



BIOMEDICÍNSKÉ
CENTRUM

VÝROČNÍ ZPRÁVA

BIOMEDICÍNSKÉHO CENTRA

2016



Plzeň 2017



VÝROČNÍ ZPRÁVA
BIOMEDICÍNSKÉHO CENTRA
2016

Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Plzni
Biomedicínské centrum
2017



Obsah

1. Úvod	7
1.1. Úvodní slovo vědeckého ředitele	7
1.2. Úvodní slovo manažera	7
1.3. Úvodní slovo vedoucího výzkumného programu 1	8
1.4. Úvodní slovo vedoucího 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	15
2.5. Proteomická laboratoř	16
2.6. Laboratoř klinického výzkumu cévních a srdečních onemocnění	17
2.7. Mitochondriální laboratoř	18
2.8. Laboratoř laserové mikrodisekce	19
2.9. Biofyzikální laboratoř	20
2.10. Laboratoř všeobecné biochemie a hematologie	21
3. Laboratoře výzkumného programu 2	22
3.1. Laboratoř neurodegenerativních poruch	22
3.2. Laboratoř experimentální neurofyzologie	23
3.3. Laboratoř nádorové biologie	24
3.4. Laboratoř farmakogenomiky	26
3.5. Laboratoř nádorové léčby a regenerace tkáně	27
3.6. Laboratoř buněčné regenerativní medicíny	30
3.7. Laboratoř studia interakcí buněk s materiálem	32
3.8. Laboratoř reprodukční medicíny	32
3.9. Laboratoř kvantitativní histologie	34
3.10. Laboratoř preklinických studií	35
4. Přílohy	36
4.1. Přehled zdrojů financování	36
4.2. Grantové projekty	36
4.3. Smluvní výzkum	37
4.4. Publikace	37
4.5. Tabulkový systém pro management laboratoře	40
4.6. Úvazky centra hrazené z NPU a z jiných zdrojů podle laboratoří	41
4.7. Průmyslové vlastnictví Biomedicínského centra	41
4.8. Kalendář akcí 2016	42
4.9. Obrazová příloha	43



1. Úvod

1.1. Úvodní slovo vědeckého ředitele



Uplynulý rok 2016 byl prvním rokem, ve kterém Biomedicínské centrum již nebylo podporováno mateřským projektem Operačního programu Výzkum a vývoj pro inovace, a lze proto pokládat za první důkladnější test jeho životaschopnosti.

Výzkumná činnost centra pokračovala prostřednictvím dvou výzkumných programů (Náhrada a podpora funkce životně důležitých orgánů a

Regenerace a reparace životně důležitých orgánů) v rozvíjení dříve definovaných směrů, které navazují na tradiční výzkumná témata fakulty. Hlavní výzkumná témata tak zahrnovala v r. 2016 problematiku sepse a jejího terapeutického ovlivnění, antibiotickou rezistenci bakterií, profylaxi virové infekce při transplantaci ledviny, biokompatibilitu dialyzátorů, analýzu vlastností kmenových buněk a jejich interakcí s materiály i biologickými tkáněmi, problematiku nádorové biologie a nádorových kmenových buněk, studium paměťových mechanismů a neurodegenerativních onemocnění, kvantitativní histologii, experimentální jaterní chirurgii a terapeutické ovlivňování jaterního selhání a resekcce. Pracovníci Biomedicínského centra řešili v uplynulém roce 12 grantových projektů (5 AZV, 3 GAČR, 2 GAMA), významně přispěli k řešení fakultního Programu rozvoje vědních oblastí UK a řešili řadu projektů smluvního výzkumu.

Dominantním projektem minulého roku byl projekt Národního programu udržitelnosti, který byl zahájen 1. 7. 2015 a po celé období tzv. fáze udržitelnosti centra (období 5 let po skončení realizační fáze projektu) zajišťuje krytí 50% plánovaného rozpočtu. Tento projekt Biomedicínského centra se ve veřejné soutěži umístil na 2. místě a získal maximální výši dotace. V uplynulém roce se podařilo úspěšně splnit všechny plánované průběžné indikátory projektu. Z projektů připravovaných v r. 2016 postupily v rámci OP Výzkum, vývoj a vzdělávání do 2. kola hodnocení 3 projekty: projekt FIND (Fighting infectious diseases), jehož je centrum jediným žadatelem, a dva projekty, kde je centrum partnerem. Dále byly připraveny dvě projektové žádosti pro rámcový program Horizon 2020 a podporu získaly dva projekty AZV.

Významným provozním počínem uplynulého roku bylo nastavení a spuštění systému průběžné (každoroční) vnitřní evaluace centra. Jednotlivé výzkumné skupiny centra byly hodnoceny na základě publikačních výstupů, získaných finančních prostředků a nákladů. Výsledky evaluace se pak uplatnily v systému nastavení čerpání dotačních provozních prostředků pro další rok.

Celková publikační produkce centra za r. 2016 činila 171 publikací (z toho 118 impaktovaných) a byl přijat 1 národní patent. Smluvní výzkum v r. 2016 potvrdil rostoucí tendenci z předchozího roku a celkový objem smluvního výzkumu centra činil 7 275 tis. Kč (pro srovnání: v r. 2014 činil 1 747 tis. Kč). Definitivně tak byl splněn poslední odložený (plnění odloženo do 1. 3. 2017) indikátor projektu centra.

Významného ocenění dosavadní vědecko-výzkumné, pedagogické a klinické práce se v r. 2016 dostalo prof. MUDr. Martinu Matějovičovi, Ph.D., vedoucímu výzkumného programu 1 Biomedicínského centra, který byl společně s dalšími 4 osobnostmi uveden do Dvorany slávy Plzeňského kraje, pomyslné síně slavných lidí spojených s regionem.

Závěrem lze konstatovat, že v r. 2016 pokračoval rozvoj a stabilizace centra, které úspěšně prokazuje svou životaschopnost i po skončení realizace mateřského projektu. Aplikace nových výzkumných technologií a soustředěná interdisciplinární spolupráce na tradičních i nových výzkumných tématech se projevují soustavným růstem publikační aktivity a dalších výkonových parametrů.

doc. MUDr. Milan Štengl, Ph.D.

1.2. Úvodní slovo manažera



Vážené dámy, vážení pánové.

V roce 2016 jsme již byli zcela závislí na prostředcích z Národního programu udržitelnosti (NPU, LO 1503). Druhá polovina rozpočtu byla hrazena z národních grantových projektů (především Agentury zdravotnického výzkumu a Grantové agentury České republiky), smluvního výzkumu a vlastních prostředků Lékařské fakulty UK v Plzni. Podařilo se nám

vyčerpat dle smlouvy všechny prostředky NPU, které pro rok činily 31 122 000 Kč. Grantové prostředky AZV a GA ČR činily 10 408 600 Kč. Z Grantové agentury Univerzity Karlovy byly získány prostředky ve výši 681 000 Kč, institucionální podpory PRVOUK 6 700 000 Kč, Specifického vysokoškolského výzkumu 1 597 000 Kč. Z grantových prostředků bylo tedy celkem získáno 19 386 600 Kč. Ostatní veřejné zdroje činily 2 470 400 Kč. Prostředky smluvního výzkumu činily 4 933 758 Kč. Institucionální prostředky (neveřejné) činily 4 418 000 Kč. Biomedicínské centrum tedy hospodařilo s rozpočtem ve výši 62 530 000 Kč.

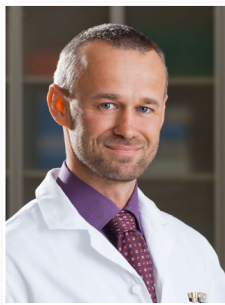
V roce 2016 pracovalo v Biomedicínském centru 18 vědců v pozici „klíčový vědecký pracovník“ s celkovým úvazkem 13,56, 136 vědců v pozici vědeckých pracovníků zahrnujících postdoktorandy, doktorandy a další odborné pracovníky s celkovým úvazkem 46,582, 24 pracovníků v pozici administrativní a podpůrné (8,232 úvazku). Rovněž je potěšující, že se část osobních nákladů daří hradit z grantových prostředků. Některé laboratoře jsou z tohoto pohledu téměř soběstačné – Národní program udržitelnosti se na hrazení úvazků jejich pracovníků podílí minimálně.

Závěrem lze shrnout, že rozpočet Biomedicínského centra je složen z různých zdrojů. Daří se naplňovat rozložení položek dle Národního programu udržitelnosti, včetně získávání prostředků od komerční sféry prostřednictvím smluvního výzkumu. Zatím se však jedná o národní zdroje, avšak na sklonku roku 2016 se podařilo týmu doc. Lišky získat mezinárodní grant ze zdrojů ERASMUS+. Jedná se tak o další zdroj financování, nezávislý na státním rozpočtu ČR.

V roce 2017 je plánován rozpočet Biomedicínského centra ve výši 64 878 000 Kč, přičemž polovinu nákladů bude hrazena z Národního programu udržitelnosti. Osobní náklady budou činit 40 549 000 Kč, provozní náklady 7 170 000 Kč, výdaje na služby 2 146 000 Kč. Cestovné je plánováno ve výši 2 038 000 Kč. Je však nutné zachovat definovanou strukturu kofinancování, tzn. 35 % z veřejných národních zdrojů a 15 % z neveřejných zdrojů zahrnujících zahraniční granty, smluvní výzkum a ostatní neveřejné zdroje Lékařské fakulty UK v Plzni.

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

1.3. Úvodní slovo vedoucího výzkumného programu 1



Milé kolegyně, vážení kolegové,

96 uveřejněných publikací, řada z nich ve skutečně prestižních časopisech, 8 probíhajících grantových projektů, několik významných ocenění – to je příjemná bilance VP1 za rok 2016. Stabilní vědecké týmy laboratoří VP1 tak krok za krokem naplňují jasný dlouhodobý cíl, tj. vybudování vlajkového vědeckého centra translační medicíny s výjimečným vědním tématem a posílení dobrého jména fakulty a celé univerzity. VP1 pokračuje ve výrazně interdisciplinárním pojetí při řešení předmětné problematiky (propojení základního výzkumu s aplikovaným, provázanost laboratoří a klinických pracovišť fakulty). Díky unikátnosti tématu je VP1 významně orientován na konkrétní spolupráci se zahraničními vědeckými institucemi a se silnou aplikační sférou. Samozřejmě je stále co zlepšovat. V porovnání s mezinárodní konkurencí máme stále málo zahraničních doktorandů a zahraničních vědeckých stážistů v týmech. Pobyty mladých vědců na jiných kvalitních pracovištích, zejména zahraničních, by se měl stát pravidlem. Cílem je orientace na publikace ve špičkových časopisech oborů vysoko nad mediánem impakt faktoru příslušné vědní disciplíny, nikoliv na časopisy ve spodní čtvrtině časopisů daného oboru.

Na závěr mi dovoluje poděkovat všem kolegyním a kolegům celého VP1, bez nichž by výsledky nevznikly a nebyly tak viditelné. VP1 je i nadále otevřený všem motivovaným kolegům.

prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

1.4. Úvodní slovo vedoucí výzkumného programu 2



Výzkumný program 2 (VP2) v roce 2016 potvrdil směr stanovených krátkodobých i dlouhodobých výzkumných cílů a také rozšířil vzájemnou spolupráci nejen uvnitř VP2, ale i s týmy VP1. V roce 2016 byl VP2 rozšířen o tým Laboratoře reprodukční medicíny, kterou od počátku vede ing. Jan Nevorál, Ph.D.

Mezinárodní konkurenceschopnost dokládají jak publikační výstupy, tak získané grantové projekty a projekty smluvního výzkumu. Řada publikací byla uveřejněna či přijata do tisku v časopisech s nejvyšší kvalitou (Q1 dle WOS) v dané vědní oblasti (např. *Frontiers in Neuroanatomy*, *Journal of Anatomy*, *Oncotarget*, *Scientific Reports*). V uplynulém období získal VP2 patent Způsob optimalizace dráhy laseru při laserové mikrodisekci (CZ 305856).

VP2 je zapojen do spolupráce s prestižními zahraničními vědeckými institucemi (University of Southern California (USA), University of Missouri (USA), Université Lille1 – Sciences et Technologiés (Francie), Chonbuk National University (Jižní Korea), Université de Rouen Normandie (Francie), Universidad Pablo de Olavide (Španělsko), Ecole normale supérieure – Paris (Francie), Scuola Internazionale Superiore di Studi Avanzati (Itálie), University of Veterinary Medicine Vienna (Rakousko), Vanderbilt University (USA), University of Oslo (Norsko), Royal College of Surgeons in

Ireland, Dublin (Irsko), National Yang-Ming University, Taipei (Taiwan), Wigner Research Center for Physics, Budapest (Maďarsko), Kobe University (Japonsko), Polytechnico di Milano (Itálie) a dalšími.

VP2 též rozvíjí spolupráci s komerční sférou (Pardam s.r.o.; Inocure s.r.o.; Nanopharma, a.s.; Beznoska, s.r.o., ProSpon, spol. s r.o.; Ceramisphere Pty Limited, Austrálie; Medicon a.s.; Biolab Praha k.s.; COMTES FHT a.s.; Genetika Plzeň, s.r.o.; IVF Zentren Prof. Zech – Pilsen, s.r.o. a CONTIPRO).

VP2 nabízí mezinárodně kvalitní PhD a postdoc programy i pro zahraniční uchazeče – již nyní ve VP2 pracují zahraniční doktorandi, postdoci či studenti v rámci programu Erasmus a doktorandi laboratoří VP2 se pravidelně účastní pobytů v délce 2–12 měsíců na spolupracujících zahraničních pracovištích.

V roce 2016 proběhla již po několikáté Mezinárodní škola experimentální chirurgie a byla vydána publikace *Experimental Surgery*.

Všech 10 týmů VP2 přispívá k budování BC jakožto centra kvalitní vědy a také jako pracoviště otevřené spolupráci jak uvnitř Lékařské fakulty, tak na mezinárodní úrovni.

Všem mým kolegům ve VP2 náleží velký dík – za jejich nasazení, odhodlání a výkony.

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
Bc. Adéla Turhobrová

Dlouhodobé cíle výzkumu

Jsou vytyčeny tři základní dlouhodobé směry výzkumu:

- objasnění mechanismů (etiopatogeneze) akutního (multi)orgánového poškození v kritických stavech;
- identifikace a testování nových léčebných cílů a molekul (vlastní + smluvní výzkum);
- testování účinnosti, bezpečnosti a analýza mechanismů nových metod náhrady a podpory funkce orgánů.

A dále:

- spolupráce s laboratoří experimentální kardiologie;
- spolupráce s laboratoří ATB rezistence.

Hlavním předmětem zájmu je problematika sepse a asociovaných témat. Vědecký přístup je založen na využívání dlouhodobých, klinicky relevantních velkých zvířecích biomodelů (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 grémií 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 2016

V roce 2016 probíhalo celoročně řešení grantového projektu „terapeutického účinku mezenchymálních kmenových buněk v klinicky relevantním modelu sepse (grant AZV, hl. řešitel doc. Štengl, zahájení podzim 2015). Bylo provedeno celkem 20 dvoudenních experimentů. Rovněž byla publikována v časopise s IF první dynamická (discovery-driven) analýza proteomu ledvin v klinicky relevantním velkém zvířecím modelu sepse a připraven rukopis „Molecular differences in susceptibility of the kidney to sepsis-induced kidney injury (probíhá recenzní řízení v BMC Nephrol)“. Byla ukončena analýza dat a zahájena příprava rukopisu ECMO v refrakterním vazoplegickém septickém šoku. Pokračovalo řešení projektu „Cytomika leukocytů v sepsi a septickém šoku (klinická studie ve spolupráci s FN, dr Karvunidis). Rovněž pokračoval projekt „Trombocyty v sepsi (klinická studie ve spolupráci s FN, dr Karvunidis – v současnosti probíhá analýza proteomických výsledků). Pokračuje projekt „Farmakokinetika vybraných beta-laktomových antibiotik u kriticky nemocných vyžadujících náhradu funkce ledvin“ (dr. Raděj). Dále je řešen klinický projekt „Interactions between blood and ECMO membrane reflected in biofilm proteome“. Kromě toho pokračuje analýza vzorků v projektu „Graded severity of sepsis – the role of mitochondrial dysfunction“ (spolupráce s doc. Kuncovou).

V rámci zahraniční spolupráce byla publikována přehledná práce v JASN (prvoautorská) v rámci ADQI. V rámci dlouhodobé spolupráce s pracovištěm v Ulmu (Německo) byly publikovány výsledky experimentální práce hypotermie a hyperoxie u hemoragického šoku. Rovněž probíhala spolupráce s australským pracovištěm na téma tekutinová resuscitace (multicentrická studie).

Úspěchy laboratoře

- prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D. – 14. 9. 2016 uvedení do Dvůrky slávy Plzeňského kraje
- prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D. – se stal členem České lékařské akademie

Články v časopisech

1. Glassford NJ., Martensson J., Eastwood GM., Jones SL., Tanaka A., Wilkman E., Bailey M., Bellomo R., Arabi Y., Bagshaw S., Bannard-Smith J., Bin D., Dubin A., Duranteu J., Echeverri J., Hoste E., Joannidis M., Kashani K., Kellum J., Kulkarni AP., Landoni G., LLuch Candall C., Matějovič M., Modh Yunos N., Nichol A., Oudemans van Straaten H., Perner A., Pettila V., Phua J., Hernandez G., Puxty A., Reinhart K., Richards G., Schneider A., Tsuji I., Uchino S.: Defining the characteristic and expectations of fluid bolus therapy: A worldwide perspective. Journal of Critical Care, 35, 2016:126-132. DOI: 10.1016/j.jcrrc.2016.05.017
2. Rabb H., Griffin MD., McKay DB., Swaminathan S., Pickkers P., Rosner MH., Kellum JA., Ronco C., Matějovič M.: Inflammation in AKI: Current Understanding, Key Questions, and Knowledge Gaps. Journal of the American Society of Nephrology: JASN, 0, 2016:371-379.
3. Humphreys BD., Cantaluppi V., Portilla D., Singbartl K., Yang L., Rosner MH., Kellum JA., Ronco C., Matějovič M.: Targeting Endogenous Repair Pathways after AKI.

- Journal of the American Society of Nephrology: JASN, 0, 2016:990-998.
4. Karvunidis T., Harazim M., Raděj J., Salaj P., Horák J., Novák I., Matějovič M.: Pětapadesátiletý muž s trombocytopenií a život ohrožujícím difúzním alveolárním krvácením: kazuistika. *Anesteziologie a intenzivní medicína*, 27, 2016:170-176.
 5. Karvunidis T., Harazim M., Raděj J., Novák I., Horák J., Matějovič M.: Laktátová acidóza asociovaná s metformínem: minireview na podkladě kazuistik. *Anesteziologie a intenzivní medicína*, 27, 2016:243-251.
 6. Baxa J., Beneš J., Brůha J., Ferda J., Hošek P., Jansová M., Jiřík M., Jonášová A., Králíčková M., Křečková J., Křen J., Liška V., Lobovský L., Lukeš V., Mírka H., Pálek R., Pešta M., Pitule P., Rohan E., Rosenberg J., Skála M., Skalický T., Štengl M., Svobodová M., Tonar Z., Třeška V., Tupý R., Vimmr J., Vyčítal O.: *Experimental surgery*. 1 vyd. Plzeň: NAVA s.r.o., 2016: 544.
 7. Matějovič M., Tůma Z., Moravec J., Valešová L., Sýkora R., Chvojka J., Beneš J., Mareš J.: Renal Proteomic Responses to Severe Sepsis and Surgical Trauma: Dynamic Analysis of Porcine Tissue Biopsies. *Shock*, 46, 2016:453-464. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000613
 8. Uvzl R., Adamus M., Černý V., Dušek L., Jarkovský J., Šrámek V., Matějovič M., Štourač P., Kula R., Malaska J., Ševčík P.: Patient survival, predictive factors and disease course of severe sepsis in Czech intensive care units: A multicentre, retrospective, observational study. *Biomedical Papers*, 160, 2016:287-297. DOI: 10.5507/bp.2015.052
 9. Horák J., Harazim M., Karvunidis T., Raděj J., Novák I., Matějovič M.: Sepse – jak ji poznat, na co se zaměřit aneb zpět k základům ve světle nové definice. *Vnitřní lékařství*, 62, 2016:568-574.
 10. Tůma Z., Kuncová J., Mareš J., Matějovič M.: Mitochondrial proteomes of porcine kidney cortex and medulla: foundation for translational proteomics. *Clinical and Experimental Nephrology*, 20, 2016:39-49. DOI: 10.1007/s10157-015-1135-x
 11. Zatloukal J., Pouska J., Kletečka J., Pradl R., Beneš J.: Comparison of the accuracy of hemoglobin point of care testing using HemoCue and GEM Premier 3000 with automated hematology analyzer in emergency room. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 30, 2016:949-956. DOI: 10.1007/s10877-015-9799-z
 12. Jarkovská D., Valešová L., Chvojka J., Beneš J., Švíglerová J., Florová B., Nalos L., Matějovič M., Štengl M.: Heart rate variability in porcine progressive peritonitis-induced sepsis. *Frontiers in Physiology*, 6, 2016:nestránkováno. DOI: 10.3389/fphys.2015.00412
 13. Matějovič M., Ince C., Chawla LS., Blantz R., Molitoris BA., Rosner MH., Okusa MD., Kellum JA., Ronco C.: Renal Hemodynamics in AKI: In Search of New Treatment Targets. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 27, 2016:49-58. DOI: 10.1681/ASN.2015030234
 14. Tůma Z., Kuncová J., Mareš J., Grundmanová M., Matějovič M.: Proteomic approaches to the study of renal mitochondria. *Biomedical Papers*, 160, 2016:173-182. DOI: 10.5507/bp.2016.012
 15. Knöller E., Stenzel T., Broeskamp F., Hornung R., Scheuerle A., McCook O., Wachter U., Vogt J., Matallo J., Wepler M., Gläser H., Gröger M., Matějovič M., Calzia E., Lampl L., Georgieff M., Möller P., Asfar P., Radermacher P., Hafner S.: Effects of Hyperoxia and Mild Therapeutic Hypothermia During Resuscitation From Porcine Hemorrhagic Shock. *Critical Care Medicine*, 44, 2016:e264-e277. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001412
 16. Okusa MD., Rosner MH., Kellum JA., Ronco C., Matějovič M.: Therapeutic Targets of Human AKI: Harmonizing Human and Animal AKI. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 27, 2016:44-48. DOI: 10.1681/ASN.2015030233

Granty

- Projekt č. 15-15716S; Úloha autonomního nervového systému v rozvoji sepse; GA ČR; doc. MUDr. Milan Štengl., Ph.D.
- Projekt č. 15-32801A; Terapeutický potenciál mesenchymálních kmenových buněk v experimentální sepsi prasat; MZ; doc. MUDr. Milan Štengl., Ph.D.



2.2. Laboratoř antibiotické resistance a aplikací hmotnostní spektrometrie v mikrobiologii



Pracovníci

Dr. Constantinos Papagiannitsis, Ph.D. – **vedoucí laboratoře**
 MUDr. Tamara Bergerová
 RNDr. Monika Dolejská, Ph.D.
 doc. Ing. Jaroslav Hrabák, Ph.D.
 Mgr. Kateřina Chudějová
 Mgr. Vladislav Jakubů
 Dana Králová, DiS.
 Ing. Veronika Rotová
 MUDr. Anna Skálová
 doc. MUDr. Helena Žemličková, Ph.D.

Dlouhodobé cíle výzkumu

Výzkumné aktivity laboratoře antibiotické resistance a aplikací hmotnostní spektrometrie v mikrobiologii je směřována 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 zasílány 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, 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 2016

Část projektu byla zaměřena na molekulárně-epidemiologický popis mechanismů rezistence k antibiotikům. Jednalo se o rozsáhlou studii producentů karbapenemázy typu OXA-48 v České republice. U těchto izolátů byla mj. provedena celogenomová sekvenace, která měla za cíl zjistit genetické příbuznosti, včetně průkazu horizontálního přenosu plazmidů *in vivo* (publikováno v *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*).

