

will offer opportunities to develop novel mechanism-based therapeutic strategies in incurable lymphomas.

### **3001. CRISPR/CAS9-MEDIATED MUTAGENESIS OF MIR-155 REPRESENTS POTENTIALLY EFFICIENT TOOL IN SEARCHING FOR NOVEL MIR-155 PROTEIN TARGETS IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA**

**Vargová K., Simerský R., Lenobel R., Vargová J., Zikmund T., Savvulidi F., Šebela M., Stopka T.** (Depts. Biocev and Pathophysiology, 1st Faculty of Medicine, Charles University, Praha; Centre of the Region Hana for Biotechnological and Agricultural research, Faculty of Science, Palacký University, Olomouc)

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is most prevalent B-cell leukemia with lymph node involvement, leukemization and relatively heterogeneous outcome. The CLL pathogenesis involves distinct cytogenetic changes and somatic mutations, however, the understanding of the disease heterogeneity and its aggressiveness is not complete. Therapy of CLL is usually initiated when malignant clone accelerate proliferation or infiltrates bone marrow (to suppress myelopoiesis) or causes un-tolerated enlargement of liver, spleen or lymph nodes. Therapy of CLL is oriented to suppress viability of B-cells using immuno-chemotherapy. MicroRNAs are ~22-nt long hairpin like structures that are posttranscriptional inhibitors of gene expression

via associating with mRNAs within the miRNA-induced silencing complex. miRNAs are transcribed similarly as mRNAs from genes or gene clusters. Among over thousands of miRNAs, there exist miR-155, which has been repeatedly found overexpressed in CLL and other hematologic malignancies. Mouse model of miR-155 overexpression confirmed its role as oncogene. Number of target mRNAs was reported including transcription factor PU.1 or Src homology-2 domain-containing inositol 5-phosphatase 1 (SHIP1). To advance our understanding of CLL pathogenesis we utilized genome-editing technology of clustered regularly-interspaced short palindromic repeats (CRISPR) and introduced mutations of the miR-155 sequence that is known to inhibit expression of PU.1 and SHIP1 and utilized for this the MEC-1 (CLL-derived) cell line. Individual clones were isolated and the miR-155 level as well as levels of its targets was determined. We asked what other targets than PU.1 and SHIP1 were upregulated (or alternatively downregulated) upon loss of miR-155 and performed a quantitative proteomic analysis. Our data suggest that hundreds of protein targets are differentially expressed upon miR-155 mutagenesis, some of them being not yet predicted on mRNA level using tools such as miRBase or TargetScan. We can conclude that nucleotide-specific CRISPR edited mutations of miR-155 in CLL cells revealed a candidate set of proteins that are potentially important therapeutic targets for developing CLL-specific therapies.

## **KONFERENCE OŠETŘOVATELSTVÍ 1**

### **2971. NEPŘÍBUZENSKÉ DOBROVOLNÉ DÁRCOVSTVÍ KOSTNÍ DŘENĚ JE ALTRUIZMEM V PRAXI. AKTUÁLNÍ STAV VE SVĚTĚ I V ČR SE ZAMĚŘENÍM NA ČESKÝ NÁRODNÍ REGISTR DÁRCŮ DŘENĚ**

**Jindra P., Navrátilová J., Pagáč D.** (Český Národní Registr Dárců Dřeně, Plzeň)

Program registrů nepřibuzných dobrovolných dárců krevetvorných buněk (KB) vznikl před více než 40 lety v Anglii (v roce 2014) jako výraz snahy maminky nemocného syna bez dárce v rodině nalézt pro něj nějakého dárce. V následujících letech došlo etablování tohoto programu prakticky ve všech vyspělých zemích, takže aktuálně je pro všechny pacienty potřebující transplantaci KB bez dárce v rodině k dispozici téměř 28 miliónů dárců v 53 zemích. V současnosti tento

program zajišťuje 70-80 % celosvětově prováděných alogenních transplantací a ročně je provedeno více než 16 000 nepřibuzných transplantací, což představuje 46 výkonů denně. Přibližně 50% nepřibuzných daruje pro pacienta v zahraničí, který nenalezne dárce v domácím registru, což znamená, že denně 23 štěpů KB překračuje hranice států. Celý program registrů a procedura darování včetně transportů štěpů k pacientovi jsou velmi striktně regulovány a standardizovány tak, aby byla zaručena kvalita KB a zaručena bezpečnost jak dárců, tak transplantovaných pacientů. Tyto standardy jsou zpracovány organizací sdružující všechny registry - tzv. World Marrow Donor Association (WMDA). Registry splňující všechna přísná kritéria a standardy jsou touto organizací akreditovány a je úspěchem, že Český národní registr dárců dřeně tuto akreditaci získal jako 4. registr na světě již v roce 2005 a následně ji 2x úspěšně

