

1 0 1 e t Ú s t a v u i m u n o l o g i e

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
2. LÉKAŘSKÁ FAKULTA
A
FAKULTNÍ NEMOCNICE V MOTOLE



10. výročí založení
Ústavu imunologie

Praha 2005

I. Historie imunologie v Motole

Ústav imunologie vznikl v roce 1995 sloučením původního Oddělení klinické imunologie při FN Motol a Ústavu imunologie při UK 2. Lékařské fakultě jako společné pracoviště s působností ve zdravotnictví a ve školství. Zásahu o vznik takto koncipovaného pracoviště má tehdejší vedení 2. LF, zejména pak proděkan MUDr. Jan Vavřínek, děkan MUDr. Josef Koutecký a MUDr. Jan Starý (tehdy vedoucí hematologického oddělení 2.dětské kliniky) a vedení FN Motol, jmenovitě ředitel MUDr. Pavel Vepřek. Přednostkou nově vytvořeného ústavu se stala na základě výběrového řízení MUDr. Jiřina Bartůňková a primářkou MUDr. Anna Šedivá, které stojí v jeho čele dosud. Vrchní laborantkou je již od existence Oddělení klinické imunologie dosud paní Anna Skalická. Vedoucí ambulancí pro děti i dospělé je MUDr. Eva Vernerová, která pracuje na Ústavu imunologie od r. 2001. Zástupcem pro vědu a pedagogiku se stal v r. 2000 MUDr. Ondřej Hrušák.

Tradicí imunologie jako mladého klinického oboru zakládal na základě iniciativy prof. Jana Jandy v rámci I. dětské kliniky MUDr. Pavel Kasal v sedmdesátých letech. Na postupně se rozvíjejícím pracovišti určovalo další směr vývoje několik lékařů, zejména však MUDr. Stanislava Honzová, která se stala primářkou osamostatněného Oddělení klinické imunologie. Školské pracoviště vzniklo v r. 1992 v rámci kompletizace 2. LF teoretickými ústavu, které vznikly z původního Ústavu pro výzkum a vývoj dítěte založeného a řízeného prof. J. Houšťkem. Ústav imunologie 2. LF vedla od jeho založení do r. 1995 doc. Jana Kamínková, CSc.

Ústav imunologie rozšířil od r. 1995 svoji činnost jak v oblasti léčebně-preventivní, tak pedagogické a výzkumné. Tato publikace přináší stručnou rekapitulaci desetiletí činnosti Ústavu v kontextu současnosti i minulosti klinické imunologie v České republice.



Primářka původního Oddělení klinické imunologie FN Motol MUDr. S. Honzová (vlevo) a současná přednostka Ústavu imunologie prof. MUDr. J. Bartůňková, DrSc.



V čele Ústavu imunologie jsou od založení v r. 1995 až dosud přednostka prof. MUDr. Jiřina Bartůňková, DrSc. (vpravo) a primářka prof. MUDr. Anna Šedivá, CSc. (vlevo).

II. Postavení klinické imunologie a alergologie mezi tradičními lékařskými obory

A. Organizace oboru

Původně byla imunologie pouze laboratorní disciplínou a odděleně fungovala klinická odbornost alergologa. Poznatky z fyziologie a patologie imunitního systému a jejich aplikace do klinické praxe vedla v 80. letech k vymezení lékařské imunologie jako klinického oboru. Dnešní koncepce definuje alergologii a klinickou imunologii jako klinickou a laboratorní disciplínu, která se zabývá studiem, diagnostikou a léčením pacientů s onemocněními vyvolávanými poruchou imunitních mechanismů a situacemi, kdy imunomodulace tvoří důležitou část terapie nebo prevence těchto onemocnění.

Specializovaná laboratorní diagnostika je nedílnou součástí oboru. I když tato koncepce v současné době vychází z mezinárodních dokumentů, je nutné poznamenat, že v této podobě se koncepce oboru v Československu rodila již koncem sedmdesátých let.

