M.: Cardiovascular Models: Heart Secondarily Affected by Disease (Diabetes Mellitus, Renal Failure, Dysfunctional Sympathetic Innervation). *Animal Models for the Study of Human Disease*, 2 vyd. London: Elsevier, 2017: 175-203.
- Koželuhová J., Kotyza J., Balihar K., Krčma M., Čedíková M., Karbanová J., Kališ V., Janská E., Matějovič M.: Risk of anal incontinence in women with inflammatory bowel diseases after delivery. *Bratislavské lékařské listy*, 118, 2017:328-333.

Granty

- Projekt č. 15-15716S – Úloha autonomního nervového systému v rozvoji sepse; GA ČR; doc. MUDr. Milan Štengl, Ph.D. (2015–2017)
- Projekt č. 17-17636S – Identifikace nových prognostických markerů a terapeutických cílových molekul u sarkomu měkkých tkání; GAČR; doc. Ing. Jiří Hatina, CSc. (2017–2019).
- Projekt č. SVV260394 – Patofyziologie a experimentální terapie zánětlivých a neuropatologických stavů; UK, SVV; doc. MUDr. Jitka Kuncová, Ph.D. (2017–2019).



2.8. Laboratoř laserové mikrodisekce



Pracovníci

doc. MUDr. Magdalena Chottová Dvořáková, Ph.D. – vedoucí laboratoře
doc. MUDr. Jana Slavíková, CSc.

Dlouhodobé cíle výzkumu

Laserová mikrodisekce je vysoce specializované zařízení, které umožňuje získání konkrétních buněk z tkáňového řezu či buněčné kultury pro následnou analýzu. Umožňuje tedy například stanovení genové exprese či mutace DNA v konkrétních buňkách tkáně. Optimální využití tohoto zařízení zahrnuje sledování vlivu onemocnění na konkrétní buněčné typy v cílové tkáni jak u zvířecích modelů, tak u

vzorků pacientů. Naším cílem je jednak využití v základním výzkumu, a to především vlivu různých patologických stavů na kardiovaskulární aparát, a dále ve spolupráci s dalšími ústavy či klinikami, sledovat například efekt různých látek na konkrétní buňky tkáně.

Popis výzkumu řešeného v roce 2017

V kalendářním roce 2017 jsme část dat týkajících se studia vlivu jaterního selhání na intrakardiální nervový systém zpracovali do manuálu, který byl publikován v časopisu s IF. V analýze vzorků i již získaných dat dále pokračujeme a připravujeme další rukopis. Pokračovali jsme v získávání i zpracovávání vzorků (jednotlivé srdeční oddíly, odpovídající spinální ganglia a horní krční ganglia) od potkanů s diabetem mellitem II. typu a odpovídajících kontrol. Izolovali jsme RNA z celých tkání nebo ze vzorků srdečních ganglií získaných prostřednictvím laserové mikrodisekce. Dále jsme ve spolupráci s Dr. Kleinem provedli pilotní test pro stanovení optimálních experimentálních podmínek vedoucích k indukci diabetu I. typu u kontrolních ZDF potkanů. To by nám umožnilo sledovat vliv obou typů diabetu mellitu na potkanech stejného kmene, získat porovnatelné výsledky a stanovit případné rozdíly v reakci srdce a periferního nervového systému na tyto rozdílné typy diabetu mellitu. Výsledky tohoto testu naznačují, že potkani kmene ZDF mají potřebnou citlivost ke streptozocinu.

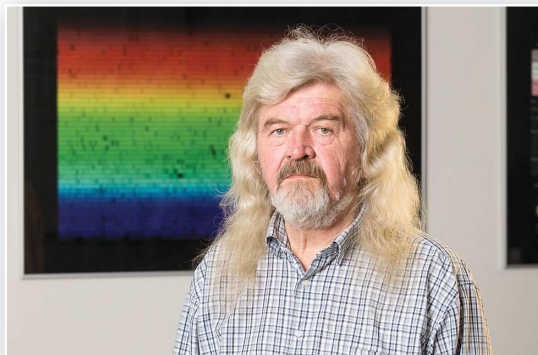
Ve spolupráci se Šiklovým ústavem patologie jsme v tomto roce publikovali studii, jejíž součástí byla i analýza vzorků, které jsme získali za pomoci laserové mikrodisekce. Dále jsme připravovali vzorky pro MUDr. Ondřeje a MUDr. Veselou, které jsou v současnosti analyzovány.

Články v časopisech

- Jánská E., Holubec J., Chottová Dvořáková M.: Cirhotická kardiomyopatie. *Plzeňský lékařský sborník*, 2017, 2017:111-115.
- Jarkovská D., Bludovská M., Mistrová E., Křížková V., Kotyzová D., Kubíková T., Slavíková J., Ereš SN., Djordjević A., Chottová Dvořáková M.: Expression of classical mediators in hearts of rats with hepatic dysfunction. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 95, 2017:1351-1359.
- Chottová Dvořáková M.: Pathophysiology and classification of aortic dissection. *Plzeňský lékařský sborník*, 2017, 2017:41-45.
- Kyrpychova L., Carr R., Martínek P., Vaněček T., Perret R., Chottová Dvořáková M., Zámečník M., Hadravský L., Michal M., Kazakov D.: Basal Cell Carcinoma With Matrical Differentiation Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Biological Study of 22 Cases. *American Journal of Surgical Pathology*, 41, 2017:738-749.



2.9. Biofyzikální laboratoř



Pracovníci

MUDr. et MUDr. Jiří Beneš, Ph.D. – *vedoucí laboratoře*
MUDr. Lukáš Bolek, Ph.D.
Ing. Jiří Dejmek
MUDr. Jiří Růžička, Ph.D.

Dlouhodobé cíle výzkumu

Výzkum laboratoře je zaměřen na vývoj specifických metod, technologií, přístrojů a prostředků využívajících fyzikální a biofyzikální principy, dále pak na výzkum hyperbarického prostředí v souvislosti s ovlivňováním vlivu tohoto prostředí na kultivační média, buňky a buněčné systémy. V neposlední řadě pak na ovlivnění diabetického defektu u potkana hyperbarickou oxygenoterapií.

Popis výzkumu řešeného v roce 2017

Dílčí cíle v roce 2017 se zaměřily na výzkum metody způsobu snížení srážlivosti krve v okruhu přístroje pro náhradu funkce ledvin. V r. 2016 byl zkonstruován univerzální experimentální set pro funkční testování výměníků určených pro ověření metody snížení srážlivosti krve. Na přelomu r. 2016/17 byla s pozitivním výsledkem ověřována hydrodynamická funkčnost setu s vodní náplní v okruhu odstředivého čerpadla BIO CONSOLE 540 – unikátní čerpadlo používané při kardiokirurgických operacích v extrakorporálním oběhu. Laskavostí KCH bylo čerpadlo pro experimenty slíbeno k zapůjčení. Nicméně se nám podařilo toto čerpadlo jako použité a nefunkční získat za několik desítek tisíc Kč z USA a následně zrekonstruovat a uvést do plné funkce, čímž jsme nejen ušetřili přes 1,5 mil. Kč, ale hlavně získali možnost čerpadlo trvale využívat při přípravě a realizaci experimentů.

Zároveň byly naplánovány experimenty na zvířeti, sestaven tým, který se pak experimentů účastnil a byl detailně rozpracován a diskutován plán biochemických a hematologických vyšetření. Za velký úspěch považujeme zahájení pilotních experimentů na prasatech v červenci 2017 s tím, že od té doby proběhlo pět plánovaných pilotů zaměřených hlavně na ověření technických vlastností setupu našeho extrakorporálního oběhu, jeho připojení na krevní oběh prasete a také optimalizace chirurgických postupů. V průběhu experimentu pak byly provedeny biochemické a hematolo-

gické náběry, které by měly detekovat eventuální ovlivnění kvality krve cirkulující naším extrakorporálním oběhem.

Předběžná hodnocení výsledků zatím potvrzují správnost technického řešení experimentu a předpoklad minimálního vlivu použitého čerpadla a konstrukce výměníků na vlastnosti krve. Dále se během experimentů optimalizoval a snížil počet vyšetření a množství odebírané krve.

Dalším dílčím řešeným projektem byl projekt TAČR – GAMA (TG20160302 „Podpora procesu komercializace výsledků výzkumu a vývoje na Univerzitě Karlově v Praze“) – Cirkulační temperační přístroj se zvýšenou účinností (COOLER 2). K datu předkládání závěrečné zprávy (leden 2018) byly provedeny všechny technologické kroky ke konstrukci funkčního vzorku přístroje. Z nich nejdůležitější byla rekonstrukce temperačního jádra a jeho doplnění o komponenty zvyšující účinnost, dále byly dokončeny elektronické měřicí a řídicí moduly přístroje a připraven firmware. Během prosince proběhlo zkompletování funkčního vzorku.

Byly zpracovány všechny podklady a dokumentace potřebné pro zpracování přihlášky na užitný vzor a patent a vše předáno patentovému zástupci. 27. 11. 2017 byly žádosti předloženy patentovému úřadu.

Dílčím projektem bylo i studium vlivu zvýšeného parciálního tlaku kyslíku na mitochondriální respiraci lidských buněk HFL1. Jednalo se o výzkum vlivu hyperoxického prostředí na vlastnosti lidských plicních fibroblastů (HFL1) probíhající dle stanoveného plánu. Proběhla optimalizace kultivačního protokolu, díky kterému se zvýšila výtěžnost HFL1 buněk pro analýzu mitochondriální respirace HRR na přístrojích OROBOROS. Zároveň byl optimalizován měřicí protokol HRR. Studie vlivu hyperoxického prostředí (5dní / á 2 hod při 95kPa O₂+5kPaCO₂) na růst a metabolismus HFL1 byla dokončena. Získali jsme dostatek dat pro kvalitní statistické vyhodnocení. Ke konci roku 2017 začala kultivace HFL1 v hyperbarickém prostředí (5dní / á 2 hod při 295kPa O₂+5kPaCO₂). Současně s tím jsme vybrali nevhodnější doplňující metody pro zhodnocení viability buněk a procesních/metabolických změn. Tyto metody budou použity na připravovaném buněčném materiálu na začátku r. 2018. Získané výsledky budou prezentovány na 94. Fyziologických dnech v Plzni a zároveň publikovány v supplementu Physiological Research 2018. V průběhu roku 2017 byla dovybavena tkáňová laboratoř Ústavu biofyziky o nezbytné přístrojové vybavení – fluorescenční inverzní mikroskop a autokláv. Investice byla hrazena z prostředků FRM.

Bylo rovněž studováno ovlivnění diabetického defektu u potkana hyperbarickou oxygenoterapií. Projekt řeší vliv hyperbarického kyslíku na hojení rány u diabetu. Dostupné studie referují výsledky pouze u streptozocinem navozeným diabetu. Pracoviště zvířetníku má k dispozici chov potkanů kmene ZDF fa/fa, u kterých lze navodit diabetes speciální dietou. Takový model je klinicky relevantnější obrazu diabetické nohy u cukrovky 2. typu. Je vypracován podrobný plán pokusu, stanoveny laboratorní imunohistochemické, histologické a morfologické metody pro hodnocení hojení defektů. Humánní studie neposkytují možnost opakovaného odběru tkáně v průběhu hojení defektu.

V roce 2017 byly realizovány první expozice s zrekonstruovanou komorou. V pilotním experimentu podstoupili zdraví potkani zvyklý léčebný režim. Následně sledováni a klinicky vyšetřeni u nich neprokázalo žádné odchylky od normálu a tak byla potvrzena použitelnost stávající adaptace zařízení.

Patenty

- Patent č. 027362, 2017: Teploobmenník s laminarizátorem. Původci: Bolek L., Dejmek J., Růžička J., Beneš J., Petránková Z.
- Evropský patent č. EP 2678628 B1, 2017: Heat exchanger with laminariser. Původci: Bolek L., Dejmek J., Růžička J., Beneš J., Petránková Z.
- Patent č. 306759, 2017: Diagnostický systém pro zjišťování a sledování bioimpedance hrudníku a stanovení emergentních stavů hrudníku. Původci: Růžička J., Vondra V., Beneš J., Bolek L., Petránková Z., Hrdlička P., Bosman R., Psutka J., Matějovič M.

Granty

- Projekt č. TG01010108 / TG20160302 – Cirkulační temperační přístroj se zvýšenou účinností; TA ČR; Ing. Jiří Dejmek (2016–2017).



2.10. Laboratoř všeobecné biochemie a hematologie



Pracovníci

prof. MUDr. Jaroslav Racek, DrSc. – **vedoucí laboratoře**
Mgr. Blanka Florová
Pavel Prokop, DiS.
Ing. Tereza Rípková
Ing. Ladislav Trefil
PharmDr. Michal Vostrý

Dlouhodobé cíle výzkumu

Laboratoř všeobecné biochemie a hematologie stále pracuje v částečném režimu, jelikož požadavky často přesahují rámec našich možností, co se týče vybavenosti a ekonomiky provozu. Rádi bychom pokračovali v započaté práci na UHPLC-MS, např. zavedení hepcidinu, popřípadě dalších analytů.

Popis výzkumu řešeného v roce 2017

V roce 2017 jsme pracovali pro několik výzkumných týmů. Jedním z nich je tým profesora Matějoviče spolu s docentem Štenglem – model septických prasat, pro které zajišťujeme rutinní biochemické a hematologické vyšetření, jmenovitě: KO, APTT, INR, jaterní testy, AMS, urea, kreatinin, CRP, ionty, glykémie, hsTNT, pro-BNP/BNP, 8-epi PGF2, TNF, IL-6, IL-8 a IL-10, a také servis POCT analyzátoru pro acidobazickou rovnováhu umístěného přímo na operačním sále, konkrétně capsaicinová studie, AZV a GAČR.

Dále zajišťujeme biochemická vyšetření pro MUDr. Adama Skalického, konkrétně se jedná o ALT, AST, GGT, ALP, bilirubin celkový, urea, kreatinin, albumin a ionty. Jednalo se o studii placenou z GAUKu.

Nově jsme začali spolupracovat s Ústavem biofyziky na jejich modelu ochlazování krve v mimotělním oběhu. Jmenovitě: KO+diff, APTT, PT, TT, fibrinogen, osmotická reztistence, ALT, AST, GGT, ALP, AMS, LD, bilirubin, urea, albumin a agregace impedanční metodou.

V roce 2017 započala spolupráce s proteomickou laboratoří. Na UHPLC-MS analyzátoru se měřily bisfenoly pro Ing. Nevorala a lidokain pro zahraniční smluvní výzkum z Austrálie.

V rámci našeho výzkumu jsme začali zavádět ve spolupráci s dr. Moravcem metodu na měření hepcidinu, což přetrvává dodnes. Předpokládá se využití v klinických studiích, předběžná domluva je s dětskou klinikou a s oddělením nefrologie 1. IK.

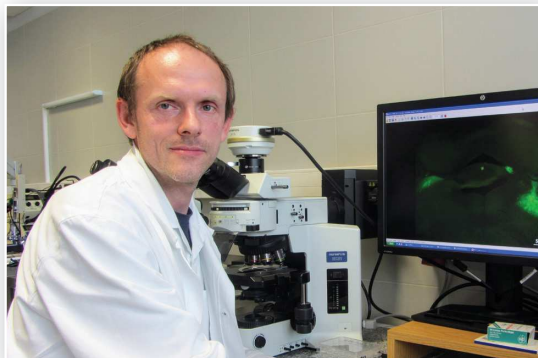
Články v časopisech

1. Broz, P., Rajdl, D., Racek, J., Zenkova, J., Petrikova, V.: Cerebrospinal fluid spectrophotometry. Do we need to hurry? *Klin. Biochem. Metab.*, 25, 2017, č. 4, s. 186 – 188
2. Richtrová P., Mareš J., Kielberger L., Trefil L., Eiselt J., Reischig T.: Citrate-Buffered Dialysis Solution (Citrate) Allows Avoidance of Anticoagulation During Intermittent Hemodiafiltration-At the Cost of Decreased Performance and Systemic Biocompatibility. *Artificial Organs*, 8, 2017:759-766.
3. Fiala O., Hošek P., Pešek M., Fínek J., Racek J., Büchler T., Poprach A., Hejduk K., Chloupková R., Šorejs O., Ecksteinová M., Vítovec M., Čížková K., Kučera R., Topolčan O.: Prognostic role of serum C-reactive protein in patients with advanced-stage NSCLC treated with pemetrexed. *Neoplasma*, 64, 2017:605-610.
4. Racek, J., Petříková, V., Rajdl, D.: Rabdomyolýza vyvolaná nadměrnou svalovou zátěží – častá příčina chybné diagnózy. *Klin. Biochem. Metab.*, 25, 2017, č. 2, s. 72 – 76
5. Broz, P., Rajdl, D., Racek, J., Zeman, V., Novak, J., Trefil, L.: Relationship between cold water swimming and increased cardiac markers? A pilot study. *Klin. Biochem. Metab.*, 25, 2017, č. 1, s. 27 – 31
6. Racek, J., Petříková, V., Rajdl, D., Novák, I.: Otrava etylglykolem a falešně vysoká hodnota laktátu. *Klin. Biochem. Metab.*, 25, 2017, č. 1, s. 32 – 35

3. Laboratoře výzkumného programu 2



3.1. Laboratoř neurodegenerativních poruch



Pracovníci

doc. MUDr. Jan Cendelín, Ph.D. – vedoucí laboratoře
Mgr. Jiřina Babická
RNDr. Filip Tichánek
Mgr. Jan Tůma, Ph.D.
doc. MUDr. František Vožeh, CSc.

Dlouhodobé cíle výzkumu

Laboratoř se bude i nadále věnovat především výzkumu neurodegenerativních onemocnění mozečku na myších modelech a naváže tak na předchozí výzkum. Základem činnosti laboratoře bude pokračování studií zahájených v předchozím období a jejich další rozvíjení.