Je rovněž rozpracována molekulárně-epidemiologická typizace izolátů *Pseudomonas aeruginosa* produkující karbapenemázy. Tento projekt je řešený v rámci grantu AZV, který se týká studia rezistence v environmentálních zdrojích (spolupráce s Veterinární a farmaceutickou univerzitou). V rámci této studie jsou vyhledávány izoláty (*Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp.) rezistentní k cefalosporinům III. a IV. generace a karbapenemům v čističkách odpadních vod a u divoce žijících zvířat. Tyto izoláty jsou srovnávány s humánními izoláty a studována jejich evoluce.

Ve spolupráci s firmou BioVendor Instruments, a.s. je řešen vývoj robota pro automatickou depozici bakteriálních kolonií na MALDI terčik. Vzhledem k určitým technickým problémům při vývoji robota je publikace teprve nyní v recenzi.

Další řešenou problematikou byl vývoj kitu pro rychlou detekci karbapenemáz (komerční název HRC kit). Tento kit je založen na detekci hydrolýzy meropenemu a lze jej hodnotit spektrofotometricky (referenční metoda pro detekci karbapenemáz) případně pomocí MALDI-TOF hmotnostní spektrometrie. Kit bude distribuován firmou BioVendor Laboratorní medicína, a.s. Lze očekávat, že se tak stane v prvním čtvrtletí roku 2017. V současnosti je ve spolupráci s německou firmou FZMB, GmbH. vyvíjen jednoduchý spektrofotometr, který umožní měření vzorku (při A300).

Jakmile bude možné kit validovat na tomto spektrometru, bude dokončena publikace a zaslána k recenznímu řízení.

V rámci Ph.D. studia MUDr. Jany Amlerové byla řešena problematika diagnostiky mykobakterií. Byl publikován článek na téma srovnání IGRA metod. V současnosti je připravována publikace zaměřená na molekulárně-epidemiologickou typizaci izolátů *Mycobacterium tuberculosis* rezistentních k antituberkulotikům (především RIF, INH) zachycených v našem regionu. K typizaci jsou využity metody celogenomové sekvenace.

Úspěchy laboratoře

- Jaroslav Hrabák, Constantinos Papagiannitsis, Tamar Bergerová – Čestné uznání ministra zdravotnictví za zdravotnický výzkum a vývoj pro rok 2016 – „Analýza mobilních genetických elementů nesoucích geny metalo-beta-laktamáz v České republice“

Články v časopisech

1. Papagiannitsis C., Di Pilato V., Giani T., Giakkoupi P., Riccobono E., Landini G., Miriagou V., Vatopoulos AC., Rossolini GM.: Characterization of KPC-encoding plasmids from two endemic settings, Greece and Italy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71, 2016:2824-2830. DOI: 10.1093/jac/dkw227
2. Hrabák J., Havlíček V., Papagiannitsis C.: Detection of β -lactamases and their activity using MALDI-TOF MS. *Applications of Mass Spectrometry in Microbiology: From Strain Characterization to Rapid Screening for Antibiotic Resistance*, 1 vyd. Švýcarsko: Springer, 2016: 305-316. DOI: 10.1007/978-3-319-26070-9_12
3. Hrabák J., Dolejská M., Papagiannitsis C.: MALDI-TOF MS for Determination of Resistance to Antibiotics. *MALDI-TOF Mass Spectrometry in Microbiology*, 1 vyd. Norfolk: Caister Academic Press, 2016: 93-108. DOI: 10.21775/9781910190418.05
4. Papagiannitsis C., Dolejská M., Izdebski R., Giakkoupi P., Skálová A., Chudějová K., Dobiášová H., Vatopoulos A., Derde L., Bonten M., Gniadkowski M., Hrabák J.: Characterisation of IncA/C2 plasmids carrying an In416-like integron with the blaVIM-19 gene from *Klebsiella pneumoniae* ST383 of Greek origin. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 47, 2016:158-162. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.12.001
5. Branšovská E., Čadová M., Sýkora J., Dort J., Bergerová T., Šebestová H.: Neobvyklá perinatální infekce – kamylobakterová enteritida. *Pediatric pro praxi*, 17, 2016:256-258.
6. Bergerová T., Boudová L., Fiala P., Holečková P., Horný I., Hrabě V., Hrušák D., Lohynská R., Málková M., Moláček J., Svoboda T., Šípová S., Tupý R., Vokurka S.: Postižení dutiny ústní a trávicího traktu onkologických pacientů. 1 vyd. Praha: Current Media, 2016: 225.
7. Lysák D., Holubová M., Bergerová T., Vávrová M., Cangemi GC., Ciccocioppo R., Kužliak P., Jindra P.: Validation of shortened 2-day sterility testing of mesenchymal stem cell-based therapeutic preparation on an automated culture system. *Cell and Tissue Banking*, 17, 2016:1-9. DOI: 10.1007/s10561-015-9522-9

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 pneumokokovým onemocněním; Agentura zdravotnického výzkumu; doc. MUDr. Helena Žemličková, Ph.D.; Státní zdravotní ústav v Praze.



2.3. Laboratoř transplantace ledvin a náhrady funkce ledvin



Pracovníci

doc. MUDr. Tomáš Reischig, Ph.D. – vedoucí laboratoře
Mgr. Petra Bajzová (Venigová)
MUDr. Mirko Bouda
doc. MUDr. Jaromír Eiselt, Ph.D.
prof. MUDr. Ondřej Hes, Ph.D.
Mgr. Petra Hrubá, Ph.D.
MUDr. Pavel Jindra, Ph.D.
MUDr. Martin Kačer
Lenka Karlíková
RNDr. Jana Kašpírková, Ph.D.
MUDr. Lukáš Kielberger, Ph.D.
MUDr. Jan Klaboch, Ph.D.
MUDr. Michal Malina, Ph.D.
prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.
MUDr. Anna Procházková Pöpperlová, Ph.D.
MUDr. Pavlína Richtrová, Ph.D.
prof. MUDr. Tomáš Seeman, CSc.
RNDr. Mgr. Tomáš Vaněček, Ph.D.
prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

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 antigenům 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:

1. Detailní rozpoznání vlivu cytomegalovirové a dalších virových infekcí na poškození štěpu na úrovni klinické, histologické a imunologické zahrnující změnu reaktivity lymfocytů na dárcovsky specifickou stimulaci.
2. 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 úřemí z podstatné části jinou etiopatogenezu 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.

Hlavní směry výzkumu:

1. Rozpoznání vlivu dialyzační léčby a přídatné léčby (např. léčby anémie nebo poruch kalciofosfátového metabolismu) na vnímavost pacienta k infekčním komplikacím.
2. Testování regionální antikoagulace s cílem snížit aktivaci hemostázy a inflamaci během dialýzy.

Popis výzkumu řešeného v roce 2016

V roce 2016 bylo extendováno a dokončeno tříleté na čtyřleté sledování pacientů v randomizované studii 2VAL, která srovnávala CMV profylaxi valganciclovirem a valganciclovirem, pro trend k horšímu přežívání štěpů ve 3 letech u valgancicloviru. Pilotní analýzy potvrzují statisticky významný rozdíl ve 4 letech, probíhá detailní statistické zpracování, v plánu dokončit mRNA exprese profibrogenních genů v pozdních biopsiích štěpu.

V prospektivní studii byl prokázán negativní vliv CMV virémie (časné i pozdní formy) na dlouhodobé přežívání štěpů. Efekt byl zaznamenán jen u virémie s vyšší virovou náloží. CMV virémie neměla vliv na výskyt závažných forem intersticiální fibrózy a atrofie tubulů ani na expresi mRNA profibrogenních genů v pozdních biopsiích. Uplatněno s IF (v tisku ve formě Epub: Reischig T et al. Antivir Ther. 2017 Jan 16. doi: 10.3851/IMP3129). Rovněž byl ukončen nábor pacientů do randomizované studie OVERT, která komplexně srovnává v prevenci CMV po transplantaci ledviny preemptivní léčbu a profylaxi valganciclovirem. Součástí studie je i detailní analýza úrovně celulární anti-CMV imunity a celulární a humorální dárcovsky specifické responze pomocí metodiky Elispot a Luminex SAB.

Byl ukončen nábor pacientů i čtyřleté sledování v prospektivní studii s cílem zjistit dlouhodobý vliv asymptomatické polyomavirové virémie na funkci a přežívání štěpů transplantovaných ledvin a na histologické nálezy v pozdních biopsiích. Dalším je cílem určit riziko vzniku polyomavirové virémie a nefropatie ve vztahu ke způsobu CMV profylaxe. Rovněž byl ukončen nábor a vakcinace proti sezónní



chřipce pacientů ve studii porovnávající vliv vakcinace na buněčnou imunitu u pacientů pro transplantaci ledviny.

V bicentrické studii bylo prokázáno, že dialyzovaní mají horší imunitní odpověď na vakcinaci proti chřipce než věkem srovnatelné kontroly. Intenzita imunitní odpovědi negativně asociována s vyšším věkem a s předchozí vakcinací, ale nikoliv s parametry inflamace a metabolismu železa.

Našel laboratoř je také zapojena do probíhající studie FLUP1-HD a FLUP1-TX sledující vztah mezi responsí na očkování chřipkovou vakcínou a hladinami IgG protilátek proti pneumokokům ve vakcinačních sezónách 2015/16 a 2016/17. Imunologická responze bude dále zkoumána ve vztahu k demografickým, imunologickým a biochemickým proměnným s cílem selekce skupin indikovaných k pneumokokové vakcinaci.

V randomizované, zkřížené studii bylo prokázáno, že dialyzační roztok Citrasate může být při hemodiafiltraci užít jako alternativa procedury bez systémové antikoagulace. Nicméně biokompatibilita i účinnost hemodiafiltrace je v takovém případě nižší než při systémové antikoagulaci.

Posledním projektem v roce 2016 bylo dokončení monocentrické placebem kontrolované studie vlivu i.v. železa na oxidační stres hemodialyzovaných osob a předběžné analýzy s nutností upravit design pro další průběh studie (snížení počtu testovaných preparátů železa, zavedení atomové absorpční spektrometrie).

Úspěchy laboratoře

- Tomáš Reischig – 14. 12. 2016 Cena ČTS za nejlepší publikaci v transplantologii v ČR v roce 2015
- Tomáš Seeman – 7. 6. 2016 Cena ČNS za nejlepší monografii v nefrologii v roce 2015
- Ondřej Viklický – 7. 6. 2016 Cena ČNS za nejlepší monografii v nefrologii v roce 2015
- Tomáš Reischig – 2. 12. 2016; Vienna; Cytomegalovirus prevention: PRO prophylaxis. PRO & CON Session: CMV – Pre-emptive therapy versus universal prophylaxis. 2nd Central European Meeting on Nephrology and 6th Czech-Austrian Meeting on Nephrology
- Ondřej Hes – 15. 3. 2016; Seattle; Familial leiomyomatosis associated RCC. United States and Canadian Academy of Pathology (Evening Specialty Conference-Surgical Pathology)
- Sylvie Opatrná – 23. 5. 2016; Vienna; How can residual renal function in peritoneal dialysis patients be preserved? 53rd ERA-EDTA Congress

Články v časopisech

1. Ulamec M., Skenderi F., Trpkov K., Krušlin B., Vranic S., Bulimbasic S., Trivunic S., Montiel DP., Pecková K., Pivovarová K., Ondič O., Daum O., Rotterová P., Dušek M., Hora M., Michal M., Hes O.: Solid papillary renal cell carcinoma: clinicopathologic, morphologic, and immunohistochemical analysis of 10 cases and review of the literature. *Annals of Diagnostic Pathology*, 23, 2016:51-57. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2016.04.008
2. Skálová A., Šteiner P., Vaněček T.: Novinky v molekulární diagnostice karcinomů slinných žláz: „translokační karcinomy“. *Česko-slovenská patologie a Soudní lékařství*, 52, 2016:139-145.
3. Baxa J., Ferda J., Hromádka M.: T1 mapping of the ischemic myocardium: Review of potential clinical use.

European Journal of Radiology, 85, 2016:1922-1928. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.04.010

4. Michal M., Bulimbasic S., Coric M., Šedivcová M., Kazakov D., Michal M., Hes O.: Pancreatic analogue solid pseudopapillary neoplasm arising in the paratesticular location. The first case report. *Human Pathology*, 56, 2016:52-56. DOI: 10.1016/j.humpath.2016.06.007
5. Agaimy A., Bertz S., Cheng L., Hes O., Junker K., Keck B., Lopez-Beltran A., Stöckle M., Wullich B., Hartmann A.: Loss of expression of the SWI/SNF complex is a frequent event in undifferentiated/dedifferentiated urothelial carcinoma of the urinary tract. *Virchows Archiv: an international journal of pathology*, 469, 2016:321-330. DOI: 10.1007/s00428-016-1977-y
6. Kuroda N., Ohe C., Deepika S., Yorita K., Mikami S., Furuya M., Nagashima Y., Hes O., Agaimy A., Michal M., Amin M.: Review of renal anastomosing hemangioma with focus on clinical and pathological aspects. *Polish Journal of Pathology*, 67, 2016:97-101. DOI: 10.5114/PJP.2016.61443
7. Pivovarová K., Pitra T., Vaněček T., Alaghebandan R., Gomolčáková B., Ondič O., Pecková K., Rotterová P., Hora M., Dušek M., Michal M., Hes O.: Comparative study of TERT gene mutation analysis on voided liquid-based urine cytology and paraffin-embedded tumorous tissue. *Annals of Diagnostic Pathology*, 24, 2016:7-10. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2016.06.002
8. Ulamec M., Skenderi F., Zhou M., Krušlin B., Martinek P., Grossmann P., Pecková K., Alvarado-Cabrero I., Kalusová K., Kokošková B., Rotterová P., Hora M., Daum O., Dubová M., Bauleth PKD., Slouka D., Sperga M., Davidson W., Rychlý B., Perez Montiel D., Michal M., Hes O.: Molecular genetic alterations in renal cell carcinomas with tubulocystic pattern: tubulocystic renal cell carcinoma, tubulocystic renal cell carcinoma with heterogenous component and familial leiomyomatosis-associated renal cell carcinoma. Clinicopathologic and molecular genetic analysis of 15 cases. *Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology*, 24, 2016:521-530. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000213
9. Trpkov K., Hes O., Agaimy A., Bonert M., Martinek P., Magi-Galluzzi C., Kristiansen G., Lueders C., Nesi G., Comperat E., Sibony M., Berney D., Mehra R., Brimo F., Hartmann A., Husain A., Frizzell N., Hills K., Maclean F., Srinivasan B., Gill A.: Fumarate Hydratase-deficient Renal Cell Carcinoma Is Strongly Correlated With Fumarate Hydratase Mutation and Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma Syndrome. *American Journal of Surgical Pathology*, 40, 2016:865-875. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000617
10. Jindra P., Raida L., Lysák D., Karas M., Papajík T., Jungová A., Mohammadová L., Houdová L.: Prognostic factors to predict outcome of reduced intensity allogeneic haematopoietic cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia. *Neoplasma*, 63, 2016:595-600. DOI: 10.4149/neo_2016_413
11. Holubová M., Miklíková M., Leba M., Georgiev D., Jindra P., Caprnda M., Ciccocioppo R., Kužliak P., Lysák D.: Cryopreserved NK cells in the treatment of haematological malignancies: preclinical study. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 142, 2016:2561-2567. DOI: 10.1007/s00432-016-2247-8
12. Lysák D., Koutová L., Holubová M., Vlas T., Miklíková M., Jindra P.: The Quality Control of Mesenchymal



- Stromal Cells by *in Vitro* Testing of Their Immunomodulatory Effect on Allogeneic Lymphocytes. *Folia Biologica*, 62, 2016:120-130.
13. Krejčí M., Sedláček P., Jindra P., Šťastná-Marková M., Faber E., Žák P., Trněný M., Kozák T., Štěřba J., Hájek R., Büchler T., Kuříková M., Mayer J., Starý J., Karas M., Vítek A., Raida L., Pohreich D., Kořístek Z., Cetkovský P.: Indikace k alogenním a autologním transplantacím krvetvorných buněk v ČR v roce 2016: doporučení Transplantační sekce České hematologické společnosti ČLS JEP a České onkologické společnosti ČLS JEP. *Transfuzie a hematologie dnes*, 22, 2016:127-150.
 14. Smith S., Trpkov K., Chen Y., Mehra R., Sirohi D., Ohe C., Cani A., Hovelson D., Omata K., McHugh J., Jochum W., Colecchia M., Amin M., Divatia M., Hes O., Menon S., da Cunha I., Tripodi S., Brimo F., Gill A., Osunkoya A., Magi-Galluzzi C., Sibony M., Williamson S., Nesi G., Picken M., Maclean F., Agaimy A., Cheng L., Epstein J., Reuter VE., Tickoo SK., Tomins SA., Amin MB.: Tubulocystic Carcinoma of the Kidney With Poorly Differentiated Foci A Frequent Morphologic Pattern of Fumarate Hydratase-deficient Renal Cell Carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*, 40, 2016:1457-1472. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000719
 15. Planelles M., Macias L., Peiro G., Bulimbasic S., Hes O., Robles A., Michal M., Davidson W., Lopez J.: Rheb/mTOR/p70s6k Cascade and TFE3 Expression in Conventional and Sclerosing PEComas of the Urinary Tract. *Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology*, 24, 2016:514-520. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000209
 16. 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
 17. Foix MP., Dunatov A., Martínek P., Mundó EC., Suster S., Sperga M., Lopez JI., Ulamec M., Bulimbasic S., Montiel DP., Alaghebandan R., Pecková K., Pivořčíková K., Daum O., Rotterová P., Skenderi F., Procházková K., Dušek M., Hora M., Michal M., Hes O.: Morphological, immunohistochemical, and chromosomal analysis of multicystic chromophobe renal cell carcinoma, an architecturally unusual challenging variant. *Virchows Archiv: an international journal of pathology*, 469, 2016:669-678. DOI: 10.1007/s00428-016-2022-x
 18. Smith SC., Trpkov K., Chen Y., Mehra R., Sirohi D., Ohe C., Cani AK., Hovelson DH., Omata K., McHugh JB., Jochum W., Colecchia M., Amin M., Divatia MK., Hes O., Menon S., Werneck da Cunha I., Tripodi S., Brimo F., Gill AJ., Osunkoya AO., Magi-Galluzzi C., Sibony M., Williamson SR., Nesi G., Picken MM., Maclean F., Agaimy A., Cheng L., Epstein JI., Reuter VE., Tickoo SK., Tomlins SA., Amin MB.: Tubulocystic carcinoma of the kidney with poorly differentiated foci: a frequent morphologic pattern of fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*, 40, 2016:1457-1472.
 19. Opatrná S.: Nízká sérová koncentrace bikarbonátů předpovídá zánik reziduální renální funkce u peritoneální dialyzovaných pacientů. *Postgraduální nefrologie*, XIV, 2016:10-12.
 20. Opatrná S.: Včasná nefrologická péče před rozvojem terminálního selhání ledvin. *Postgraduální nefrologie*, 14, 2016:12-13.
 21. Opatrná S.: Vliv oxidovaného albuminu na stav hydratace pacientů léčených peritoneální dialýzou. 2016:
 22. Lysák D., Holubová M., Bergerová T., Vávrová M., Cangemi GC., Ciccocioppo R., Kužliak P., Jindra P.: Validation of shortened 2-day sterility testing of mesenchymal stem cell-based therapeutic preparation on an automated culture system. *Cell and Tissue Banking*, 17, 2016:1-9. DOI: 10.1007/s10561-015-9522-9
 23. Slouka D., Poleník P., Hes O., Šmíd D., Sláma K., Hošek P., Boudová L.: Can we improve clinical results of tonsillectomy using lasers?. *Journal of Applied Biomedicine*, 2016, 2016:35-40. DOI: 10.1016/j.jab.2015.08.002
 24. Polívka J., Polívka J., Řepík T., Rohan V., Hes O., Topolčan O.: Co-deletion of 1p/19q as Prognostic and Predictive Biomarker for Patients in West Bohemia with Anaplastic Oligodendroglioma. *Anticancer Research*, 36, 2016:471-476.
 25. Brůha J., Liška V., Třeška V., Skalický T., Fichtl J., Hes O.: Granulomatózní záněty v diferenciální diagnostice malignit hepatobiliárního traktu – kazuistiky. *Rozhledy v chirurgii*, 95, 2016:40-43.
 26. Kuroda N., Hes O., Zhou M.: New and emerging renal tumour entities. *Diagnostic Histopathology*, 22, 2016:47-56. DOI: 10.1016/j.mpdhp.2016.01.005
 27. Trpkov K., Hes O., Bonert M., Lopez JI., Bonsib SM., Nesi G., Comperat E., Sibony M., Berney DM., Martínek P., Bulimbasic S., Suster S., Sangoi A., Yilmaz A., Higgins JP., Zhou M., Gill AJ., Przybycin Cg., Magi-Galluzzi C., McKenney JK.: Eosinophilic, Solid, and Cystic Renal Cell Carcinoma Clinicopathologic Study of 16 Unique, Sporadic Neoplasms Occurring in Women. *American Journal of Surgical Pathology*, 40, 2016:60-71. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000508
 28. Tantcheva-Poor I., Vaněček T., Lurati M., Rychly B., Kempf W., Michal M., Kazakov D.: Report of Three Novel Germline CYLD Mutations in Unrelated Patients with Brooke-Spiegler Syndrome, Including Classic Phenotype, Multiple Familial Trichoepitheliomas and Malignant Transformation. *Dermatology*, 232, 2016:30-37. DOI: 10.1159/000437303
 29. Farkas K., Deak B., Cubells Sanchez L., Victoria Martinez A., Vilata Corell J., Montoro Botella A., Marcaida Benito G., Rodriguez Lopez R., Vaněček T., Kazakov D., Kromosoeto J., van den Ouweland A., Varga J., Szell M., Nagy N.: The CYLD p.R758X worldwide recurrent nonsense mutation detected in patients with multiple familial trichoepithelioma type 1, Brooke-Spiegler syndrome and familial cylindromatosis represents a mutational hotspot in the gene. *BMC Genetics*, 17, 2016:ne-stránkováno. DOI: 10.1186/s12863-016-0346-9
 30. Opatrná S., Pöpperlová A., Lysák D., Fuchsová R., Trefil L., Racek J., Topolčan O.: Effects of Icodextrin and Glucose Bicarbonate/Lactate-Buffered Peritoneal Dialysis Fluids on Effluent Cell Population and Biocompatibility Markers IL-6 and CA125 in Incident Peritoneal Dialysis Patients. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 20, 2016:149-157. DOI: 10.1111/1744-9987.12391

31. Hes O., Compérat EM., Rioux-Leclercq N., Kuroda N.: The 2012 ISUP Vancouver and 2016 WHO classification of adult renal tumors: changes for common renal tumors. *Diagnostic Histopathology*, 22, 2016:41-46. DOI: 10.1016/j.mpdhp.2016.01.003
32. Hes O., Comperat E., Rioux-Leclercq N.: Clear cell papillary renal cell carcinoma, renal angiomyoadenomatous tumor, and renal cell carcinoma with leiomyomatous stroma relationship of 3 types of renal tumors: a review. *Annals of Diagnostic Pathology*, 21, 2016:59-64. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2015.11.003
33. Eiselt J., Kielberger L., Rajdl D., Racek J., Pazdiora P., Malánová L.: Previous Vaccination and Age are More Important Predictors of Immune Response to Influenza Vaccine than Inflammation and Iron Status in Dialysis Patients. *Kidney & Blood Pressure Research*, 41, 2016:139-147. DOI: 10.1159/000443416
34. Hes O., Mundo EC., Pecková K., Lopez JI., Martínek P., Vaněček T., Falconieri G., Agaimy A., Davidson W., Petersson F., Bulimbasic S., Damjanov I., Jimeno M., Ulamec M., Podhola M., Sperga M., Foix MP., Shelekhova K., Kalusová K., Hora M., Rotterová P., Daum O., Pivovarčíková K., Michal M.: Biphasic Squamoid Alveolar Renal Cell Carcinoma A Distinctive Subtype of Papillary Renal Cell Carcinoma?. *American Journal of Surgical Pathology*, 40, 2016:664-675. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000639
35. Skenderi F., Ulamec M., Vranic S., Bilalovic N., Pecková K., Rotterová P., Kokošková B., Trpkov K., Veselá P., Hora M., Kalusová K., Sperga M., Montiel DP., Cabre-ro IA., Bulimbasic S., Branžovský J., Michal M., Hes O.: Cystic renal oncocytoma and tubulocystic renal cell carcinoma: morphologic and immunohistochemical comparative study. *Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology*, 24, 2016:112-119. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000156
36. Pivovarčíková K., Pecková K., Martínek P., Montiel D., Kalusová K., Pitra T., Hora M., Skenderi F., Ulamec M., Daum O., Rotterová P., Ondič O., Dubová M., Čuřík R., Dunatov A., Svoboda T., Michal M., Hes O.: „Mucin“-secreting papillary renal cell carcinoma: clinicopathological, immunohistochemical, and molecular genetic analysis of seven cases. *Virchows Archiv: an international journal of pathology*, 469, 2016:71-80. DOI: 10.1007/s00428-016-1936-7



2.4. Laboratoř experimentální kardiologie



Pracovníci

doc. MUDr. Milan Štengl, Ph.D. – **vedoucí laboratoře**
 Ing. František Barták
 Ing. Dagmar Jarkovská
 MUDr. Lukáš Nalos, Ph.D.
 doc. MUDr. Jitka Švíglerová, Ph.D.
 Mgr. Lucie Vejvodová
 Ivana Ablarová
 MUDr. Monika Bludovská, Ph.D.
 MUDr. Govindan Dayanithi, Ph.D.
 Jaroslava Hesová
 Jaroslava Jabornická
 doc. RNDr. Eva Kmoníčková, CSc.
 Ing. Dana Kotyzová
 Ing. Silvie Rimpelová

Dlouhodobé cíle výzkumu

Laboratoř je zaměřena na studium fyziologie a patofyziologie srdce s důrazem na kontraktilní a elektrofyzilogickou remodelaci srdce při různých chorobných stavech (seps, 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 2016

Projekty v roce 2016 byly rozděleny na několik dílčích částí: V rámci studia variability srdeční frekvence při sepsi bez orgánového selhání byl sledován vliv „mírné“ sepsy na variabilitu srdeční frekvence. Byla prováděna analýza kontinuálního EKG záznamu a vývoje variability srdeční frekvence v 48h průběhu sepsy a korelace vývoje septických parametrů s variabilitou srdeční frekvence.