Do chorob vyvolaných poruchou imunitních mechanismů patří zejména alergie, imunodeficience primární a sekundární a autoimunitní onemocnění orgánová a systémová. Samostatnou problematiku představuje nádorová a transplantační imunologie. Do odbornosti klinického imunologa patří také imunomodulační terapie těchto onemocnění ve spolupráci s ostatními odbornostmi.

Péče o pacienty, kteří charakterem svého onemocnění náleží do oboru alergologie a klinické imunologie, je od konce sedmdesátých let poskytována převážně ambulantně v příslušných specializovaných ambulancích a v případě potřeby nemocniční péče je tato řešena na příslušném odborném oddělení pediatrického nebo interního typu, které má zajištěnu péči specialistou oboru alergologie a klinické imunologie. Klinická specializace v oboru byla do r. 1981 možná pouze z alergologie. Od r. 1981 došlo k rozšíření atestačního oboru o další imunopatologické stavy a do roku 1995 se nástavbová specializace jmenovala Lékařská imunologie. Dnešní název Alergologie a klinická imunologie platí od r. 1996 a do současné doby atestovalo přes 350 lékařů. Podle nového zákona o vzdělávání 95/2004 je alergologie a klinická imunologie jedním z 83 základních oborů.

V osmdesátých letech došlo na lékařských fakultách k osamostatnění ústavů imunologie, které byly dříve součástí mikrobiologie. Studentům a lékařům se v devadesátých letech dostaly do rukou první samostatné české učebnice imunologie.

B. Osobnosti české alergologie a klinické imunologie

Při bilanci vývoje oboru nelze nezmínit několik osobností, které se nejvíce zasloužily o rozvoj oboru v dnešní podobě. Česká alergologická škola má dlouhou tradici zahájenou dr. Liškou již v druhé čtvrtině minulého století, kterou rozvíjel a dosud rozvíjí jeho žák prof. MUDr. Václav Špičák, CSc. Jeho zásluhy jsou nepochybné zejména v organizaci péče o dětské alergiky, v koordinaci činnosti a vzdělávání alergologů a v současnosti rovněž v jeho aktivitě v České iniciativě pro astma (ČIPA). V Plzni založil alergologickou školu prof. MUDr. V. Zavázal. Česká klinická imunologie se formovala zejména na I.interní klinice Fakulty všeobecného lékařství v Praze, kde se o její vznik zasloužil doc. MUDr. Jiří Strejček, CSc. Na koncepci oboru, tak jak jej známe dnes, má největší zásluhu prof. MUDr. Terezie Fučíková, DrSc., dlouholetá přednostka Ústavu klinické imunologie I. Lékařské fakulty. Většina lékařů Ústavu imunologie v Motole prošla „školou“ prof. Fučíkové, pokračuje a rozvíjí její koncepci oboru.



Dvě významné osobnosti české imunologie – prof. MUDr. Terezie Fučíková, DrSc. a prof. MUDr. Ctirad John, DrSc.

Klinická imunologická škola navazovala na tradici experimentální pražské imunologické školy představované zejména MUDr. M. Haškem a prof. MUDr. Šterzlem v Akademii věd a na pražské lékařské fakultě pak prof. MUDr. Ctiradem Johnem, DrSc. Konec devadesátých let 20. století je charakterizován zintenzivněním spolupráce akademických pracovišť s klinickými, a to zejména zásluhou vedoucího sektoru imunologie Mikrobiologického ústavu AV ČR prof. H. Tlaskalové a ředitelky tohoto ústavu prof. RNDr. Blanky Říhové, DrSc. Významnou osobností základního imunologického výzkumu je prof. RNDr. Václav Hořejší, CSc., ředitel Ústavu molekulární genetiky AVČR. Jeho zásluhy o českou vědu byly oceněny prezidentem republiky udělením Státního vyznamenání v r. 2004.

V Brně se na rozvoji klinické imunologie nejvíce zasloužil prof. MUDr. J. Lokaj, DrSc., který se také podílel na založení prvního registru pacientů s primárními imunodeficiencemi v ČR.

Je potěšitelné, že všechny uvedené osobnosti vchovaly řadu svých nástupců, kteří pokračují ve stopách svých předchůdců a obor dále rozvíjejí.