obhájil (2010,2014). V ČR byl program nepříbuzenského dárcovství KB zahájen počátkem 90. let, kdy byly současně založeny 2 registry – Registr dárců kmenových buněk (CSCR) fungující při IKEM Praha a Český národní registr dárců dřeně (ČNRDD) v Plzni, který jako non-profitní, nestátní organizaci spolu s rodinami nemocných dětí založil prim. MUDr, Vladimír Koza. Pražský registr má více než 23 000 dárců zatímco mezinárodně akreditovaný ČNRDD více než 63 000. Dohromady je tak pro české pacienty k dispozici takřka 90 000 nepříbuzných dárců. ČNRDD v současnosti zajišťuje nepříbuzné dárce (vlastní i ze zahraničí) pro všechna transplantační centra a celkově tak zabezpečuje cca 2/3 nepříbuzenského transplantačního programu v ČR. ČNRDD je největším a nejkvalitnějším registrem v postkomunistických zemích. Je úspěchem, že takřka 20% nepříbuzenských transplantací pro české pacienty je zajištěno „národním“ dárcem - tj. tímto registrem, což je i ve srovnání s ostatními vyspělými státy mimořádný výsledek (např. Švýcarsko či Nizozemsko mají pouze 3%, respektive 4% dárců z vlastních národních registrů). Vlastní prezentace dále uvede podrobnější údaje týkající se globálních i národních dat a obecné problematiky dobrovolného nepříbuzenského programu dárcovství KB.

### **2890. DIAGNOSTIKA A LÉČBA AKUTNÍCH LEUKEMIÍ U DOSPĚLÝCH NEMOCNÝCH – HISTORIE, SOUČASNÉ MOŽNOSTI A PERSPEKTIVY**

**Szotkowski T.**

*(Hemato-onkologická klinika, FN a LF UP, Olomouc)*

Akutní leukemie (AL) jsou velmi různorodou skupinou zhoubných nemocí krvetvorby. Jde o vzácná onemocnění – počet nově diagnostikovaných dospělých nemocných nepřesahuje 4 / 100.000 obyvatel za rok. Jsou však významná svou závažností. V nedávné minulosti (v České republice do začátku 90. let 20. století) šlo o nemoci, které téměř vždy končily smrtí pacienta během několika týdnů či měsíců od zjištění diagnózy. Nebyl znám jejich genetický podklad. Nebyla k dispozici řada diagnostických metod, dnes rutinně využívaných a považovaných za samozřejmost, jako jsou průtoková cytometrie, cytogenetika, molekulární genetika. Velmi omezené byly léčebné možnosti. Během 60. až 80. let minulého století bylo sice do léčby zavedeno několik dodnes široce používaných a ani moderní léčbou nenahrazených cytostatik, jejichž podání v tehdejší Československu však často znemožňovala jejich nedostupnost a také chybění podpůrné léčby. Účinné léky tlumící nevolnost a zvracení, širokospektrá antibiotika, antimykotika a antivirotika, moderní transfuzní přípravky a deriváty,