Dále byla studována remodelace srdce u potkana s aortokavální píštělí (volume overload). Studována srdeční hypertrofie navozené chronickým volume overloadem v důsledku aortokavální píštěle, analyzován elektrokardiogramu. Byl prováděn popis elektrofyzilogických a kontraktilních para-

metrů, srovnání pravé a levé komory. Tento projekt probíhal ve spolupráci s IKEM (doc. Melenovský).

Rovněž byl analyzován vliv hypercholesterolemie na srdeční funkci, tzn. studium vlivu cholesterolemie na elektrické vlastnosti srdce a na arytmogenezi. Arytmie byla indukována α -adrenergní stimulací a blokem IKr *in vivo* v celkové anestézii (Carlssonův model) s následným analogickým experimentem *in vitro* (izolované srdce na Langendorffově aparátu). Hypercholesterolemie byla navozena hypercholesterolemickou dietou (10 týdnů). Bylo provedeno porovnání náchylnosti k arytmiím u kontrolních a hypercholesterolemických zvířat.

Zároveň byl studován vliv propofolu na elektrofyziologické a kontraktilní vlastnosti myokardu ve vztahu k mitochondriální funkci srdečních buněk. Tzn. byla studována současná analýza účinků anestetik na mitochondriální, kontraktilní a elektrofyziologické funkce ve stejném srdečním preparátu s korelací těchto parametrů, použitím vhodných modulátorů mitochondriálních i kontraktilních procesů určení mitochondriálního příspěvku.

V rámci grantu Grantové agentury ČR je řešena problematika úlohy autonomního nervového systému v rozvoji sepse. Rovněž je v rámci projektu vyvíjen model endotoxémie potkana, vliv intervencí do autonomního nervového systému na průběh endotoxémie, analýza kardiovaskulárních funkcí během endotoxémie. Řešený projekt Agentury zdravotnického výzkumu je zaměřen na terapeutický potenciál mesenchymálních kmenových buněk v experimentální sepsi prasat a testovány účinky mezenchymálních kmenových buněk při sepsi (model prasete).

Články v časopisech

1. 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.
2. Grundmanová M., Jarkovská D., Süß A., Tůma Z., Marková M., Grundman Z., El-Kadi A., Čedíková M., Štengl M., Kuncová J.: Propofol-Induced Mitochondrial and Contractile Dysfunction of the Rat Ventricular Myocardium. *Physiological Research*, 65, 2016:S601-S609.
3. Rosenberg J., Štengl M., Byrtus M.: Simple model of the Cajal-like interstitial cell and its analysis. *Applied Mechanics and Materials*, 821, 2016:677-684. DOI: 10.4028/www.scientific.net/AMM.821.677
4. Jarkovská D., Valešová L., Chvojka J., Beneš J., Švíglerová J., Florová B., Nalos L., Matějovič M., Štengl M.: Heart rate variability in porcine progressive peritonitis-induced sepsis. *Frontiers in Physiology*, 6, 2016:nestránkováno. DOI: 10.3389/fphys.2015.00412
5. Rosenberg J., Byrtus M., Štengl M.: Combined model of bladder detrusor smooth muscle and interstitial cells. *Experimental Biology and Medicine*, 241, 2016:1853-1864. DOI: 10.1177/1535370216655402

Granty

- Projekt č. 15-32801A; Terapeutický potenciál mesenchymálních kmenových buněk v experimentální sepsi prasat; AZV MZ; doc. MUDr. Milan Štengl, Ph.D.
- Projekt č. 15-15716S; Úloha autonomního nervového systému v rozvoji sepse; GA ČR; doc. MUDr. Milan Štengl, Ph.D.

- Projekt č. 14-04329S; Vztah mezi biologickou aktivitou a intracelulární lokalizací seskviterpenových laktonů; GA ČR; doc. RNDr. Eva Kmoníčková, CSc.



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

Hlavní zaměření laboratoře je studium biokompatibility mimotělního oběhu (dialyzátory a mimotělní membránový oxygenátor) pomocí proteomických metod.

Popis výzkumu řešeného v roce 2016

Byl nasbírán soubor 12 pacientů podstupujících operaci aortokoronárního bypassu v mimotělním oběhu (ECMO), po proběhlé operaci byl vypláchnut biofilm z povrchu membrány, postup byl úspěšně optimalizován z hlediska reprodukovatelnosti (hlavním problémem byla variabilní příměs krve, která nepříznivě ovlivňuje kvalitativní i kvantitativní hodnocení následující hmotnostní spektrometrie). Modifikované barvení PAS (pracovní název MAPAS, microwave-assisted PAS) bylo ověřeno na souboru vzorků, pracovní postup je nyní přesně definován a umožňuje kromě výrazného zkrácení procedury i dosažení vyšší citlivosti detekce, obarvené vzorky jsou vhodné i k analýze hmotnostním spektrometrem (zasláno k publikaci). Zadávateli studie Xevonta (společnost B-Braun Avitum) byly předány výsledky i návrh manuskriptu. Výzkum sdílený s dalšími pracovišti: Proteomická analýza médií po kultivaci embryonálních nervových buněk – Laboratoř neurodegenerativních poruch (MUDr. Jan Cendelín, Ph.D.), publikace byla odeslána do tisku. Proteomická analýza kolagenu jako matrice pro růst buněk – Laboratoř buněčné regenerativní medicíny (Ing. Anna Zavadáková); Stanovení bisfenolu S ve folikulární tekutině a semenné plazmě – Laboratoř reprodukční medicíny (Ing. Jan Nevorál, Ph.D.); Proteomická analýza buněčných lyzátů se zaměřením na detekci posttranslačních modifikací histonů a cysteinu obecně – Laboratoř reprodukční medicíny (Ing. Jan Nevorál, Ph.D.); ve spolupráci s laboratoř

fyzilogie prováděno spektrofotometrické stanovení hladiny mitochondriálních markerů v preparátech srdeční tkáně potkana. Byla započata imunochemická analýza (Western blotting) proteinů mitochondriálního metabolismu a respirace v ledvinách potkana a prasete. Výsledky budou porovnány s respirometrickými daty a připraveny k publikaci.

Články v časopisech

1. Matějovič M., Tůma Z., Moravec J., Valešová L., Sýkora R., Chvojka J., Beneš J., Mareš J.: Renal Proteomic Responses to Severe Sepsis and Surgical Trauma: Dynamic Analysis of Porcine Tissue Biopsies. *Shock*, 46, 2016:453-464. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000613
2. Grundmanová M., Jarkovská D., Süß A., Tůma Z., Marková M., Grundman Z., El-Kadi A., Čedíková M., Štengl M., Kuncová J.: Propofol-Induced Mitochondrial and Contractile Dysfunction of the Rat Ventricular Myocardium. *Physiological Research*, 65, 2016:S601-S609.
3. Tůma Z., Kuncová J., Mareš J., Matějovič M.: Mitochondrial proteomes of porcine kidney cortex and medulla: foundation for translational proteomics. *Clinical and Experimental Nephrology*, 20, 2016:39-49. DOI: 10.1007/s10157-015-1135-x
4. Tůma Z., Kuncová J., Mareš J., Grundmanová M., Matějovič M.: Proteomic approaches to the study of renal mitochondria. *Biomedical Papers*, 160, 2016:173-182. DOI: 10.5507/bp.2016.012

studována sekundární prevence 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 řešená témata bylo studium genetických prediktorů kuřáckého habitu u pacientů s ICHS. Probíhá studium trombofilních stavů a obecných rizikových faktorů. Bylo publikováno vyhodnocení automatického měření TK ve zdravotnickém zařízení bez přítomnosti zdravotnického personálu ve vztahu ke konvenčním metodám měření. Byl rovněž sledován rizikový profil potomků nemocných s předčasnou ischemickou chorobou srdeční – se zaměřením na tepennou tuhost a konečné produkty pokročilé glykace.

Články v časopisech

1. Hromádka M., Mlíková Seidlerová J., Baxa J., Suchý D., Rajdl D., Šedivý J., Rokyta R.: Relationship between hsTnI and coronary stenosis in asymptomatic women with rheumatoid arthritis. *BMC Cardiovascular Disorders*, 16, 2016:nestránkováno. DOI: 10.1186/s12872-016-0359-3
2. Ceral J., Linhart A., Filipovský J.: Praktický postup České společnosti pro hypertenzi: Měření krevního tlaku 2. část: Měření krevního tlaku v ordinaci. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence*, 5, 2016:28-33.
3. Filipovský J., Seidlerová J., Kratochvíl Z., Karnosová P., Hronová M., Mayer Jr. O.: Automated compared to manual office blood pressure and to home blood pressure in hypertensive patients. *Blood Pressure*, 25, 2016:228-234. DOI: 10.3109/08037051.2015.1134086
4. Scheepers L., Wei F., Stolarz-Skrzypek K., Malyutina S., Tikhonoff V., Thijs L., Salvi E., Barlassina C., Filipovský J., Casiglia E., Nikitin Y., Kawecka-Jaszcz K., Manunta P., Cusi D., Boonen A., Staessen J., Arts I.: Xanthine oxidase gene variants and their association with blood pressure and incident hypertension: a population study. *Journal of Hypertension*, 34, 2016:2147-2154. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001077
5. Franklin S., Thijs L., Asayama K., Li Y., Hansen T., Boggia J., Jacobs L., Zhang Z., Kikuya M., Bjorklund-Bodegard K., Ohkubo T., Yang W., Jeppesen J., Dolan E., Kuznetsova T., Stolarz-Skrzypek K., Tikhonoff V., Malyutina S., Casiglia E., Nikitin Y., Lind L., Sandoya E., Kawecka-Jaszcz K., Filipovský J., Imai Y., Wang J., O'Brien E., Staessen J.: The Cardiovascular Risk of White-Coat Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 68, 2016:2033-2043. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.08.035
6. Mayer Jr. O., Seidlerová J., Vaněk J., Karnosová P., Bruthans J., Filipovský J., Wohlfahrt P., Cífková R., Windrichová J., Knapen M., Drummen N., Vermeer C.: The abnormal status of uncarboxylated matrix Gla protein species represents an additional mortality risk in heart failure patients with vascular disease. *International Journal of Cardiology*, 203, 2016:916-922. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.10.226
7. Mayer Jr. O., Mlíková Seidlerová J., Filipovský J., Vágovičová P., Wohlfahrt P., Cífková R., Windrichová J., Topolčan O.: Soluble receptor for advanced glycation end products and increased aortic stiffness in the general population. *Hypertension Research*, 39, 2016:266-271. DOI: 10.1038/hr.2015.131



2.6. Laboratoř klinického výzkumu cévních a srdečních onemocnění



Pracovníci

prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc., Ph.D. – vedoucí laboratoře
doc. MUDr. Jana Hirmerová, Ph.D.

MUDr. Petra Karnosová

doc. MUDr. Otto Mayer, CSc.

doc. MUDr. Jitka Mlíková Seidlerová, Ph.D.

Popis výzkumu řešeného v roce 2016

Výzkum v roce 2016 byl zaměřen několika směry. Byla provedena studie Post-MONICA – zahrnující kontrolní vyšetření kohorty obecné populace po osmi letech se zaměřením na vývoj kardiovaskulárních rizikových faktorů, tepenné tuhosti a vyhodnocení KV morbidity a mortality. Dále byla

8. Hromádka M., Bernat I., Mlíková Seidlerová J., Jirouš Š., Dragounová E., Pechman V., Tůmová P., Rokyta R.: Access-site bleeding and radial artery occlusion in transradial primary percutaneous coronary intervention: influence of adjunctive antiplatelet therapy. *Coronary Artery Disease*, 27, 2016:267-272. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000352
9. Mayer Jr. O., Seidlerová J., Wohlfahrt P., Filipovský J., Vaněk J., Cífková R., Windrichová J., Topolčan O., Knapen M., Drummen N., Vermeer C.: Desphospho-uncarboxylated matrix Gla protein is associated with increased aortic stiffness in a general population. *Journal of Human Hypertension*, 30, 2016:418-423. DOI: 10.1038/jhh.2015.55
10. Hromádka M., Baxa J., Mlíková Seidlerová J., Suchý D., Šedivý J., Štěpánková L., Rajdl D., Rokyta R.: Incidence of severe coronary stenosis in asymptomatic patients with peripheral arterial disease scheduled for major vascular surgery. *International Angiology*, 35, 2016:411-417.
11. Vaněk J., Mayer Jr. O., Mlíková Seidlerová J., Bruthans J., Kielbergerová L., Wohlfahrt P., Krajčoviechová A., Filipovský J., Cífková R.: A comparison of secondary prevention practice in poststroke and coronary heart disease patients. *Public Health*, 2016, 2016:64-72. DOI: 10.1016/j.puhe.2016.02.003
12. Mayer Jr. O.: Matrix Gla protein jako přirozený inhibitor vaskulárních kalcifikací a potenciální léčebný cíl. *Časopis lékařů českých*, 155, 2016:13-16.

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.

2. Standardizace přípravy 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.

3. Vědecká výchova pregraduálních a postgraduálních studentů.

4. Měření mitochondriální respirační aktivity 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 2016

V roce 2016 řešila Mitochondriální laboratoř následující problematiku:

1. Stanovení mitochondriální aktivity myokardu levé srdeční komory potkana s experimentálně navozenou endotoxémií a vliv stimulační nebo inhibiční autonomního nervového systému na mitochondriální spotřebu kyslíku v septickém myokardu. Sledování potenciálních rozdílů v metabolické aktivitě sousedících okrsků tkáně (ve spolupráci s Laboratoří experimentální kardiologie).

2. Měření respirační aktivity a kapacity mitochondriálního elektrontransportního systému v myokardu levé komory prasete v septickém stavu indukovaném fekální peritonitidou (ve spolupráci s Laboratoří experimentální kardiologie a 1. IK).

3. Analýza respirační aktivity kůry a dřeně ledvin ve vztahu k metabolickým vlastnostem uvedených tkání a expresi vybraných mitochondriálních proteinů (ve spolupráci s Proteomickou laboratoří).

4. Stanovení role mitochondrií v aktivaci kardioprotekce indukované hypoxií v akutně diabetickém myokardu (ve spolupráci s Ústavem pro výzkum srdce, Bratislava, Slovensko) – inhibiční kinázy pyruvátdehydrogenázy v diabetickém srdci značně stimulovala mitochondriální spotřebu kyslíku prostřednictvím komplexu I.

5. Pokračování v charakterizaci mitochondriální spotřeby kyslíku různých typů nádorových buněk a hledání vztahu k metastatickému potenciálu a lokální invazivitě nádorů, od kterých jsou zkoumané linie odvozené (ve spolupráci s Ústavem biologie LF UK v Plzni). Výsledky podporují hypotézu schopnosti metabolické adaptace nádorových buněk a potvrzují značnou kapacitu mitochondriálního respiračního systému i v buňkách odvozených od invazivních tumorů.

6. Publikací v časopise s IF byl dokončen společný projekt s Ústavem farmakologie LF UKHK – Vliv neonatálního podání capsaicinu na vývoj chronotropních a inotropních vlastností myokardu potkana.

Úspěchy laboratoře

- Michaela Marková; 7.–13. 7. 2016; Kuehtai, Rakousko, Outstanding poster award (MitoFit Science Camp): Porcine hearts samples preparation: PBI Shredder or saponin?



2.7. Mitochondriální laboratoř



Pracovníci

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

Dlouhodobé cíle výzkumu

Cíle laboratoře jsou zaměřeny na čtyři různá témata:

1. Přispět k objasnění poruch mitochondriálního respiračního systému v různých tkáních a orgánech v průběhu sepse a dalších patologických stavů (chronické renální selhání,

- Martina Grundmanová, Michaela Marková, Zdeněk Grundman, Miroslava Čedíková, Jitka Kuncová; 2.–4. 2. 2016; České Budějovice; Spoluautoři práce oceněné Cenou mladým České fyziologické společnosti na 92. fyziologických dnech: Jarkovská D., Grundmanová M., Süß A., Marková M., Grundman Z., El-Kadi A., Čedíková M., Štengl M., Kuncová J. Mitochondriální a kontraktální dysfunkce komorového myokardu potkana indukovaná propofolem.
- Projekt č. SVV260281; Dynamika metabolické a informační aktivity srdce a mozku; UK, SVV; MUDr. Karel Ježek, Ph.D.
- Projekt č. MZ VES 15-30661A; Imunoterapie NK buňkami u leukémií – vývoj a charakterizace léčivého přípravku moderní terapie; MZ ČR; doc. MUDr. Daniel Lysák, Ph.D.

Články v časopisech

1. Čedíková M., Kripnerová M., Pitule P., Marková M., Kuncová J.: Is aging reversible? – Beneficial effects of exercise. Plzeňský lékařský sborník, 2016, 2016:9-15.
2. 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.
3. Grundmanová M., Jarkovská D., Süß A., Tůma Z., Marková M., Grundman Z., El-Kadi A., Čedíková M., Štengl M., Kuncová J.: Propofol-Induced Mitochondrial and Contractile Dysfunction of the Rat Ventricular Myocardium. *Physiological Research*, 65, 2016:S601-S609.
4. Tůma Z., Kuncová J., Mareš J., Matějovič M.: Mitochondrial proteomes of porcine kidney cortex and medulla: foundation for translational proteomics. *Clinical and Experimental Nephrology*, 20, 2016:39-49. DOI: 10.1007/s10157-015-1135-x
5. Tůma Z., Kuncová J., Mareš J., Grundmanová M., Matějovič M.: Proteomic approaches to the study of renal mitochondria. *Biomedical Papers*, 160, 2016:173-182. DOI: 10.5507/bp.2016.012
6. Müllerová D., Pešta M., Čedíková M., Dvořáková J., Kulda V., Srbecká K., Müller L., Dvořák P., Kripnerová M., Králíčková M., Babuška V., Kuncová J.: DDE downregulates PLIN2 expression during differentiation of mesenchymal stem cells into adipocytes in lipid-enriched medium. *Journal of Applied Biomedicine*, 14, 2016:113-117. DOI: 10.1016/j.jab.2016.01.002
7. Čedíková M., Kripnerová M., Dvořáková J., Pitule P., Grundmanová M., Babuška V., Müllerová D., Kuncová J.: Mitochondria in White, Brown and Beige Adipocytes. *Stem Cells International*, Neuveden, 2016:nestránkováno. DOI: 10.1155/2016/6067349
8. Michaela Kripnerová, Pavel Dvořák, Martin Pešta, Jitka Kuncová, Tomáš Vlas, Martin Leba, Luboš Holubec, Jiří Hatina. Odvození a charakterizace buněčného modelu multilékové rezistence uroteliálního karcinomu. *Ces Urol* 2015, 19(4):281-290.
9. Kuncová J, Jirkovská A, Švíglerová J, Marková M, Meireles D, Čedíková M. Neonatal capsaicin administration impairs postnatal development of the cardiac chronotropy and inotropy in rats. *Physiol Res*. 2016;65(Supplementum 5):S633-S642.
10. Cedikova M, Pitule P, Kripnerova M, Markova M, Kuncova J. Multiple roles of mitochondria in aging processes. *Physiol Res*. 2016;65(Supplementum 5):S519-S531

Granty

- Projekt č. 15-15716S; Úloha autonomního nervového systému v rozvoji sepse; GA ČR; doc. MUDr. Milan Štengl, Ph.D.



2.8. Laboratoř laserové mikrodisekce



Pracovníci

- doc. MUDr. Magdalena Chottová Dvořáková, Ph.D. – vedoucí laboratoře
 MUDr. Eliška Mistrová
 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 ústavami či klinikami, sledovat například efekt různých látek na konkrétní buňky tkáně.

Popis výzkumu řešeného v roce 2016

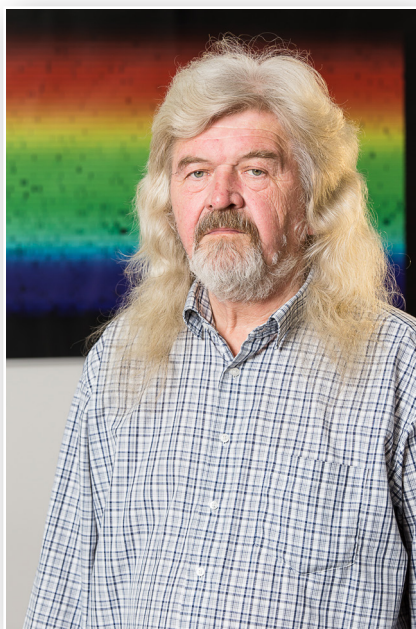
V roce 2016 jsme pokračovali v analýze vzorků srdcí potkanů s jaterním selháváním. Dále jsme dokončovali experimenty pro zamýšlenou publikaci zabývající se vlivem diabetu mellitu na expresi genu pro NK1 receptor v srdci laboratorního potkana a s tím souvisejícím studiem přesné lokalizace tohoto receptoru v srdci. Dále jsme připravovali vzorky tkání z potkanů s DM II. typu. Do výzkumu se zapojilo i devět pregraduálních studentů a tři postgraduální studenti. Navíc jsme ve spolupráci se Šiklovým ústavem patologie zpracovávali vzorky karcinomu slinné žlázy, kůže a dělohy.