Výzkum bude zaměřen dvěma směry. Prvním jsou funkční projevy poškození mozečku zejména ve vztahu ke kognitivním a afektivním procesům a změně reaktivitě na stres. Nezbytnou součástí však bude i důkladné testování motorických funkcí, které jsou degenerací mozečku narušené a jejichž deficit může ovlivnit jak kognitivní schopnosti testovaného jedince, tak jeho afektivitu, případně nespecificky ovlivnit výsledky kognitivních a behaviorálních testů. V oblasti výzkumu role mozečku v kognitivních a emočních procesech hodláme rozvíjet spolupráci s Laboratoire de Psychologie et Neurosciences de la Cognition et de l'Affective, Université de Rouen ve Francii.

Druhou oblastí je experimentální neurotransplantační a regenerační terapie cerebelárních degenerací včetně jejich funkčních účinků. Plánujeme, že součástí této oblasti bude rovněž hodnocení vlastností tkáně postižené neurodegenerativním procesem (biochemická a imunohistochemická vyšetření), které mohou ovlivnit přežívání a vývoj transplantátu, a v menší míře případně i doplňkové in vitro studie vlastností kmenových buněk a možností jejich ovlivnění před samotnou transplantací.

Použity budou myší modely cerebelárních degenerací, s nimiž jsme pracovali již v minulosti – mutantní myši Lurcher a Purkinje cell degeneration (pcd). Kromě toho hodláme testovat vlastnosti transgenního myšího modelu lidské spinocerebelární ataxie typu 1 (SCA1) a jeho využitelnost k dalšímu výzkumu. Ke stávajícím funkčním vyšetřením z oblasti behaviorálních testů plánujeme doplnit spektrum našich

experimentálních metod postupně o různá elektrofyziologická vyšetření.

Popis výzkumu řešeného v roce 2017

V roce 2017 pokračoval výzkum změn chování myší s degenerací mozečku zaměřený na stresovou reaktivitu. Zahájili jsme detailnější zkoumání sociálního chování u těchto myší. Testovali jsme vliv anxiolytika baclofenu na chování myší v několika behaviorálních a motorických testech. Zahájili jsme rovněž vyšetřování behaviorálního fenotypu myšího modelu SCA1 (GAUK dr. Tichánka). Zahájili jsme také studii vývoje transplantátu u myší Lurcher, Purkinje cell degeneration a zdravých myší v krátkém období po transplantaci.

Kromě toho pokračoval výzkum sledující vliv nucené fyzické aktivity na motoriku a chování myší s degenerací mozečku (GAUK Mgr. Šalomové).

Dokončili jsme vyhodnocení dříve získaných vzorků a dat z experimentů zkoumajících vývoj transplantátu v delším období a připravili rukopisy článků. Spolu s týmem francouzských kolegů v čele s dr. P. Hilberem jsme dokončili rukopis přehledového článku, který je připraven k odeslání do redakce.

Články v časopisech

Tůma J., Kolinko Y., Jelínková D., Hilber P., Cendelín J.: Impaired spatial performance in cerebellar-deficient Lurcher mice is not associated with their abnormal stress response. *Neurobiology of Learning and Memory*, 140, 2017:62-70.



Laboratoř experimentální neurofyziologie



Pracovníci

MUDr. Karel Ježek, Ph.D. – vedoucí laboratoře
MUDr. Karel Blahna

Helena Geciová
Mgr. Štěpán Kápl
Michael Mareš
MUDr. André Oliveira
Ing. Zuzana Petránková, Ph.D.
M.C.P. Stephanie Lissette Proskauer-Peña
Mgr. Lenka Sýkorová
Bc. Pavel Šnejdar
MUDr. František Zitřický

Dlouhodobé cíle výzkumu

Paměť je komplexní, primárně biologický fenomén s výrazným přesahem do sociokulturních i technických vědních disciplín. Jaká je jeho fyziologická podstata a jaká je příčina paměťových poruch při stařecké či Alzheimerově demenci? Koncept laboratoře je orientován na identifikaci mechanismů paměti na úrovni neuronových sítí mozku. Pomocí mikroelektrod zavedených do oblastí klíčových pro paměťové funkce je registrována aktivita populací jednotlivých neuronů u volně se pohybujících laboratorních potkanů při kognitivních testech. Z této aktivity je následně dekodována nesená informace a ta je analyzována a dáována do souvislosti s mozkovými EEG rytmy a chováním. Těžiště výzkumu je cíleno na dosud neznámé mechanismy aktivace paměťové stopy a její propagaci napříč zřetězenými neuronovými sítěmi. Zajímá nás nejen, jak jsou tyto procesy organizovány ve zdravém mozku, ale i patofyziologie paměťových poruch, především rozvoje Alzheimerovy choroby, studované na jejím transgenním modelu.

Popis výzkumu řešeného v roce 2017

Rok 2017 byl věnován především plnění grantu GAČR, který vstoupil do poslední fáze. Podařilo se nám zaměstnat velmi kvalitního postdoka, dr. Karla Blahnu, jehož působení a expertíza jsou pro grantový projekt klíčové. Byla dokončena analýza fenoménu "overexpres reaktivované paměťové stopy", a probíhal sběr dat pro komunikaci mezi hipokampovými podoblastmi a mezi hipokampem a prefrontální kůrou. Na úrovni mozkových oscilací jsme našli významné změny ve frekvenčním spektru theta a rychlá gamma. Obě tato pásma byla zvýšená a umožňují sledovat zákonitosti toku informace během turbulentního procesu vybavování paměti. Především změny v rychlé gamma oscilaci jsou nové pozorování, vzhledem k jejímu dosud přiřazovanému významu především pro zápis nových paměťových stop a nikoli jejich vybavování.

Na populační úrovni jsme vyvinuli dva nové dekodéry, umožňující identifikovat přítomný paměťový stav sítě ve vysokém časovém rozlišení. První z nich je algoritmus čistě vázaný na nezávislou aktivitu registrovaných buněk a byl vyvinut pro dekodování informace v CA3 hipokampu vzhledem k její vysoké selektivnosti a úspornosti. Druhý z nich je grafická metoda statistické fyziky "grafický Ising", který k informaci o aktivitě buněk přidává jejich vzájemnou korelační strukturu. Tento dekodér byl vyvinut specificky pro CA1 hipokampu. Oba dekodéry nám umožnili blíže popsat rychlé změny v expresi paměťových stavů, které pozorujeme při jejich reaktivacích. Oproti předchozím pozorováním jsme prokázali mnohem vyšší výskyt momentů, kdy v neuronové síti dochází k překryvu mezi oběma paměťovými stavy. Dekodováním běžící aktivity během a po reaktivaci engramu jsme objevili nečekaně dlouhou nestabilitu sítě, způsobenou předchozí změnou paměťových stavů. Tato nestabilita, projevující se zvýšenou měrou výskytu "překmitů mezi pozorovanými stavy" (flickers), byla zvýšená po dobu několika desítek minut po teleportačním protokolu.

Mechanismus, který by tento jev ozřejmil je doposud zcela neznámý. Jako takový může tento nově objevený fenomén poskytnout cenný model pro studium neuropatologických projekcí do lidské medicíny, především pak chorob jako schizofrenie či obsesivně kompulzivní porucha, které jsou spojovány s nestabilitou mentálních stavů.

Začali jsme též plnit projekt týkající se translace hipokampové fyziologie do lidských neuropatologií (GAUK, mgr. Kápl). Alzheimerovský projekt pokračoval rozsáhlou charakterizací kognitivního postižení na používaném transgenním modelu. Výsledky ukazují na vyšší dopad rozvoje choroby u samic oproti samcům. Dle plánu pokračuje sběr elektrofyziologických dat.

Po získání akreditace k práci s virovými vektory jsme začali zavádět metodu kalciového buněčného zobrazování. Prováděli jsme titraci optimálních koncentrací viru pro nitromozkové infuze a zaměřovali optimální koordináty pro hipokampovou injekci a následnou implantaci mozkového endoskopu.

Články v časopisech

1. Kápl Š., Ježek K.: Asociace paměťových stop v normě i patologii u potkana. Plzeňský lékařský sborník, 2017, 2017:47-58.
2. Mark, S, Romani, S, Jezek, K, Tsodyks, M. Theta-paced flickering between place-cell maps in the hippocampus: A model based on short-term synaptic plasticity. Hippocampus: 27-9, 959-970. 2017
3. Posani, L, Cocco, S, Jezek, K, Monasson, R. Functional connectivity models for decoding of spatial representations from hippocampal CA1 recordings. Journal of Computational Neuroscience: 43-1, 17-33. 2017
4. Proskauer Pena SL., Mallouppas K., Flosman P., Ježek K.: Functional split between social and spatial memory on a TGF 344-19 rat model of Alzheimer's disease. Plzeňský lékařský sborník, 2017, 2017:31-39.
5. Zitřický F., Ježek K.: Neuronal oscillations and memory retrieval. Plzeňský lékařský sborník, 2017, 2017:19-29.
6. Ježek Karel: Mikrostruktura paměti v mozku. Vesmír, 96,5,272-273. 2017

Granty

- Projekt č. 15-20008S – Aktivace paměti v neuronových sítích mozku; GA ČR; MUDr. Karel Ježek, Ph.D. (2015–2017).
- Projekt č. 1114216 – Mechanismy poruch prostorové paměti u Alzheimerovy choroby; MŠMT/UK (GA UK); M.C.P. Stephanie Lissette Proskauer-Peña (2016–2018).
- Projekt č. 12527; MŠMT/UK (GA UK); Mgr. Štěpán Kápl.
- Projekt č. 260394 – SVV.



3.2. Laboratoř nádorové biologie



Pracovníci

Mgr. Pavel Pitule, Ph.D. – vedoucí laboratoře
Dr. James Hicks
Ing. Petr Hošek, Ph.D.
Mgr. Kateřina Houfková
Eva Kralovcová
MUDr. Michael Michal
Mgr. Pavel Ostašov, Ph.D.
doc. RNDr. Martin Pešta, Ph.D.
Ing. et Ing. Jiří Polívka
Dipl.-Biol. Jana-Aletta Thiele
MUDr. Pavel Vodička, CSc.
MUDr. Ludmila Vodičková, CSc.

Dlouhodobé cíle výzkumu

Dlouhodobým cílem Laboratoře nádorové biologie je studium molekulárních znaků nádorových onemocnění, které by byly využitelné pro prognózu průběhu onemocnění či pro predikci účinnosti onkologické léčby. Studovanými typy malignit jsou především kolorektální karcinom včetně jeho metastatické formy, nemalobuněčný plicní karcinom, nádory hlavy a krku a nádory mozku (glioblastomy, oligodendrogliomy).

Velká část výzkumu je věnována studiu cirkulujících nádorových znaků, které je možné detekovat v tělních tekutinách, především v periferní krvi. Soustředíme se na oba typy znaků studované metodami fluidní biopsie, tedy na volné nukleové kyseliny (mikroRNA, DNA) a cirkulující nádorové buňky (CTC). Pro izolaci CTC kromě již běžících metod zavádíme unikátní postup zvaný HD-CTC, který umožní detekovat různé buněčné populace v krvi a buňky zájmu dále charakterizovat pomocí sekvenace individuálních buněk.

Pro fungování laboratoře je klíčová spolupráce s dalšími skupinami v rámci Biomedicínského centra, především jsou naše projekty spojeny s Laboratoří nádorové léčby a regenerace tkání a Laboratoří farmakogenomiky, se kterými sdílíme vzorky, metody a částečně i experimentální zaměření.

Popis výzkumu řešeného v roce 2017

V roce 2017 jsme se v rámci řešení projektů dosáhli následujících výsledků: V rámci projektu detekce cirkulujících nádorových buněk jsme dokončili práci na kohortě paci-

entů se stádiem UICC IV a analyzovali získaná obrazová a část genomických dat. Ze získaného materiálu je aktuálně připravován publikační výstup. Pro projekt analyzující volnou cirkulující DNA pokračoval sběr vzorků plných krví u melanomu a kolorektálního karcinomu a mozkomíšního moku u gliomů. Část vzorků byla vyhodnocena pro přítomnost specifických mutací a v případě gliomů je v přípravě publikační výstup. Expresní studie věnovaná genu Serpin B9 byla dokončena stanovením expresní hladiny u 100 pacientů s cílem zhodnotit rozdíly mezi pacienty s různým stádiem metastatického postižení uzlin. Získaná data jsou aktuálně v rukou statistika. Expresní studie věnovaná MBNL genům pokračovala změřením dalších 36 pacientů (celkem 71 pacientů) a bude počátkem roku 2018 dokončena. Stanovili jsme microRNA profily exosomů z média kondicionovaného různými typy mesenchymálních kmenových buněk a detekovali rozdíly v závislosti na tkáni původu těchto buněk (porovnání mesenchymálních kmenových buněk z dentální pulpy, pupečnickové krve, tukové tkáně a kostní dřevě). Publikace je připravena k odeslání. Pro microRNA profilaci primárního světllobuněčného karcinomu a jeho metastáz máme připraveny veškeré vzorky, stejný stav je u projektu metylační profilace různě poškozené stěny aorty.

Dále probíhají *in vitro* studie, prozatím bez publikovatelného výsledku. Probíhá optimalizace izolace exosomů z krevní plasmy s cílem popsat jejich náklad z pohledu mRNA. Nadále rozvíjíme spolupráci s dalšími laboratořemi poskytováním pomoci s molekulárně biologickými metodami.

Úspěchy laboratoře

- Pavla Kolíková (24. 11. 2017 Praha) – Oceněný poster na Národním kongresu kolorektálního karcinomu.

Články v časopisech

1. Fiala O., Hošek P., Pešek M., Finek J., Racek J., Stehlík P., Šorejs O., Minárik M., Benešová L., Celer A., Němcová I., Kučera R., Topolčan O.: Serum Concentration of Erlotinib and its Correlation with Outcome and Toxicity in Patients with Advanced-stage NSCLC. *Anticancer Research*, 37, 2017:6469-6476.
2. Kulda V., Hrdá K., Houdek Z., Kolaja Dobrá J., Vrzáková R., Svatoň M., Šafránek J., Doležal J., Babuška V., Pešek M., Topolčan O., Pešta M.: Predictive Significance of Thymidylate Synthase Expression in Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Research*, 37, 2017:6953-6958.
3. Agaimy A., Michal M., Chiose S., Petersson F., Hadravský L., Kristiansen G., Horch RE., Schmolders J., Hartmann A., Haller F., Michal M.: Phosphaturic Mesenchymal Tumors: Clinicopathologic, Immunohistochemical and Molecular Analysis of 22 Cases Expanding their Morphologic and Immunophenotypic Spectrum. *American Journal of Surgical Pathology*, 41, 2017:1371-1380.
4. Barontini J., Antinucci M., Tofanelli S., Cammalleri M., Dal Monte M., Gemignani F., Vodička P., Marangoni R., Vodičková L., Kupcinskas J., Vymetálková V., Forsti A., Canzian F., Stein A., Moreno V., Mastrodonato N., Tavano F., Panza A., Barale R., Landi S., Campa D.: Association between polymorphisms of TAS2R16 and susceptibility to colorectal cancer. *BMC Gastroenterology*, 17, 2017:nestránkováno.
5. Carrai M., Campa D., Vodička P., Flamini R., Martelli I., Slyskova J., Jirásková K., Rejhova A., Vodenková S., Canzian F., Bertelli A., Dalla Vedova A., Bavaresco