centrální žilní katetry, transplantace krvetvorných buněk – to vše je ve stále širší míře dostupné až v posledních 20-25 letech. V současnosti je známo několik desítek subtypů AL, které jsou definované svým genetickým podkladem. Získané genetické změny v krvetvorné buňce jsou příčinou změny jejího chování a vzniku leukemického klonu. Konkrétní genetické změny jsou obvykle spojeny s určitým průběhem nemoci a především citlivostí k protinádorové léčbě či naopak odolností vůči ní. V některých případech je přítomnost genetické změny důvodem k úpravě léčby (podání léku cíleně zasahujícího nádorové buňky) a také k účinnému odhalování zbytků nádorových buněk v organismu po proběhlé léčbě. Zcela zásadně se s objevy cílené léčby (transretinová kyselina, arsenik) změnila prognóza akutní promyelocytární leukemie (APL), dnes dokážeme vyléčit 80% nemocných. Pokroky v podpůrné léčbě umožnily podávání vysoko-dávkované chemoterapie a transplantace krvetvorných buněk, které zlepšily výsledky léčby nemocných s mnoha dalšími subtypy AL. Dlouhodobé přežití a snad i vyléčení je dnes dosažitelné u 35-40% všech nemocných. Velkým problémem i dnes zůstávají tyto nemoci u pacientů nad 60-65 let. U těch se častěji než u mladších vyskytují nepříznivé subtypy AL (s nepříznivými cytogenetickými změnami, sekundární leukemie). Jejich přidružené nemoci a celkově horší zdravotní stav často omezují či znemožňují podání intenzivní chemoterapie či provedení transplantace. Pro tyto nemocné je jedinou možností vedoucí ke zlepšení výsledků léčba cílená, zasahující účinně nádorové buňky, bez řady nežádoucích účinků zmiňované intenzivní chemoterapie. Kromě APL je tato léčba již dostupná např. pro nemocné s akutní lymfoblastickou leukemií s přítomností Ph chromozomu či fúzního genu bcr/abl. Tzv. tyrozinkinázové inhibitory (imatinib a další) sice nemoc nevyléčí, ale v kombinaci s kortikoidy či chemoterapií dokáží navodit a řadu měsíců udržet remisi nemoci, která dříve často nereagovala ani na intenzivní chemoterapii. Další cílené léky či léčebné postupy jsou předmětem intenzivního výzkumu a první výsledky jsou přinejmenším slibné. Podpořeno grantem IGA\_LF\_2016\_001.

### **2919. KONTROLOVANÝ PODTLAK V LÉČBĚ DEHISCENCE RÁNY PO EXSTIRPACI PILONIDÁLNÍHO SINU U PACIENTA S AKUTNÍ LEUKEMIÍ**

**Vodičková M., Labudíková M., Bébarová L. (Hemato-onkologická klinika, FN, Olomouc; 1. Chirurgická klinika, FN, Olomouc)**

NPWT- Negative Pressure Wound Therapy je mechanická léčebná metoda k podpoře a urychlení hojení kom-

plikovaných chronických a akutních ran. Podtlaková terapie rány je neinvazivní metoda aktivního uzávěru rány, která využívá lokálně působícího negativního tlaku ke zvýšení prokrvení spodiny rány, zvýšení parciálního tlaku O<sub>2</sub> v okolí defektu, zvýšení dostupnosti živin a zmenšení intersticiálního otoku spodiny a okolí rány. Výsledkem je zvýšená tvorba granulační tkáně, podpora autolytického debridementu, snížení bakteriální a toxické zátěže u infikovaných ran, urychlení a zkrácení fáze debridementu. Tato neinvazivní metoda nezatěžuje organismus pacienta, aktivně zmenšuje ranou plochu rány a přispívá k rychlejšímu uzávěru defektu. Příspěvek demonstruje, na naší klinice první, konkrétní případ pacienta s akutní leukémií a dehiscencí infikované operační rány v oblasti sakra, u kterého byla použita podtlaková terapie k urychlení zhojení defektu. Tím bylo umožněno zahájení léčby základního onemocnění a následné zhojení rány pomocí produktů s obsahem mořské vody a singletového kyslíku.

### **2998. PRÁCE EDUKAČNÍ SESTRY NA HEMATOLOGICKÉ KLINICE**

**Havrdová M., Pavlicová V., Komárková I., Doležalová M. (IV. interní hematologická klinika, FN, Hradec Králové; FN Hradec Králové)**

PRÁCE EDUKAČNÍ SESTRY NA HEMATOLOGICKÉ KLINICE IV. interní hematologická klinika Fakultní nemocnice v Hradci Králové je významným pracovištěm v léčbě hematologických onemocnění. Pacienti přicházejí na kliniku k vyšetření a léčbě hematologických onemocnění cestou hospitalizace nebo ambulantní péče. Mimo podávání chemoterapie zde provádíme i autologní a alogenní transplantace. Na našem separátorovém centru zajišťujeme mimo jiné i terapeutické aferézy. Proces edukace je přirozenou a neoddělitelnou součástí poskytování zdravotnických služeb. Slouží jako podpora a výchova nemocného a jeho blízkých k lepší informovanosti a samostatnější péči o vlastní zdraví. Pacienti a jejich blízcí jsou edukováni o základní diagnóze, diagnostických a terapeutických postupech, potlačené imunitě v průběhu terapie, správné životosprávě a vhodných či méně vhodných potravinách v průběhu léčby. Poskytujeme informace z oblasti nutriční péče, psychologické pomoci v rámci naší kliniky s podporou klinického psychologa, sociální péče, službách nemocnice, právech a povinnostech pacienta. V centru pro poruchy hemostázy vedeme pacienty k samostatné obsluze přístroje na měření INR a aplikaci subkutánních injekcí. Dále edukujeme k obsluze speciální pumpy k podávání imunoglobulinu a správné aplikaci v domácím prostředí. Podáváme