Články v časopisech

1. Slavíková J., Mistrová E., Klenerová V., Kruzliak P., Caprnda M., Hynie S., Šída P., Chottová Dvořáková M.: Effects of immobilizations stress with or without water immersion on the expression of atrial natriuretic peptide in the hearts of two rat strains. *American Journal of Translational Research*, 8, 2016:3148-3158.
2. Mistrová E., Kruzliak P., Chottová Dvořáková M.: Role of substance P in the cardiovascular system. *Neuropeptides*, 58, 2016:41-51. DOI: 10.1016/j.npep.2015.12.005
3. Slavíková J., Mistrová E., Chottová Dvořáková M.: Diabetická kardiomyopatie: patofyziologické mechanismy strukturních a funkčních změn. *Československá fyziologie*, 65, 2016:81-89.
4. Hertelyova Z., Salaj R., Chmelarova A., Dombrovsky P., Chottová Dvořáková M., Kruzliak P.: The association between lipid parameters and obesity in university students. *Journal of Endocrinological Investigation [online]*, 39, 2016:769-778. DOI: 10.1007/s40618-015-0240-8



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 Biofyzikální laboratoře je zaměřen především na 2 směry výzkumu:

1. Výzkum hyperbarického prostředí v souvislosti s ovlivňováním vlivu tohoto prostředí na kultivační média, buňky a buněčné systémy;

2. Vývoj specifických metod, technologií, přístrojů a prostředků využívajících fyzikální a biofyzikální principy.

Popis výzkumu řešeného v roce 2016

Výzkumná činnost spojená s Tepelnými výměníky byla v roce 2016 zaměřena na laboratorní experimenty s ověřováním jeho vlastností pro metodu tepelného ovlivňování srážení krve a byly řešeny postupy vyhodnocování technických a biochemických parametrů a dat s ohledem na připravovaný plán preklinických experimentů. Sestavili jsme tým složený z pracovníků BC, KCH FN Plzeň a Ústavu lékařské chemie a biochemie. Byl sestaven plán experimentů s extrakorporálním setem pro tři typy preklinických experimentů ověřujících působení čerpadel na hemolýzu, působení výměníků na hemolýzu a působení tepelných změn na hemolýzu. Poslední dva jmenované zahrnují experimenty na zvířeti (prase). Díky spolupráci s MUDr. Václavem Liškou, vedoucím Laboratoře nádorové léčby a regenerace tkáně bylo zajištěno schválení pokusů na zvířeti Etickou komisí LF a MŠMT. Pokračovaly práce na ochraně duševního vlastnictví EU, EA a US patentu. Koncem r. 2016 byl udělen US patent (US 9 500 415). Současně pokračovala komercializace tepelného výměníku, bylo dosaženo významného pokroku v jednání o prodej exkluzivní licence.

Vývoj Temperačního jádra se zvýšenou účinností v rámci grantu TAČR GAMA 2014TG01010108 byl úspěšně dokončen, výsledkem projektu byl funkční vzorek, UV 28 967 a udělený patent 306496. Výsledky prezentovány na mezinárodní konferenci (39. dny lékařské biofyziky. Od září 2016 započal TAČR GAMA TG20160302 s Cirkulační temperační přístroj se zvýšenou účinností se získanou dotací ve výši 886,5 tis. Kč. Grant navazuje na předešlý, jehož cílem je implementovat Temperační jádro do laboratorně použitelného přístroje. V rámci činnosti jsme optimalizovali zapojení komponent, navrhli modulární elektroniku, připravili výrobní dokumentaci k důležitým unikátním komponentům, které nejsou komerčně dostupné a kontinuálně monitorovali stav konkurence a potenciálních zájemců o prodej/licencování duševního vlastnictví.

Mikro-Hyperbarie studuje vliv odlišných fyzikálních podmínek na růst a funkci buněčných linií. V roce 2016 proběhl soubor pilotních experimentů, jejichž výsledky prezentovány na dvou mezinárodních konferencích (39. dny lékařské biofyziky; V. ostravské dny hyperbarické medicíny). Bylo dokončeno budování nové experimentální laboratoře, která je dovybavena potřebnými přístroji a aktuálně v ní probíhají testovací kultivace s cílem optimalizovat metodiku a kultivační protokoly.

V prostorách BC byla zprovozněna laboratoř Makro-Hyperbarie s malou hyperbarickou komorou (objem 0,6 m³) určená k studiu vlivu odlišných fyzikálních podmínek na živé organismy a proběhly přípravy na spuštění pilotních experimentů. Pro experimenty v HBK byla adaptována přepravní klec vybavena dodatečnými ventily a těsněním tak, aby mohli experimentální potkani podstoupit expozici v komoře. Současně lze monitorovat koncentraci kyslíku v komoře. Následoval pilotní experiment – hyperbarická oxynoterapie 0,25 MPa 90 min u zdravého potkana – série 10ti expozic. Prokázali jsme, že uspořádání komory vyhovuje, zvířata postup snášejí.

Články v časopisech

1. Dejmek J., Marková M., Bolek L., Babuška V., Kuncová J.: Vliv zvýšeného tlaku kyslíku na růst a metabolismus fibroblastů-výsledky pilotní studie. *Sborník příspěvků*

z konference V. ostravské dny hyperbarické medicíny, ISBN: 978-80-7464-817-5: 70-77

Patenty

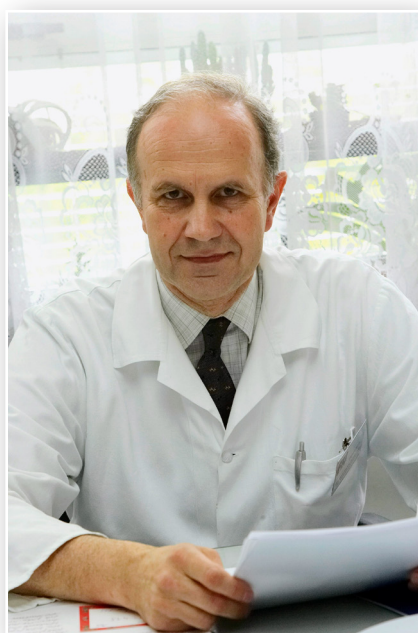
- US patent č.: 9,500,415: „Heat exchanger with lamina-rizer“ zapsaný dne 22. 11. 2016. Původci: Bolek et al.

Granty

- Projekt č. TG20160302; Cirkulační temperační přístroj se zvýšenou účinností; TA ČR; Ing. Jiří Dejmek.



2.10. Laboratoř všeobecné biochemie a hematologie



Pracovníci

prof. MUDr. Jaroslav Racek, DrSc. – **vedoucí laboratoře**
Mgr. Blanka Florová
Pavel Prokop, DiS.
Ing. Tereza Riplová (Ponižilová)
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.

Podle „Vnitřního předpisu pro evaluaci výzkumných skupin Biomedicínského centra“ bude servisní skupina hodnocena hodnotící skupinou na základě hodnocení vedoucích výzkumných skupin.

Popis výzkumu řešeného v roce 2016

V roce 2016 jsme pracovali pro několik výzkumných týmů. Jedním z nich je tým profesora Matějoviče, 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.

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

V roce 2016 byla nainstalována klimatizace, která nám umožnila zprovoznit UHPLC-MS. V říjnu proběhlo zaškolení RNDr. Martinem Štichou z PřF UK v Praze a společně s laboratoří proteomiky a reprodukční medicíny byla zaváděna metoda na stanovení bisfenolů.

V roce 2016 proběhla také literární rešerše na stanovení hepcidinu na UHPLC-MS a prvotní kroky k zavedení metody.

Články v časopisech

1. Bartoš V., Dastych M., Dastych Mj., Franěk T., Jirsa M., Kalousová M., Karlík T., Kocna P., Kožich V., Králíková M., Krnáčová A., Kušnierová P., Pikner R., Ploticová V., Průša R., Racek J., Rajdl D., Senft V., Soška V., Springer D., Šafarčík K., Šebesta I., Šigutová R., Švagera Z., Táborská E., Vítek L., Všianský F., Zadina J., Zeman D., Zima T.: *Clinical Biochemistry*. 1 vyd. Praha: Karolinum Press, 2016: 420.
2. Liška J., Holeček V., Siala K., Sobotová Š., Trefil L., Racek J., Sýkora J., Šefrna F.: *Umbilical IgE and Advanced Glycation Products in Association with Allergies in Childhood. Immunology, Endocrine a Metabolic Agents in Medicinal Chemistry*, 16, 2016:142-146.
3. Jarkovská D., Valešová L., Chvojka J., Beneš J., Švíglerová J., Florová B., Nalos L., Matějovič M., Štengl M.: *Heart rate variability in porcine progressive peritonitis-induced sepsis. Frontiers in Physiology*, 6, 2016:nestránkováno. DOI: 10.3389/fphys.2015.00412
4. Rajdl D., Racek J., Trefil L., Stehlík P., Kolaja Dobrá J., Babuška V.: *Effect of Folic Acid, Betaine, Vitamin B6, and Vitamin B12 on Homocysteine and Dimethylglycine Levels in Middle-Aged Men Drinking White Wine. Nutrients*, 34, 2016:nestránkováno. DOI: 10.3390/nu8010034
5. Opatrná S., Pöpperlová A., Lysák D., Fuchsová R., Trefil L., Racek J., Topolčan O.: *Effects of Icodextrin and Glucose Bicarbonate/Lactate-Buffered Peritoneal Dialysis Fluids on Effluent Cell Population and Biocompatibility Markers IL-6 and CA125 in Incident Peritoneal Dialysis Patients. Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 20, 2016:149-157. DOI: 10.1111/1744-9987.12391
6. Fiala O., Pešek M., Fínek J., Topolčan O., Racek J., Svatoň M., Kučera R., Minárik M., Benešová L., Bortlíček Z., Chloupková R., Poprach A., Büchler T.: *Change in Serum Lactate Dehydrogenase Is Associated with Outcome of Patients with Advanced-stage NSCLC Treated with Erlotinib. Anticancer Research*, 36, 2016:2459-2465.
7. Fiala O., Pešek M., Fínek J., Racek J., Minárik M., Benešová L., Bortlíček Z., Šorejs O., Kučera R., Topolčan O.: *Serum albumin is a strong predictor of survival in patients with advanced-stage non-small cell lung cancer treated with erlotinib. Neoplasma*, 63, 2016:471-476. DOI: 10.4149/318_151001N512

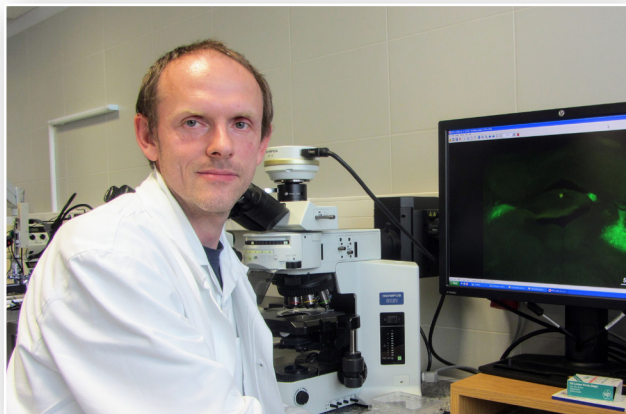
8. Eiselt J., Kielberger L., Rajdl D., Racek J., Pazdiora P., Malánová L.: Previous Vaccination and Age are More Important Predictors of Immune Response to Influen-

za Vaccine than Inflammation and Iron Status in Dialysis Patients. *Kidney & Blood Pressure Research*, 41, 2016:139-147. DOI: 10.1159/000443416

3. Laboratoře výzkumného programu 2



3.1. Laboratoř neurodegenerativních poruch



Pracovníci

doc. MUDr. Jan Cendelín, Ph.D. – **vedoucí laboratoře**
Mgr. Jiřina Babická
Bc. 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 tes-

tovat vlastnosti transgenního myšího modelu lidské spino-cerebelární 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 2016

Ve spolupráci s Dr. Ostašovem (Laboratoř nádorové biologie) a Dr. Houdkem (Ústav biologie) jsme provedli doplňkový experiment k předchozí studii vlivu Shh a T3 na myší neurální kmenové buňky *in vitro*. Konkrétně jsme imunocytochemicky hodnotili diferenciaci buněk.

Dokončili jsme studii vlivu kortikosteronu na viabilitu a neurální diferenciaci myších embryonálních neurálních kmenových buněk *in vitro*. Výsledky byly prezentovány v pregraduální sekci studentské vědecké konference LF UK v Plzni.

Byla zahájena a probíhala studie vlivu nucené fyzické aktivity na motorické funkce a jejich vývoj v ontogenezi u myší Lurcher a pcd s cerebelární degenerací.

Ve spolupráci s dr. Pascalem Hilberem z Laboratoire de Psychologie et Neurosciences de la Cognition et de l'Affective, Université de Rouen ve Francii jsme pokračovali ve zpracovávání dat ze starších studií chování u myších modelů cerebelárních degenerací, v jejich interpretaci a přípravě pro publikaci.

Probíhala další obdobně zaměřená studie sledující stresovou reaktivitu u těchto myší a její vliv na chování zahrnující i sledování cirkadiálního kolísání produkce kortikosteronu. V současné době je studie ve fázi shromažďování vzorků a behaviorálních dat.

Zahájili jsme optimalizaci protokolů elektrofyziologických experimentů zaměřených na klasické podmínování (experimentálním modelem je podmíněné mrknutí detekované pomocí EMG) a dlouhodobou hipokampální potenciaci.

Články v časopisech

1. Cendelín J.: Experimental neurotransplantation treatment for hereditary cerebellar ataxias. *Cerebellum & Ataxias*, 2016:3:7. DOI: 10.1186/s40673-016-0045-3
2. Jindrová A., Tůma J., Sládek V.: Impact of Non-Invasively Induced Motor Deficits on Tibial Cortical Properties in Mutant Lurcher Mice. *PLoS ONE*, 11, 2016: e0158877. DOI: 10.1371/journal.pone.0158877
3. Vožeh F.: Cerebellum-from J. E. Purkyně up to Contemporary Research. *Cerebellum*, 2016:
4. Vožeh F.: Imunita – nejen významný patogenetický faktor, ale i nedílná součást psychoneuroendokrino-imunitních regulací. *Plzeňský lékařský sborník*, 2016, 2016:97-105.
5. Cendelín J.: Transplantation and Stem Cell Therapy for Cerebellar Degenerations. *Cerebellum*, 15, 2016:48-50. DOI: 10.1007/s12311-015-0697-1
6. Kolinko Y., Cendelín J., Králíčková M., Tonar Z.: Smaller Absolute Quantities but Greater Relative Densities of Microvessels Are Associated with Cerebellar Degene-

ration in Lurcher Mice. *Frontiers in Neuroanatomy*, ne-
uveden, 2016:10:35. DOI: 10.3389/fnana.2016.00035



3.2. Laboratoř experimentální neurofyziologie



Pracovníci

MUDr. Karel Jeřek, Ph.D. – vedoucí laboratoře
Petr Flosman
Helena Geciová
Mgr. Štěpán Kápl
MUDr. Konstantinos Mallouppas
Michael Mareš
Ing. Zuzana Petránková, Ph.D.
M.C.P. Stephanie Lissette Proskauer-Peña
Mgr. Lenka Sýkorová
MUDr. František Zitrický

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 zřetěženými 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 2016

Na všech projektech započatých s otevřením BC práce pokračovaly i v r. 2016.

Revidovali jsme 2 manuskripty orientované na matematické modely funkce zkoumaných mozkových oblastí a nové přístupy v dekodování neurální informace. První z nich, ve spolupráci s Janelia Farm, (USA) se týká modelu aktivity neurální sítě, který využívá krátkodobou synaptickou plasticitu k navození efektu rychlého střídání mozkových reprezentací který jsme již dříve popsali. V druhé práci uvádíme do neurovědy metody využívané statistickou fyzikou pro analýzu paměťových stavů neurální sítě hipokampu. Tato práce vzniká ve spolupráci s Ecole Normale Supérieure Paris (Fr). Předpokládáme jejich přijetí v roce 2017.

„Mechanismy aktivace paměti v mozku“. Rozpracovali jsme problematiku dosud nepopsaného fenoménu hyperaktivity paměťové stopy, k níž dochází během jejího vybavování. Tento proces je charakterizován náhradou paměťového stavu v síti aktivního v klidové fázi stavem novým, který koresponduje s nově prezentovaným smyslovým podnětem. Podařilo se nám prokázat, že aktivovaná paměťová stopa je během prvních sekund selektivně hyperaktivní oproti stavu původnímu i oproti identické aktivitě během stabilních podmínek. Hyperaktivita trvá jen několik sekund, během nichž je informace nesená neurálním kódem nižší nežli za kontrolních podmínek. Tento jev vede k tomu, že chybovost kódování je za těchto podmínek signifikantně zvýšena. Hypotetizujeme, že jde o selektivní facilitaci paměťového stavu, který takto snáze překoná inerci stability stavu původního a umožní nově aktivované vzpomínce se v kompetici mezi funkčními neurálními skupinami prosadit.

„Mechanismy kognitivního deficitu Alzheimerovy choroby“. Zavedli jsme metodiku Aktivní allocentrické navigace (AAPA), která je dnes nejcitlivější metodou posouzení deficitu prostorové paměti. Její pomocí máme za cíl charakterizovat časovou progresi kognitivního deficitu transgenního modelu Alzheimerovy nemoci TgF344. V prvním kroku hledáme věkovou hladinu, ve které jsou příznaky Alzheimerovy choroby v časném stadiu. Motivací tohoto dílčího cíle je prozkoumat patofyziologii časných fází AD elektrofyziologicky. Tuto hladinu jsme identifikovali mezi 9 a 12. měsícem. Koncem r. 2016 jsme provedli první implantace a začali sbírat data. Registrace neuronů je v takto starém mozku obtížná, narážíme též na motorické limity testovaných jedinců. Optimalizovali jsme podmínky behaviorální části experimentu a pokračujeme ve sběru dat. Začali jsme spolupracovat s metabolickou a kardiologickou laboratoří doc. Kuncové a doc. Štengla ve výzkumu dopadu AD na parametry srdečního svalu.

Portfolio laboratoře jsme rozšířili o možnosti výzkumu schizofrenie na již používaných modelech a metodikách. Zvolili jsme farmakologickou intervenci NMDA blokátorem MK801 (Dizocilpin). Využíváme fyziologické nestability neuronové sítě spojené s aktivací paměťové stopy s cílem rozvinout teorii mělkých atraktorů v patofyziologii schizofrenie. Tento projekt je na samém počátku.

Úspěchy laboratoře

- Karel Jeřek; 12. 8. 2016; Champalimaud, Lisabon; Physiology of spatial memory and navigation, CAJAL Computational Neurosci Course.
- Karel Jeřek; 8. 12. 2016; Přírodovědecká F.UK; Teleportace a její ne-turistické perspektivy: O mozkové reprezentaci prostoru a paměti.

- Karel Ježek; 25. 5. 2016; Ecole Normale Superieure, Paris; Neural code of spatial navigation.

Granty

- Projekt č. 15-20008S; Aktivace paměti v neuronových sítích mozku; GA ČR; MUDr. Karel Ježek, Ph.D.
- Projekt č. 1114216; Mechanismy poruch prostorové paměti u Alzheimerovy choroby; GA UK; Dr. Stephanie Proskauer Peña.
- Projekt č. 260281; Dynamika metabolické a informační aktivity srdce a mozku; Univerzita Karlova; MUDr. Karel Ježek, Ph.D.



3.3. Laboratoř nádorové biologie



Pracovníci

Mgr. Pavel Pitule, Ph.D. – **vedoucí laboratoře**
 Dr. James Hicks
 Ing. Petr Hošek, Ph.D.
 Mgr. Kateřina Janská
 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 2016

Během roku 2016 jsme pokračovali v zahájených tématech věnovaných především možnostem účinnějšího sledování nádorových pacientů během léčby a jejich stratifikaci do rizikových skupin na základě molekulárních znaků nádorové tkáně.

Byla dokončena expresní analýza tetraspaninové rodiny, kde byly detekovány významné změny v expresní hladině mezi zdravou a nádorovou tkání tlustého střeva a popsány korelace s klinickými parametry. Byla rovněž dokončena analýza biomarkeru kodece 1p/19q u pacientů s anaplastickým oligodendrogliomem, prokázána signifikantní pozitivní prognostická hodnota biomarkeru ve vztahu k přežití nemocných i predikci účinnosti chemoterapie (PCV režim). Zároveň jsme dokončili analýzu mikroRNA spojených a angiogenezi u pacientů s kolorektálním karcinomem léčených bevacizumabem, který angiogenezi inhibuje. Ve studii byl nalezen vztah mezi množstvím miR-126 a přežití pacientů, indikující prediktivní roli pro tuto mikroRNA. Byla analyzována epitelomezenchymální tranzice *in vitro* a v otiskových preparátech nádorové tkáně. Byly analyzovány regulátory alternativního sestřihu z rodiny MBNL, která řídí přechod z embryonálního do adultního transkripčního programu a může tedy hrát roli v dediferenciaci nádorové tkáně. Byl zahájen sběr vzorků a první analýzy cirkulujících nukleových kyselin u vybraných nádorových diagnóz. Byly validovány nové metodiky – izolace exosomů, automatická identifikace konkrétních buněk v komplexním vzorku, sekvenční barvení, barvení velmi silných řezů a další. Spolupracovali jsme s dalšími laboratořemi Biomedicínského centra v oblasti molekulárně genetických metod – například Laboratoř nádorové léčby a regenerace tkání, Laboratoř experimentální neurofyziologie, Laboratoř neurodegenerativních poruch

Články v časopisech

1. Pecková K., Daum O., Michal M., Čurčíková R., Michal M.: Selected case from the Arkadi M. Rywlin International pathology slide seminar: benign Warthin tumor of the thyroid. *Advances in Anatomic Pathology*, 23, 2016:339-342. DOI: 10.1097/PAP.000000000000123
2. Baxa J., Beneš J., Brůha J., Ferda J., Hošek P., Jansová M., Jiřík M., Jonášová A., Králíčková M., Křečková J., Křen J., Liška V., Lobovský L., Lukeš V., Mírka H., Pálek R., Pešta M., Pitule P., Rohan E., Rosenberg J., Skála M., Skalický T., Štengl M., Svobodová M., Tonar Z., Třeška V., Tupý R., Vimmr J., Vyčítal O.: *Experimental surgery*. 1 vyd. Plzeň: NAVA s.r.o., 2016: 544.
3. Michal M., Bulimbasic S., Coric M., Šedivcová M., Kazakov D., Michal M., Hes O.: Pancreatic analogue solid pseudopapillary neoplasm arising in the paratesticular location. The first case report. *Human Pathology*, 56, 2016:52-56. DOI: 10.1016/j.humpath.2016.06.007
4. Jiřík M., Tonar Z., Králíčková A., Eberlová L., Mírka H., Kochová P., Gregor T., Hošek P., Svobodová M., Rohan