- L., Vodičková L., Barale R.: Association between taste receptor (TAS) genes and the perception of wine characteristics. *Scientific Reports*, 7, 2017:nestránkováno.
6. Schormair B., Zhao C., Bell S., Tilch E., Salminen A., Puetz B., Dauvilliers Y., Stefani A., Hoegl B., Poewe W., Kemlink D., Šonka K., Bachmann C., Paulus W., Trenkwalder C., Oertel W., Hornyak M., Teder-Laving M., Metspalu A., Hadjigeorgiou G., Polo O., Fietze I., Ross O., Wszolek Z., Butterworth A., Soranzo N., Ouweland W., Roberts D., Danesh J., Allen R., Earley C.J., Ondo W., Xiong L., Montplaisir J., Gan-Or Z., Perola M., Vodička P., Dina C., Franke A., Tittmann L., Stewart A.F., Shah S., Gieger C., Peters A., Rouleau G.A., Berger K., Oexle K., Di Angelantonio E., Hinds D.A., Mueller-Mysok B., Winkelmann J.: Identification of novel risk loci for restless legs syndrome in genome-wide association studies in individuals of European ancestry: a meta-analysis. *The Lancet: Neurology*, 16, 2017:898-907.
 7. Thomsen H., Campo C., Weinhold N., da Silva Filho M., Pour L., Gregora E., Vodička P., Vodičková L., Hofmann P., Noethen M., Joeckel K., Langer C., Hajek R., Goldschmidt H., Hemminki K., Foersti A.: Genomewide association study on monoclonal gammopathy of unknown significance (MGUS). *European Journal of Haematology*, 99, 2017:70-79.
 8. Michalová K., Michal M., Kazakov D., Šedivcová M., Hes O., Hadravský L., Agaimy A., Tretiakova M., Bacchi C., Hartmann A., Kuroda N., Bulimbasic S., Coric M., Antic T., Michal M.: Primary signet ring stromal tumor of the testis: a study of 13 cases indicating their phenotypic and genotypic analogy to pancreatic solid pseudopapillary neoplasm. *Human Pathology*, 67, 2017:85-93.
 9. Müllerová D., Pešta M., Dvořáková J., Čedíková M., Kulda V., Dvořák P., Bouchalová V., Králíčková M., Babuška V., Kuncová J., Langmajerová J., Müller L.: Polychlorinated biphenyl 153 in lipid medium modulates differentiation of human adipocytes. *Physiological Research*, 66, 2017:653-662.
 10. Srbecká K., Michalová K., Čurčíková R., Michal M., Dubová M., Švajdler M., Michal M., Daum O.: Spectrum of lesions derived from branchial arches occurring in the thyroid: from solid cell nests to tumors. *Virchows Archiv*, 471, 2017:393-400.
 11. Fiala O., Pitule P., Hošek P., Liška V., Šorejs O., Brůha J., Vyčítal O., Büchler T., Poprach A., Topolčan O., Fínek J.: The association of miR-126-3p, miR-126-5p and miR-664-3p expression profiles with outcomes of patients with metastatic colorectal cancer treated with bevacizumab. *Tumor Biology*, 39, 2017:1-9.
 12. Fiala O., Hošek P., Pešek M., Fínek J., Racek J., Büchler T., Poprach A., Hejduk K., Chloupková R., Šorejs O., Ecksteinová M., Vítovec M., Čížková K., Kučera R., Topolčan O.: Prognostic role of serum C-reactive protein in patients with advanced-stage NSCLC treated with pemetrexed. *Neoplasma*, 64, 2017:605-610.
 13. Michalová K., Michal M., Hes O., Kazakov D., Michal M.: Solid pseudopapillary tumor: a new tumor entity in the testis? Reply. *Human Pathology*, 62, 2017:243-245.
 14. Michal M., Michal M.: The unifying concept of histiocytosis with raisinoid nuclei: A new evidence that intravascular/intralymphatic histiocytosis and MICE belong in the same spectrum of lesions. *Pathology: Research and Practice*, 213, 2017:292-292.
 15. Agaimy A., Bieg M., Michal M., Gedert H., Märkl B., Seitz J., Moskalev E., Schlesner M., Metzler M., Hartmann A., Wiemann S., Michal M., Mentzel T., Haller F.: Recurrent Somatic PDGFRB Mutations in Sporadic Infantile/Solitary Adult Myofibromas But Not in Angioleiomyomas and Myopericytomas. *American Journal of Surgical Pathology*, 41, 2017:195-203.
 16. Kalfeř D., Ludvíková M., Topolčan O., Čelakovský P., Kučera R., Windrichová J., Ludvík J., Skalová K., Kulda V., Pešta M., Plzák J.: Serum Levels of IGF-1 and IGFBP-3 in Relation to Clinical and Pathobiological Aspects of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *Anticancer Research*, 37, 2017:3281-3286.
 17. Liška V., Třeška V., Skalický T., Fichtl J., Brůha J., Vyčítal O., Topolčan O., Pálek R., Rosendorf J., Polívka J., Holubec L.: Evaluation of Tumor Markers and Their Impact on Prognosis in Gallbladder, Bile Duct and Cholangiocellular Carcinomas – A Pilot Study. *Anticancer Research*, 37, 2017:2003-2009.
 18. Dvořák P., Hlaváč V., Mohelníková-Duchoňová B., Liška V., Pešta M., Souček P.: Downregulation of ABC Transporters in Non-neoplastic Tissues Confers Better Prognosis for Pancreatic and Colorectal Cancer Patients. *Journal of Cancer*, 8, 2017:1959-1971.
 19. Parmar H.S., Houdek Z., Pešta M., Černá V., Dvořák P., Hatina J.: Protective effect of aspirin against oligomeric Aβ42 induced mitochondrial alterations and neurotoxicity in differentiated EC P19 neuronal cells. *Current Alzheimer Research*, 14, 2017:810-819.
 20. Zubor P., Gondova J., Polívka J., Kasajova P., Konieczka K., Danko J., Golubnitschaja O.: Breast cancer and Flammer syndrome: any symptoms in common for prediction, prevention and personalised medical approach?. *EPMA Journal*, 8, 2017:129-140.
 21. Smokovski I., Risteski M., Polívka J., Zubor P., Konieczka K., Costigliola V., Golubnitschaja O.: Postmenopausal breast cancer: European challenge and innovative concepts. *EPMA Journal*, 8, 2017:159-169.
 22. Bubnov R., Polívka J., Zubor P., Konieczka K., Golubnitschaja O.: „Pre-metastatic niches“ in breast cancer: are they created by or prior to the tumour onset? „Flammer Syndrome“ relevance to address the question. *EPMA Journal*, 8, 2017:141-157.
 23. Polívka J., Králíčková M., Polívka J., Kaiser W., Kuhn W., Golubnitschaja O.: Mystery of the brain metastatic disease in breast cancer patients: improved patient stratification, disease prediction and targeted prevention on the horizon?. *EPMA Journal*, 8, 2017:119-127.
 24. Holubec L., Polívka J., Lisnerova L., Kubíková T., Safanda J.: The Effectiveness of Febrile Neutropenia Prophylaxis with Lippegfilgrastim in Routine Clinical Practice. *In Vivo*, 31, 2017:303-306.
 25. Agaimy A., Michal M., Giedl J., Hadravský L., Michal M.: Superficial acral fibromyxoma: clinicopathological, immunohistochemical, and molecular study of 11 cases highlighting frequent Rb1 loss/deletions. *Human Pathology*, 60, 2017:192-198.
 26. Polívka J., Řepík T., Holubec L., Polívka J.: Klasifikace nádorů centrálního nervového systému – WHO 2016 Update. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 80, 2017:353-356.
 27. Mayer Jr. O., Mlíková Seidlerová J., Wohlfahrt P., Filipovský J., Cífková R., Černá V., Kučerová A., Pešta

- M., Fuchsová R., Topolčan O., Jardon K., Drummen N., Vermeer J.: Synergistic effect of low K and D vitamin status on arterial stiffness in a general population. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 46, 2017:83-89.
28. Procházková K., Staehler M., Trávníček I., Pitra T., Eret V., Úrge T., Eberlová L., Roušarová M., Hošek P., Chudáček Z., Ferda J., Hes O., Hora M.: Morphological Characterization of Papillary Renal Cell Carcinoma Type 1, the Efficiency of Its Surgical Treatment. *Urologia Internationalis*, 98, 2017:148-155.
 29. Michalová K., Kazakov D., Michal M., Hadravský L., Kacerovská D., Rychlý B., Miesbauerová M., Michal M.: Differentiated squamous intraepithelial lesion (dSIL)-like changes in the epidermis overlying anogenital melanocytic nevi: a diagnostic pitfall. *Annals of Diagnostic Pathology*, 26, 2017:43-46.
 30. Michal M., Kazakov D., Hadravský L., Michalová K., Rychlý B., Michal M.: Multivacuolated mucin-filled cells: a unique cell characteristic of plexiform neurofibroma. A report of 11 cases. *Human Pathology*, 60, 2017:167-173.
 31. Thiele J., Bethel K., Králíčková M., Kuhn P.: Circulating Tumor Cells: Fluid Surrogates of Solid Tumors. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 12, 2017:419-447.
 32. Polívka J., Polívka J., Holubec L., Kubíková T., Přibáň V., Hes O., Pivovaráčková K., Třešková I.: Advances in Experimental Targeted Therapy and Immunotherapy for Patients with Glioblastoma Multiforme. *Anticancer Research*, 37, 2017:21-33.



3.3. Laboratoř farmakogenomiky



Pracovníci

doc. RNDr. Pavel Souček, CSc. – **vedoucí laboratoře**
 Mgr. Veronika Brynychová
 RNDr. Pavel Dvořák, Ph.D.
 Ing. Marie Ehrlichová
 Mgr. Kateřina Elsnerová
 Mgr. Viktor Hlaváč
 Ing. Simona Šůsová
 RNDr. Mgr. Radka Václavíková, Ph.D.

Dlouhodobé cíle výzkumu

Nášim dlouhodobým cílem je zkoumat vztahy mezi klinickými charakteristikami pacientů s nádorovými onemocněními a molekulárními faktory, např.: genetickou variabilitou, fenotypem (exprese transkriptu i proteinu), epigenetickými regulačními mechanismy a hladinami metabolitů v cirkulaci. Pracujeme v několikafázovém formátu, kdy v první (testovací) fázi proskenujeme maximální možný počet cílů na homogenní skupině pacientů a vybereme kandidáty pro druhou (validační) fázi na nezávislém souboru pacientů. Ve třetí fázi hledáme, zejména pomocí in silico a in vitro modelů, mechanismus vztahů mezi validovanými molekulárními faktory a průběhem onemocnění, s hlavním ohledem na působení terapie. Získání poznatků o mechanismu působení faktorů (kauzální vs. asociace) je zásadní pro rozhodnutí, zda marker má smysl ověřovat v klinické studii. Náš hlavní úkol vidíme ve snaze pomoci klinikům v rozhodování, zda léčit pacienta radikálně či konzervativně, a pokud radikálně tak jakým režimem. Obě otázky mají pro pacienty i zdravotní systém zásadní socio-ekonomický význam. Pokud se nám povede získat a zavést nástroje k usnadnění řešení těchto otázek lze doufat ze zlepšení délky i kvality života pacientů a v úspory jak ve zdravotnictví (maximálně působící a minimálně poškozující léčba bude vždy levnější) tak i v makroekonomice (snížení úmrtnosti a zkrácení pracovní neschopnosti části produktivní populace).

Popis výzkumu řešeného v roce 2017

V roce 2017 jsme dokončili a publikovali následující studii zaměřenou na expresní profil genetických markerů progresu karcinomu vaječníků (v rámci PGS Mgr. Kateřiny Elyšnerové ve spolupráci se skupinou doc. Jiřího Boudy z Gynekologicko-porodnické kliniky FNP a LFP). Dále pak bioinformatickou a funkční analýzu lékových transportérů v nádorové i zdravé tkáni u karcinomu prsu, pankreatu a kolorekta (v rámci PGS při LFP RNDr. Pavla Dvořáka). Rovněž jsme spolupracovali s mezinárodním konsorciem pro výzkum onemocnění slinivky břišní PANDoRA, zejména v oblasti analýzy genetických faktorů rizika vzniku nádorového onemocnění slinivky (publikovány dvě práce v časopisech Q1). V roce 2017 jsme rozpracovali problematiku významu oxysterolů a genů jejich signalizace, transportu a metabolismu v nádorové biologii a pokračovali v komplexním vyhodnocení analýzy NGS farmakogenomického profilu zárodečné DNA vybraných lékových transportérů a metabolických genů u nádorových pacientů (PGS Mgr. Viktora Hlaváče ve spolupráci se skupinou Dr. Pavla Pítuleho) a mikročipovou analýzou celkového microRNA profilu (miRNOME) v cílových tkáních a cirkulaci pacientů se solidními nádory (PGS Mgr. Veroniky Brynychové ve spolupráci se skupinou Dr. Pavla Pítuleho).

Úspěchy laboratoře

- Mgr. Veronika Brynychová (3.–7. 4. 2017 Freising-Weihenstephan, Německo) – qPCR dPCR & NGS 2017 Symposium, Cena za nejlepší poster na specializované mezinárodní konferenci; poster: Overexpression of MiR-590, MiR-19a, and MiR-19b in Human Breast Carcinoma Is Associated with Poor Differentiation of Tumors, Negative Expression of Hormonal Receptors, and Worse Survival in Patients Treated by Chemotherapy.
- RNDr. Pavel Dvořák (17. 5. 2017 Plzeň) – Cena za 1. místo v postgraduální sekci SVK: Expresní profily genů

pro ABC transportní proteiny a jejich význam u vybraných solidních nádorů.

- RNDr. Pavel Dvořák (1. 6. 2017 LFP UK) – udělen titul Ph.D.
- Mgr. Veronika Brynychová (22. 11. 2017 3LF UK) – udělen titul Ph.D.
- Mgr. Viktor Hlaváč (11. 12. 2017 3LF UK) – udělen titul Ph.D.

Články v časopisech

1. Müllerová D., Pešta M., Dvořáková J., Čedíková M., Kulda V., Dvořák P., Bouchalová V., Králíčková M., Babuška V., Kuncová J., Langmajerová J., Müller L.: Polychlorinated biphenyl 153 in lipid medium modulates differentiation of human adipocytes. *Physiological Research*, 66, 2017:653-662.
2. Souček P., Vrána D., Ueng Y., Wei S., Koževnikovová R., Guengerich F.: Selective changes in cholesterol metabolite levels in plasma of breast cancer patients after tumor removal. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 56, 2018:e78-e81.
3. Elsnerová K., Bartáková A., Tihlařík J., Bouda J., Rob L., Škapa P., Hruza M., Gut I., Mohelníková-Duchoňová B., Souček P., Václavíková R.: Gene Expression Profiling Reveals Novel Candidate Markers of Ovarian Carcinoma Intraperitoneal Metastasis. *Journal of Cancer*, 8, 2017:3598-3606.
4. Lemstrová R., Brynychová V., Hughes D., Hlaváč V., Dvořák P., Doherty J., Murray H., Crockard M., Oliverius M., Hlavsa J., Honsová E., Mazanec J., Kala Z., Loveček , Havlík R., Ehrman J., Strouhal O., Souček P., Melichar B., Mohelníková-Duchoňová B.: Dysregulation of KRAS signaling in pancreatic cancer is not associated with KRAS mutations and outcome. *Oncology Letters*, 14, 2017:5980-5988.
5. Svatoň M., Kulda V., Mukenšnabl P., Topolčan O., Pešek M., Dvořák P., Fiala O., Roušarová M., Hrdá K., Pešta M.: Vliv exprese vybraných protein kódujících genů a mikroRNA na riziko relapsu plicních adenokarcinomů stadia 1. *Studia Pneumologica et Phthiseologica*, 77, 2017:93-103.
6. Dvořák P., Hlaváč V., Mohelníková-Duchoňová B., Liška V., Pešta M., Souček P.: Downregulation of ABC Transporters in Non-neoplastic Tissues Confers Better Prognosis for Pancreatic and Colorectal Cancer Patients. *Journal of Cancer*, 8, 2017:1959-1971.
7. Cerovská , Elsnerová K., Václavíková R., Souček P.: The role of membrane transporters in ovarian cancer chemoresistance and prognosis. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, 13, 2017:741-753.
8. Dvořák P., Pešta M., Souček P.: ABC gene expression profiles have clinical importance and possibly form a new hallmark of cancer. *Tumor Biology*, 39, 2017:1-16.
9. Kloudová A., Brynychová V., Václavíková R., Vrána D., Gatěk J., Mrhalová M., Kodet R., Souček P.: Expression of oxysterol pathway genes in oestrogen-positive breast carcinomas. *Clinical Endocrinology*, 86, 2017:852-861.
10. Kloudová A., Guengerich FP., Souček P.: The role of oxysterols in human cancer. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 28, 2017:485-496.
11. Mohelníková-Duchoňová, Strouhal O., Hughes D., Holcátová I., Oliverius M., Kala Z., Campa D., Rizzato C.,

Canzian F., Pezzilli R., Talar-Wojnarowska R., Malecka-Panas E., Sperti C., Zambon CF, Pedrazzoli S., Fogar P., Milanetto AC., Capurso G., Delle Fave G., Valente R., Gazouli M., Malleo G., Lawlor RT., Strobel O., Hackert T., Giese N., Vodička P., Vodičková L., Landi S., Tavano F., Gioffreda D., Piepoli A., Paziienza V., Mambri A., Pedata M., Cantore M., Bambi F., Ermini S., Funel N., Lemstrová R., Souček P.: SLC22A3 polymorphisms do not modify pancreatic cancer risk, but may influence overall patient survival. *Scientific Reports*, 7, 2017:1-11.

Granty

- Projekt č. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_017/0002454 – Investiční podpora experimentálních oborů u nově akreditovaných doktorských studijních programů na LF UK v Plzni; MŠMT; prof. MUDr. Vladislav Třeška, DrSc. (2017–2020).
- Projekt č. CZ.02.2.69/0.0/0.0/16_018/0002455 – Další rozvoj experimentálních přístupů při řešení aktuálních medicínských problémů na LF UK v Plzni – akreditace nových oborů doktorského studia; MŠMT; prof. MUDr. Vladislav Třeška, DrSc. (2017–2021).



3.4. Laboratoř nádorové léčby a regenerace tkáně



Pracovníci

doc. MUDr. Václav Liška, Ph.D. – vedoucí laboratoře
MUDr. Kristýna Bajcurová
MUDr. Jan Brůha
Bc. Ondřej Brzoň
MUDr. Lada Eberlová, Ph.D.
MUDr. Ondřej Fiala, Ph.D.
doc. MUDr. Luboš Holubec, MBA, Ph.D.
Ing. Petr Hošek, Ph.D.
Ing. Miroslav Jiřík

RNDr. Marie Karlíková, Ph.D.
MUDr. Eva Korčáková
prof. MUDr. Boris Kreuzberg, CSc.
Mgr. Patrik Mik
MUDr. Hynek Mírka, Ph.D.
Mgr. Vladislava Mlejnková Dvořáková
MUDr. Richard Pálek
MUDr. Jáchym Rosendorf
MUDr. Martin Skála
Ing. Miroslava Svobodová, Ph.D.
prof. MUDr. Vladislav Třeška, DrSc.
MUDr. Ondřej Vyčítal, Ph.D.

Dlouhodobé cíle výzkumu

Naším dlouhodobým cílem je studium regenerace tkání parenchymatózních orgánů v souvislosti s jejich předpokládaným rozsáhlým resekcčním výkonem. Naším cílem je experimentálně ověřit možnosti, které je možné využít v léčbě pacientů s maligními onemocněními a to v první řadě u jater. Zkoumáme význam stimulační regenerace zbytkového parenchymu jater postiženého například onkologickou léčbou a to za pomoci experimentálních modelů na velkých zvířatech (experimentální model steatohepatitidy asociované s chemoterapií, toxické alkoholické poškození jater, biliární cirhóza, apod.). Dále rozvíjíme softwarové modelování a pokročilé zobrazování s cílem predikce regenerační kapacity jaterního parenchymu a diagnostiky ložiskových i difúzních procesů jater.