informace o patientských klubech a občanských sdruženích, které pomáhají pacientům s hematologickým onemocněním v různých oblastech jejich života, jako je Občanské sdružení LYMFOM HELP, Klub pacientů s mnohočetným myelomem a Dobrý anděl. Novinkou v rámci edukačního procesu, který je rovněž jako psychologická podpora, jsou zkušenosti jiných klientů s daným onemocněním. Celý projekt jsme nazvali Naděje pro ostatní a je k dispozici k nahlédnutí a přečtení na naší ambulanci. Zahrnuje příběhy pacientů, jejich pocity, obavy, zkušenosti, radosti, vnímání celého období léčby a následného života. Závěrem lze říci, že edukace má velký význam při léčbě nemocných, protože dobře informovaný pacient má důvěru v ošetřující personál a je i lépe spolupracující.

### **2906. LYMFOM S VÝSKYTEM MALIGNÍ RÁNY – NAŠE PRVNÍ ZKUŠENOST (KAZUISTIKA)**

**Kalodová Hadačová J., Šebelová H., Jelenová I., Špačková J., Dvořáčková K., Kuběnová Z. (FN, Brno)**

Úvod: Maligní rána bývá spojována s nádorovým onemocněním a pro pacienta představuje velkou fyzickou, psychickou, ale také sociální zátěž. Tento typ rány se nejčastěji vyskytuje u pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním a u většiny z nich nelze očekávat úplné zhojení. Společným cílem zdravotníků je zlepšit kvalitu života nemocného, protože rána mnohdy silně zapáchá, secernuje a bolí. Nejčastějším způsobem ošetření je pravidelné převazování a využití moderních materiálů podporujících hojení maligní rány. Metody: V příspěvku je prezentována kazuistika pacienta s Difúzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL), jehož onemocnění se demonstrovalo v prvotní fázi otokem kotníku levé dolní končetiny s následným zarudnutím bérce a po několika měsících došlo ke vzniku otevřené maligní rány. Přestože pacient od prvních příznaků vyhledal odbornou pomoc a podrobil se opakovaným vyšetřením, došlo ke stanovení základní diagnózy až po vzniku maligní rány. Tedy šest měsíců po prvních příznacích, a to i přes to, že pacient projevoval zvýšené úsilí a samostatně vyhledal odborné zdravotnické zařízení, kde nakonec došlo ke stanovení diagnózy. V této fázi byl pacient přijat na naši kliniku. Jelikož při přijetí pacienta rána silně zapáchala, secernovala a po odstranění obvazového materiálu byla objevena rozsáhlá nekróza, bylo nezbytné ránu ošetřit. Ve sdělení za pomoci fotodokumentace prezentujeme postup při ošetření maligní rány v jednotlivých stádiích a shrnujeme výsledky naší práce. Poukazujeme také na psychiku nemocného, kdy pacient byl vyčerpaný opakovanými návštěvami

odborníků bez výsledného efektu a následnou hrozbou amputace dolní končetiny. Zpočátku s námi pacient moc nekomunikoval, byl uzavřený a smutný. S prvními výsledky naší práce se psychika nemocného zlepšila. Závěr: Cílem příspěvku je vyzdvihnout náročnost péče o maligní ránu a psychiku nemocného u pacienta s DLBCL. Dále příspěvek poukazuje na nezbytnost souhry celého týmu, který se na ošetřování podílel.

### **2893. EMOCE - JAK S NIMI ZACHÁZET NA ONKOLOGICKÉM PRACOVIŠTI**

Neudertová H.