- E., Králíčková M., Liška V.: Stereological quantification of microvessels using semiautomated evaluation of X-ray microtomography of hepatic vascular corrosion casts. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, 11, 2016:1803-1819. DOI: 10.1007/s11548-016-1378-3
5. Vychytilová-Faltejsková P., Pešta M., Radová L., Liška V., Daum O., Kala Z., Svoboda M., Kiss I., Slabý O.: Genome-wide microRNA Expression Profiling in Primary Tumors and Matched Liver Metastasis of Patients with Colorectal Cancer. *Cancer Genomics and Proteomics*, 13, 2016:311-316.
 6. Polívka J., Polívka J., Rohan V., Příbáň V.: Aktuální pohled na management nízkostupňových gliových nádorů centrálního nervového systému. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 79, 2016:534-540. DOI: 10.14735/amcsnn2016534
 7. Vymetálková V., Vodička P., Pardini B., Rosa F., Levý M., Schneiderová M., Liška V., Vodičková L., Nilsson T., Farkas S.: Epigenome-wide analysis of DNA methylation reveals a rectal cancer-specific epigenomic signature. *Epigenomics*, 8, 2016:1193-1207. DOI: 10.2217/epi-2016-0044
 8. Korenková V., Slyšková J., Novosadová V., Pizzamiglio S., Langerová L., Bjorkman J., Vyčítal O., Liška V., Levý M., Veškrňa K., Vodička P., Vodičková L., Kubista M., Verderio P.: The focus on sample quality: Influence of colon tissue collection on reliability of qPCR data. *Scientific Reports*, 6, 2016:nestránkováno. DOI: 10.1038/srep29023
 9. Vodička P., Musak L., Fiorito G., Vymetálková V., Vodičková L., Naccarati A.: DNA and chromosomal damage in medical workers exposed to anesthetic gases assessed by the lymphocyte Cytokinesis-Block Micronucleus (CBMN) assay. A critical review. *Mutation Research – Reviews in Mutation Research*, 770, 2016:26-34. DOI: 10.1016/j.mrrev.2016.04.003
 10. Kunická T., Procházka P., Krus I., Bendová P., Protičková M., Šušová S., Hlaváč V., Liška V., Novák P., Schneiderová M., Pitule P., Brůha J., Vyčítal O., Vodička P., Souček P.: Molecular profile of 5-fluorouracil pathway genes in colorectal carcinoma. *BMC Cancer*, 16, 2016:nestránkováno. DOI: 10.1186/s12885-016-2826-8
 11. Agaimy A., Michal M., Hadravský L., Michal M.: Follicular dendritic cell sarcoma: clinicopathologic study of 15 cases with emphasis on novel expression of MDM2, somatostatin receptor 2A, and PD-L1. *Annals of Diagnostic Pathology*, 23, 2016:21-28. DOI: 10.1016/j.andiagpath.2016.05.003
 12. Holubec L., Polívka J., Šafanda M., Karas M., Liška V.: The Role of Cetuximab in the Induction of Anticancer Immune Response in Colorectal Cancer Treatment. *Anticancer Research*, 36, 2016:4421-4426. DOI: 10.21873/anticancer.10985
 13. Polívka J., Polívka J., Krakorová K., Peterka M., Topolčan O.: Current status of biomarker research in neurology. *EPMA Journal [online]*, 7, 2016:1-13. DOI: 10.1186/s13167-016-0063-5
 14. Švajdler M., Michal M., Dubinský P., Švajdler P., Ondič O., Michal M.: Endometrial endometrioid carcinoma with large cystic growth configuration and deceptive pattern of invasion associated with abundant nodular fasciitis-like stroma: a unique hitherto unreported histology in endometrioid carcinoma. *Advances in Anatomic Pathology*, 23, 2016:381-384. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000130
 15. Michal M., Kazakov D., Dundr P., Pecková K., Agaimy A., Kutzner H., Havlíček F., Daum O., Dubová M., Michal M.: Histiocytosis with raisinoid nuclei: a unifying concept for lesions reported under different names as nodular mesothelial/histiocytic hyperplasia, mesothelial/monocytic incidental cardiac excrescences, intralymphatic histiocytosis, and others. *American Journal of Surgical Pathology*, 40, 2016:1507-1516. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000687
 16. 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*, 2016:
 17. Vodička P., Pardini B., Vymetálková V., Naccarati A.: Polymorphisms in Non-coding RNA Genes and Their Targets Sites as Risk Factors of Sporadic Colorectal Cancer. *Non-coding RNAs in Colorectal Cancer*, 1 vyd. Neuveden: Springer, 2016: 123-149.
 18. Golubnitschaja O., Debald M., Yeghiazaryan K., Kuhn W., Pešta M., Costigliola V., Grech G.: Breast cancer epidemic in the early twenty-first century: evaluation of risk factors, cumulative questionnaires and recommendations for preventive measures. *Tumor Biology*, 37, 2016:12941-12957. DOI: 10.1007/s13277-016-5168-x
 19. Čedíková M., Kripnerová M., Pitule P., Marková M., Kuncová J.: Is aging reversible? – Beneficial effects of exercise. *Plzeňský lékařský sborník*, 2016, 2016:9-15.
 20. Campa D., Pastore M., Gentiluomo M., Talar-Wojnarowska R., Kupcinskis J., Malecka-Panas E., Neoptolemos J., Niesen W., Vodička P., Delle Fave G., Bueno-de-Mesquita H., Gazouli M., Pacetti P., Di Leo M., Ito H., Klueter H., Souček P., Corbo V., Yamao K., Hosono S., Kaaks R., Vashist Y., Gioffreda D., Strobel O., Shimizu Y., Dijk F., Andriulli A., Ivanauskas A., Burger P., Tavano F., Vodičková L., Zamboni C., Lovecek M., Landi S., Key T., Boggi U., Pezzilli R., Jamrozik K., Mohelnikova-Duchonova B., Mambriani A., Bambi F., Busch O., Paziienza V., Valente R., Theodoropoulos G., Hackert T., Capurso G., Cavestro G., Pasquali C., Basso D., Sperti C., Matsuo K., Buechler M., Khaw K., Izbicki J., Costello E., Katzke V., Michalski C., Stepien A., Rizzato C., Canzian F.: Functional single nucleotide polymorphisms within the cyclin-dependent kinase inhibitor 2A/2B region affect pancreatic cancer risk. *Oncotarget*, 7, 2016:57011-57020. DOI: 10.18632/oncotarget.10935
 21. 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
 22. Elsnerová K., Mohelníková-Duchoňová B., Cerovská E., Ehrlichová M., Gut I., Rob L., Škapa P., Hruza M., Bartáková A., Bouda J., Vodička P., Souček P., Václavíková R.: Gene expression of membrane transporters:

Importance for prognosis and progression of ovarian carcinoma. *Oncology Reports*, 35, 2016:2159-2170. DOI: 10.3892/or.2016.4599

23. Slouka D., Poleník P., Hes O., Šmíd D., Sláma K., Hošek P., Boudová L.: Can we improve clinical results of tonsillectomy using lasers?. *Journal of Applied Biomedicine*, 2016, 2016:35-40. DOI: 10.1016/j.jab.2015.08.002
24. Michal M., Kazakov D., Hadravský L., Agaimy A., Švajdler M., Kuroda N., Michal M.: Pleomorphic hyalinizing angiectatic tumor revisited: all tumors manifest typical morphologic features of myxoinflammatory fibroblastic sarcoma, further suggesting 2 morphologic variants of a single entity. *Annals of Diagnostic Pathology*, 20, 2016:40-43. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2015.10.006
25. Polívka J., Polívka J., Řepík T., Rohan V., Hes O., Topolčan O.: Co-deletion of 1p/19q as Prognostic and Predictive Biomarker for Patients in West Bohemia with Anaplastic Oligodendroglioma. *Anticancer Research*, 36, 2016:471-476.
26. Müllerová D., Pešta M., Čedíková M., Dvořáková J., Kulda V., Srbecká K., Müller L., Dvořák P., Kripnerová M., Králíčková M., Babuška V., Kuncová J.: DDE downregulates PLIN2 expression during differentiation of mesenchymal stem cells into adipocytes in lipid-enriched medium. *Journal of Applied Biomedicine*, 14, 2016:113-117. DOI: 10.1016/j.jab.2016.01.002
27. Čedíková M., Kripnerová M., Dvořáková J., Pitule P., Grundmanová M., Babuška V., Müllerová D., Kuncová J.: Mitochondria in White, Brown and Beige Adipocytes. *Stem Cells International*, Neuveden, 2016:nestránkováno. DOI: 10.1155/2016/6067349
28. Brůha J., Liška V., Pálek R., Mírka H., Hošek P., Korčáková E., Bajcurová K., Fichtl J., Skalický T., Třeška V.: Porovnání perkutánní a otevřené radiofrekvenční ablace metastáz kolorektálního karcinomu ve FN Plzeň v letech 2001-2015. *Rozhledy v chirurgii*, 95, 2016:107-111.
29. Šmíd D., Kulda V., Srbecká K., Kubačková D., Doležal J., Daum O., Kučera R., Topolčan O., Třeška V., Skalický T., Pešta M.: Tissue microRNAs as predictive markers for gastric cancer patients undergoing palliative chemotherapy. *International Journal of Oncology*, 48, 2016:2693-2703. DOI: 10.3892/ijo.2016.3484
30. Försti A., Frank C., Smolková B., Kazimírová A., Barancoková M., Vymetálková V., Kroupa M., Naccarati, Vodičková L., Buchancová J., Dušinská M., Mušák L., Vodička P., Hemminki K.: Genetic variation in the major mitotic checkpoint genes associated with chromosomal aberrations in healthy humans. *Cancer Letters*, 380, 2016:442-446. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.07.011
31. Kučera R., Šmíd D., Topolčan O., Karlíková M., Fiala O., Slouka D., Skalický T., Třeška V., Kulda V., Šimánek V., Šafanda M., Pešta M.: Searching for New Biomarkers and the Use of Multivariate Analysis in Gastric Cancer Diagnostics. *Anticancer Research*, 36, 2016:1967-1971.



3.4. Laboratoř farmakogenomiky



Pracovníci

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

Dlouhodobé cíle výzkumu

Naším 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 ve 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 2016

V roce 2016 jsme dokončili a publikovali následující studie:

1. expresního profilu dráhy 5-fluorouracilu u karcinomu tlustého střeva a konečníku (v rámci PGS Mgr. Terezy Kunické ve spolupráci se skupinou Dr. Václava Lišky z LFP a FNP);



2. významu genu PRC1 pro prognózu karcinomu prsu (v rámci PGS Mgr. Veroniky Brynychové ve spolupráci s partnery Aeskulab k.s. a Medicon a.s. a pracovišti FNM a 2LF UK, 3LF UK, FN a LF UP Olomouc a Ústavu pro péči o matku a dítě);

3. validaci prognostického významu exprese proteinů ABCC10 a ABCC11 u karcinomu tlustého střeva a konečnicku (ve spolupráci se skupinou Dr. Václava Lišky z LFP a FNP a Dr. Křížkové z LFP);

4. expresního profilu genetických markerů progresu karcinomu vaječníků (v rámci PGS Mgr. Kateřiny Elsnerové ve spolupráci se skupinou doc. Jiřího Boudy z Gynekologicko-porodnické kliniky FNP a LFP);

5. bioinformatickou a funkční analýzu lékových transportérů v nádorové tkáni u karcinomu prsu, pankreatu a kolorekta (v rámci PGS při LFP RNDr. Pavla Dvořáka) – článek: Dvorak P., Pesta M., Soucek P.: ABC gene expression profiles have clinical importance and possibly create new hallmark of cancer byl přijat k publikaci v Tumor Biology;

6. spolupracovali jsme s mezinárodním konsorciem pro výzkum onemocnění slinivky břišní PANDORA, zejména v oblasti analýzy genetických faktorů rizika vzniku nádorového onemocnění slinivky (publikovány dvě vysokoimpaktní práce v Q1).

Rozpracovali jsme následující studie:

1. NGS analýzy farmakogenomického profilu zárodečné DNA vybraných lékových transportérů a metabolických genů u nádorových pacientů (PGS Mgr. Viktora Hlaváče ve spolupráci se skupinou Dr. Pavla Pituleho);

2. mikročipovou analýzu celkového microRNA profilu (miRNOME) v cílových tkáních a cirkulaci pacientů se solidními nádory (PGS Mgr. Veroniky Brynychové ve spolupráci se skupinou Dr. Pavla Pituleho).

Úspěchy laboratoře

- RNDr. Radka Václavíková, PhD; 6.–8. 10. 2016; Athens, Greece; vyžádaná přednáška: Significance of molecular markers in ovarian carcinoma: implications for prognosis and disease progression, konference: The 21st World Congress on Advances in Oncology

Články v časopisech

1. Kunická T., Procházka P., Krus I., Bendová P., Protičková M., Šušová S., Hlaváč V., Liška V., Novák P., Schneiderová M., Pitule P., Brůha J., Vyčítal O., Vodička P., Souček P.: Molecular profile of 5-fluorouracil pathway genes in colorectal carcinoma. BMC Cancer, 16, 2016:nestránkováno. DOI: 10.1186/s12885-016-2826-8
2. Campa D., Pastore M., Gentiluomo M., Talar-Wojnarowska R., Kupcinskas J., Malecka-Panas E., Neoptolemos J., Niesen W., Vodička P., Delle Fave G., Bueno-de-Mesquita H., Gazouli M., Pacetti P., Di Leo M., Ito H., Klueter H., Souček P., Corbo V., Yamao K., Hosono S., Kaaks R., Vashist Y., Gioffreda D., Strobel O., Shimizu Y., Dijk F., Andriulli A., Ivanauskas A., Bugert P., Tavano F., Vodičková L., Zambon C., Lovecek M., Landi S., Key T., Boggi U., Pezzilli R., Jamroziak K., Mohelnikova-Duchonova B., Mambrini A., Bambi F., Busch O., Paziienza V., Valente R., Theodoropoulos G., Hackert T., Capurso G., Cavestro G., Pasquali C., Basso D., Sperti C., Matsuo K., Buechler M., Khaw K., Izbicki J., Costello E., Katzke V., Michalski C., Stepien A., Rizzato C., Canzian F.: Functional single nucleotide

polymorphisms within the cyclin-dependent kinase inhibitor 2A/2B region affect pancreatic cancer risk. Oncotarget, 7, 2016:57011-57020. DOI: 10.18632/oncotarget.10935

3. Elsnerová K., Mohelníková-Duchoňová B., Cerovská E., Ehrlichová M., Gut I., Rob L., Škapa P., Hruša M., Bartáková A., Bouda J., Vodička P., Souček P., Václavíková R.: Gene expression of membrane transporters: Importance for prognosis and progression of ovarian carcinoma. Oncology Reports, 35, 2016:2159-2170. DOI: 10.3892/or.2016.4599
4. Křížková V., Dubová M., Šušová S., Vyčítal O., Brůha J., Skála M., Liška V., Daum O., Souček P.: Protein expression of ATP-binding cassette transporters ABCC10 and ABCC11 associates with survival of colorectal cancer patients. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 78, 2016:595-603. DOI: 10.1007/s00280-016-3114-7
5. Brynychová V., Ehrlichová M., Hlaváč V., Němcová-Fürstová V., Pecha V., Levá J., Trnková M., Mrhalová M., Kodet R., Vrána D., Kovář J., Václavíková R., Gut I., Souček P.: Genetic and functional analyses do not explain the association of high PRC1 expression with poor survival of breast carcinoma patients. Biomedicine and Pharmacotherapy, 83, 2016:857-864. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.07.047
6. Zhang M., Souček P., Vodička P., et al.: Three new pancreatic cancer susceptibility signals identified on chromosomes 1q32.1, 5p15.33 and 8q24.21. Oncotarget, 7, 2016:66328-66343. DOI: 10.18632/oncotarget.11041



3.5. Laboratoř nádorové léčby a regenerace tkáně



Pracovníci

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.
MUDr. Lenka Haidingerová
Ing. Petr Hošek, Ph.D.
doc. MUDr. Luboš Holubec, MBA, Ph.D.
Ing. Miroslav Jiřík
RNDr. Marie Karlíková, Ph.D.
prof. MUDr. Boris Kreuzberg, CSc.
MUDr. Hynek Mírka, Ph.D.
Mgr. Vladislava Mlejnková Dvořáková
Richard Pálek
MUDr. Martin Skála
Ing. Miroslava Svobodová, Ph.D.
MUDr. Ondřej Vyčítal

Dlouhodobé cíle výzkumu

Naším dlouhodobým cílem je studium regenerace tkání parenchymatálních orgánů v souvislosti s jejich předpokládaným rozsáhlým resekcijním výkonem. Naším cílem je experimentálně ověřit možnosti, které lze 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 postižení 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 (www.sses.eu) pořádané každým rokem 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 2016

I.A U projektu studujícího vliv autologních kmenových buněk z kostní dřeně na regeneraci jaterní tkáně postižené těžkou steatofibrozou bylo provedeno vyhodnocení výsledků a je připravována publikace (spolupráce s Laboratoří buněčné regenerativní medicíny).

I.B. V rámci řešení projektu poškození jaterního parenchymu monocrotalinem – vznik syndromu sinusoidální obstrukce (v humánní medicíně vyvoláváno Oxaliplatinou), byl etablován experimentální model. Do studie bylo zařazeno 10 zvířat. T.č. jsou k dispozici předběžné výsledky z pilotní části. V roce 2017 předpokládáme další pokračování

v tomto projektu. V rámci experimentální skupiny předpokládáme ovlivňování tohoto syndromu aplikací autologních kmenových buněk. Nadále pokračuje spolupráce s Laboratoří experimentální kardiologie, jelikož monocrotalin vyvolává i intersticiální formu plicní hypertenze.

II. Studium mikrocirkulace a makrocirkulace jater (výstupy publikovány, dlouhodobá spolupráce s Laboratoří kvantitativní histologie). Dlouhodobá spolupráce též se ZČU (software LISA – Liver Surgery Analyser je nadále doplňován dle klinických potřeb). V rámci softwarového vyhodnocování histologických preparátů byl vyvinut software Quantan opět ve spolupráci s Laboratoří kvantitativní histologie. Předpokládáme další rozvíjení softwaru LISA i Quantan v roce 2017, Podán grant Treatmore – Teaming Horizon 2020, dále příprava grantů OPVVV a ITI (vybavení experimentálního CT pracoviště a jeho provoz).

III. Bylo pokračováno v řešení projektu Experimentální hemipankreatoduodenektomie s resekcí portální žíly a rekonstrukcí pomocí kadaverozního štěpu vena cava inferior nebo vena portae. V současnosti máme 16 odoperovaných a sledovaných zvířat. Předpokládáme další řešení i v roce 2017.

IV. Dlouhodobá spolupráce s Laboratořemi farmakogenomiky a nádorové biologie – klinické zajištění studií (publikace viz níže).

V. Studium imunitních dějů cancer control v souvislosti s progresí onemocnění kolorektálním karcinomem (příprava publikace a dizertační práce).

V roce 2016 byl naším týmem uspořádán v BC volitelný předmět pro studenty naší lékařské fakulty Kurz chirurgického šití, kterého se zúčastnilo 76 studentů.

V roce 2016 byla opět uspořádána v prostorách BC naším týmem Summer school of experimental surgery, kterého se zúčastnilo 26 převážně zahraničních studentů.

Byla vydána monografie Experimental surgery.

V roce 2016 podán projekt Medtrain3Dmodsim v mezinárodní výzvě Erasmus+. Projekt byl schválen a zahájen jeho řešení od 1.1.2017.

Úspěchy laboratoře

- MUDr. Ondřej Fiala, Ph.D.; Certificate for Highly Cited Research in Cancer Genetics; The dominant role of G12C over other KRAS mutation types in the negative prediction of efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer.
- MUDr. Ondřej Fiala, Ph.D.; Cena výboru ČPFS za 1. nejlepší časopisecké sdělení autorů do 35 let za rok 2015; Statins augment efficacy of EGFR-TKIs in patients with advanced-stage non-small cell lung cancer harbouring KRAS mutation.
- MUDr. Ondřej Fiala, Ph.D.; Cena výboru ČPFS za 2. nejlepší časopisecké sdělení autorů do 35 let za rok 2015 / High serum level of C-reactive protein is associated with worse outcome of patients with advanced-stage NSCLC treated with erlotinib.
- MUDr. Ondřej Fiala, Ph.D.; Cena výboru ČPFS za 3. nejlepší časopisecké sdělení v kategorii: Jiná sdělení v časopise Studie pneumologica et phthiseologica za rok 2015; Personalizace onkologické léčby pacientů s pokročilým stádiem NSCLC.
- Richard Pálek; 2. cena v pregraduální sekci SVOČ.
- MUDr. Jan Brůha; 2. cena v postgraduální sekci SVOČ.

Články v časopisech

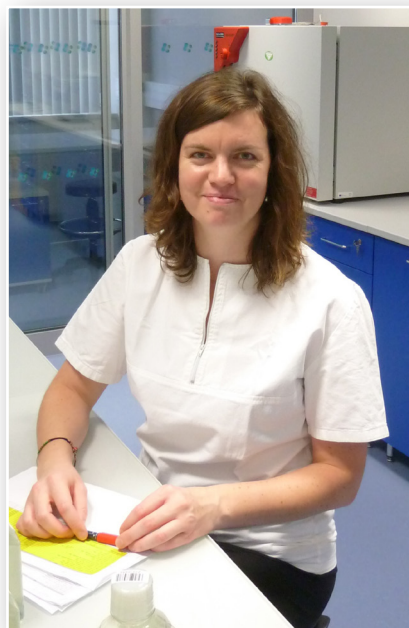
1. Mírka H., Ferda J., Baxa J.: Assessment of myocardial enhancement during coronary CT angiography in critically ill patients. *European Journal of Radiology*, 85, 2016:1909-1913. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.07.004
2. Baxa J., Beneš J., Brůha J., Ferda J., Hošek P., Jansová M., Jiřík M., Jonášová A., Králíčková M., Křečková J., Křen J., Liška V., Lobovský L., Lukeš V., Mírka H., Pálek R., Pešta M., Pitule P., Rohan E., Rosenberg J., Skála M., Skalický T., Štengl M., Svobodová M., Tonar Z., Třeška V., Tupý R., Vimr J., Vyčítal O.: Experimental surgery. 1 vyd. Plzeň: NAVA s.r.o., 2016: 544.
3. Jiřík M., Tonar Z., Králíčková A., Eberlová L., Mírka H., Kochová P., Gregor T., Hošek P., Svobodová M., Rohan E., Králíčková M., Liška V.: Stereological quantification of microvessels using semiautomated evaluation of X-ray microtomography of hepatic vascular corrosion casts. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, 11, 2016:1803-1819. DOI: 10.1007/s11548-016-1378-3
4. Vychytilová-Faltejsková P., Pešta M., Radová L., Liška V., Daum O., Kala Z., Svoboda M., Kiss I., Slabý O.: Genome-wide microRNA Expression Profiling in Primary Tumors and Matched Liver Metastasis of Patients with Colorectal Cancer. *Cancer Genomics and Proteomics*, 13, 2016:311-316.
5. Vymetálková V., Vodička P., Pardini B., Rosa F., Levý M., Schneiderová M., Liška V., Vodičková L., Nilsson T., Farkas S.: Epigenome-wide analysis of DNA methylation reveals a rectal cancer-specific epigenomic signature. *Epigenomics*, 8, 2016:1193-1207. DOI: 10.2217/epi-2016-0044
6. Korenková V., Slyšková J., Novosadová V., Pizzamiglio S., Langerová L., Bjorkman J., Vyčítal O., Liška V., Levý M., Veškrňa K., Vodička P., Vodičková L., Kubista M., Verderio P.: The focus on sample quality: Influence of colon tissue collection on reliability of qPCR data. *Scientific Reports*, 6, 2016:nestránkováno. DOI: 10.1038/srep29023
7. Kunická T., Procházka P., Krus I., Bendová P., Protivová M., Šušová S., Hlaváč V., Liška V., Novák P., Schneiderová M., Pitule P., Brůha J., Vyčítal O., Vodička P., Souček P.: Molecular profile of 5-fluorouracil pathway genes in colorectal carcinoma. *BMC Cancer*, 16, 2016:nestránkováno. DOI: 10.1186/s12885-016-2826-8
8. Holubec L., Polívka J., Šafanda M., Karas M., Liška V.: The Role of Cetuximab in the Induction of Anticancer Immune Response in Colorectal Cancer Treatment. *Anticancer Research*, 36, 2016:4421-4426. DOI: 10.21873/anticancer.10985
9. Ruszniewski P., Valle JW., Lombard-Bohas C., Cuthbertson DJ., Perros P., Holubec L., Delle Fave G., Smith D., Niccoli P., Maisonneuve P., Atlan P., Caplin ME.: Patient-reported outcomes with lanreotide Autogel/Depot for carcinoid syndrome: An international observational study. *Digestive and Liver Disease*, 48, 2016:552-558. DOI: 10.1016/j.dld.2015.12.013
10. Holubec L., Lisnerová L., Šafanda M., Liška V.: Fixní kombinace oxykodon/naloxon s prodlouženým uvolňováním v léčbě kombinované bolesti u polymorbidní nemocné s metastatickým karcinomem plic. *Acta medicae*, 5, 2016:87-90.
11. Poprach A., Lakomý R., Bortlíček Z., Melichar B., Pavlík T., Slabý O., Vyzula R., Svoboda M., Kiss I., Študentová H., Zemanová M., Fiala O., Kubáčková K., Dušek L., Hornová J., Büchler T.: Efficacy of Sunitinib in Elderly Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: Data from Real-World Clinical Practice. *Drugs and Aging*, 33, 2016:655-663. DOI: 10.1007/s40266-016-0390-1
12. 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.
13. 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.
14. Brychtová M., Jarkovská D., Čedíková M., Švíglerová J., Kuncová J., Nalos L., Kořínková A., Liška V., Lysák D., Králíčková M., Višejnová L., Štengl M.: Vliv mezenchymálních kmenových buněk na *in vitro* kulturu dospělých prasečích kardiomyocytů. *Plzeňský lékařský sborník*, 2016, 2016:35-48.
15. 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
16. 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.
17. Eberlová L., Liška V., Mírka H., Gregor T., Tonar Z., Pálek R., Skála M., Brůha J., Vyčítal O., Kalusová K., Haviar S., Králíčková M., Lametschwandner A.: Porcine Liver Vascular Bed in Biodur E20 Corrosion Casts. *Folia Morphologica*, 75, 2016:154-161. DOI: 10.5603/FM.a2015.0094
18. Fiala O., Büchler T., Mohelníková-Duchoňová B., Melichar B., Matějka VM., Holubec L., Kulhánková J., Bortlíček Z., Bartoušková M., Liška V., Topolčan O., Šedivcová M., Fínek J.: G12V and G12A KRAS mutations are associated with poor outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with bevacizumab. *Tumor Biology*, 37, 2016:6823-6830. DOI: 10.1007/s13277-015-4523-7
19. Slouka D., Poleník P., Hes O., Šmíd D., Sláma K., Hošek P., Boudová L.: Can we improve clinical results of tonsillectomy using lasers?. *Journal of Applied Biomedicine*, 2016, 2016:35-40. DOI: 10.1016/j.jab.2015.08.002
20. Fiala O., Pešek M., Fínek J., Svatoň M., Minárik M., Benešová L., Bortlíček Z., Kučera R., Topolčan O.: Pemetrexed Versus Erlotinib in the Second-line Treatment of Patients with Advanced-stage Non-squamous NSCLC Harboring Wild-type EGFR Gene. *Anticancer Research*, 36, 2016:447-453.
21. Fiala O., Pešek M., Fínek J., Svatoň M., Šorejs O., Bortlíček Z., Kučera R., Topolčan O.: Prognostic Significance of Serum Tumor Markers in Patients with Advanced-stage NSCLC Treated with Pemetrexed-based