Součástí je pak i zobrazení mikrocirkulace portálními řečišti. V neposlední řadě využíváme našich poznatků k rozšíření možností klinické léčby maligních procesů jater jak chirurgických tak onkologických. Úzce spolupracujeme s Laboratořemi farmakogenomiky, nádorové biologie a kvantitativní histologie a snažíme se o klinické využití výsledků jejich výzkumu, který vychází z našich klinických potřeb. Současně studujeme možnosti rekonstrukce portálního řečiště po rozsáhlých výkonech převážně na pankreatu. Tento tým se každoročně podílí na přípravě Mezinárodní školy experimentální chirurgie pořádané každý rok naší fakultou.

Dlouhodobé zaměření pracoviště:

- I. regenerace jaterního parenchymu a jaterní chirurgie
- II. portální mikro – a makrocirkulace
- III. rekonstrukce portálního řečiště
- IV. chirurgická a onkologická léčba malignit
- V. imunita při progresi nádorového onemocnění

Popis výzkumu řešeného v roce 2017

V rámci řešení projektu poškození jaterního parenchymu monocrotalinem – vznik syndromu sinusoidální obstrukce (v humánní medicíně vyvoláváno Oxaliplatinou), byla zahájena další zvířata. Byl etablován postup získávání a kultivace mezenchymálních kmenových buněk (ve spolupráci s Laboratoří buněčné a regenerativní medicíny. V roce 2018 předpokládáme další pokračování v tomto projektu. Byla rovněž zahájena příprava endotelových progenitorových buněk odvozených z kostní dřeně pro potřeby regenerace jater (spolupráce se jmenovanou laboratoří).

Dále probíhalo pokračování studia mikrocirkulace a makrocirkulace jater a to v spolupráci s Laboratoří kvantitativní histologie a též se ZČU. Byl nadále rozvíjen a doplňován software LISA (Liver Surgery Analyser) pro potřeby klinického využití. Pokračovalo další prohlubování schopností softwaru Quantan pro hodnocení histologických preparátů.

Předpokládáme další rozvíjení softwaru LISA i Quantan v roce 2018. Byl připravován projekt ITI (vybavení experimentálního CT pracoviště a jeho provoz, další zpracování experimentálních dat atd.).

Experimentálně byl dokončen projekt experimentální hemipankreatoduodenektomie s resekcí portální žíly a rekonstrukcí pomocí kadaverovního štěpu vena cava inferior nebo vena portae. Nyní probíhá laboratorní zpracování. Předpokládáme publikaci v roce 2018. V roce 2017 byl naším týmem uspořádán v BC volitelný předmět pro studenty naší lékařské fakulty Kurz chirurgického šití – 94 účastníků a opět uspořádána v prostorách BC naším týmem Summer school of experimental surgery – 28 účastníků.

V roce 2017 bylo zahájeno řešení evropského projektu Medtrain3Dmodsim v mezinárodní výzvě Erasmus+ a projektů OPVVV: Další rozvoj experimentálních přístupů při řešení aktuálních medicínských problémů na LF UK v Plzni – akreditace nových oborů doktorského studia a Investiční podpora experimentálních oborů u nově akreditovaných doktorských studijních programů na LF UK v Plzni.

Úspěchy laboratoře

- Richard Pálek – 2. cena v pregraduální sekci SVOČ; 57. Studentská vědecká konference LFP UK 17. 5. 2017 – Rekonstrukce portální žíly různými typy alogenních štěpů v experimentálním modelu hemipankreatoduodenektomie.
- Mgr. Patrik Mik – 2. cena v pregraduální sekci SVOČ; 57. Studentská vědecká konference LFP UK 17. 5. 2017 – Mapování rozložení jaterního vaziva u prasete domácího.
- MUDr. Richard Pálek – 2. cena v klinické sekci. Celostátní konference studentských vědeckých prací, 14.–15. 11. 2017, Olomouc – Rekonstrukce portální žíly různými typy alogenních štěpů v experimentálním modelu hemipankreatoduodenektomie.
- MUDr. Ondřej Fiala, Ph.D. (1. 12. 2017 Praha) – Cena výboru ČPFs za 3. nejlepší časopisecké sdělení autorů do 35 let za rok 2016 – Epidermal Growth Factor Receptor Gene Amplification in Patients with Advanced Stage NSCLC.
- MUDr. Ondřej Fiala, Ph.D. (1. 12. 2017 Praha) – Cena výboru ČPFs za 2. nejlepší časopisecké sdělení autorů do 35 let za rok 2016 – The Prognostic Role of KRAS Mutation in Patients with Advanced NSCLC Treated with Second – od Third – line Chemotherapy.
- MUDr. Ondřej Fiala, Ph.D. (14. 3. 2017 Praha) – Cena výboru České onkologické společnosti ČLS Jana Evangelisty Purkyně za rok 2016 za publikaci v impaktovaném časopise – Outcomes for patients with metastatic renal cell carcinoma achieving a complete response on target therapy a registry-based analysis.

Články v časopisech

1. Fiala, Ondřej; Šorejs, Ondřej; Pešek, Miloš; Fínek, Jindřich: Imunoterapie v léčbě karcinomu plic. In: Klinická onkologie, 2017, roč. 30, č. Suppl 3. s. 3S22-3S31.
2. Bůchler, Tomáš; Bajčiová, Viera; Boublíková, Ludmila; Brychtová, Yvona; Černovská, Markéta; Doubek, Michael; Fiala, Ondřej; Folber, František; Hájek, Roman; Hrabovský, Štěpán; Jelínek, Tomáš; Krejčí, Marta; Lakomý, Radek; Matějů, Martin; Panovská, Anna; Petráková, Katarína; Poprach, Alexandr; Richter, Igor; Šmardová, Lenka; Študentová, Hana; Tomášek, Jiří;

- Zapletal, Radek; Žáčková, Daniela: Speciální onkologie. 1 vyd. Praha: Maxdorf, 2017. 277 s.
3. Lakomy, Radek; Poprach, Alexandr; Bortlíček, Zbynek; Melichar, Bohuslav; Chloupkova, Renata; Vyzula, Rostislav; Zemanová, Milada; Kopečková, Kateřina; Svoboda, Marek; Slaby, Ondrej; Kiss, Igor; Studentova, Hana; Juracek, Jaroslav; Fiala, Ondřej; Kopecký, Jindřich; Fínek, Jindřich; Dusek, Ladislav; Hejduk, Karel; Büchler, Tomáš: Utilization and efficacy of second-line targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma: data from a national registry. In: BMC Cancer, 2017, roč. 17, č. December. s. nestránkováno.
 4. Mírka, Hynek; Tupý, Radek; Ňaršanská, Andrea; Hes, Ondřej; Ferda, Jiří: Pre-surgical Multiparametric Assessment of Breast Lesions Using 3-Tesla Magnetic Resonance. In: Anticancer Research, 2017, roč. 37, č. 12. s. 6965-6970.
 5. Fiala O., Hošek P., Pešek M., Fínek J., Racek J., Stehlík P., Šorejs O., Minárik M., Benešová L., Celer A., Němcová I., Kučera R., Topolčan O.: Serum Concentration of Erlotinib and its Correlation with Outcome and Toxicity in Patients with Advanced-stage NSCLC. Anticancer Research, 37, 2017:6469-6476.
 6. Büchler T., Poprach A., Bortlíček Z., Lakomy R., Chloupkova R., Vyzula R., Zemanová M., Kopečková K., Svoboda M., Slaby O., Kiss I., Studentova H., Hornová J., Fiala O., Kopecký J., Fínek J., Dusek L., Melichar B.: Outcomes of Patients With Long-Term Treatment Response to Vascular Endothelial Growth Factor-Targeted Therapy for Metastatic Renal Cell Cancer. Clinical Genitourinary Cancer, 15, 2017:E1047-E1053.
 7. Krákorová, Gabriela; Mírka, Hynek; Pešek, Miloš: Zvládnutí průjmu jako nežádoucího účinku při léčbě afatinibem – kazuistika. In: Onkologická revue, 2017, roč. 2017, č. 6. s. 58-62.
 8. Jiřík M., Liška V.: Body Navigation via Robust Segmentation of Basic Structures. VpIIMAGE 2017 Proceedings of the VI ECCOMAS Thematic Conference on Computational Vision and Medical Image Processing Porto, Portugal, October 18-20, 2017, 1 vyd. Cham: Springer, 2017: 306-314.
 9. Wirleitner B., Okhowat J., Vištejnová L., Králíčková M., Karlíková M., Vanderzwalmen P., Ectors F., Hradecký L., Schuff M., Murtlinger M.: Relationship between follicular volume and oocyte competence, blastocyst development and live-birth rate: optimal follicle size for oocyte retrieval. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, bude doplneno, 2017:bude doplneno.
 10. Korčáková, Eva; Jeremiáš, Pavel; Říčař, Jan; Hořák, Pavel: SAPHO – vzácná diagnóza. In: Česká radiologie, 2017, roč. 71, č. 3. s. 201-206.
 11. Windrichová J., Fuchsová R., Kučera R., Topolčan O., Fiala O., Fínek J., Slípková D.: MIC1/GDF15 as a Bone Metastatic Disease Biomarker. Anticancer Research, 37, 2017:1501-1505.
 12. Korčáková E., Mírka H., Skalický T., Brůha J.: Využití kontrastní ultrasonografie ke sledování časného efektu radiofrekvenční ablace jaterních nádorů. Plzeňský lékařský sborník: Supplementum, 87, 2017:113-116.
 13. Korčáková, Eva; Suchý, David: Role magnetické rezonance v diagnostice axiálních spondylartritid. In: Plzeňský lékařský sborník, 2017, roč. 2017, č. 83. s. 99-105.
 14. Ferda, Jiří; Ferdová, Eva; Hes, Ondřej; Mraček, Jan; Kreuzberg, Boris; Baxa, Jan: PET/MRI: Multiparametric imaging of brain tumors. In: European Journal of Radiology, 2017, roč. 94, č. September. s. A14-A25.
 15. Zatloukal J., Pradl R., Kletečka J., Skalický T., Liška V., Beneš J.: Comparison of absolute fluid restriction versus relative volume redistribution strategy in low central venous pressure anesthesia in liver resection surgery: a randomized controlled trial. Minerva Anestesiologica, 83, 2017:1051-1060.
 16. Svatoň M., Kulda V., Mukenšnab P., Topolčan O., Pešek M., Dvořák P., Fiala O., Roušarová M., Hrdá K., Pešta M.: Vliv exprese vybraných protein kódujících genů a mikroRNA na riziko relapsu plicních adenokarcinomů stadia 1. Studia Pneumologica et Phthiseologica, 77, 2017:93-103.
 17. Fiala O., Pešek M., Skříčková J., Kolek V., Salajka F., Tomišková M., Šatánková M., Kultán J., Kulísková J., Svatoň M., Hrnčiarik M., Hejduk K., Chloupkova R., Topolčan O., Hornychová H., Nová M., Ryška A., Fínek J.: Thyroid transcription factor 1 expression is associated with outcome of patients with non-squamous non-small cell lung cancer treated with pemetrexed-based chemotherapy. Tumor Biology, 39, 2017:1-8.
 18. Fiala O., Pitule P., Hošek P., Liška V., Šorejs O., Brůha J., Vyčítal O., Büchler T., Poprach A., Topolčan O., Fínek J.: The association of miR-126-3p, miR-126-5p and miR-664-3p expression profiles with outcomes of patients with metastatic colorectal cancer treated with bevacizumab. Tumor Biology, 39, 2017:1-9.
 19. Fiala O., Hošek P., Pešek M., Fínek J., Racek J., Büchler T., Poprach A., Hejduk K., Chloupkova R., Šorejs O., Ecksteinová M., Vítovec M., Čížková K., Kučera R., Topolčan O.: Prognostic role of serum C-reactive protein in patients with advanced-stage NSCLC treated with pemetrexed. Neoplasma, 64, 2017:605-610.
 20. Vojtíšek, Radovan; Korčáková, Eva; Mařan, Jan; Šorejs, Ondřej; Fínek, Jindřich: Neoadjuvant chemoradiotherapy of the rectal carcinoma – The correlation between the findings on the restaging multiparametric 3T MRI scanning and the surgical findings. In: Reports of Practical Oncology and Radiotherapy, 2017, roč. 22, č. 4. s. 265-276.
 21. Třeška, Vladislav; Fichtl, Jakub; Brůha, Jan; Liška, Václav; Kormunda, Stanislav; Fínek, Jindřich: Liver Resections for Colorectal Metastases in Patients Aged Over 75 Years. In: Anticancer Research, 2017, roč. 37, č. 3. s. 1529-1533. IF 1.937.
 22. Třeška, Vladislav; Daum, Ondřej; Švajdler, Marián; Liška, Václav; Ferda, Jiří; Baxa, Jan: Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma – a Rare Tumor and Diagnostic Dilemma. In: In Vivo, 2017, roč. 31, č. 4. s. 763-767. IF 0.953.
 23. Třeška, Vladislav; Skalický, Tomáš; Liška, Václav; Fichtl, Jakub; Brůha, Jan; Skála, Martin; Šebek, Jakub; Duras, Petr: Hemangiomy jater – kdy indikovat invazivní léčbu? In: Rozhledy v chirurgii, 2017, roč. 96, č. 4. s. 151-155.
 24. Liška V., Třeška V., Skalický T., Fichtl J., Brůha J., Vyčítal O., Topolčan O., Pálek R., Rosendorf J., Polívka J., Holubec L.: Evaluation of Tumor Markers and Their Impact on Prognosis in Gallbladder, Bile Duct and Cho-

- langiocellular Carcinomas – A Pilot Study. *Anticancer Research*, 37, 2017:2003-2009.
25. Dvořák P., Hlaváč V., Mohelníková-Duchoňová B., Liška V., Pešta M., Souček P.: Downregulation of ABC Transporters in Non-neoplastic Tissues Confers Better Prognosis for Pancreatic and Colorectal Cancer Patients. *Journal of Cancer*, 8, 2017:1959-1971.
 26. Holubec L., Polívka J., Lisnerova L., Kubíková T., Sařanda : The Effectiveness of Febrile Neutropenia Prophylaxis with Lipogfilgrastim in Routine Clinical Practice. *In Vivo*, 31, 2017:303-306.
 27. Polívka J., Řepík T., Holubec L., Polívka J.: Klasifikace nádorů centrálního nervového systému – WHO 2016 Update. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 80, 2017:353-356.
 28. Eberlová L., Liška V., Mírka H., Tonar Z., Haviar S., Svoboda M., Beneš J., Pálek R., Eminger M., Rosendorf J., Mik P., Leupen S., Lametschwandner A.: The use of porcine corrosion casts for teaching human anatomy. *Annals of Anatomy*, 213, 2017:69-77.
 29. Mírka H., Ferda J.: Základy interpretace HRCT plic: 1. část – základní principy hodnocení, anatomie a nodulární změny. *Česká radiologie*, 71, 2017:11-26.
 30. Korčáková, Eva; Brtková, Jindra; Gatterová, Jindřiška; Suchý, David: Současný přístup k zobrazování axiálních spondylartritid. In: *Česká radiologie*, 2017, roč. 71, č. 1. s. 27-40.
 31. Vokurka, Samuel; Votavová, Marie; Arnetová, Vladimíra; Korunková, Hana; Svoboda, Tomáš; Kulháňková, Jana; Kališová, Klára; Matějka, Vít; Martin; Fiala, Ondřej; Finek, Jindřich: Everolimus v denní klinické praxi se zaměřením na problematiku postižení sliznice dutiny ústní – zkušenost onkologického centra v průběhu roku 2016. In: *Klinická onkologie*, 2017, roč. 30, č. Suppl.1. s. 195-197.
 32. Procházková K., Staehler M., Trávníček I., Pitra T., Eret V., Úrge T., Eberlová L., Roušarová M., Hošek P., Chudáček Z., Ferda J., Hes O., Hora M.: Morphological Characterization of Papillary Renal Cell Carcinoma Type 1, the Efficiency of Its Surgical Treatment. *Urologia Internationalis*, 98, 2017:148-155.
 33. Ludvík, Jaroslav; Duras, Petr; Třeška, Vladislav; Matoušková, Táňa; Brůha, Jan; Fichtl, Jakub; Lysák, Daniel; Ferda, Jiří; Baxa, Jan: Portal Vein Embolization with Contralateral Application of Stem Cells Facilitates Increase of Future Liver Remnant Volume in Patients with Liver Metastases. In: *CardioVascular and Interventional Radiology*, 2017, roč. 40, č. 5. s. 690-696.
 34. Junatas KL., Tonar Z., Kubíková T., Liška V., Pálek R., Mik P., Králíčková M., Witter K.: Stereological analysis of size and density of hepatocytes in the porcine liver. *Journal of Anatomy*, 230, 2017:575-588.
 35. Polívka J., Polívka J., Holubec L., Kubíková T., Přibáň V., Hes O., Pivovarcíková K., Třešková I.: Advances in Experimental Targeted Therapy and Immunotherapy for Patients with Glioblastoma Multiforme. *Anticancer Research*, 37, 2017:21-33.
 36. Třeška V., Skalický T., Třešková I., Liška V., Fichtl J., Brůha J., Korčáková E.: Jaterní metastázy maligního melanomu – mají resekce nebo radiofrekvenční ablace smysl? *Rozhledy v chirurgii*, 2016, 2016:345-348.
 37. Karas M., Steinerová K., Lysák D., Hrabětová M., Jungová A., Šrámek J., Jindra P., Polívka J., Holubec L.: Pre-transplant Quantitative Determination of NPM1 Mutation Significantly Predicts Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Normal Karyotype AML in Complete Remission. *Anticancer Research*, 36, 2016:5487-5498. DOI: 10.21873/anticancer.11130
 38. Brychtová M., Jarkovská D., Čedíková M., Švíglerová J., Kuncová J., Nalos L., Kořínková A., Liška V., Lysák D., Králíčková M., Vištejnová L., Štengl M.: Vliv mezenchymálních kmenových buněk na in vitro kulturu dospělých prasečích kardiomyocytů. *Plzeňský lékařský sborník*, 2016, 2016:35-48.
 39. Korčáková E., Mírka H., Kastner J., Novák P., Svoboda T.: Multiparametrická magnetická rezonance na 3T přístroji a její využití v diagnostice vyšších stádií karcinomu rekta. *Plzeňský lékařský sborník – Supplementum*, 2016, 2016:99-102.
 40. Korčáková E., Mírka H., Brůha J., Liška V., Skalický T.: Naše první zkušenosti s užitím kontrastní ultrasonografie ke sledování efektu perkutánní radiofrekvenční ablace. *Česká radiologie*, 70, 2016:143-148.
 41. Tonar Z., Kochová P., Cimman R., Perktold J., Kubíková T., Demjen E., Liška V., Králíčková M., Witter K.: Links between the Orientation of Vascular Smooth Muscle and Microscopical Composition of Aortic Segments. *Solid State Phenomena*, 258, 2017:329-332.