(*Oddělení klinické psychologie PMDV, FN, Brno*)

Klinická práce na onkologickém pracovišti je náročná v mnoha směrech. Má vysoké nároky na odbornost, znalosti, zručnost. Kromě výkonových a odborných požadavků se od zdravotníků očekává schopnost adekvátně reagovat a orientovat se v emočně náročných situacích tak, aby onkologického pacienta podporovali při léčbě. Syndrom psychického ohrožení se objevuje v nadlimitní, ohrožující a bezvýhodné situaci, kdy je ohrožena psychická a fyzická jednota člověka. Pacient, ať už s nově sdělenou onkologickou diagnózou či v průběhu léčby samotné, se v takovém stavu psychického ohrožení nachází. Onkologická diagnóza je nepříjemný ortel a je třeba, aby pacient realitu nemoci kognitivně a emočně přijal. Tento stav s sebou nese různé afektivní reakce. Je vhodné, aby se uměl s emocemi zkonfrontovat a odžít je. Nejčastější emoce jsou kromě úzkosti a strachu, také i vztek, bezmoc a smutek. Pokud pacient neumí zrale a adekvátně emoce zpracovat nebo pokud zdravotnický personál nevědomě pacientovi nedovolí emoční reakci

odžít, pak můžeme očekávat neadaptivní, dysfunkční reakci. Ta se může projevit panickou, agresivní reakcí, útěkovým či regresivním chováním nebo až stavy de-realizace. Pokud se tyto emoční a behaviorální projevy zafixují, můžeme očekávat klinické obrazy, které se v MKN 10 diagnostikují jako reakce na závažný stres F43.0, poruchy přizpůsobení F43.2, posttraumatická stresová porucha F43.1. Je tedy s výhodou, pokud pacient na náročné období s onkologickou diagnózou, zareaguje tzv. sympatkovou reakcí, která má podobu akutní stresové reakce s veškerou vegetativními a behaviorálními projevy oproti parasympatkové. Ta se vyznačuje pasivní reakcí, reakcí tzv. mrtvého brouka, kdy není zřejmá žádná emoční či behaviorální reakce. Pacient jakoby ve svém prožívání „ztuhne“ a svoji situaci bere v klidu a s nadhledem. Z pohledu zdravotníka je takový pacient statečný, bezproblémový a rozumný, ale z psychologického hlediska tato skupina pacientů inklinuje k rozvoji syndromu psychického ohrožení, který může vést až k rozvoji disociativních poruch, posttraumatické poruchy, afektivních poruch či k různým typům somatizace potíží. Proto je více než žádoucí, aby zdravotník si byl vědom těchto rizikových faktorů při snaze tlumit emoční reakce pacienta a při snaze „apelovat“ na dospělé chování. Měl by nabídnout bezpečný prostor pro odžití emocí, měl by mít dovednost pacientovi emoce zrcadlit a měl by nabídnout ujištění o „normalitě“ různě projevených reakcí. Obecné pravidlo zní: Mohu reagovat, nesmím však pacienta zatížit a zahltit vlastní emoční reakcí! Každý zdravotník by měl umět pracovat s vlastními reakcemi a reakcemi pacienta s citem, empatií a autenticitou. Tyto kvality by měly patřit do standardů léčebné péče každé sestry či lékaře.

## **SYMPOSIUM ON ADVANCES IN MOLECULAR HEMATOLOGY 2: STRESSED HEMATOPOIESIS**

### **2918. JAK2 V617F PROGENITORS EXHIBIT INTRINSIC INFLAMMATORY SIGNALING AND PROTECTION AGAINST INFLAMMATION INDUCED DNA DAMAGE**

Stetka J., Luzna P., Lanikova L., Koralkova P., Hodny Z., Bartek J., Divoky V. (*Department of Biology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University, Olomouc - CZ; Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University, Olomouc - CZ; Laboratory of Cell and Developmental Biology, Institute of Molecular Genetics of the ASCR, v. v. i., Praha - CZ; Laboratory of Genome Integrity, Institute of Molecular*

*Genetics of the ASCR, v. v. i., Prague - CZ; Danish Cancer Society Research Center, DK-2100, Copenhagen - DK*)

Recent clinical observations recognize chronic inflammation as an essential component of development and progression of oncogenic JAK2 V617F mutation-positive polycythemia vera (PV) and other Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasm (MPNs). However, much remains to be understood about how inflammatory and oncogene-induced signaling interact in disease initiation and clonal evolution into final burn-out state of fibrosis or neoplastic