- Chemotherapy. *Anticancer Research*, 36, 2016:461-466.
22. Fiala O., Pešek M., Fínek J., Minárik M., Benešová L., Šorejs O., Svatoň M., Bortlíček Z., Kučera R., Topolčan O.: Epidermal Growth Factor Receptor Gene Amplification in Patients with Advanced-stage NSCLC. *Anticancer Research*, 36, 2016:455-460.
 23. Kučera R., Topolčan O., Fiala O., Kinkorová J., Třeška V., Zedníková I., Slouka D., Šimánek V., Šafanda M., Babuška V.: The Role of TPS and TPA in the Diagnostics of Distant Metastases. *Anticancer Research*, 36, 2016:773-777.
 24. Brůha J., Liška V., Třeška V., Skalický T., Fichtl J., Hes O.: Granulomatózní záněty v diferenciatní diagnostice malignit hepatobiliárního traktu – kazuistiky. *Rozhledy v chirurgii*, 95, 2016:40-43.
 25. Liška V., Emingr M., Skála M., Pálek R., Troup O., Novák P., Vyčítal O., Skalický T., Třeška V.: Jaterní metastázy karcinomů colon a rekta z pohledu rozdílů v klinických parametrech. *Rozhledy v chirurgii*, 95, 2016:69-77.
 26. Vyčítal O., Liška V., Geiger J., Třeška V.: Diagnostika a léčba biliárního ileu. *Rozhledy v chirurgii*, 95, 2016:83-86.
 27. Svatoň M., Fiala O., Pešek M., Bortlíček Z., Minárik M., Benešová L., Topolčan O.: The Prognostic Role of KRAS Mutation in Patients with Advanced NSCLC Treated with Second- or Third-line Chemotherapy. *Anticancer Research*, 36, 2016:1077-1082.
 28. Brůha J., Liška V., Pálek R., Mírka H., Hošek P., Korčáková E., Bajcurová K., Fichtl J., Skalický T., Třeška V.: Porovnání perkutánní a otevřené radiofrekvenční ablace metastáz kolorektálního karcinomu ve FN Plzeň v letech 2001-2015. *Rozhledy v chirurgii*, 95, 2016:107-111.
 29. Kučera R., Šmíd D., Topolčan O., Karlíková M., Fiala O., Slouka D., Skalický T., Třeška V., Kulda V., Šimánek V., Šafanda M., Pešta M.: Searching for New Biomarkers and the Use of Multivariate Analysis in Gastric Cancer Diagnostics. *Anticancer Research*, 36, 2016:1967-1971.
 30. Fiala O., Pešek M., Fínek J., Topolčan O., Racek J., Svatoň M., Kučera R., Minárik M., Benešová L., Bortlíček Z., Chloupková R., Poprach A., Büchler T.: Change in Serum Lactate Dehydrogenase Is Associated with Outcome of Patients with Advanced-stage NSCLC Treated with Erlotinib. *Anticancer Research*, 36, 2016:2459-2465.
 31. Windrichová J., Fuchsová R., Kučera R., Topolčan O., Fiala O., Fínek J., Slípková D., Karlíková M., Svobodová J.: Testing of a Novel Cancer Metastatic Multiplex Panel for the Detection of Bone-metastatic Disease – a Pilot Study. *Anticancer Research*, 36, 2016:1973-1978.
 32. Fiala O., Pešek M., Fínek J., Racek J., Minárik M., Benešová L., Bortlíček Z., Šorejs O., Kučera R., Topolčan O.: Serum albumin is a strong predictor of survival in patients with advanced-stage non-small cell lung cancer treated with erlotinib. *Neoplasma*, 63, 2016:471-476. DOI: 10.4149/318_151001N512
 33. Křížková V., Dubová M., Šušová S., Vyčítal O., Brůha J., Skála M., Liška V., Daum O., Souček P.: Protein expression of ATP-binding cassette transporters ABCC10 and ABCC11 associates with survival of colorectal cancer patients. *Cancer Chemotherapy and Pharma-*

cology, 78, 2016:595-603. DOI: 10.1007/s00280-016-3114-7



3.6. Laboratoř buněčné regenerativní medicíny



Pracovníci

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

Dlouhodobé cíle výzkumu

V rámci laboratoře jsou řešeny dva cíle. Prvním z nich je studium dermálních fibroblastů jako buněk aktivně participujících na procesu chronické kožní rány. Jsou zaváděny 2D a 3D *in vitro* modely chronické rány a je kladen důraz na popis odpovědi dermálních fibroblastů na tyto podmínky s cílem identifikovat jejich molekulární podstatu. Druhým cílem je identifikace intracelulárních mechanismů odpovědných za vznik a chronický průběh nealkoholového jaterního poškození spojeného s diabetem typu II, metabolickým syndromem a obezitou. Zároveň je zajišťován 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 2016

Byl zahájen vývoj *in vitro* modelu poškozených hepatocytů (buněčná linie HepG2) jejich kultivací ve vysokých koncentracích glukózy a nasycených mastných kyselin. U hepatocytů byla pozorována snížená viabilita, proliferace a výrazná

akumulace intracelulárního tuku. Paralelně byla zahájena optimalizace izolace primárních hepatocytů z prasečích a potkaních jater a následná kultivace na kolagenových povrchích. Výsledky byly prezentovány studentkou dr. Mariel Carranza Trejo na SVK 2016 v přednášce Optimization of new in vitro culture of human hepatocytů cell line, a dále na Morfologickém dni 2016 v přednášce HepG2 cell line as a tool for in vitro NASH modeling.

Bylo dokončeno studium podpůrného vlivu mesenchymálních kmenových buněk (MSCs) na dlouhodobou kultivaci dospělých kardiomyocytů. V rámci této práce MUDr. Michaela Brychtová, roz. Miklíková, obhájila disertační práci na téma „Mesenchymální kmenové buňky a jejich regenerační a imunomodulační potenciál“ a byla výsledky byly publikovány v Miklíkova et. al. Vliv mesenchymálních kmenových buněk na *in vitro* kulturu dospělých prasečích kardiomyocytů. Plzeň. lék. Sborn., 82, 2016: 35–48.

Byl zaveden 2D in vitro model dermálních fibroblastů v prostředí chronické rány, kdy byly dermální fibroblasty kultivovány v prostředí lipopolysacharidu (LPS) z *E. coli* a nedostatku živin. Bylo zjištěno, že dermální fibroblasty reagují na samotné LPS jak zvýšením metabolické aktivity, tak podporou proliferace i migrace ve srovnání s neovlivněnou kontrolou. Naopak, jakmile je kultivačními médiu odebráno sérum (= simulace nedostatku živin), veškeré sledované buněčné aktivity výrazně poklesly ve srovnání s neovlivněnou kontrolou. Výsledky jsou nyní zpracovávány do publikace. Dále byl zahájen vývoj stejného modelu ve 3D podmínkách s použitím kolagenového hydrogelu. Ke 3D podmínkám bylo přistoupeno z důvodu větší podobnosti s reálným prostředím kožní dermis, kde hrají velkou roli mechanické a prostorové podmínky prostředí. Výsledky byly prezentovány studentkou Ing. Annou Zavadákovou na SVK 2016 v přednášce Příprava 3D *in vitro* modelů dermálních fibroblastů pro studium jejich chování v prostředí chronické rány, na konferenci Bioimplantologie 2016 na posteru s názvem Příprava 2D a 3D in vitro modelů dermálních fibroblastů pro studium chronické rány, na 12th International Congress of Cell Biology na posteru s názvem Characterization of Dermal Fibroblasts in New in vitro 3D Chronic Wound Model a na IX. ročníku semináře Biomateriály a jejich povrchy, 20.–23. září 2016 v přednášce Úspěchy a pády při vytváření scaffoldu pro 3D kultivaci kožních fibroblastů.

Probíhá spolupráce na projektu studia vlivu mesenchymálních kmenových buněk na průběh sepse a výsledky byly prezentovány na semináři Výzkumného ústavu veterinárního lékařství v Brně.

Úspěchy laboratoře

- Anna Zavadáková; 23. 9. 2016; Herbertov; první místo za studentskou přednášku.
- Navázání spolupráce a její aktivní udržování s jinými tuzemskými výzkumnými institucemi napříč vědními obory – Západočeská univerzita v Plzni, Česká zemědělská univerzita v Praze, Ústav struktury a mechaniky hornin, Akademie věd České republiky, Technická univerzita Liberec, Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, České vysoké učení technické v Praze). Spolupráce probíhá formou společných projektů a sdílením magisterských a doktorandských studentů.
- Byla navázána spolupráce s komerční sférou v oblasti testování nanovlákněných materiálů pro biomedicínské aplikace (Pardam s.r.o., Inocure s.r.o.).

Články v časopisech

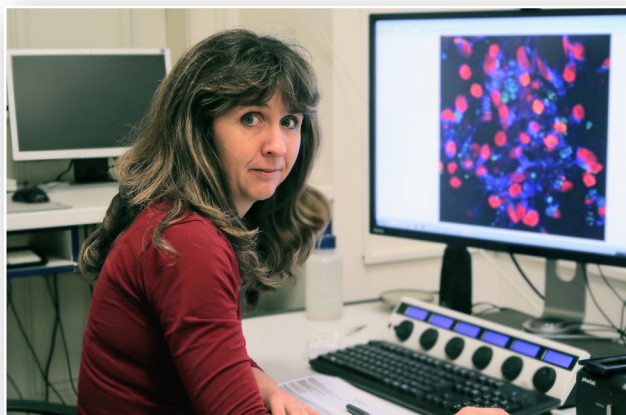
1. Jindra P., Raida L., Lysák D., Karas M., Papajík T., Jungová A., Mohammadová L., Houdová L.: Prognostic factors to predict outcome of reduced intensity allogeneic haematopoietic cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia. *Neoplasma*, 63, 2016:595-600. DOI: 10.4149/neo_2016_413
2. Holubová M., Miklíková M., Leba M., Georgiev D., Jindra P., Caprnda M., Ciccocioppo R., Kužliak P., Lysák D.: Cryopreserved NK cells in the treatment of haematological malignancies: preclinical study. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 142, 2016:2561-2567. DOI: 10.1007/s00432-016-2247-8
3. Lysák D., Koutová L., Holubová M., Vlas T., Miklíková M., Jindra P.: The Quality Control of Mesenchymal Stromal Cells by *in Vitro* Testing of Their Immunomodulatory Effect on Allogeneic Lymphocytes. *Folia Biologica*, 62, 2016:120-130.
4. 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.
5. 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
6. Lysák D., Holubová M., Bergerová T., Vávrová M., Cangemi GC., Ciccocioppo R., Kužliak P., Jindra P.: Validation of shortened 2-day sterility testing of mesenchymal stem cell-based therapeutic preparation on an automated culture system. *Cell and Tissue Banking*, 17, 2016:1-9. DOI: 10.1007/s10561-015-9522-9
7. Ostrovská L., Vištejnová L., Džugan J., Sláma P., Kubina T., Ukraintsev E., Kubies D., Králíčková M., Hubálek Kalbáčová M.: Biological evaluation of ultra-fine titanium with improved mechanical strength for dental implant engineering. *Journal of Materials Science*, 51, 2016:3097-3110. DOI: 10.1007/s10853-015-9619-3
8. Opatrná S., Pöpperlová A., Lysák D., Fuchsová R., Trefil L., Racek J., Topolčan O.: Effects of Icodextrin and Glucose Bicarbonate/Lactate-Buffered Peritoneal Dialysis Fluids on Effluent Cell Population and Biocompatibility Markers IL-6 and CA125 in Incident Peritoneal Dialysis Patients. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 20, 2016:149-157. DOI: 10.1111/1744-9987.12391

Granty

- Projekt GAUK 2090214; Stanovení regeneračního potenciálu mezenchymálních kmenových buněk na srdeční tkáň cirhotického porcinního modelu; MŠMT/UK; MUDr. Michaela Miklíková; 2014–2016
- Projekt GAUK 1170816; Vliv zpomalení průtoku portální žíly při aplikaci mezenchymálních kmenových buněk na výslednou regeneraci jater po resekcii pravostranných segmentů jater u prasete domácího; MŠMT/UK; MUDr. Adam Skalický; 2016–2017



3.7. Laboratoř studia interakcí buněk s materiálem



Pracovníci

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

Mgr. Pavla Sauerová

Mgr. Lucie Vrabcová (Ostrovská)

Bc. Tereza Bělinová

Dlouhodobé cíle výzkumu

V naší laboratoři se zabýváme interakcí lidských buněk s různými materiály, které by se daly použít v biomedicině. Jsou to materiály ve formě pevných látek, nebo-li povrchů, na kterých je zkoumán 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 používáme, jsou 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 závisí na spolupráci s partnery z fyzikální nebo chemické sféry, kteří nám dodávají studované materiály. 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 2016

V roce 2016 jsme optimalizovali dynamickou kultivaci buněk na biodegradabilních kompozitech určených pro implantaci do prasečích femurů a zaváděli a optimalizovali detekční metody, které pomohou charakterizovat úspěšnost kolonizace použitých nosičů buňkami. Dále se testoval nový druh kompozitu založený na biodegradabilní nanovrstvě s řízenou elucí antibiotik a zjišťovala se biokompatibilita těchto vrstev s lidskými buňkami. Potvrdila se možnost jejich využití v praxi, protože ač jsou vrstvy baktericidní, tak lidským buňkám neškodí. V průběhu roku 2016

byly ukončeny experimenty se vzorky ultrajemného titanu (spolupráce s firmou Comtes a.s.). Dále se pokračovalo v experimentech s křemíkovými nanočásticemi, které pro projekt připravují kolegové v Japonsku a nově i kolegové v Maďarsku. Stanovuje se jejich cytotoxicita a současně lokalizace v buňce pomocí konfokální mikroskopie. Byly dokončeny experimenty na nanokrystalickém diamantu a grafenu publikováním srovnávací studie ve velmi prestižním časopise. Byly navázány nové spolupráce s kolegy s CEI-TEC, Brno (hydrogely a buňky) a VŠCHT, Praha (zlaté, platínové a stříbrné nanočástice a buňky).

Články v časopisech

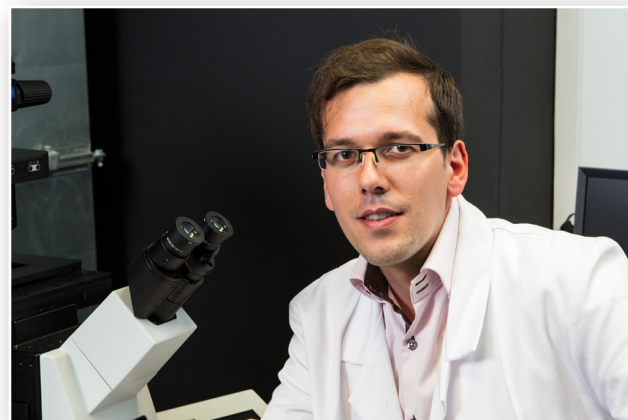
1. Ostrovská L., Vištejnová L., Džugan J., Sláma P., Kubina T., Ukraintsev E., Kubies D., Králíčková M., Hubálek Kalbáčová M.: Biological evaluation of ultra-fine titanium with improved mechanical strength for dental implant engineering. *Journal of Materials Science*, 51, 2016:3097-3110. DOI: 10.1007/s10853-015-9619-3
2. Verdánová M., Rezek B., Brož A., Ukraintsev E., Babchenko O., Artemenko A., Izak T., Kromka A., Kalbáč M., Hubálek Kalbáčová M.: Nanocarbon Allotropes-Graphene and Nanocrystalline Diamond-Promote Cell Proliferation. *Small*, 12, 2016:2499-2509. DOI: 10.1002/sml.201503749
3. Ostrovská L., Brož A., Fučíková A., Bělinová T., Sugimoto H., Kanno T., Fujii M., Valenta J., Hubálek Kalbáčová M.: The impact of doped silicon quantum dots on human osteoblasts. *RSC Advances*, Neueden, 2016:63403-63413. DOI: 10.1039/c6ra14430f

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.
- Projekt GAUK 400215; Studium interakce buněk s biomateriály na bázi kolagenu, hyaluronanu a dalších degradabilních polymerů za účelem jejich aplikace v biomedicině; Mgr. Pavla Sauerová.



3.8. 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

Zaměření laboratoře se týká studií epigenetických regulací během oogeneze, oplození a časné embryogeneze. Rovněž hodnocení kvality spermií ve vztahu k jejich epigenetickým markerům a oplození schopnosti. Jsou také testovány endokrinní disruptory a jejich vlivu na reprodukční procesy savců. Jsou studovány gasotransmitery a jejich využití v reprodukční medicíně.

Popis výzkumu řešeného v roce 2016

V roce 2016 byl studován vliv histon-deacetylázy SIRT1 na meiotické zrání myších oocytů. Byla provedena detekce histonového kódu lidských spermií a jeho využití pro predikci oplození schopnosti. Byl hodnocen vlivu bisfenolu S na gamety a histologickou kvalitu ovárií a testis myší. Byla izolována a detekována post-translačně modifikovaných proteinů S-sulfhydratací v extraktu oocytů *Xenopus laevis*.

Publikace v tisku: Anel-López, García-Álvarez, Maroto-Morales et al., *Theriogenology* IF 1,838), (doi: 10.1016/j.theriogenology.2017.01.023)

Články v časopisech

1. Jiřík M., Tonar Z., Králíčková A., Eberlová L., Mírka H., Kochová P., Gregor T., Hošek P., Svobodová M., Rohan E., Králíčková M., Liška V.: Stereological quantification of microvessels using semiautomated evaluation of X-ray microtomography of hepatic vascular corrosion casts. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, 11, 2016:1803-1819. DOI: 10.1007/s11548-016-1378-3
2. Maroto-Morales A., García Alvarez O., Ramón M., Martínez-Pastor F., Fernández-Santos MR., Soler AJ., Garde JJ.: Current status and potential of morphometric sperm analysis. *Asian Journal of Andrology*, 18, 2016:863-870. DOI: 10.4103/1008-682X.187581
3. Dvořáková M., Heroutová I., Němeček D., Adámková K., Krejčová T., Nevoral J., Kučerová Chrpová V., Petr J., Sedmíková M.: The antioxidative properties of S-allyl cysteine not only influence somatic cells but also improve early embryo cleavage in pigs. *PeerJ*, 4, 2016:1-12. DOI: 10.7717/peerj.2280
4. Žalmanová T., Hošková K., Nevoral J., Prokešová Š., Zámostná K., Kotíková Z., Petr J.: Story of Bisphenol S - Steps from Bad to Worse. *Anthropologia Integra* [online], 7, 2016:7-12.
5. Kubíková T., Králíčková M., Tonar Z.: Histological evaluation of osseointegration of implants according to ISO Standard 10993-6 (souhrnná výzkumná zpráva), 2016.
6. Prokešová Š., Tereza Ž., Kristýna H., Kateřina A., Nevoral J., Jaroslav P.: Geneticky modifikovaná zvířata v bodu zlomu?. *Náš chov*, 2016, 2016:8-9.
7. Štiavnická M., García Alvarez O., Nevoral J., Králíčková M., Sutovsky P.: Key Features of Genomic Imprinting during Mammalian Spermatogenesis: Perspectives for Human assisted Reproductive Therapy: A Review. *Anatomy & Physiology: Current Research*, 6, 2016:ne-stránkováno. DOI: 10.4172/2161-0940.1000236
8. Mehdi-pour M., Daghigh Kia H., Najafi A., Vaseghi Dadaran H., García Alvarez O.: Effect of green tea (*Camellia sinensis*) extract and pre-freezing equilibration time on the post-thawing quality of ram semen cryopreserved in a soybean lecithin-based extender. *Cryobiology*, 73, 2016:297-303. DOI: 10.1016/j.cryobiol.2016.10.008
9. Kolinko Y., Králíčková M., Tonar Z.: Histological evaluation of the healing of abdominal incisions in the pig – an *in vivo* experiment using tissue scaffolds (souhrnná výzkumná zpráva), 2016.
10. Kubíková T., Kochová P., Fiala R., Špatenka J., Burkert J., Králíčková M., Tonar Z.: Histological Composition and Mechanical Properties. *Solid State Phenomena*, 1 vyd. Switzerland: Trans Tech Publications, 2016: 341-344. DOI: 10.4028/www.scientific.net/SSP.258.341
11. Rušavý Z., Karbanová J., Jansová M., Kališ V.: Anal incontinence and fecal urgency following vaginal delivery with episiotomy among primiparous patients. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 135, 2016:290-294. DOI: 10.1016/j.ijgo.2016.06.025
12. 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.
13. Eberlová L., Liška V., Mírka H., Gregor T., Tonar Z., Pálek R., Skála M., Brůha J., Vyčítal O., Kalusová K., Haviar S., Králíčková M., Lametschwandtner A.: Porcine Liver Vascular Bed in Biodur E20 Corrosion Casts. *Folia Morphologica*, 75, 2016:154-161. DOI: 10.5603/FM.a2015.0094
14. Ostrovská L., Vištejnová L., Džugan J., Sláma P., Kubina T., Ukraintsev E., Kubies D., Králíčková M., Hubálek Kalbáčková M.: Biological evaluation of ultra-fine titanium with improved mechanical strength for dental implant engineering. *Journal of Materials Science*, 51, 2016:3097-3110. DOI: 10.1007/s10853-015-9619-3
15. Tonar Z., Tomášek P., Loskot P., Janáček J., Králíčková M., Witter K.: Vasa vasorum in the tunica media and tunica adventitia of the porcine aorta. *Annals of Anatomy*, 205, 2016:22-36. DOI: 10.1016/j.aanat.2016.01.008
16. Müllerová D., Pešta M., Čedíková M., Dvořáková J., Kulda V., Srbecká K., Müller L., Dvořák P., Kripnerová M., Králíčková M., Babuška V., Kuncová J.: DDE downregulates PLIN2 expression during differentiation of mesenchymal stem cells into adipocytes in lipid-enriched medium. *Journal of Applied Biomedicine*, 14, 2016:113-117. DOI: 10.1016/j.jab.2016.01.002
17. Kolinko Y., Cendelín J., Králíčková M., Tonar Z.: Smaller Absolute Quantities but Greater Relative Densities of Microvessels Are Associated with Cerebellar Degeneration in Lurcher Mice. *Frontiers in Neuroanatomy*, neveden, 2016:ne-stránkováno. DOI: 10.3389/fnana.2016.00035
18. Rušavý Z.: Poruchy pánevního dna po porodu. *Acta medica*, 5, 2016:31-32.
19. Nevoral J., Bodart J., Petr J.: Gasotransmitters in gametogenesis and early development: Holy Trinity for Assisted Reproductive Technology. A Review. *Oxi-*

- ductive Medicine and Cellular Longevity, Neuveden, 2016:nestránkováno. DOI: 10.1155/2016/1730750
20. Žalmanová T., Hošková K., Nevoral J., Prokešová Š., Zámstná K., Kott T., Petr J.: Bisphenol S instead of bisphenol A: a story of reproductive disruption by regrettable substitution – a review. *Czech Journal of Animal Science*, 61, 2016:433-449. DOI: 10.17221/81/2015-CJAS
21. Del Olmo E., García Alvarez O., Maroto-Morales A., Ramon-Fernandez M., Iniesta-Cuerdá M., Martínez-Pastor F., Soler AJ., Garde Lopez Brea JJ., Fernandez-Santos M.: Oestrous sheep serum balances ROS levels to supply *in vitro* capacitation of ram spermatozoa. *Reproduction in Domestic Animals*, 51, 2016:743-750. DOI: 10.1111/rda.12741
22. García Alvarez O., Soler AJ., Maulen Z., Maroto-Morales A., Iniesta-Cuerda M., Martín-Maestro A., Fernández-Santos M., Garde JJ.: Selection of red deer spermatozoa with different cryoresistance using density gradients. *Reproduction in Domestic Animals*, 51, 2016:895-900. DOI: 10.1111/rda.12755



3.9. Laboratoř kvantitativní histologie



Pracovníci

doc. MUDr. Mgr. Zbyněk Tonar, Ph.D. – **vedoucí laboratoře**
Jaroslava Beránková (do 30. 4. 2016)
Mgr. Yaroslav Kolinko, Ph.D.
Mgr. Tereza Kubíková
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

vzorkování 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 2016

Histologie orgánů oběhového systému:

- segmentální rozdíly ve složení stěny aorty u prasat ve stáří používaném pro experimentální chirurgii – dokončeno a publikováno;
- arteriosklerotické změny u *ramus descendens arteriae circumflexae femoralis lateralis* jakožto alternativního tepenného štěpu pro revaskularizaci myokard – dokončeno a publikováno;
- vyhodnocení tlakového přetížení pravé srdeční komory u prasete – dokončeno a publikováno.