Granty

- Projekt č. LM2015089 – Banka klinických vzorků (BB-MRI-CZ); MŠMT; prof. MUDr. Ondřej Topolčan, Ph.D. (2016–2019).
- IRP – Letní škola experimentální chirurgie; MŠMT; MUDr. Václav Liška, Ph.D. (2016–2018).
- Projekt č. 17-30015A – Srovnání léčby pacientů s kolorektálními karcinomy a synchronními metastázami jater metodou primary first-liver first approach v randomizované studii; AZV ČR; prof. MUDr. Třeška Vladislav DrSc. (2017–2020).
- Proj. č. 15-32727A – Nové biomarkery v etiopatogenezi aneuryzmatu břišní aorty a aterosklerózy: mezinárodní bioptická studie; AZV ČR; doc. MUDr. Moláček Jiří Ph.D. (2015–2018).
- Projekt č. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_017/0002454 – Investiční podpora experimentálních oborů u nově akreditovaných doktorských studijních programů na LF UK v Plzni; MŠMT; prof. MUDr. Třeška Vladislav DrSc. (2017–2020).
- Projekt č. CZ.02.2.69/0.0/0.0/16_018/0002455 – Další rozvoj experimentálních přístupů při řešení aktuálních medicínských problémů na LF UK v Plzni-akreditace nových oborů doktorského studia; MŠMT; prof. MUDr. Třeška Vladislav DrSc. (2017–2021).
- Projekt č. CZ.02.2.69/0.0/0.0/16_015/0002362 – Zvýšení kvality vzdělávání na UK a jeho relevance pro potřeby trhu práce; MŠMT; doc. MUDr. Müllerová Dana Ph.D. (2017–2022).
- SVV – Mikroanatomické modely perfúze jaterního parenchymu a in vitro modely vybraných mesenchymálních a epiteliálních buněk v patologických podmínkách jako zdroj informací pro predikci regenerační kapacity jater a dalších orgánů; MŠMT; MUDr. Václav Liška, Ph.D. (2017–2019).

- Erasmus+ – Medtrain 3Dmodsim v mezinárodní výzvě Erasmus+; EU; MUDr. Václav Liška, Ph.D. (2017–2018).



3.5. Laboratoř buněčné regenerativní medicíny



Pracovníci

Ing. Bc. Lucie Vištejnová, Ph.D. – **vedoucí laboratoře**
 Dra. Azalia Mariel Carranza-Trejo
 Mgr. Martina Dolejšová
 Mgr. Monika Holubová, Ph.D.
 doc. MUDr. Daniel Lysák, Ph.D.
 MUDr. Adam Skalický
 Ing. Anna Stunová
 Bc. Iveta Zimová

Dlouhodobé cíle výzkumu

Výzkum laboratoře je rozdělen do tří cílů – identifikace intracelulárních mechanismů odpovědných za vznik a chronický průběh nealkoholového jaterního poškození spojeného s diabetem typu II, metabolickým syndromem a obezitou. Dále se věnujeme popisu chování dermálních fibroblastů v podmínkách chronické rány. V neposlední řadě zajišťujeme servis týkající se buněčné kultivace a charakterizace, buněčné analýzy (cytotoxicita, viabilita, proliferace, adheze, fluorescenční a konfokální mikroskopie, a podob.), proteinové exprese (ELISA, Luminex, průtoková cytometrie) a buněčného sortování.

Popis výzkumu řešeného v roce 2017

Byly optimalizovány kultivační podmínky způsobující akumulaci tuku ve formě tukových vakuol v cytoplasmě hepatocytů. Akumulace tuku v buňkách byla sledována mikroskopicky barvením tukových vakuol olejovou červení nebo nilskou červení. Kvantifikace intracelulárního tuku byla provedena průtokovou cytometrií a detekcí nilské červení v tukových kapénkách.

Dále pokračoval projekt sledování efektu aplikace MSCs na hypertrofii jater v prasečím *in vivo* modelu s resekci ja-

ter. Byly provedeny další operace na 8 prasatech (resekce pravostranných segmentů jater a aplikace MSCs kmenem portální žíly). Před operací, ihned po operaci, 1 hod, 2 hod, 6 hod, 24 hod, 7 dní, 14 dní, 21 dní a 28 dní po operaci byla odebrána plazma a sérum na biochemickou a imunologickou analýzu. Po 4 týdnech od operace bylo zvíře usmrčeno a následovaly potřebné odběry tkáně jater pro histologické a imunohistochemické analýzy.

Dále byly vyvíjeny 2D a 3D modely dermálních fibroblastů v prostředí chronické rány. Pro přípravu 3D prostředí byly použity hydrogely na bázi kolagenu, které byly charakterizovány strukturně (SEM) a mechanicky (tlaková zkouška). Jako působky chronické rány byly použity kultivační médium obsahující malé množství živin, lipopolysacharid nebo inaktivované izoláty bakterií z ran, induktory volných kyslíkových radikálů či hypoxické kultivační prostředí. Tyto působky byly používány jak samostatně, tak v kombinaci za účelem co nejrelevantnější simulace skutečného chronického prostředí v ráně. U takto kultivovaných dermálních fibroblastů byla sledována jejich metabolická aktivita, proliferace, migrace, produkce kolagenu a produkce prozánětlivých cytokinů.

Ve spolupráci s dalšími laboratoři byla realizována cytometrická měření a buněčné sortování pro tým doc. Hatiny (studium nádorových buněk močového měchýře), pro dr. Křížkovou (studium very small embryonic like cells), pro doc. Lišku (endotelové prekurzory pro léčbu sinusoidální obstrukce jater), pro tým dr. Nevorala (analýza spermií).

Úspěchy laboratoře

- Anna Stunová (5. 5. 2017 Amsterdam, Nizozemsko) – The 27th Conference of the European Wound Management Association (EWMA), EWMA First Time International Presenter; Characteristics of dermal fibroblasts in novel multifactorial 2D and 3D in vitro models of chronic wound.
- Anna Stunová (22. 9. 2017 Herbertov) – odborný seminář Biomateriály a jejich povrchy 2017, druhé místo za studentskou přednášku: Kvantifikace buněčných jader v 3D in vitro modelech pro sledování buněčné proliferace.

Články v časopisech

- Reischig T., Kačer M., Hrubá P., Jindra P., Hes O., Lysák D., Bouda M., Viklický O.: The impact of viral load and time to onset of cytomegalovirus replication on long-term graft survival after kidney transplantation. *Antiviral Therapy*, 22, 2017:503-513.

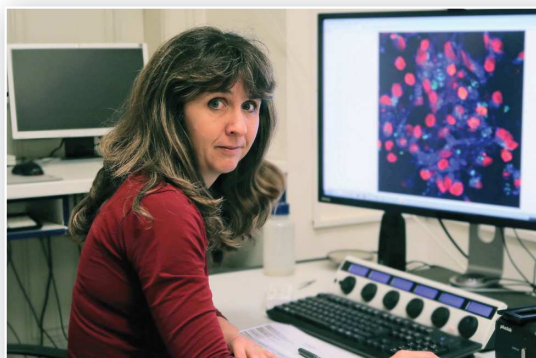
Granty

- Projekt č. 15-32801A – Terapeutický potenciál mesenchymálních kmenových buněk v experimentální sepsi prasat; AZV ČR; doc. MUDr. Milan Štengl., Ph.D. (2015–2018).
- Projekt č. 1170816 – Vliv zpomalení průtoku portální žíly při aplikaci mesenchymálních kmenových buněk na výslednou regeneraci jater po resekci pravostranných segmentů jater u prasete domácího; UK (GAUK); MUDr. Adam Skalický (2016–2017).
- Projekt č. 128417 – *In vitro* studium odpovědi dermálních fibroblastů na stresové podmínky chronické rány ve 2D a 3D modelech; UK (GAUK); Ing. Anna Stunová (2017–2019).

- Projekt č. 260392 – Mikroanatomické modely perfúze jaterního parenchymu a in vitro modely vybraných mesenchymálních a epiteliálních buněk v patologických podmínkách jako zdroj informací pro predikci regenerační kapacity jater a dalších orgánů; UK (SVV); doc. MUDr. Václav Liška, Ph.D. (2017–2019).



3.6. Laboratoř studia interakcí buněk s materiálem



Pracovníci

doc. RNDr. Marie Hubálek Kalbáčová, Ph.D. – **vedoucí laboratoře**

Mgr. Tereza Bělinová
Ing. Iva Machová, Ph.D.
Mgr. Pavla Sauerová
Mgr. Lucie Vrabcová

Dlouhodobé cíle výzkumu

V naší laboratoři bychom se chtěli i nadále zabývat interakcí lidských buněk s různými materiály, které by se daly použít v biomedicině. Budeme se zabývat materiály ve formě pevných látek, nebo-li povrchů, na kterých budeme zkoumat způsob adheze buněk i jejich následující osud (schopnost proliferace a diferenciace). Využití zkoumaných materiálů spatřujeme v možnosti přípravy implantátů nebo jejich povrchů, jakožto i senzorů. Druhý typ materiálů, který budeme i nadále používat, budou materiály ve formě nanočástic. Zde nás zajímají především fluoreskující nanočástice, které můžeme vizualizovat pomocí fluorescenční mikroskopie, a tak být schopni popsat jejich vstup do buňky i jejich následující osud v buňce. Naše projekty budou záviset na spolupráci s partnery z fyzikální nebo chemické sféry, kteří nám budou studované materiály dodávat, abychom měli co zkoumat. Z tohoto důvodu udržujeme a vytváříme stále nové kooperace, k čemuž nám hojně dopomáhá aktivní účast na zahraničních i tuzemských konferencích. V rámci zkoumání interakcí buněk s materiály nás především zajímá molekulární podstata této interakce a k tomu potřebujeme nejmodernější techniku (ideálně konfokální fluorescenční mikroskop s jednotkou STED, přístroje na analýzu exprese DNA, průtokový cytometr a další zařízení).

Popis výzkumu řešeného v roce 2017

V roce 2017 jsme dokončili *in vitro* studie na biodegradabilních nosičích založených na bázi kolagenu. Zavedli jsme v laboratoři nové metodiky v detekci genové exprese ve vzorcích s malým počtem buněk (málo genetického materiálu) a detekci metaloproteináz (zymografie). Pracovali jsme i s nanovrstvami kolagenu, ze kterých se eluovala dvě různá antibiotika a sledovali jsme jejich vliv na lidské buňky. Podíleli jsme se i na zavádění microCT metody na detekci buněk v hydrogelech a jiných nosičích. V rámci práce s nanočásticemi jsme se začili na sledování biomolekulární korony, která se vytvoří při styku nanočástic s biologickým prostředím (kultivačním médiem pro tkáňové kultury obsahujícím fetální telecí serum). K tomuto účelu jsme v laboratoři zavedli nové metody a začali spolupráce s různými proteinově zaměřenými laboratořemi. Ve spolupráci s VŠCHT jsme začali testovat některé jejich nanosenzory – nanočástice s fluorescenční sondou a v práci budeme pokračovat v příštím roce.

Články v časopisech

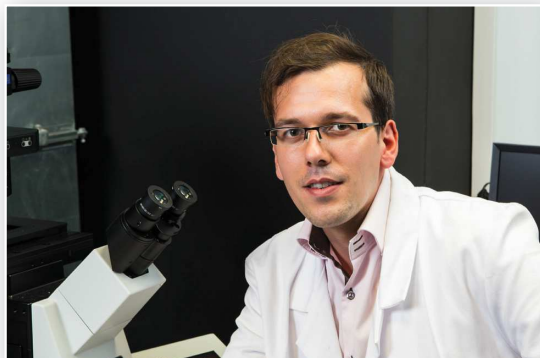
1. Herynková K., Šimáková P., Cibulka O., Fučíková A., Hubálek Kalbáčová M.: Hydrophilic Luminescent Silicon Nanoparticles in Steric Colloidal Solutions: Their Size, Agglomeration, and Toxicity. *Physica Status Solidi (C) Current Topics in Solid State Physics*, neuveden, 2017:nestránkováno.
2. Verdánová M., Sauerová P., Hempel, Hubálek Kalbáčová M.: Initial cell adhesion of three cell types in the presence and absence of serum proteins. *Histochemistry and Cell Biology*, 148, 2017:273-288.
3. Sauerová P., Pilgrová T., Pekař M., Hubálek Kalbáčová M.: Hyaluronic acid in complexes with surfactants: The efficient tool for reduction of the cytotoxic effect of surfactants on human cell types. *International Journal of Biological Macromolecules*, 103, 2017:1276-1284.
4. Brož A., Ukraintsev E., Kromka A., Rezek B., Hubálek Kalbáčová M.: Osteoblast adhesion, migration, and proliferation variations on chemically patterned nanocrystalline diamond films evaluated by live-cell imaging. *Journal of Biomedical Materials Research – Part A*, 105, 2017:1469-1478.
5. Suchý T., Šupová, Klapková E., Adámková V., Závora J., Žaloudková M., Rýgllová Š., Ballay R., Denk, Pokorný M., Sauerová P., Hubálek Kalbáčová M., Horný L., Veselý J., Voňavková T., Průša R.: The release kinetics, antimicrobial activity and cytocompatibility of differently prepared collagen/hydroxyapatite/vancomycin layers: Microstructure vs. nanostructure. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 100, 2017:219-229.

Granty

- Projekt č. 8F15001: Nanofotonika s nanokompozity kov – polovodič IV skupiny: Od jednotlivých nanoobjektů k funkčním celkům; MŠMT; doc. RNDr. Marie Hubálek Kalbáčová, Ph.D. (2015–2018).
- Projekt č. 400215: Studium interakce buněk s biomateriály na bázi kolagenu, hyaluronanu a dalších degradabilních polymerů za účelem jejich aplikace v biomedicině; UK (GAUK); Mgr. Pavla Sauerová (2015–2017).



3.7. Laboratoř reprodukční medicíny



Pracovníci

Ing. Jan Nevoral, Ph.D. – **vedoucí laboratoře**
Olga García Álvarez, Ph.D.
doc. MUDr. Vladimír Kališ, Ph.D.
prof. MUDr. Milena Králíčková, Ph.D.
MUDr. Zdeněk Rušavý, Ph.D.
Mgr. Miriama Štiavnická

Dlouhodobé cíle výzkumu

Laboratoř se dlouhodobě věnuje čtyřem výzkumným tématům a to studiu epigenetických regulací během oogeneze, oplození a časné embryogeneze, hodnocení kvality spermií ve vztahu k jejich epigenetickým markerům a oplození schopnosti, testování endokrinních disruptorů a jejich vlivu na reprodukční procesy savců a studiu gasotransmiterů a jejich využití v reprodukční medicíně

Popis výzkumu řešeného v roce 2017

V rámci studia epigenetických faktorů v gametách a časných embryích myši. Detekovány a analyzovány epigenetické markery eu – a heterochromatinu a faktory odpovědné za buněčnou diferenciaci v myších gametách a embryonálních kmenových buňkách – H3K9me2, H3K4me2, H3K27me3, SIRT1, USP7, p53, FOXO3a. V případě studia histonového kódu v lidských spermích byly charakterizovány reziduální histony v lidských spermích a vyjádřena souvislost vybraných histonových modifikací s oplození schopností těchto spermií.

Při testování vlivu bisfenolu S (BPS) na gametogenezi a embryogenezi byl ověřen vliv BPS na reprodukční schopnost myších samic a samců, detekován BPS v lidské folikulární tekutině.

V rámci čtvrtého výzkumného tématu – studia gasotransmiterů ve fyziologii buněk byl z části popsán soubor proteinů podléhající S-sulfhydrataci a dále vyvíjena/optimalizována metoda detekce a kvantifikace již vybraných proteinových cílů.

Články v časopisech

1. Kubíková T., Králíčková M., Tonar Z.: Histology of bone defects healing – experiment with nanofibre composite scaffolds from polycaprolactone (souhrnná výzkumná zpráva), 2017.