Z nedostatku místa nemohli být zmíněni všichni, kteří se na rozvoji imunologie v České republice podíleli. Všem patří omluva.

III. Klinická imunologie v Motole

Imunologie v Motole funguje v souladu s moderní koncepcí klinické imunologie, která definuje obor jako klinickou a laboratorní disciplínu, zabývající se studiem, diagnostikou a léčením pacientů s onemocněními způsobenými poruchou imunitních mechanismů. Tato onemocnění mohou mít různé klinické projevy a postihují jak děti, tak dospělé. Proto péče o nemocné s poruchami imunity vyžaduje spolupráci mnoha odborností. FN Motol poskytuje pro tuto komplexní péči ideální podmínky vzhledem k existenci paralelních specializací pro děti i dospělé pod jednou střechou. Ústav imunologie provádí pro všechny odbornosti laboratorní a konsiliární servis. Na ambulancích Ústavu imunologie jsou vyšetřováni a dispenzarizováni pacienti, kteří trpí primárními i sekundárními poruchami imunity, některými autoimunitními a alergickými chorobami. Pro ně pak ostatní obory ve FN Motol poskytují specializovaná vyšetření, případně hospitalizaci dle orgánových projevů jejich onemocnění. Zázemí 2. lékařské fakulty úzce propojené s FN Motol zase poskytuje bázi pro multidisciplinární spolupráci v oblasti výzkumu imunopatologických stavů.

V léčebně-preventivní péči o nemocné s poruchami imunity bylo dosaženo ve FN Motol některých národních a mezinárodních priorit. Zmíníme zde jen některé:

Koncem sedmdesátých let proběhl poprvé v Motole porod do „igelitové“ bubliny dítěte s podezřením na těžký imunodeficit (ten se později neprokázal) a byly diagnostikovány první případy agamaglobulinémií.



Porod do „bubliny“ dítěte s podezřením na kombinovanou imunodeficienci v 70. letech

Vznik imunologických laboratoří a formování vzdělaných klinických imunologů vedlo v devadesátých letech k tomu, že byly diagnostikovány první případy závažných vrozených imunodeficiencí, jako je těžký kombinovaný imunodeficit (SCID) a syndrom deficience membránových adhezivních glykoproteinů (LAD syndrom). U jejich diagnostiky – včetně první prenatalní diagnostiky v ČR – stáli současní pracovníci Ústavu imunologie. Pacienti byli předáni k léčbě na transplantační jednotku 2. dětské kliniky pod vedením prof. Starého, kde proběhla vůbec první transplantace hematopoetických kmenových buněk u pacienta s vrozenou imunodeficiencí v r. 1994. Rozvoj transplantčního programu v Praze-Motole umožnil léčbu i řadě dalších pacientů s primárními imunodeficiencemi s výsledky srovnatelnými se zahraničím.



Pacient se syndromem deficitu adhezivních glykoproteinů (LAD) (vpravo) po transplantaci kmenových buněk pupečnickové krve od svého zdravého bratra (vlevo). U bratra byla provedena prenatalní diagnostika z punkce pupečnicku ve 20. týdnu, která postižení stejnou chorobou vyloučila.

Zavedení speciálních laboratorních metod na detekci různých typů autoprotilátek do klinické praxe umožnilo detekci autoimunitních onemocnění i v dětském věku. Dětské pacienty nemívají zcela vyvinuté klinické příznaky, které by vždy odpovídaly diagnostickým kritériím. Příkladem je Sjögrenův syndrom, který byl považován za onemocnění středního a staršího věku, neboť jeho záchyt spadal do období projevů sicca (suchého) syndromu. Unikátní soubor pacientů dětského věku byl shromážděn na Ústavu imunologie v Motole a byl publikován návrh diagnostických kritérií. Velká pozornost se na Ústavu imunologie věnovala onemocněním spojeným s výskytem autoprotilátek proti cytoplasmě neutrofilů (ANCA). Rada publikací v této oblasti byla prioritní.