Neurohistologie:

- mikrocirkulace v mozku myši – dokončeno a publikováno.

Biomechanika a tkáňové inženýrství:

- zjištění vlivu kryoprezervace na mechanické vlastnosti a histologické složení aortálních a pulmonálních allo-graftů – odesláno k recenznímu řízení;
- srovnání zvířecích modelů používaných k hodnocení oseointegrace metalických implantátů.

Nové rozpracované úkoly:

- zahájení mapování rozmístění vaziva, prokrvení, velikosti jaterních lalůčků a jaterních buněk u modelu prasete používaného v experimentální chirurgii jater;
- analýza struktur mozku myši s dysfunkcí vestibulárního aparátu;
- morfologie nadledvin u myšičího modelu neurodegenerace;
- vývoj software pro generování standardizovaných obrazových dat simulujících mikro-CT vyšetření vláknitých struktur

Smluvní výzkum:

- hodnocení *in vivo* experimentů v 11 úspěšně dokončených projektech

Úspěchy laboratoře

- Zbyněk Tonar; 24. 4. 2016; Belgrade, Serbia; Quantitative Histopathology Of Abdominal Aortic Aneurysms In Human And In Porcine Models. Invited lecture, 65th International Congress of the European Society for Cardiovascular and Endovascular Surgery, Belgrade, Serbia.
- Zbyněk Tonar; 2. 11. 2016; Špičák, ČR; Microscopic structural analysis of biological tissues and biomaterials. Invited Lecture, 32nd conference with international participation Computational Mechanics 2016, University of West Bohemia, Czech Republic.



Články v časopisech

1. Baxa J., Beneš J., Brůha J., Ferda J., Hošek P., Jansová M., Jiřík M., Jonášová A., Králíčková M., Křečková J., Křen J., Liška V., Lobovský L., Lukeš V., Mírka H., Pálek R., Pešta M., Pitule P., Rohan E., Rosenberg J., Skála M., Skalický T., Štengl M., Svobodová M., Tonar Z., Třeška V., Tupý R., Vimmr J., Vyčítal O.: Experimental surgery. 1 vyd. Plzeň: NAVA s.r.o., 2016: 544.
2. Kobr J., Slavík Z., Uemura H., Saeed I., Furck A., Pizingerová K., Fremuth J., Tonar Z.: Right Ventricular Pressure Overload and Pathophysiology of Growing Porcine Biomodel. *Pediatric Cardiology*, 37, 2016:1498-1506. DOI: 10.1007/s00246-016-1463-y
3. Kubíková T., Králíčková M., Tonar Z.: Histological evaluation of osseointegration of implants according to ISO Standard 10993-6 (souhrnná výzkumná zpráva), 2016.
4. Kolinko Y., Králíčková M., Tonar Z.: Histological evaluation of the healing of abdominal incisions in the pig – an *in vivo* experiment using tissue scaffolds (souhrnná výzkumná zpráva), 2016.
5. Witter K., Tonar Z., Schöpfer H.: How many Layers has the Adventitia? – Structure of the Arterial Tunica Externa Revisited. *Anatomia Histologia Embryologia*, 2016: DOI: 10.1111/ah.12239
6. Kubíková T., Kochová P., Fiala R., Špatenka J., Burkert J., Králíčková M., Tonar Z.: Histological Composition and Mechanical Properties. *Solid State Phenomena*, 1 vyd. Switzerland: Trans Tech Publications, 2016: 341-344. DOI: 10.4028/www.scientific.net/SSP.258.341
7. Tonar Z., Tomášek P., Loskot P., Janáček J., Králíčková M., Witter K.: Vasa vasorum in the tunica media and tunica adventitia of the porcine aorta. *Annals of Anatomy*, 205, 2016:22-36. DOI: 10.1016/j.aanat.2016.01.008
8. Kubíková T., Kochová P., Holeček M., Plencner M., Prosecká E., Filová E., Rampichová M., Tonar Z.: *In vivo* microscopic and mechanical characteristics of bioengineered and biodegradable tissue scaffolds and nanomaterials. *Nanobiomaterials in Soft Tissue Engineering Applications of Nanobiomaterials*, 1 vyd. Amsterdam: Elsevier, 2016: 457-490. DOI: 10.1016/B978-0-323-42865-1.00015-5
9. Kolinko Y., Cendelin J., Králíčková M., Tonar Z.: Smaller Absolute Quantities but Greater Relative Densities of Microvessels Are Associated with Cerebellar Degeneration in Lurcher Mice. *Frontiers in Neuroanatomy*, neuveden, 2016:nestránkováno. DOI: 10.3389/fnana.2016.00035
10. Korabečná M., Tonar Z., Tomori Z., Demjén E.: Způsob optimalizace dráhy laseru při laserové mikrodisekci (patent), č. 305856, 2016.
11. Babuška V., Moztarzadeh O., Kubíková T., Moztarzadeh A., Hrušák D., Tonar Z.: Evaluating the osseointegration of nanostructured titanium implants in animal models: Current experimental methods and perspectives. *Biointerphases* [online], 11, 2016:nestránkováno. DOI: 10.1116/1.4958793
12. Loskot P., Tonar Z., Baxa J., Valenta J.: The descending branch of the lateral circumflex femoral artery as an alternative conduit for coronary artery bypass grafting: Experience from an anatomical, radiological and histological study. *Clinical Anatomy*, 29, 2016:779-788. DOI: 10.1002/ca.22737.

Granty

- Projekt GAUK 1071516; Histologické složení a mechanické vlastnosti kryoprezervovaných vzorků allograftů aortálních a pulmonálních chlopní; MŠMT/UK; Mgr. Tereza Kubíková; 2016



3.10. Laboratoř preklinických studií



Pracovníci

Ing. Pavel Klein, Ph.D. – vedoucí laboratoře

Ilona Lacinová

Marcela Navrátilová

Ivana Ocskaiová

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.

Články v časopisech

1. Nevorál J., Žalmanová T., Zámotná K., Kott T., Kučerová-Chrpová V., Bodart J., Gelaude A., Procházka R., Orsák M., Šulc M., Klein P., Dvořáková M., Weingartová I., Víghová A., Hošková K., Krejčová T., Jílek F., Petr J.: Endogenously produced hydrogen sulfide is involved in porcine oocyte maturation *in vitro*. *Nitric Oxide – Biology and Chemistry*, 51, 2015:24-35. DOI: 10.1016/j.niox.2015.09.007
2. Zámotná K., Nevorál J., Kott T., Procházka R., Orsák M., Šulc M., Pajkošová V., Pavlík V., Žalmanová T., Hošková K., Jílek F., Klein P.: A simple method for assessing hyaluronic acid production by cumulus-oocyte complexes. *Czech Journal of Animal Science*, 61, 2016:251-261. DOI: 10.17221/51/2015-CJAS



4. Přílohy

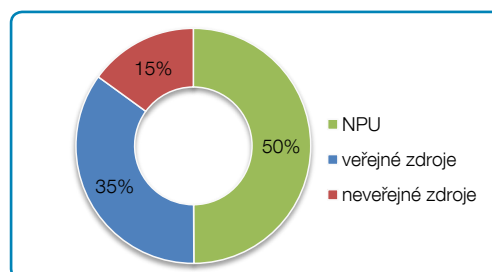
4.1. Přehled zdrojů financování

Hlavním zdrojem financování Biomedicínského centra byl i v roce 2016 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 10 409 tis. Kč. I v roce 2016 pokračoval pozitivní trend spolupráce s komerční sférou formou smluvního výzkumu.

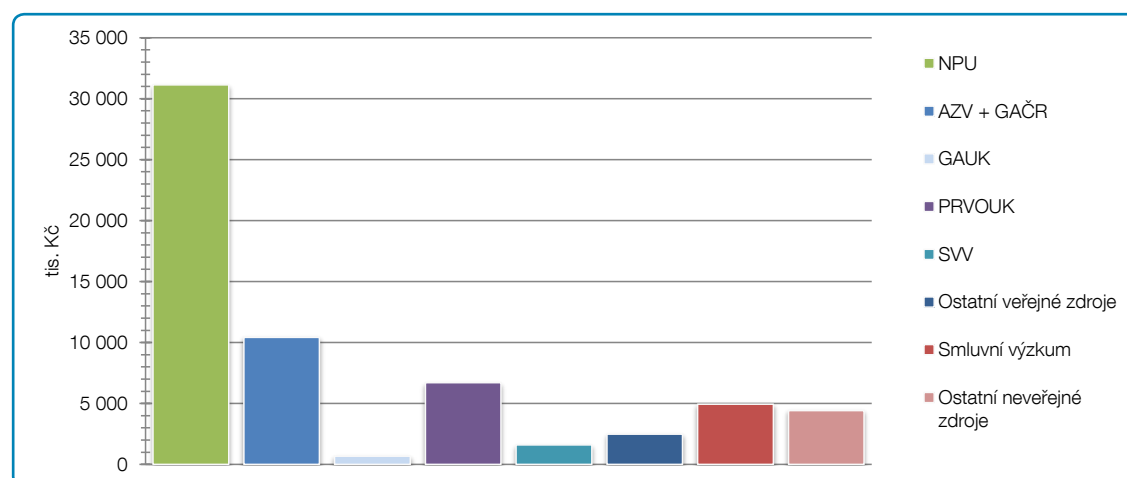
Mzdové prostředky byly hrazeny převážně z Národního programu udržitelnosti a institucionálních zdrojů. Je však potěšující, že některé laboratoře byly úvazkově téměř soběstačné, případně mzdy hrazené z externích grantových prostředků tvořily alespoň polovinu jejich úvazků. Laboratoře, které jsou financovány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

typ	zdroj	tis. Kč
veřejné zdroje	NPU	31 122
	AZV + GAČR	10 409
	GAUK	681
	PRVOUK	6 700
	SVV	1 597
	Ostatní veřejné zdroje	2 470
neveřejné zdroje	Smluvní výzkum	4 934
	Ostatní neveřejné zdroje	4 418

Tab. č. 1. Přehled zdrojů financování.



Graf č. 1. Poměrné rozložení zdrojů financování.



Graf č. 2. Rozložení zdrojů financování.

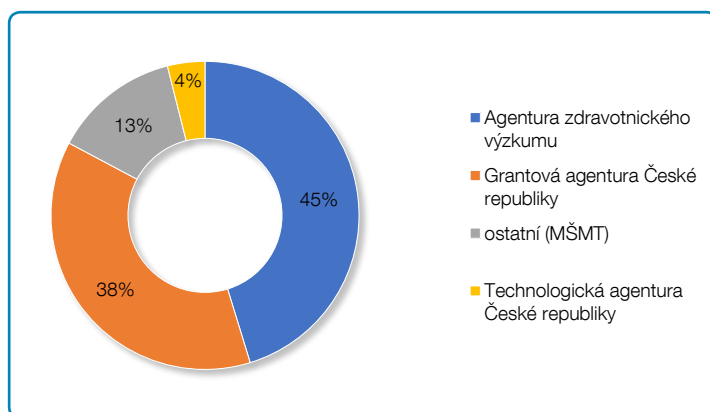
4.2. Grantové projekty

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 spp.</i> se zaměřením na jejich skryté zdroje	doc. Ing. Jaroslav Hrabák, Ph.D.	1 740
Agentura zdravotnického výzkumu	15-29614A	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	763
Agentura zdravotnického výzkumu	15-32801A	Terapeutický potenciál mesenchymálních kmenových buněk v experimentální sepsi prasat	doc. MUDr. Milan Štengl, Ph.D.	1 719
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.	1 849
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., Ph.D.	548
Grantová agentura České republiky	15-20008S	Aktivace paměti v neuronových sítích mozku	MUDr. Karel Ježek, Ph.D.	1 682



Poskytovatel	Číslo projektu	Název projektu	hlavní řešitel	Částka za rok v tis. Kč
Grantová agentura České republiky	14-04329S	Vztah mezi biologickou aktivitou a intracelulární lokalizací seskviterpenových laktonů	doc. RNDr. Eva Kmoníčková, CSc.	1 071
Grantová agentura České republiky	15-15716S	Úloha autonomního nervového systému v rozvoji sepse	doc. MUDr. Milan Štengl, Ph.D.	2 733
MŠMT	8F15001	Nanofotonika s nanokompozity kov – polovodič IV skupiny: Od jednotlivých nanoobjektů k funkčním celkům	doc. RNDr. Marie Hubálek Kalbáčová, Ph.D.	505
MŠMT	LM2015089	Banka klinických vzorků (BBMRI-CZ)	prof. MUDr. Ondřej Topolčan, CSc.	1 440
Technologická agentura České republiky	TG01010108	Temperační jádro se zvýšenou účinností (Podpora procesu komercializace výsledků výzkumu a vývoje na Univerzitě Karlově v Praze)	MUDr. Lukáš Bolek, Ph.D.	340
Technologická agentura České republiky	TG20160302	Cirkulační temperační přístroj se zvýšenou účinností	Ing. Jiří Dejmek	234

Tab. č. 2. Přehled řešených grantových projektů.

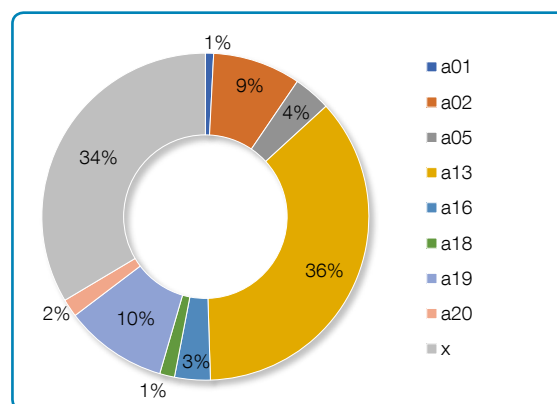


Graf č. 3. Poměr získaných částek dle poskytovatele.

4.3. Smluvní výzkum

č.l.	laboratoř	tis. Kč
a01	Experimentální laboratoř intenzivní medicíny	47
a02	Laboratoř antibiotické resistance a aplikací hmotnostní spektrometrie v mikrobiologii	500
a05	Proteomická laboratoř	213
a13	Laboratoř nádorové biologie	2 086
a16	Laboratoř buněčné regenerativní medicíny	203
a18	Laboratoř reprodukční medicíny	84
a19	Laboratoř kvantitativní histologie	585
a20	Laboratoř preklinických studií	103
x	ostatní SV (dělený mezi laboratoře)	1 928

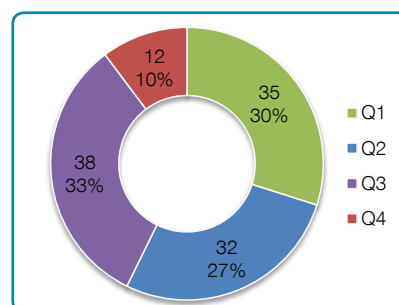
Tab. č. 3. Objem smluvního výzkumu.



Graf č. 4. Poměr prostředků získaných laboratořemi ze smluvního výzkumu.

4.4. Publikace

Za rok 2016 jsme rovněž analyzovali počet publikací v kvartilech dle Web of Science. To umožnilo spuštění databáze „manažera laboratoří“, kde jsou evidovány výsledky z OBID včetně přiřazení pořadí časopisu v oboru. Je potěšující, že v roce 2016 bylo publikováno 35 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 10 % publikací. Tyto publikace byly určeny především pro českou odbornou veřejnost, tj. české časopisy s IF. Nižší je uveden přehled všech publikací v časopisech z prvního kvartilu. Zároveň i přehledová tabulka publikací za jednotlivé laboratoře.



Graf č. 5. Poměr a počet publikací s kvartilem.





Seznam publikací v prvním kvartilu (Q1) dle WoS

1. Rabb H., Griffin MD., McKay, Swaminathan S., Pickkers P., Rosner MH., Kellum JA., Ronco C., Matějovič M.: Inflammation in AKI: Current Understanding, Key Questions, and Knowledge Gaps. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 0, 2016:371-379.
2. Humphreys BD., Cantaluppi V., Portilla D., Singbartl K., Yang L., Rosner MH., Kellum JA., Ronco C., Matějovič M.: Targeting Endogenous Repair Pathways after AKI. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 0, 2016:990-998.
3. Matějovič M., Ince C., Chawla LS., Blantz R., Molitoris BA., Rosner MH., Okusa MD., Kellum JA., Ronco C.: Renal Hemodynamics in AKI: In Search of New Treatment Targets. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 27, 2016:49-58. DOI: 10.1681/ASN.2015030234.
4. Knöller E., Stenzel T., Broeskamp F., Hornung R., Scheuerle A., McCook O., Wachter U., Vogt J., Matallo J., Wepler M., Gläser H., Gröger M., Matějovič M., Calzia E., Lampl L., Georgieff M., Möller P., Asfar P., Radermacher P., Hafner S.: Effects of Hyperoxia and Mild Therapeutic Hypothermia During Resuscitation From Porcine Hemorrhagic Shock. *Critical Care Medicine*, 44, 2016:e264-e277. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001412.
5. Papagiannitsis C., Di Pilato V., Giani T., Giakkoupi P., Riccobono E., Landini G., Miriagou V., Vatopoulos AC., Rossolini GM.: Characterization of KPC-encoding plasmids from two endemic settings, Greece and Italy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71, 2016:2824-2830. DOI: 10.1093/jac/dkw227.
6. Papagiannitsis C., Dolejská M., Izdebski R., Giakkoupi P., Skálová A., Chudějová K., Dobiášová H., Vatoupolos A., Derde L., Bonten M., Gniadkowski M., Hrabák J.: Characterisation of IncA/C2 plasmids carrying an In416-like integron with the blaVIM-19 gene from *Klebsiella pneumoniae* ST383 of Greek origin. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 47, 2016:158-162. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.12.001.
7. Ulamec M., Skenderi F., Zhou M., Krušlin B., Martínek P., Grossmann P., Pecková K., Alvarado-Cabrero I., Kalusová K., Kokošková B., Rotterová P., Hora M., Daum O., Dubová M., Bauleth PKD., Slouka D., Sperga M., Davidson W., Rychlý B., Perez Montiel D., Michal M., Hes O.: Molecular genetic alterations in renal cell carcinomas with tubulocystic pattern: tubulocystic renal cell carcinoma, tubulocystic renal cell carcinoma with heterogenous component and familial leiomyomatosis-associated renal cell carcinoma. Clinicopathologic and molecular genetic analysis of 15 cases. *Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology*, 24, 2016:521-530. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000213.
8. Trpkov K., Hes O., Agaimy A., Bonert M., Martínek P., Magi-Galluzzi C., Kristiansen G., Lueders C., Nesi G., Comperat E., Sibony M., Berney D., Mehra R., Brimo F., Hartmann A., Husain A., Frizzell N., Hills K., Maclean F., Srinivasan B., Gill A.: Fumarate Hydratase-deficient Renal Cell Carcinoma Is Strongly Correlated With Fumarate Hydratase Mutation and Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma Syndrome. *American Journal of Surgical Pathology*, 40, 2016:865-875. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000617.
9. Smith S., Trpkov K., Chen Y., Mehra R., Sirohi D., Ohe C., Cani A., Hovelson D., Omata K., McHugh J., Jochum W., Colechia M., Amin M., Divatia M., Hes O., Menon S., da Cunha I., Tripodi S., Brimo F., Gill A., Osunkoya A., Magi-Galluzzi C., Sibony M., Williamson S., Nesi G., Picken M., Maclean F., Agaimy A., Cheng L., Epstein J., Reuter VE., Tickoo SK., Tomlins SA., Amin MB.: Tubulocystic Carcinoma of the Kidney With Poorly Differentiated Foci A Frequent Morphologic Pattern of Fumarate Hydratase-deficient Renal Cell Carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*, 40, 2016:1457-1472. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000719.
10. Planelles M., Macias L., Peiro G., Bulimbasic S., Hes O., Robles A., Michal M., Davidson W., Lopez J.: Rheb/mTOR/p70s6k Cascade and TFE3 Expression in Conventional and Sclerosing PEComas of the Urinary Tract. *Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology*, 24, 2016:514-520. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000209.
11. Smith SC., Trpkov K., Chen Y., Mehra R., Sirohi D., Ohe C., Cani AK., Hovelson DH., Omata K., McHugh JB., Jochum W., Colechia M., Amin M., Divatia MK., Hes O., Menon S., Werneck da Cunha I., Tripodi S., Brimo F., Gill AJ., Osunkoya AO., Magi-Galluzzi C., Sibony M., Williamson SR., Nesi G., Picken MM., Maclean F., Agaimy A., Cheng L., Epstein J., Reuter VE., Tickoo SK., Tomlins SA., Amin MB.: Tubulocystic carcinoma of the kidney with poorly differentiated foci: a frequent morphologic pattern of fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*, 40, 2016:1457-1472.
12. Trpkov K., Hes O., Bonert M., Lopez J., Bonsib SM., Nesi G., Comperat E., Sibony M., Berney DM., Martínek P., Bulimbasic S., Suster S., Sangoi A., Yilmaz A., Higgins JP., Zhou M., Gill AJ., Przybycin Cg., Magi-Galluzzi C., McKenney JK.: Eosinophilic, Solid, and Cystic Renal Cell Carcinoma Clinicopathologic Study of 16 Unique, Sporadic Neoplasms Occurring in Women. *American Journal of Surgical Pathology*, 40, 2016:60-71. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000508.
13. Hes O., Mundo EC., Pecková K., Lopez J., Martínek P., Vaněček T., Falconieri G., Agaimy A., Davidson W., Petersson F., Bulimbasic S., Damjanov I., Jimeno M., Ulamec M., Podhola M., Sperga M., Foix MP., Shelekhova K., Kalusová K., Hora M., Rotterová P., Daum O., Pivovarčíková K., Michal M.: Biphasic Squamoid Alveolar Renal Cell Carcinoma A Distinctive Subtype of Papillary Renal Cell Carcinoma?. *American Journal of Surgical Pathology*, 40, 2016:664-675. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000639.
14. Skenderi F., Ulamec M., Vranic S., Bilalovic N., Pecková K., Rotterová P., Kokošková B., Trpkov K., Veselá P., Hora M., Kalusová K., Sperga M., Montiel DP., Cabrero IA., Bulimbasic S., Branžovský J., Michal M., Hes O.: Cystic renal oncocyoma and tubulocystic renal cell carcinoma: morphologic and immunohistochemical comparative study. *Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology*, 24, 2016:112-119. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000156.