2. Kubíková T., Králíčková M., Tonar Z.: Histologické hodnocení oseointegrace implantátů u potkanů s vyvolanou sepsí (souhrnná výzkumná zpráva), 2017.
3. Wirleitner B., Okhowat J., Višejnová L., Králíčková M., Karlíková M., Vanderzwalmen P., Ectors F., Hradecký L., Schuff M., Murtinger M.: Relationship between follicular volume and oocyte competence, blastocyst development and live-birth rate: optimal follicle size for oocyte retrieval. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, bude doplneno, 2017:bude doplneno.
4. Adamkova K., Young-Joo J., Petr J., Zalmanova T., Hoskova K., Jelinkova P., Moravec J., Králíčková M., Sutovsky M., Sutovsky P., Nevoral J.: SIRT1-dependent modulation of methylation and acetylation of histone H3 on lysine 9 (H3K9) in the zygotic pronuclei improves porcine embryo development. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 8, 2017:1-12.
5. Müllerová D., Pešta M., Dvořáková J., Čedíková M., Kulda V., Dvořák P., Bouchalová V., Králíčková M., Babuška V., Kuncová J., Langmajerová J., Müller L.: Polychlorinated biphenyl 153 in lipid medium modulates differentiation of human adipocytes. *Physiological Research*, 66, 2017:653-662.
6. Kubíková T., Králíčková M., Tonar Z.: Histologické hodnocení oseointegrace implantátů (souhrnná výzkumná zpráva), 2017.
7. Štiavnická M., Abril Parreno L., Nevoral J., Králíčková M., García Alvarez O.: Non-Invasive Approaches to Epigenetic-Based Sperm Selection. *Medical Science Monitor [online]*, 23, 2017:4677-4683.
8. Veverková A., Kališ V., Rušavý Z.: Informovanost rodiček v oblasti primární a sekundární prevence poruch pánevního dna po porodu. *Česká gynekologie*, 82, 2017:327-332.
9. Kubíková T., Králíčková M., Tonar Z.: Histologické hodnocení oseointegrace implantátů – implantace titanových slitin do femuru prasete (souhrnná výzkumná zpráva), 2017.
10. Kubíková T., Králíčková M., Tonar Z.: Histologické hodnocení oseointegrace implantátů – implantace hořčíkových slitin do femuru prasete (souhrnná výzkumná zpráva), 2017.
11. Polívka J., Králíčková M., Polívka J., Kaiser W., Kuhn W., Golubnitschaja O.: Mystery of the brain metastatic disease in breast cancer patients: improved patient stratification, disease prediction and targeted prevention on the horizon?. *EPMA Journal*, 8, 2017:119-127.
12. Koželuhová J., Kotyza J., Balihar K., Krčma M., Čedíková M., Karbanová J., Kališ V., Janská E., Matějovič M.: Risk of anal incontinence in women with inflammatory bowel diseases after delivery. *Bratislavské lékařské listy*, 118, 2017:328-333.
13. Rušavý Z., Nečesalová P., Rinnová E., Smažinka M., Havíř M., Kališ V.: Český překlad a validace dotazníku kvality pohlavního života u žen s prolapsem pánevních orgánů či inkontinencí moči nebo stolice – PISQ-IR. *Česká gynekologie*, 82, 2017:129-132.
14. Žalmanová T., Hošková K., Nevoral J., Prokešová Š., Petr J.: Bisfenoly A a S a jejich efekt na reprodukci. *Acta Medicinaria*, 2017, 2017:56-58.
15. Kubíková T., Kochová P., Brázdil J., Špatenka J., Burkert J., Králíčková M., Tonar Z.: The composition and biomechanical properties of human cryopreserved

aortas, pulmonary trunks, and aortic and pulmonary cusps. *Annals of Anatomy*, 212, 2017:17-26.

16. Žalmanová T., Hošková K., Nevorál J., Adámková K., Kott T., Šulc M., Kotíková Z., Prokešová Š., Jílek F., Králíčková M., Petr J.: Bisphenol S negatively affects the meiotic maturation of pig oocytes. *Scientific Reports*, 7, 2017:nestránkováno.
17. Blaha M., Procházka R., Adámková K., Nevorál J., Němcová L.: Prostaglandin E2 stimulates the expression of cumulus expansion-related genes in pigs: the role of protein kinase B. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*, 130, 2017:38-46.
18. Rušavý Z., Kališ V.: Commentary on „Behavior of perineum during delivery before fetal head expulsion“. *International Urogynecology Journal*, 28, 2017:503-504.
19. Junatas KL., Tonar Z., Kubíková T., Liška V., Pálek R., Mik P., Králíčková M., Witter K.: Stereological analysis of size and density of hepatocytes in the porcine liver. *Journal of Anatomy*, 230, 2017:575-588.
20. Kubíková T., Králíčková M., Tonar Z.: Histologické hodnocení oseointegrace hořčkových slitin (souhrnná výzkumná zpráva), 2017.
21. Kubíková T., Králíčková M., Tonar Z.: Histology of bone defects healing – experiment with nanofibre composite scaffolds in femur of rabbit (souhrnná výzkumná zpráva), 2017.
22. Kubíková T., Králíčková M., Tonar Z.: Histology of bone defects healing – experiment with nanofibre composite scaffolds in rat (souhrnná výzkumná zpráva), 2017.
23. Thiele J., Bethel K., Králíčková M., Kuhn P.: Circulating Tumor Cells: Fluid Surrogates of Solid Tumors. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 12, 2017:419-447.

Patent

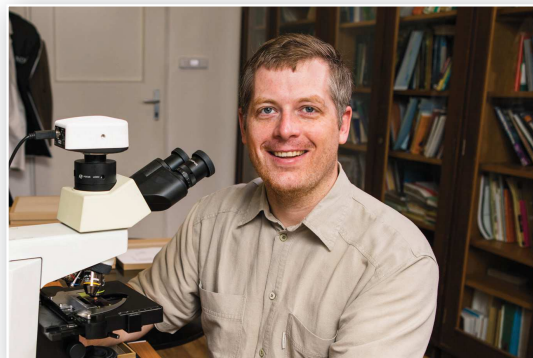
- US patent č. 15/617,719: Novel supplement for cultivation of mammalian embryos; 8. 6. 2017.

Granty

- Projekt č. 15-32801A: Terapeutický potenciál mesenchymálních kmenových buněk v experimentální sepsi prasat; AZV ČR; doc. MUDr. Milan Štengl, Ph.D. (2015–2018)
- Projekt č. 733032: European Human Biomonitoring Initiative (HBM4EU); EU; Ing. Jan Nevorál, Ph.D. (2017–2021)



3.8. Laboratoř kvantitativní histologie



Pracovníci

doc. MUDr. Mgr. Zbyněk Tonar, Ph.D.
Bc. Jiřina Havránková
Mgr. Yaroslav Kolinko, Ph.D.
Mgr. Tereza Kubíková
MUDr. Anna Malečková
Ing. Markéta Šlajerová

Dlouhodobé cíle výzkumu

Prvním pilířem laboratoře je vlastní činnost zaměřená na hodnocení složení cévní stěny, zánětlivé infiltrace, hojení tkání při implantaci biomateriálů a analýzu mikrocév.

Druhým pilířem je budování kompetencí a infrastruktury pro smluvní výzkum, kde je naším cílem nabízet vědeckým pracovištím kompletní histologickou analýzu měkkých i tvrdých tkání z experimentů u běžných laboratorních zvířat (potkan, myš, králík, prase, ovce) počínaje rešerší zadaného problému, návrhem designu experimentu s ohledem na jeho pozdější vyhodnotitelnost, přes formulaci testovatelných hypotéz použitelných pro zodpovězení biologické otázky, provedení pilotní studie a návrh optimální strategie zorkování vyšetřovaných orgánů pro histologickou analýzu při maximální efektivitě výroby preparátů a současně únosnou mírou vzorkovací chyby, až po vlastní analýzu včetně fotodokumentace a základního statistického vyhodnocení morfometrických dat.

Oba pilíře vycházejí ze soustavné potřeby popisovat mikroskopickou stavbu tkáňových a orgánových bločků pomocí spojených proměnných, zejména v kontextu biochemického hodnocení paralelních vzorků. K tomu využíváme systematické a nestranné vzorkování při odběru orgánů a bločků, výběru histologických řezů a mikroskopických zorných polí. Složení vzorků je vizualizováno širokou škálou přehledných barvicích metod a imunohistochemie.

Popis výzkumu řešeného v roce 2017

V rámci zaměření na histologii orgánů oběhového systému bylo vyhodnoceno mikroskopické složení mechanické vlastnosti aortálních a pulmonálních chlopní a výsledky byly publikovány v časopise *Annals of Anatomy* a *Solid State Phenomena*. Naše studie srovnávající podíl a stavbu adventicie v různých tepnách 5 savčích druhů vyšla v časopise *Anatomie, Histologia, Embryologia*. Nasbírali jsme

materiál na studii srovnávací vhodnost a. carotis prasete jako modelu pro testování umělých bypassů pro koronární tepny.

Byla dokončena studie „The impact of pericytes on the brain and approaches for their morphological analysis“ a odeslána k recenzi do časopisu Journal of Chemical Neuroanatomy. Byla dokončena studie „Long-term development of embryonic cerebellar grafts in two strains of Lurcher mice“ a odeslána k recenzi do časopisu The Cerebellum. Byl nasbírána materiál na studii „Mikrocirkulace a pericyty v mozku u myšího modelu neurodegenerace“.

V projektu zaměřeném na biomechanika a tkáňové inženýrství byla dokončena studie srovnání histologických metod s micro-CT pro hodnocení morfometrie kosti a odeslána k recenzi do časopisu Annals of Anatomy. Po rozsáhlém testování software pro generování standardizovaných obrazových dat simulujících mikro-CT vyšetření vláknitých struktur jsme odeslali manuskript „Generating standardized image data for testing and calibrating quantification of volumes, surfaces, lengths and object counts in fibrous and porous materials using X-ray microtomography“ do časopisu Microscopy Research and Technique.

V předchozím roce jsme rovněž rozsáhle přepracovali studii „Stereological analysis of area fraction of connective tissue in the porcine liver“ a znovu odeslali k recenzi do časopisu Annals of Anatomy. Byl nasbírána materiál na studii „Vliv průtoku krve jaterní žilou na hypertrofii jater a lokalizaci in situ aplikovaných mezenchymových kmenových buněk“. Byl nasbírána materiál na studii mechanického poškození jater a sleziny prasete, jejíž předpokládané dokončení je v roce 2019. Byly částečně vyhodnoceny vzorky jater prasete se sinusoidálním obstrukčním syndromem vyvolaným aplikací monocrotalinu.

Byla dokončena studie „Long-term exposure to very low doses of Bisphenol S affects female reproduction of mice“ a rukopis odeslán k recenzi. Byl nasbírána materiál na studii „Stavba varle po opakovaném vlivu bisphenolu S v různých koncentracích“.

Dokončili jsme rovněž 10 projektů smluvního výzkumu pro zadavatele ze soukromé i akademické sféry a vložili 10 závěrečných zpráv do OBD.

Úspěchy laboratoře

- Zbyněk Tonar (29. 11. 2017 Karolinum, Praha) – Cena Jaroslava Jirsy za nejlepší učebnici roku 2016 udělená Rektorem UK ve vědách lékařsko-farmaceutických za publikaci Memorix histologie.
- Tereza Kubíková (16. 11. 2017 Lužany) – Cena Josefa Hlávky za řešení projektů na hodnocení hojení tkání, zavedení nové metody zpracování tvrdých tkání na kultuře, za výuku a výukové materiály pro studenty.

Články v časopisech

1. Jarkovská D., Bludovská M., Mistrová E., Křížková V., Kotyzová D., Kubíková T., Slavíková J., Ereš SN., Djordjević A., Chottová Dvořáková M.: Expression of classical mediators in hearts of rats with hepatic dysfunction. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, 95, 2017:1351-1359.

2. Táborský M., Richter D., Tonar Z., Kubíková T., Herman A., Peregrin J., Červenková L., Husková Z., Kopkan L.: Early morphologic alterations in renal artery wall and renal nerves in response to catheter-based renal denervation procedure in sheep: difference between single-point and multiple-point ablation catheters. Physiological Research, 66, 2017:601-614.
3. Moztařzadeh A., Moztařzadeh O., Kubíková T., Tonar Z., Hrušák D., Zicha A., Babuška V.: Současné metody hodnocení oseointegrace implantátů z nanostrukturního titanu. Chemické listy, 111, 2017:
4. Holubec L., Polívka J., Lisnerova L., Kubíková T., Safanda : The Effectiveness of Febrile Neutropenia Prophylaxis with Lippegfilgrastim in Routine Clinical Practice. In Vivo, 31, 2017:303-306.
5. Eberlová L., Liška V., Mírka H., Tonar Z., Haviar S., Svoboda M., Beneš J., Pálek R., Eminger M., Rosendorf J., Mik P., Leupen S., Lametschwandtner A.: The use of porcine corrosion casts for teaching human anatomy. Annals of Anatomy, 213, 2017:69-77.
6. Tůma J., Kolinko Y., Jelínková D., Hilber P., Cendelin J.: Impaired spatial performance in cerebellar-deficient Lurcher mice is not associated with their abnormal stress response. Neurobiology of Learning and Memory, 140, 2017:62-70.
7. Kubíková T., Kochová P., Brázdil J., Špatenka J., Burkert J., Králíčková M., Tonar Z.: The composition and biomechanical properties of human cryopreserved aortas, pulmonary trunks, and aortic and pulmonary cusps. Annals of Anatomy, 212, 2017:17-26.
8. Junatas KL., Tonar Z., Kubíková T., Liška V., Pálek R., Mik P., Králíčková M., Witter K.: Stereological analysis of size and density of hepatocytes in the porcine liver. Journal of Anatomy, 230, 2017:575-588.
9. Polívka J., Polívka J., Holubec L., Kubíková T., Přibáň V., Hes O., Pivovarčíková K., Třešková I.: Advances in Experimental Targeted Therapy and Immunotherapy for Patients with Glioblastoma Multiforme. Anticancer Research, 37, 2017:21-33.

Granty

- Projekt č. 15-32727A: Nové biomarkery v etiopatogenezi aneuryzmatu břišní aorty a aterosklerózy: mezinárodní bioptická studie; AZV ČR; doc. MUDr. Jiří Moláček, Ph.D.; (2015–2018).
- Projekt č. 15-25813A: Vývoj a komplexní preklinické testování nových kompozitních materiálů pro kostní chirurgii; AZV ČR; doc. RNDr. Marie Hubálek Kalbáčová, Ph.D. (2017–2019).
- Projekt č. 733032: European Human Biomonitoring Initiative (HBM4EU); EU; Ing. Jan Nevorál, Ph.D. (2017–2021).
- Projekt č. CZ.02.2.69/0.0/0.0/16_015/0002362: Zvýšení kvality vzdělávání na UK a jeho relevance pro potřeby trhu práce; MŠMT; doc. MUDr. Dana Müllerová, Ph.D. (2017–2022)



3.9. Laboratoř preklinických studií



Pracovníci

Ing. Pavel Klein, Ph.D.
Ing. Václav Babuška, Ph.D.

Ilona Lacinová
MUDr. Omid Moztarzadeh, Ph.D.
Marcela Navrátilová
Ivana Ocskaiová
Martin Soukup
DiS. Kristýna Šmídová

Dlouhodobé cíle výzkumu

Vzhledem k servisní povaze pracoviště je dlouhodobým cílem vybudovat stabilní experimentální zázemí pro realizaci *in vivo* experimentů na malých i velkých zvířecích modelech, poskytovat odborné poradenství a technickou podporu výzkumným týmům.

Popis výzkumu řešeného v roce 2017

Realizace smluvního výzkumu pro firmu Ceramisphere (Austrálie) – Evaluation of transdermal absorption of lidocaine from patches in pigs – realisation of *in vivo* study, photodocumentation, and HPLC analysis of plasma samples.

Granty

- Projekt č. 15-20008S: Aktivace paměti v neuronových sítích mozku; GA ČR; MUDr. Karel Ježek, Ph.D. (2015–2017).

4. Přílohy

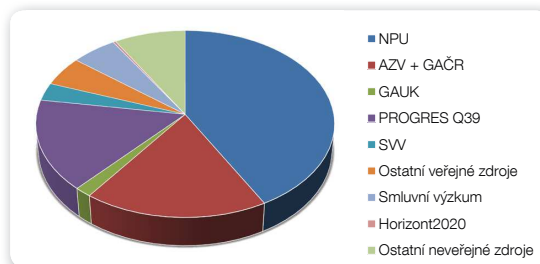
4.1. Přehled zdrojů financování

Hlavním zdrojem financování Biomedicínského centra byl i v roce 2017 Národní program udržitelnosti (LO1503). Z tohoto zdroje bylo pokryto 50 % nákladů centra. Velmi významným zdrojem financování jsou granty Grantové agentury České republiky a Agentury zdravotnického výzkumu, z nichž bylo čerpáno 14 030 tis. Kč. I v roce 2017 pokračoval pozitivní trend spolupráce s komerční sférou formou smluvního výzkumu.

Mzdové prostředky byly hrazeny převážně z Národního programu udržitelnosti a institucionálních zdrojů. Je však potěšující, že některé laboratoře byly úvazkově téměř soběstačné, případně mzdy hrazené z externích grantových prostředků tvořily alespoň polovinu jejich úvazků. Laboratoře, které jsou financovány pouze ze zdrojů NPU/institucionální podpory však musí posílit grantovou aktivitu tak, aby i po skončení NPU nemuselo dojít k jejich redukci.

| typ | zdroj | tis. Kč |
|------------------|--------------------------|---------|
| veřejné zdroje | NPU | 32 440 |
| | AZV + GAČR | 14 030 |
| | GAUK | 1 296 |
| | PROGRES Q39 | 12 189 |
| | SVV | 2 381 |
| | Ostatní veřejné zdroje | 3 975 |
| neveřejné zdroje | Smluvní výzkum | 4 203 |
| | Horizont2020 | 256 |
| | Ostatní neveřejné zdroje | 6 592 |

Tab. č. 1: Přehled zdrojů financování.



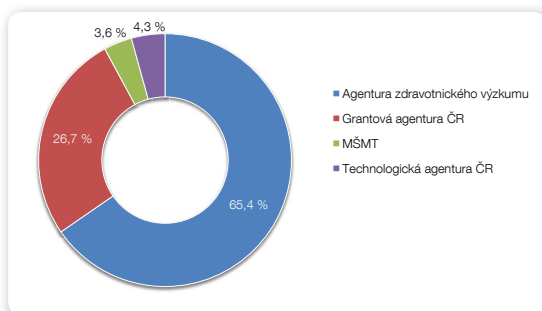
Graf. č. 1: Rozložení zdrojů financování.

4.2. Grantové projekty

| poskytovatel | číslo projektu | název projektu | hlavní řešitel | částka za rok v tis. Kč |
|---------------------------------|----------------|--|---|-------------------------|
| Agentura zdravotnického výzkumu | 15-28663A | Molekulárně – epidemiologická typizace multirezistentních kmenů <i>Enterobacteriaceae</i> a <i>Pseudomonas</i> spp. se zaměřením na jejich skryté zdroje | doc. Ing. Jaroslav Hrabák, Ph.D. | 1 738 |
| Agentura zdravotnického výzkumu | 15-32801A | Terapeutický potenciál mesenchymálních kmenových buněk v experimentální sepsi prasat | doc. MUDr. Milan Štengl, Ph.D. | 1 271 |
| Agentura zdravotnického výzkumu | 16-27109A | Vývoj multirezistentního <i>Streptococcus pneumoniae</i> sérotypu 19A v éře vakcinace proti pneumokokovému onemocnění | doc. MUDr. Helena Žemličková, Ph.D. Státní zdravotní ústav v Praze | 872 |
| Agentura zdravotnického výzkumu | 15-27109A | Dlouhodobé trendy hlavních kardiovaskulárních rizikových faktorů a jejich prediktivní hodnota v náhodně vybraném populačním vzorku, Czech post-MONICA | prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc. | 277 |
| Agentura zdravotnického výzkumu | 15-25813A | Vývoj a komplexní preklinické testování nových kompozitních materiálů pro kostní chirurgii | doc. MUDr. Mgr. Zbyněk Tonar, Ph.D. | 520 |
| Agentura zdravotnického výzkumu | 15-32727A | Nové biomarkery a potenciální vliv zánětu v etiopatogenezi aneurysmatu břišní aorty a aterosklerózy: mezinárodní biopická studie | doc. MUDr. Jiří Moláček, Ph.D. | 1 017 |
| Agentura zdravotnického výzkumu | 17-31777A | Validace analýzy metylace promotorů TSG spojených s HPV indukovanou karcinogenezi jako screeningového vyšetření análního karcinomu v rizikové populaci | Mgr. Eva Němcová | 900 |
| Agentura zdravotnického výzkumu | 17-31269A | Molekulární epidemiologie a zdokonalení identifikace dermatofyt v České republice | doc. Ing. Jaroslav Hrabák, Ph.D. | 754 |
| Agentura zdravotnického výzkumu | 17-29520A | Dlouhodobé trendy sekundární prevence ICHS a predikce rizika ve vybraném vzorku české populace - česká část studie EURASPIRE V | doc. MUDr. Otto Mayer, CSc. | 1 073 |
| Agentura zdravotnického výzkumu | 17-29239A | Klinické aspekty multirezistentních infekcí způsobených gramnegativními bakteriemi studované na klinicky relevantním modelu sepse | Dr. Constantinos C. Papagiannitsis, Ph.D. | 1 541 |
| Grantová agentura ČR | 15-20008S | Aktivace paměti v neuronových sítích mozku | MUDr. Karel Ježek, Ph.D. | 1 563 |
| Grantová agentura ČR | 15-15716S | Úloha autonomního nervového systému v rozvoji sepse | doc. MUDr. Milan Štengl, Ph.D. | 2 506 |

| poskytovatel | číslo projektu | název projektu | hlavní řešitel | částka za rok v tis. Kč |
|----------------------------------|--------------------------|--|---|-------------------------|
| MŠMT – V4J | 8F15001 | Nanofotonika s nanokompozity kov – polovodič IV skupiny: Od jednotlivých nanoobjektů k funkčním celkům | doc. RNDr. Marie Hubálek Kalbáčová, Ph.D. | 550 |
| Technologická agentura ČR – GAMA | TG01010108 TG20160302 | Cirkulační temperační přístroj se zvýšenou účinností | Ing. Jiří Dejimek | 653 |

Tab. č. 2: Přehled řešených grantových projektů.



Graf č. 2: Poměr získaných částek dle poskytovatele.

4.3. Projekty OP VVV

Biomedicínské centrum se v roce 2017 stalo řešitelem dvou projektů Operačního programu Výzkum, vývoj a vzdělávání (OP VVV). Tyto projekty jsou zaměřeny na akreditaci nových studijních oborů doktorského studia – Experimentální chirurgie, Lékařská mikrobiologie a Lékařská biologie a genetika. Z alokovaných investičních prostředků budou pořízeny i některé unikátní přístroje, jako např. sekvenátor DNA a RNA třetí generace. Rovněž jsou hrazeny osobní náklady odborníků, kteří se podílí na přípravě náplně zmíněných studijních programů.

V roce 2018 dojde k dalšímu navýšení prostředků z OP VVV, neboť bude zahájena realizace projektu FIND (Fighting Infectious Diseases), který bude významným zdrojem financování výzkumu v následujících pěti letech.

Týmu doc. MUDr. Václava Lišky, Ph.D. se rovněž podařilo obhájit projekt Integrované územní investice (ITI), který bude realizován v úzké spolupráci se Západočeskou univerzitou v Plzni a jenž přispěje k dalšímu rozvoji zobrazovacích metod využitelných pro model velkého zvířete.

| poskytovatel | číslo projektu | název projektu | hlavní řešitel | částka za rok v tis. Kč |
|--------------|------------------------|--|-------------------------------------|-------------------------|
| MŠMT | 2454-16_017/0002454-01 | Investiční podpora experimentálních oborů u nově akreditovaných doktorských studijních programů na LF UK v Plzni | prof. MUDr. Vladislav Třeška, DrSc. | 332 |
| MŠMT | 2455-16_018/0002455-01 | Další rozvoj experimentálních přístupů při řešení aktuálních medicínských problémů na LFUK v Plzni- akreditace nových oborů doktorského studia | prof. MUDr. Vladislav Třeška, DrSc. | 1 435 |

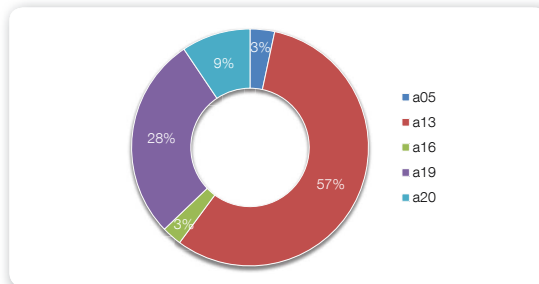
Tab. č. 3: Přehled řešených projektů OP VVV.

4.4. Smluvní výzkum

I v roce 2017 se dařilo držet úroveň smluvního výzkumu na velmi slušné úrovni. Z koncepčního hlediska je strategií rozvíjet pouze výzkum, který zapadá do výzkumného zaměření jednotlivých laboratoří. Z objemu získaných finančních prostředků je zřejmé, že i přes toto omezení se daří získávat finanční prostředky na velmi dobré úrovni.

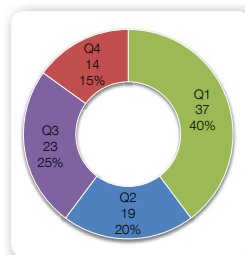
| č.l. | název laboratoře | tis. Kč |
|------|---|---------|
| a04 | Laboratoř experimentální kardiologie | 11 |
| a05 | Proteomická laboratoř | 135 |
| a09 | Biofyzikální laboratoř | 5 |
| a13 | Laboratoř nádorové biologie | 2 287 |
| a15 | Laboratoř nádorové léčby a regenerace tkáně | 15 |
| a16 | Laboratoř buněčné regenerativní medicíny | 110 |
| a19 | Laboratoř kvantitativní histologie | 1 116 |
| a20 | Laboratoř preklinických studií | 379 |

Tab. č. 4: Objem smluvního výzkumu.



Graf č. 3: Poměr prostředků ze smluvního výzkumu získaný laboratořemi.

4.5. Publikace



Graf. č. 4. Počet a poměr publikací s kvartilem.

Za rok 2017 jsme rovněž analyzovali počet publikací v kvartilech dle Web of Science. Je potěšující, že v roce 2017 bylo publikováno 37 publikací v časopisech v prvním kvartilu. Jednalo se tedy o 1/3 publikací uplatněných v časopisech s IF. Naopak v nejméně kvalitních časopisech, tj. ve 4. kvartilu bylo publikováno pouze 15% publikací. Tyto publikace byly určeny především pro českou odbornou veřejnost, tj. české časopisy s IF.

Níže je uveden přehled všech publikací v časopisech z prvního kvartilu. Zároveň i přehledová tabulka publikací za jednotlivé laboratoře.

Seznam publikací v prvním kvartilu (Q1) dle WoS

1. Vymetálková V., Pardini B., Rosa F., Jirásková K., Di Gaetano C., Bendová P., Levý M., Veškrňová V., Büchler T., Vodičková L., Naccarati A., Vodička P.: Polymorphisms in microRNA binding sites of mucin genes as predictors of clinical outcome in colorectal cancer patients. *Carcinogenesis*, 38, 2017:28-39. DOI: 10.1093/carcin/bgw114.
2. Skálová A., Chudějová K., Rotová V., Medvecký M., Študentová V., Chudáčková E., Lavička P., Bergerová T., Jakubů V., Žemličková H., Papagiannitsis C., Hrabák J.: Molecular Characterization of OXA-48 – Like-Producing Enterobacteriaceae in the Czech Republic and Evidence for Horizontal Transfer of pOXA-48-Like Plasmids. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61, 2017:e01889-16. DOI: 10.1128/AAC.01889-16.
3. Thiele J., Bethel K., Králíčková M., Kuhn P.: Circulating Tumor Cells: Fluid Surrogates of Solid Tumors. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 12, 2017:419-447. DOI: 10.1146/annurev-pathol-052016-100256.
4. Mohelníková-Duchoňová, Strouhal O., Hughes D., Holcátová I., Oliverius M., Kala Z., Campa D., Rizzato C., Canzian F., Pezzilli R., Talar-Wojnarowska R., Malecka-Panas E., Sperti C., Zambon CF., Pedrazzoli S., Fogar P., Milanetto AC., Capurso G., Delle Fave G., Valente R., Gazouli M., Malleo G., Lawlor RT., Strobel O., Hackert T., Giese N., Vodička P., Vodičková L., Landi S., Tavano F., Giuffreda D., Piepoli A., Paziienza V., Mambriani A., Pedata M., Cantore M., Bambi F., Ermini S., Funel N., Lemstrová R., Souček P.: SLC22A3 polymorphisms do not modify pancreatic cancer risk, but may influence overall patient survival. *Scientific Reports*, 7, 2017:1-11. DOI: 10.1038/srep43812.
5. Suchý T., Šupová, Klappková E., Adámková V., Závora J., Žaloudková M., Rýgllová Š., Ballay R., Denk, Pokorný M., Sauerová P., Hubálek Kalbáčová M., Horný L., Veselý J., Voňavková T., Průša R.: The release kinetics, antimicrobial activity and cytocompatibility of differently prepared collagen/hydroxyapatite/vancomycin layers: Microstructure vs. nanostructure. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 100, 2017:219-229. DOI: 10.1016/j.ejps.2017.01.032.
6. Michal M., Kazakov D., Hadravský L., Michalová K., Rychlý B., Michal M.: Multivacuolated mucin-filled cells: a unique cell characteristic of plexiform neurofibroma. A report of 11 cases. *Human Pathology*, 60, 2017:167-173. DOI: 10.1016/j.humpath.2016.10.010.
7. Junatas KL., Tonar Z., Kubíková T., Liška V., Pálek R., Mik P., Králíčková M., Witter K.: Stereological analysis of size and density of hepatocytes in the porcine liver. *Journal of Anatomy*, 230, 2017:575-588. DOI: 10.1111/joa.12585.
8. Grundmann H., Glasner C., Albiger B., Aanensen DM., Tomlinson CT., Andrasević AT., Cantón R., Carmeli Y., Friedrich AW., Giske CG., Glupczynski Y., Gniadkowski M., Livermore DM., Nordmann P., Poirel L., Rossolini GM., Seifert H., Vatopoulos A., Walsh T., Woodford N., Monnet DL., Hrabák J., Žemličková H.: Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a prospective, multinational study. *The Lancet: Infectious Diseases*, 17, 2017:153-163. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30257-2.
9. Molnár Z., Beneš J., Reuter DA.: Intensive care medicine in 2050: perioperative critical care. *Intensive Care Medicine*, 43, 2017:1138-1140. DOI: 10.1007/s00134-017-4703-6.
10. Kloudová A., Guengerich FP., Souček P.: The role of oxysterols in human cancer. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 28, 2017:485-496. DOI: 10.1016/j.tem.2017.03.002.
11. Žalmanová T., Hošková K., Nevorál J., Adámková K., Kott T., Šulc M., Kotíková Z., Prokešová Š., Jílek F., Králíčková M., Petr J.: Bisphenol S negatively affects the meiotic maturation of pig oocytes. *Scientific Reports*, 7, 2017:nestránkováno. DOI: 10.1038/s41598-017-00570-5.
12. Papoušek I., Papagiannitsis C., Medvecký M., Hrabák J., Dolejšká M.: Complete nucleotide sequences of two VIM-1-encoding plasmids from *Klebsiella pneumoniae* and *Leclercia adecarboxylata* isolates of Czech origin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61, 2017:1-7. DOI: 10.1128/AAC.02648-16.
13. Kubíková T., Kochová P., Brázdil J., Špatenka J., Burkert J., Králíčková M., Tonar Z.: The composition and biomechanical properties of human cryopreserved aortas, pulmonary trunks, and aortic and pulmonary cusps. *Annals of Anatomy*, 212, 2017:17-26. DOI: 10.1016/j.aanat.2017.03.004.
14. Mayer Jr. O., Mlíková Seidlerová J., Wohlfahrt P., Filipovský J., Cífková R., Černá V., Kučerová A., Pešta M., Fuchsová R., Topolčan O., Jardon K., Drummen N., Vermeer J.: Synergistic effect of low K and D vitamin status on arterial stiffness in a general population. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 46, 2017:83-89. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2017.04.010.
15. Tůma J., Kolínko Y., Jelínková D., Hilber P., Cendelin J.: Impaired spatial performance in cerebellar-deficient Lurcher mice is not associated with their abnormal stress response. *Neurobiology of Learning and Memory*, 140, 2017:62-70. DOI: 10.1016/j.nlm.2017.02.009.
16. Eberlová L., Liška V., Mírka H., Tonar Z., Haviar S., Svoboda M., Beneš J., Pálek R., Eminger M., Rosendorf J., Mik P., Leupen S., Lametschwandner A.: The use of porcine corrosion casts for teaching human anatomy.