15. Jarkovská D., Valešová L., Chvojka J., Beneš J., Švíglerová J., Florová B., Nalos L., Matějovič M., Štengl M.: Heart rate variability in porcine progressive peritonitis-induced sepsis. *Frontiers in Physiology*, 6, 2016:nestránkováno. DOI: 10.3389/fphys.2015.00412.
16. Scheepers L., Wei F., Stolarz-Skrzypek K., Malyutina S., Tikhonoff V., Thijs L., Salvi E., Barlassina C., Filipovský J., Casiglia E., Nikitin Y., Kawecka-Jaszcz K., Manunta P., Cusi D., Boonen A., Staessen J., Arts L.: Xanthine oxidase gene variants and their association with blood pressure and incident hypertension: a population study. *Journal of Hypertension*, 34, 2016:2147-2154. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001077.
17. Franklin S., Thijs L., Asayama K., Li Y., Hansen T., Boggia J., Jacobs L., Zhang Z., Kikuya M., Bjorklund-Bodegard K., Ohkubo T., Yang W., Jeppesen J., Dolan E., Kuznetsova T., Stolarz-Skrzypek K., Tikhonoff V., Malyutina S., Casiglia E., Nikitin Y., Lind L., Sandoya E., Kawecka-Jaszcz K., Filipovský J., Imai Y., Wang J., O'Brien E., Staessen J.: The Cardiovascular Risk of White-Coat Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 68, 2016:2033-2043. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.08.035.
18. Mayer Jr. O., Seidlerová J., Vaněk J., Karnosová P., Bruthans J., Filipovský J., Wohlfahrt P., Cífková R., Windrichová J., Knapen M., Drummen N., Vermeer C.: The abnormal status of uncarboxylated matrix Gla protein species represents an additional mortality risk in heart failure patients with vascular disease. *International Journal of Cardiology*, 203, 2016:916-922. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.10.226.
19. Mayer Jr. O., Seidlerová J., Wohlfahrt P., Filipovský J., Vaněk J., Cífková R., Windrichová J., Topolčan O., Knapen M., Drummen N., Vermeer C.: Desphospho-uncarboxylated matrix Gla protein is associated with increased aortic stiffness in a general population. *Journal of Human Hypertension*, 30, 2016:418-423. DOI: 10.1038/jhh.2015.55
20. Rajdl D., Racek J., Trefil L., Stehlík P., Kolaja Dobrá J., Babuška V.: Effect of Folic Acid, Betaine, Vitamin B6, and Vitamin B12 on Homocysteine and Dimethylglycine Levels in Middle-Aged Men Drinking White Wine. *Nutrients*, 34, 2016:nestránkováno. DOI: 10.3390/nu8010034.
21. Jindrová A., Tůma J., Sládek V.: Impact of Non-Invasively Induced Motor Deficits on Tibial Cortical Properties in Mutant Lurcher Mice. *PLoS ONE*, 11, 2016:nestránkováno. DOI: 10.1371/journal.pone.0158877.
22. Pecková K., Daum O., Michal M., Čurčíková R., Michal M.: Selected case from the Arkadi M. Rywlin International pathology slide seminar: benign Warthin tumor of the thyroid. *Advances in Anatomic Pathology*, 23, 2016:339-342. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000123.
23. Vymetálková V., Vodička P., Pardini B., Rosa F., Levý M., Schneiderová M., Liška V., Vodičková L., Nilsson T., Farkas S.: Epigenome-wide analysis of DNA methylation reveals a rectal cancer-specific epigenomic signature. *Epigenomics*, 8, 2016:1193-1207. DOI: 10.2217/epi-2016-0044.
24. Korenková V., Slyšková J., Novosadová V., Pizzamiglio S., Langerová L., Bjorkman J., Vyčítal O., Liška V., Levý M., Veškrňa K., Vodička P., Vodičková L., Kubista M., Verderio P.: The focus on sample quality: Influence of colon tissue collection on reliability of qPCR data. *Scientific Reports*, 6, 2016:nestránkováno. DOI: 10.1038/srep29023.
25. Vodička P., Musak L., Fiorito G., Vymetálková V., Vodičková L., Naccarati A.: DNA and chromosomal damage in medical workers exposed to anesthetic gases assessed by the lymphocyte Cytokinesis-Block Micronucleus (CBMN) assay. A critical review. *Mutation Research – Reviews in Mutation Research*, 770, 2016:26-34. DOI: 10.1016/j.mrrev.2016.04.003.
26. Švajdler M., Michal M., Dubinský P., Švajdler P., Ondič O., Michal M.: Endometrial endometrioid carcinoma with large cystic growth configuration and deceptive pattern of invasion associated with abundant nodular fasciitis-like stroma: a unique hitherto unreported histology in endometrioid carcinoma. *Advances in Anatomic Pathology*, 23, 2016:381-384. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000130.
27. Michal M., Kazakov D., Dunder P., Pecková K., Agaimy A., Kutzner H., Havlíček F., Daum O., Dubová M., Michal M.: Histiocytosis with raisinoid nuclei: a unifying concept for lesions reported under different names as nodular mesothelial/histiocytic hyperplasia, mesothelial/monocytic incidental cardiac excrescences, intralymphatic histiocytosis, and others. *American Journal of Surgical Pathology*, 40, 2016:1507-1516. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000687.
28. 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*, 2016.
29. Campa D., Pastore M., Gentiluomo M., Talar-Wojnarowska R., Kupcinskas J., Malecka-Panas E., Neoptolemos J., Niesen W., Vodička P., Delle Fave G., Bueno-de-Mesquita H., Gazouli M., Pacetti P., Di Leo M., Ito H., Klueter H., Souček P., Corbo V., Yamao K., Hosono S., Kaaks R., Vashist Y., Gioffreda D., Strobel O., Shimizu Y., Dijk F., Andriulli A., Ivanauskas A., Bugert P., Tavano F., Vodičková L., Zambon C., Lovecek M., Landi S., Key T., Boggi U., Pezzilli R., Jamrozik K., Mohelnikova-Duchonova B., Mambrini A., Bambi F., Busch O., Paziienza V., Valente R., Theodoropoulos G., Hackert T., Capurso G., Cavestro G., Pasquali C., Basso D., Sperti C., Matsuo K., Buechler M., Khaw K., Izbicki J., Costello E., Katzke V., Michalski C., Stepien A., Rizzato C., Canzian F.: Functional single nucleotide polymorphisms within the cyclin-dependent kinase inhibitor 2A/2B region affect pancreatic cancer risk. *Oncotarget*, 7, 2016:57011-57020. DOI: 10.18632/oncotarget.10935.
30. Försti A., Frank C., Smolková B., Kazimírová A., Barancoková M., Vymetálková V., Kroupa M., Naccarati A., Vodičková L., Buchancová J., Dušínská M., Mušák L., Vodička P., Hemminki K.: Genetic variation in the major mitotic checkpoint genes associated with chromosomal aberrations in healthy humans. *Cancer Letters*, 380, 2016:442-446. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.07.011.

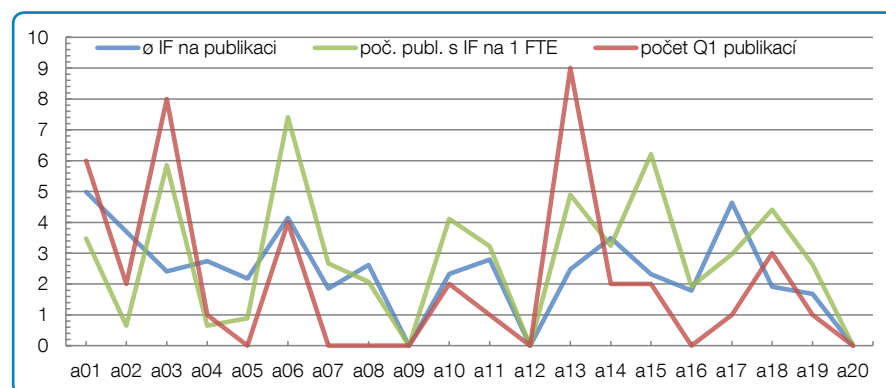


31. Zhang M., Souček P., Vodička P., et al.: Three new pancreatic cancer susceptibility signals identified on chromosomes 1q32.1, 5p15.33 and 8q24.21. *Oncotarget*, 7, 2016:66328-66343. DOI: 10.18632/oncotarget.11041.
32. Verdánová M., Rezek B., Brož A., Ukraintsev E., Babchenko O., Artemenko A., Izak T., Kromka A., Kalbáč M., Hubálek Kalbáčová M.: Nanocarbon Allotropes-Graphene and Nanocrystalline Diamond-Promote Cell Proliferation. *Small*, 12, 2016:2499-2509. DOI: 10.1002/sml.201503749.
33. Maroto-Morales A., García Alvarez O., Ramón M., Martínez-Pastor F., Fernández-Santos MR., Soler AJ., Garde JJ.: Current status and potential of morphometric sperm analysis. *Asian Journal of Andrology*, 18, 2016:863-870. DOI: 10.4103/1008-682X.187581.
34. Dvořáková M., Heroutová I., Němeček D., Adámková K., Krejčová T., Nevorál J., Kučerová Chrpová V., Petr J., Sedmíková M.: The antioxidative properties of S-allyl cysteine not only influence somatic cells but also improve early embryo cleavage in pigs. *PeerJ*, 4, 2016:1-12. DOI: 10.7717/peerj.2280.
35. Kolinko Y., Cendelín J., Králíčková M., Tonar Z.: Smaller Absolute Quantities but Greater Relative Densities of Microvessels Are Associated with Cerebellar Degeneration in Lurcher Mice. *Frontiers in Neuroanatomy*, neuveden, 2016:ne-stránkováno. DOI: 10.3389/fnana.2016.00035.

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	3,451	16	12	59,836	4,986	3,477	6
a02	Laboratoř antibiotické resistance a aplikací hmotnostní spektrometrie v mikrobiologii	4,614	9	3	11,086	3,695	0,65	2
a03	Laboratoř transplantace ledvin a náhrady funkce ledvin	4,783	36	28	67,439	2,409	5,854	8
a04	Laboratoř experimentální kardiologie	4,596	5	3	8,216	2,739	0,653	1
a05	Proteomická laboratoř	4,47	4	4	8,713	2,178	0,895	0
a06	Laboratoř klinického výzkumu cévních a srdečních onemocnění	1,35	12	10	41,444	4,144	7,407	4
a07	Mitochondriální laboratoř	2,625	10	7	12,994	1,856	2,667	0
a08	Laboratoř laserové mikrodisekce	1,45	4	3	7,866	2,622	2,069	0
a09	Biofyzikální laboratoř	0,884	1	0	0	0	0	0
a10	Laboratoř všeobecné biochemie a hematologie	1,701	8	7	16,301	2,329	4,115	2
a11	Laboratoř neurodegenerativních poruch	1,242	6	4	11,175	2,794	3,221	1
a12	Laboratoř experimentální neurofyzologie	3,806	0	0	0	0	0	0
a13	Laboratoř nádorové biologie	6,334	31	31	76,847	2,479	4,894	9
a14	Laboratoř farmakogenomiky	1,85	6	6	20,917	3,486	3,243	2
a15	Laboratoř nádorové léčby a regenerace tkáně	3,539	33	22	51,115	2,323	6,216	2
a16	Laboratoř buněčné regenerativní medicíny	3,64	8	7	12,492	1,785	1,923	0
a17	Laboratoř studia interakcí buněk s materiálem	1,012	3	3	13,906	4,635	2,964	1
a18	Laboratoř reprodukční medicíny	3,176	22	14	26,817	1,916	4,408	3
a19	Laboratoř kvantitativní histologie	2,28	12	6	10,056	1,676	2,632	1
a20	Laboratoř preklinických studií	4,858	1	0	0	0	0	0

Tab. č. 4. Přehled publikací po jednotlivých laboratořích.



Graf č. 6. Přehled průměrného IF na publikaci, počtu publikací na 1 úvazek (FTE) a počet Q1 publikací u jednotlivých laboratořích.

4.5. Tabulkový systém pro management laboratoře

Pro co největší ulehčení práce s reportováním výstupů a různých monitorovacích indikátorů bylo vytvořeno datové úložiště, kde jsou shromážděny základní důležité informace o činnosti laboratoře za poslední dva roky. Tabulkový dokument úložiště má několik záložek:

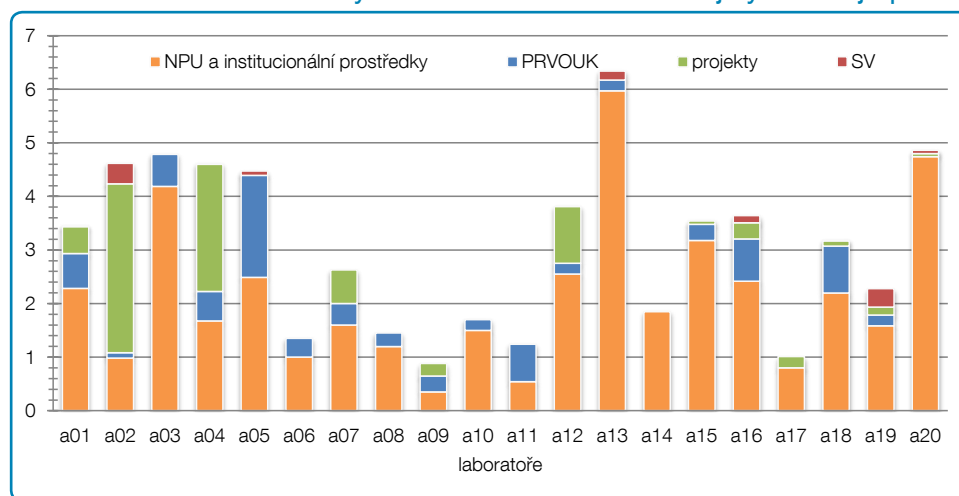
- Záložka Výzkum je popisem laboratoře, který byl zadán dle údajů z minulého roku.

- Záložka Tým udává přehled pracovníků laboratoře a přepočtené FTE za rok 2016.
- V záložce Studenti jsou uvedeni Ph.D. a SVOČ studenti, na jejichž školení se členové laboratoře podílí.
- Záložka 2017 popisuje plán výzkumu na letošní rok a požadované prostředky. Zároveň zde budou rovněž poskytnuty aktuální údaje o čerpání rozpočtu.
- V záložce Publikace jsou doplněny publikace a mentální podíly dle systému OBD. Na základě údajů z této tabulky je vypočten kvartil, v němž se časopis nachází a rovněž přepočtená hodnota RIV bodů.
- Záložka Patenty shrnuje přehled duševního vlastnictví od roku 2014.
- Záložka SV udává přehled smluvního výzkumu. Data jsou zde importována z centrální databáze LF.
- Záložka Projekty shrnuje přehled projektů získaných z veřejných zdrojů (např. AZV, GA ČR), včetně finančních prostředků čerpaných danou laboratoří.
- V záložce Mobilita je uveden přehled pracovníků, kteří byli vysláni na služební cesty, případně i pobyty externích kolegů, kteří v laboratoři pracovali na krátkodobých či dlouhodobých stážích. Jsou zde uváděni i Ph.D. studenti a magisterští studenti pracující na SVOČ.
- Záložka Evaluace popisuje hodnocení laboratoře na základě zadaných údajů. Přepočet je proveden stejně jako v roce 2016. Hodnota RIV bodu je stanovena na částku 2 000 Kč, která zhruba odpovídá částce, která je přidělena fakultě. Další složkou jsou získané finanční prostředky z grantů a smluvního výzkumu. Do nákladů laboratoře jsou započítány úvazky, které byly hrazeny z NPU a PRVOUKu. Nejsou započítány úvazky z přidělených grantových projektů nebo smluvního výzkumu. Pro informaci je uvedena i cena jedné publikace v časopise s IF a náklady vyložené na získání RIV bodu. Pořadí laboratoře je stanoveno dle bodů uvedených v kolonce „Výsledek laboratoře“.

Výsledky evaluace

Stejně jako za rok 2015, byly laboratoře hodnoceny dle dosahovaného výkonu. Do evaluace jsou započítávány publikace za předchozí 2 roky tak, aby nedocházelo k nečekaným výkyvům v pořadí laboratoří. Anonymní pořadí jednotlivých laboratoří bylo poskytnuto vedoucím skupin. Výsledek evaluace laboratoře a přidělené prostředky byly uvedeny ve webové aplikaci datového úložiště laboratoře. Stejně jako v loňském roce bylo do skupiny A zařazeno 5 laboratoří, do skupiny B 8 laboratoří (včetně 2 servisních laboratoří) a 5 laboratoří do skupiny C. Opět shodně s loňským rokem bylo na materiální náklady laboratoří ve skupině A alokováno max. 240 000 Kč pro každou laboratoř, max. 180 000 Kč pro laboratoře ve skupině B a max. 130 000 Kč pro laboratoře ve skupině C.

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



Graf č. 7. 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	—
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
Cirkulační chladicí přístroj na bázi Peltierových článků	P	CZ	MUDr. Lukáš Bolek, Ph.D. a spol.	2011-863	—

Název	Druh	Území	Původci	Číslo přihlášky	Číslo dokumentu
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
Způsob vlhké depozice mikrobiální kultury na pevný povrch určený k taxonomické identifikaci kultur pomocí desorpčně-ionizačních technik hmotnostní spektrometrie	P	CZ	doc. Ing. Jaroslav Hrabák, Ph.D.	2015-847	—
Způsob optimalizace dráhy laseru při laserové mikrodisekci	P	CZ	doc. RNDr. Marie Korabečková, Ph.D. a spol.	2012-749	305856
Tepelný výměník s laminarizérem	UV	CZ	MUDr. Lukáš Bolek, Ph.D. a spol.	2011-24630	22661
Cirkulační chladicí přístroj na bázi Peltierových článků	UV	CZ	MUDr. Lukáš Bolek, Ph.D. a spol.	2011-25367	23844
Termoelektrický tepelný výměník s integrovaným rezervoárem	UV	CZ	MUDr. Lukáš Bolek, Ph.D. a spol.	2015-31141	28967
Způsob snížení srážlivosti krve v okruhu přístroje pro náhradu funkce ledvin a zařízení k provádění tohoto způsobu	P	DE	MUDr. Jiří Růžička, Ph.D. a spol.	DE102008062424	—
Diagnostický systém pro zjišťování a sledování bioimpedance hrudníku a stanovení emergentních stavů hrudníků	P	DE	MUDr. Jiří Růžička, Ph.D. a spol.	DE102009028257	—
Čidlo pro měření kapaliny ultrazvukem	P	PCT	MUDr. Lukáš Bolek, Ph.D. a spol.	PCT/CZ2009/000155	WO 2010/091648
Způsob snížení srážlivosti krve v okruhu přístroje pro náhradu funkce ledvin a zařízení k provádění tohoto způsobu	P	US	MUDr. Jiří Růžička, Ph.D. a spol.	US12/320,276	US 8,529,489
Tepelný výměník s laminarizérem	P	PCT	MUDr. Lukáš Bolek, Ph.D. a spol.	PCT/CZ2012/000067	WO 2013/013647
Tepelný výměník s laminarizérem	P	EP	MUDr. Lukáš Bolek, Ph.D. a spol.	EP2678628	—
Tepelný výměník s laminarizérem	P	US	MUDr. Lukáš Bolek, Ph.D. a spol.	US20140020868	US 9,500,415
Tepelný výměník s laminarizérem	P	EA	MUDr. Lukáš Bolek, Ph.D. a spol.	EA201490325	—
Způsob detekce beta-laktamáz gramnegativních bakterií hmotnostní spektrometrií	P	PCT	doc. Ing. Jaroslav Hrabák, Ph.D. a spol.	PCT/CZ2014/000069	WO 2014/202034
Způsob detekce beta-laktamáz gramnegativních bakterií hmotnostní spektrometrií	P	EP	doc. Ing. Jaroslav Hrabák, Ph.D. a spol.	EP14173225	—
Způsob detekce beta-laktamáz gramnegativních bakterií hmotnostní spektrometrií	P	US	doc. Ing. Jaroslav Hrabák, Ph.D. a spol.	US20160138068	—

Tab. č. 5. Přehled průmyslového vlastnictví Biomedicínského centra.

4.8. Kalendář akcí 2016

- **23. 2. 2016** Interní seminář ve spolupráci s Alevia s.r.o. a adv. kancelář Holec, Zuska & Partneři na téma Vybrané novinky právního rámce VVI a vysokého školství.
- **21. 3. – 13. 4. 2016** Předatestační stáž z neurologie.
- **29. 4. 2016** Laparoskopický workshop ve spolupráci Gynekologicko-porodnickou klinikou.
- **23. 5. – 26. 5. 2016** Atestace z neurologie.
- **26. 5. 2016** International Seminar on Liver Regeneration and Computational Modelling of Hepatobiliary Surgeries.
- **3. 6. 2016** Seminář Granty UK.
- **4.–22. 7. 2016** Letní škola experimentální chirurgie.
- **8.–9. 9. 2016** Workshop firmy Medtronic Czechia, s.r.o. a BC na téma laparoskopická operativa.
- **7. 10. 2016** Cytometrický seminář.
- **2. 11. 2016** Tisková konference ke dni otevřených dveří Biomedicínského centra.
- **9. 11. 2016** Seminář Ochrana duševního vlastnictví v rámci Biomedicínského centra; Mgr. Adam Šoukal.
- **12. 11. 2016** Den otevřených dveří Biomedicínského centra v rámci Týdne vědy a techniky.
- **16. 11. 2016** Druhá výroční konference Biomedicínského centra.
- **28.–30. 11. 2016** Kurz chirurgického šití.
- **30. 11. 2016** Přednáška ve spolupráci s ústavem patologické fyziologie Biology of autism and the role of the cerebellum; Dr. Pascal Hilber, Ph.D. HDR (Normandie, FR).
- **1. 12. 2016** Přednáška Epidemiology and genetics of familial cancer; prof. Kari Hemminki (Heidelberg, DE).
- **2. 12. 2016** Přednáška ve spolupráci s ústavem patologické fyziologie The Cerebellum, anticipation and mental disorders; Dr. Pascal Hilber, Ph.D. HDR (Normandie, FR).

4.9. Obrazová příloha



Foto č. 1. Zahájení Letní školy experimentální chirurgie (4.–22. 7. 2016) – MUDr. Václav Liška, Ph.D. a doc. Ing. Jaroslav Hrabák, Ph.D.



Foto č. 2. Experiment na sále během Letní školy experimentální chirurgie.



Foto č. 3. Účastníci Letní školy experimentální chirurgie.



Foto č. 4. SSES.



Foto č. 5. Návuk chirurgického šití během Letní školy experimentální chirurgie.



Foto č. 6. SSES.



Foto č. 7. Křest knihy Václava Lišky a kolektivu Experimental surgery v Muzeu knižtisku a knihy (20. 9. 2016). Doc. MUDr. Milan Štengl, Ph.D., MUDr. Václav Liška, Ph.D., prof. Ing. Josef Rosenberg, DrSc. (FAV ZČU), Ing. Ota Rubner (Nakladatelství NAVA), prof. MUDr. Boris Kreuzberg, CSc., As. MUDr. Václav Šimánek, Ph.D. (ředitel FN), Mgr. Tomáš Hausner (Překlada-telské a tlumočnické centrum Eufrat), prof. MUDr. Vladislav Třeška, DrSc., doc. Dr. RNDr. Miroslav Holeček (rektor ZČU).



Foto č. 8. Spoluautoři a spolutvůrci knihy Experimental surgery. Ing. Vladimír Lukeš, Ph.D. (FAV ZČU), doc. Ing. Jan Vimmr, Ph.D. (FAV ZČU), MUDr. Martin Skála, Richard Pálek, MUDr. Hynek Mírka, Ph.D., Ing. Alena Jonášová, Ph.D. (NTIS ZČU), MUDr. Václav Liška, Ph.D., doc. MUDr. Milan Štengl, Ph.D., Ing. Miroslav Jiřík (FAV ZČU), prof. Ing. Josef Rosenberg, DrSc. (FAV ZČU), prof. Ing. Jirí Křen, CSc. (FAV ZČU), MUDr. Jana Křečková, prof. MUDr. Vladislav Třeška, DrSc., Ing. Hošek Petr, Ph.D., Mgr. Tomáš Hausner (Eufrat), Mgr. Pavel Pitule, Ph.D.



Foto č. 9. Den otevřených dveří Biomedicínského centra (12. 11. 2016)



Foto č. 10. Den otevřených dveří Biomedicínského centra (12. 11. 2016)



Foto č. 11. Zahájení Druhé výroční konference Biomedicínského centra (16. 11. 2016) panem děkanem prof. MUDr. Borisem Kreuzbergem, CSc.



Foto č. 12. Účastníci Druhé výroční konference Biomedicínského centra ve velké posluchárně Safránková pavilonu.



Foto č. 13.



Foto č. 14.



Foto č. 15.



Foto č. 16.



Foto č. 17.



Foto č. 18.



Foto č. 19. Schůze dozorčího výboru 16. 11. 2016 – doc. Ing. Stanislav Kmoch, CSc. (1. LF), paní tajemnice Ing. Marie Klečková a prof. MUDr. Pavel Martásek, DrSc. (BIOCEV)