- Annals of Anatomy, 213, 2017:69-77. DOI: 10.1016/j.aanat.2017.05.005.
17. Agaimy A., Michal M., Giedl J., Hadravský L., Michal M.: Superficial acral fibromyxoma: clinicopathological, immunohistochemical, and molecular study of 11 cases highlighting frequent Rb1 loss/deletions. *Human Pathology*, 60, 2017:192-198. DOI: 10.1016/j.hum-path.2016.10.016.
 18. Sauerová P., Pilgrová T., Pekař M., Hubálek Kalbáčová M.: Hyaluronic acid in complexes with surfactants: The efficient tool for reduction of the cytotoxic effect of surfactants on human cell types. *International Journal of Biological Macromolecules*, 103, 2017:1276-1284. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.05.173.
 19. Polívka J., Králíčková M., Polívka J., Kaiser , Kuhn W., Golubnitschaja O.: Mystery of the brain metastatic disease in breast cancer patients: improved patient stratification, disease prediction and targeted prevention on the horizon?. *EPMA Journal*, 8, 2017:119-127. DOI: 10.1007/s13167-017-0087-5.
 20. Bubnov R., Polívka J., Zubor P., Konieczka K., Golubnitschaja O.: „Pre-metastatic niches“ in breast cancer: are they created by or prior to the tumour onset? „Flammer Syndrome“ relevance to address the question. *EPMA Journal*, 8, 2017:141-157. DOI: 10.1007/s13167-017-0092-8.
 21. Smokovski I., Risteski M., Polívka J., Zubor P., Konieczka K., Costigliola V., Golubnitschaja O.: Postmenopausal breast cancer: European challenge and innovative concepts. *EPMA Journal*, 8, 2017:159-169. DOI: 10.1007/s13167-017-0094-6.
 22. Zubor , Gondova , Polívka J., Kasajova P., Konieczka K., Danko J., Golubnitschaja O.: Breast cancer and Flammer syndrome: any symptoms in common for prediction, prevention and personalised medical approach?. *EPMA Journal*, 8, 2017:129-140. DOI: 10.1007/s13167-017-0089-3.
 23. Agaimy A., Bieg M., Michal M., Geddert H., Märkl B., Seitz J., Moskalev E., Schlesner M., Metzler M., Hartmann A., Wiemann S., Michal M., Mentzel T., Haller F.: Recurrent Somatic PDGFRB Mutations in Sporadic Infantile/Solitary Adult Myofibromas But Not in Angioleiomyomas and Myopericytomas. *American Journal of Surgical Pathology*, 41, 2017:195-203. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000752.
 24. Michalová K., Michal M., Hes O., Kazakov D., Michal M.: Solid pseudopapillary tumor: a new tumor entity in the testis? Reply. *Human Pathology*, 62, 2017:243-245. DOI: 10.1016/j.humpath.2016.08.012.
 25. Kyrpychova L., Carr R., Martínek P., Vaněček T., Perret R., Chottová Dvořáková M., Zámečník M., Hadravský L., Michal M., Kazakov D.: Basal Cell Carcinoma With Matrical Differentiation Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Biological Study of 22 Cases. *American Journal of Surgical Pathology*, 41, 2017:738-749. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000841.
 26. Verdánová M., Sauerová P., Hempel , Hubálek Kalbáčová M.: Initial cell adhesion of three cell types in the presence and absence of serum proteins. *Histochemistry and Cell Biology*, 148, 2017:273-288. DOI: 10.1007/s00418-017-1571-7.
 27. Papagiannitsis C., Kutilova I., Medvecký M., Hrabák J., Dolejšká M.: Characterization of the Complete Nucleotide Sequences of IncA/C-2 Plasmids Carrying In-809-Like Integrins from Enterobacteriaceae Isolates of Wildlife Origin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61, 2017:1-11. DOI: 10.1128/AAC.01093-17.
 28. Trpkov K., Abou-Ouf H., Hes O., Lopez JI., Nesi G., Comperat E., Sibony M., Osunkoya AO., Zhou M., Gokden N., Leroy X., Berney DM., Cunha IW., Musto ML., Athanazio DA., Yilmaz A., Donnelly B., Hyndman E., Gill AJ., McKenney JK., Bismar TA.: Eosinophilic solid and cystic renal cell carcinoma (ESC RCC) : Further morphologic and molecular characterization of ESC RCC as a distinct entity. *American Journal of Surgical Pathology*, 41, 2017:1299-1308. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000838.
 29. Michalová K., Michal M., Kazakov D., Šedivcová M., Hes O., Hadravský L., Agaimy A., Tretiakova M., Bacchi C., Hartmann A., Kuroda N., Bulimbasic S., Coric M., Antic T., Michal M.: Primary signet ring stromal tumor of the testis: a study of 13 cases indicating their phenotypic and genotypic analogy to pancreatic solid pseudopapillary neoplasm. *Human Pathology*, 67, 2017:85-93. DOI: 10.1016/j.humpath.2017.07.010.
 30. Schormair B., Zhao C., Bell S., Tilch E., Salminen A., Puetz B., Dauvilliers Y., Stefani A., Hoegl B., Poewe W., Kemlink D., Šonka K., Bachmann C., Paulus W., Trenkwalder C., Oertel W., Hornyak M., Teder-Laving M., Metspalu A., Hadjigeorgiou G., Polo O., Fietze I., Ross O., Wszolek Z., Butterworth A., Soranzo N., Ouwehand W., Roberts D., Danesh J., Allen R., Earley CJ., Ondo W., Xiong L., Montplaisir J., Gan-Or Z., Perola M., Vodička P., Dina C., Franke A., Tittmann L., Stewart AF, Shah S., Gieger C., Peters A., Rouleau GA., Berger K., Oexle K., Di Angelantonio E., Hinds DA., Mueller-Mysok B., Winkelmann J.: Identification of novel risk loci for restless legs syndrome in genome-wide association studies in individuals of European ancestry: a meta-analysis. *The Lancet: Neurology*, 16, 2017:898-907. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30327-7.
 31. Adamkova K., Young-Joo J., Petr J., Zalmanova T., Hoskova K., Jelinkova P., Moravec J., Králíčková M., Sutovsky M., Sutovsky P., Nevoral J.: SIRT1-dependent modulation of methylation and acetylation of histone H3 on lysine 9 (H3K9) in the zygotic pronuclei improves porcine embryo development. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 8, 2017:1-12. DOI: 10.1186/s40104-017-0214-0.
 32. Černý V., Astapenko D., Brettner F., Beneš J., Hyšpler R., Lehmann C., Zadák Z.: Targeting the endothelial glycocalyx in acute critical illness as a challenge for clinical and laboratory medicine. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 54, 2017:343-357. DOI: 10.1080/10408363.2017.1379943.
 33. Carrai M., Campa D., Vodička P., Flamini R., Martelli I., Slyskova J., Jirásková K., Rejhova A., Vodenková S., Canzian F., Bertelli A., Dalla Vedova A., Bavaresco L., Vodičková L., Barale R.: Association between taste receptor (TAS) genes and the perception of wine characteristics. *Scientific Reports*, 7, 2017:nestránkováno. DOI: 10.1038/s41598-017-08946-3.
 34. Agaimy A., Michal M., Chiosea S., Petersson F., Hadravský L., Kristiansen G., Horch RE., Schmolders J., Hartmann A., Haller F., Michal M.: Phosphaturic Mesenchymal Tumors: Clinicopathologic, Immunohistochemical and Molecular Analysis of 22 Cases Expanding their

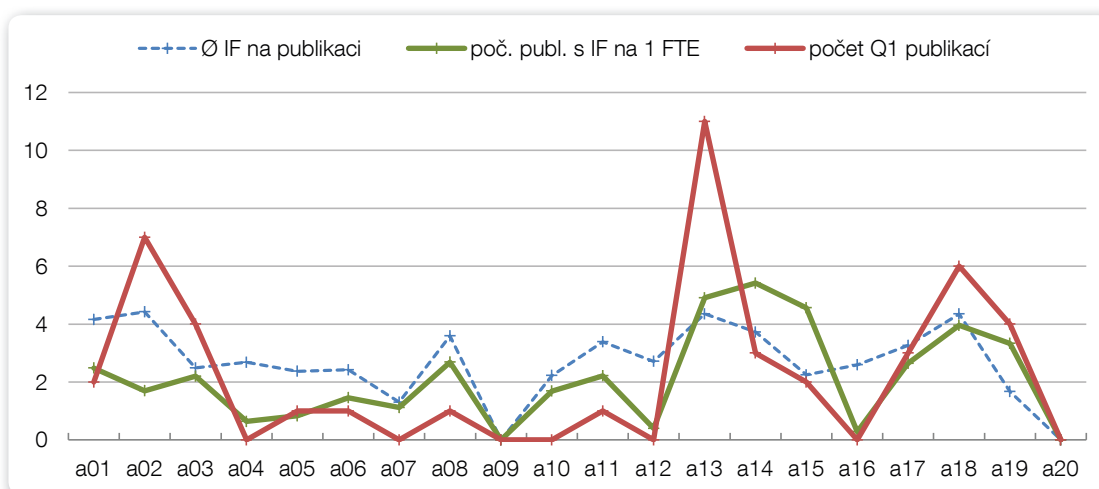
Morphologic and Immunophenotypic Spectrum. American Journal of Surgical Pathology, 41, 2017:1371-1380. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000890.

35. Papagiannitsis C., Medvecký M., Chudějová K., Skálová A., Rotová V., Španělová P., Jakubů V., Žemličková H., Hrabák J.: Molecular Characterization of Carbapenemase-Producing Pseudomonas aeruginosa of Czech Origin and Evidence for Clonal Spread of Extensively Resistant Sequence Type 357 Expressing IMP-7 Metallo-beta-Lactamase. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 61, 2017:e01811-17. DOI: 10.1128/AAC.01811-17.
36. Caltagirone M., Nucleo E., Spalla M., Zara F., Novazzi F., Marchetti V., Piazza A., Bitar I., De Cicco M., Paolucci S., Pilla G., Migliavacca R., Pagani L.: Occurrence of Extended Spectrum beta-Lactamases, KPC-Type, and MCR-1.2-Producing Enterobacteriaceae from Wells, River Water, and Wastewater Treatment Plants in Oltrepo Pavese Area, Northern Italy. Frontiers in Microbiology, 8, 2017:nestránkováno. DOI: 10.3389/fmicb.2017.02232.
37. Chudějová K., Michal B., Skálová A., Rotová V., Papagiannitsis C., Hanzlíčková J., Bergerová T., Hrabák J.: Validation of a novel automatic deposition of bacteria and yeasts on MALDI target for MALDI-TOF MS-based identification using MALDI Colonyst robot. PLoS One, 12, 2017:1-9. DOI: 10.1371/journal.pone.0190038.

Přehled publikací jednotlivých laboratoří

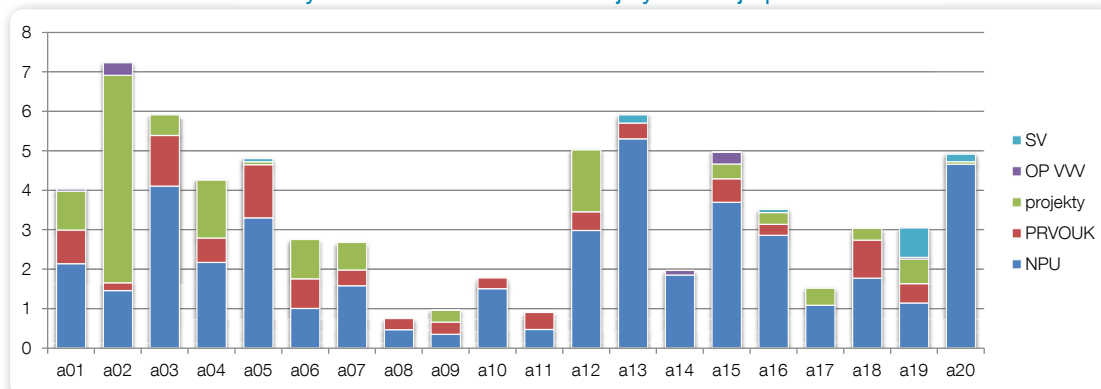
| č.l. | laboratoř | FTE | počet publikací | z toho s IF | celkový IF | ø IF na publikaci | poč. publ. IF na 1 FTE | počet Q1 publikací |
|------|---|-------|-----------------|-------------|------------|-------------------|------------------------|--------------------|
| a01 | Experimentální laboratoř intenzivní medicíny | 4,026 | 21 | 10 | 41,614 | 4,161 | 2,484 | 2 |
| a02 | Laboratoř antibiotické resistance a aplikací hmotnostní spektrometrie v mikrobiologii | 7,069 | 13 | 12 | 53,098 | 4,425 | 1,698 | 7 |
| a03 | Laboratoř transplantace ledvin a náhrady funkce ledvin | 5,908 | 15 | 13 | 32,312 | 2,486 | 2,2 | 4 |
| a04 | Laboratoř experimentální kardiologie | 4,691 | 5 | 3 | 8,05 | 2,683 | 0,64 | 0 |
| a05 | Proteomická laboratoř | 4,8 | 4 | 4 | 9,488 | 2,372 | 0,833 | 1 |
| a06 | Laboratoř klinického výzkumu cévních a srdečních onemocnění | 2,748 | 5 | 4 | 9,696 | 2,424 | 1,456 | 1 |
| a07 | Mitochondriální laboratoř | 2,675 | 4 | 3 | 3,908 | 1,303 | 1,121 | 0 |
| a08 | Laboratoř laserové mikrodisekce | 0,745 | 4 | 2 | 7,185 | 3,593 | 2,685 | 1 |
| a09 | Biofyzikální laboratoř | 0,958 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| a10 | Laboratoř všeobecné biochemie a hematologie | 1,775 | 7 | 3 | 6,673 | 2,224 | 1,69 | 0 |
| a11 | Laboratoř neurodegenerativních poruch | 0,902 | 2 | 2 | 6,777 | 3,389 | 2,217 | 1 |
| a12 | Laboratoř experimentální neurofyzologie | 5,018 | 6 | 2 | 5,428 | 2,714 | 0,399 | 0 |
| a13 | Laboratoř nádorové biologie | 5,909 | 33 | 29 | 126,258 | 4,354 | 4,908 | 11 |
| a14 | Laboratoř farmakogenomiky | 1,846 | 11 | 10 | 37,271 | 3,727 | 5,417 | 3 |
| a15 | Laboratoř nádorové léčby a regenerace tkáně | 4,819 | 36 | 22 | 49,449 | 2,248 | 4,565 | 2 |
| a16 | Laboratoř buněčné regenerativní medicíny | 3,509 | 1 | 1 | 2,594 | 2,594 | 0,285 | 0 |
| a17 | Laboratoř studia interakcí buněk s materiálem | 1,512 | 5 | 4 | 13,056 | 3,264 | 2,646 | 3 |
| a18 | Laboratoř reprodukční medicíny | 3,032 | 26 | 12 | 52,196 | 4,35 | 3,958 | 6 |
| a19 | Laboratoř kvantitativní histologie | 3,001 | 12 | 10 | 16,696 | 1,67 | 3,332 | 4 |
| a20 | Laboratoř preklinických studií | 4,913 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Tab. č. 5. Přehled publikací po jednotlivých laboratořích.



Graf. č. 5. Přehled průměrného IF na publikaci, počtu publikací na jeden plný úvazek (FTE) a počet Q1 publikací u jednotlivých laboratořích.

4.6. Úvazky centra hrazené z NPU a z jiných zdrojů podle laboratoří



Graf č. 6. Úvazky laboratoří (FTE) dle zdrojů financování (označení laboratoří viz tabulka výše).

4.7. Průmyslové vlastnictví Biomedicínského centra

| Název | Druh | Území | Původci | Číslo přihlášky | Číslo dokumentu |
|--|------|-------|---|-----------------|-----------------|
| Způsob snížení srážlivosti krve v okruhu přístroje pro náhradu funkce ledvin a zařízení k provádění tohoto způsobu | P | CZ | MUDr. Jiří Růžička, Ph.D. a spol. | 2008-35 | 300266 |
| Diagnostický systém pro zjišťování a sledování bioimpedance hrudníku a stanovení emergentních stavů hrudníků | P | CZ | MUDr. Jiří Růžička, Ph.D. a spol. | 2008-473 | 306759 |
| Čidlo pro měření kapaliny ultrazvukem | P | CZ | MUDr. Lukáš Bolek, Ph.D. a spol. | 2009-73 | 301580 |
| Tepelný výměník s laminarizérem | P | CZ | MUDr. Lukáš Bolek, Ph.D. a spol. | 2011-449 | 303190 |
| Způsob optimalizace dráhy laseru při laserové mikrodisekci | P | CZ | doc. RNDr. Marie Korabečná, Ph.D. a spol. | 2012-749 | 305856 |
| Způsob detekce beta-laktamáz gramnegativních bakterií hmotnostní spektrometrií | P | CZ | doc. Ing. Jaroslav Hrabák, Ph.D. a spol. | 2013-473 | 304833 |
| Termoelektrický tepelný výměník s integrovaným rezervoárem | P | CZ | MUDr. Lukáš Bolek, Ph.D. a spol. | 2015-364 | 306496 |

Tab. č. 6. Přehled českého průmyslového vlastnictví.

| Název | Druh | Datum přihlášení | Původci | Datum zveřejnění | Datum udělení |
|--|------|------------------|--|------------------|---------------|
| Method of reducing blood-clotting time in the circuit of kidney function substitution apparatus and device for making the same | US | 22. 1. 2009 | MUDr. Jiří Růžička, Ph.D. a spol. | 6. 5. 2010 | 10. 9. 2013 |
| Heat exchanger with laminarizer | EP | 20. 7. 2012 | MUDr. Lukáš Bolek, Ph.D. a spol. | 1. 1. 2014 | 1. 2. 2017 |
| Heat exchanger with laminarizer | US | 20. 7. 2012 | MUDr. Lukáš Bolek, Ph.D. a spol. | 23. 1. 2014 | 22. 11. 2016 |
| Heat exchanger with laminarizer | EA | 21. 2. 2014 | MUDr. Lukáš Bolek, Ph.D. a spol. | 30. 6. 2014 | 31. 7. 2017 |
| Method of detection of Gram-negative bacteria periplasmic space and cell wall outer membrane proteins by mass spectrometry | US | 20. 6. 2014 | doc. Ing. Jaroslav Hrabák, Ph.D. a spol. | 19. 5. 2016 | 31. 10. 2017 |

Tab. č. 7. Přehled zahraničního průmyslového vlastnictví.

4.8. Kalendář akcí 2017

- 1. 2. 2017 HELAGO-CZ – prezentace lékařského trenážeru Angio X
- 21. 2. 2017 Seminář Komeracionalizace výzkumu – zajímavé finanční zdroje?
- 3.–14. 7. 2017 Letní škola experimentální chirurgie
- 13. 7. 2017 NTHU Summer School – Taiwan
- 17. 3. 2017 Brain Awareness Week
- 1.–2. 7. 2017 2nd Transnational Meeting MedTRain 3D Modsim – Improving teaching and training in medicine
- 14. 9. 2017 Přednáška prof. Jean-Francoise Bodarta – O-GlcNAcylation & S-Sulfhydrylation: sweet and smelly sides of cell cycle regulation

- 6. 10. 2017 Česko-americké klinické sympozium s pracovníky Tufts University and Lahey Hospital and Medical Center Boston, USA
- 17. 10. 2017 Přednáška Prof. Petera Šutovského – Post-fertilization Sperm Mitography: The Tale of Mitochondrial Eve and Steve
- 30. 10. 2017 PacBio – seminář sekvenování úseků DNA technologií SMRT (Single Molecular Real-Time)
- 31. 10. 2017 NIKON – seminář Eclipse Ti2 Roadshow
- 6.–7. 11. 2017 Den otevřených dveří (Týden vědy a techniky)
- 20.–23. 11. 2017 Kurz chirurgického šití
- 23. 11. 2017 Třetí výroční konference Biomedicínského centra
- 30. 11. 2017 Přednáška Dr. Paschala Hilbera, Ph.D., HDR – Impact of innate vestibular or precocious cerebellar dysfunctions on anxiety. The internal model hypothesis (pořádá ústav patol. fyziologie)
- 21. 12. 2017 Vánoční besídka

4.9. Obrazová příloha

Letní škola experimentální chirurgie (3.–14. 7. 2017)



Den otevřených dveří BC v rámci Týdne vědy a techniky AV ČR (6.–7. 11. 2017)



Kurz chirurgického šití (20.–23. 11. 2017)



Třetí výroční konference Biomedicínského centra a předání Zlaté pamětní medaile ČLS JEP prof. MUDr. Mojmiru Petráňovi, CSc. (23. 11. 2017)







Pravidelné výroční zasedání dozorčího výboru Biomedicínského centra během Třetí výroční konference BC



Pro vlastní potřebu vydala Lékařská fakulta UK v Plzni, Husova 3, 301 00 Plzeň, Biomedicínské centrum, alej Svobody 1655/76, 323 00 Plzeň; web: www.biomedic-plzen.cz; e-mail: info@biomedic-plzen.cz v roce 2018. Projekt Biomedicínské centrum je financován z Národního programu udržitelnosti I č. LO1503 poskytovaného Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy v rámci udržitelnosti projektu financovaného z OP VaVpl, PO 2 Regionální VaV centra, reg. č. CZ.1.05/2.1.00/03.0076.