Úzká spolupráce dětských hematologů a onkologů s Ústavem imunologie vyústila v řadu prioritních publikací v oblasti dětských leukémií (viz dále). Díky spolupráci Ústavu imunologie s dětským

kardiocentrem a Ústavem lékařské biologie a genetiky existuje v Motole největší soubor pacientů se syndromem diGeorge v evropském měřítku. Spolupráce klinických imunologů a alergologů Ústavu imunologie s kožními, plicními a dalšími specialisty učinila z FN Motol vyhledávané zařízení i pro stovky nemocných dětí i dospělých trpících alergickými chorobami.

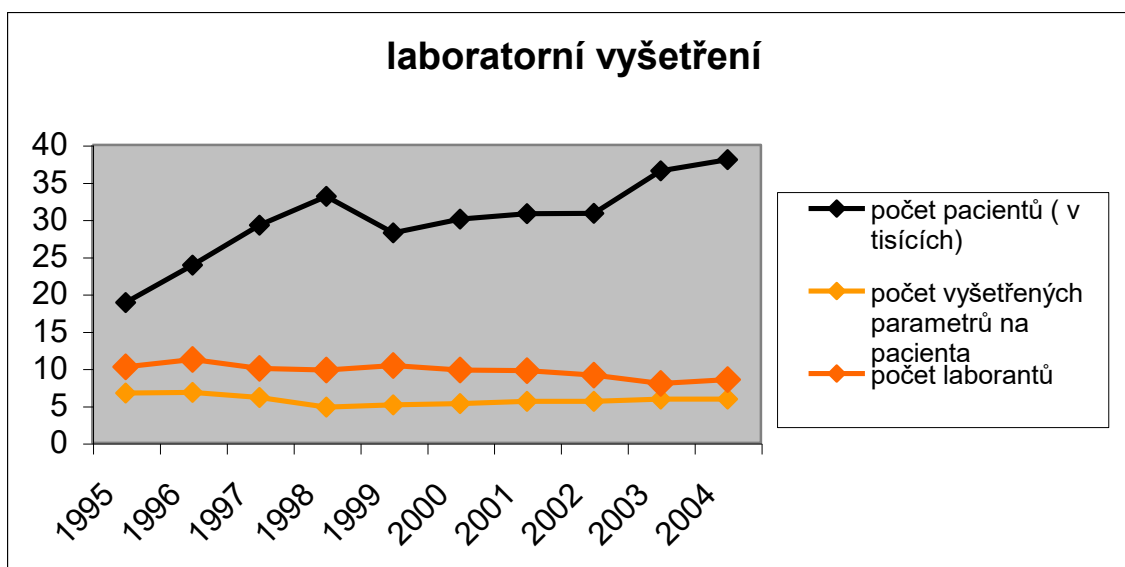
Pracovníci Ústavu imunologie a dalších pracovišť 2.LF a FN Motol tak významně přispěli k rozvoji klinické imunologie ve všech jejích aspektech. Autorstvím řady výukových textů pak připravili zdroje ke zdokonalení znalostí nastupující generace mediků i stávající generace lékařů v této problematice.

IV.10 let Ústavu imunologie - bilance činnosti

A. Léčebně preventivní činnost

1. Laboratorní provoz

Laboratorní diagnostika imunopatologických stavů je zajištěna rutinní laboratoří Ústavu imunologie UK 2.LF a FN Motol. V průběhu 10 let od roku 1995 docházelo průběžně k nárůstu požadavků na imunologická vyšetření, jak vyplývá z následující tabulky. Souběžně s tímto trendem byly do spektra vyšetření zaváděny nové metody tak, aby odrážely pokrok v oboru imunologie a alergologie (viz Spektrum vyšetření). Kvalitní servis imunologické laboratoře se podařilo zajistit v celém průběhu desetiletého období se stejným počtem laboratorních pracovníků.



Graf laboratorních vyšetření

V průběhu let stoupá výrazně počet vyšetřených pacientů, zatímco spíše mírně klesající tendenci má počet vyšetření na jednoho pacienta, vyplývající z edukace indikujících lékařů a racionalizace vyšetření. Stejně mírně klesající je počet laborantů, což dokumentuje růst produktivity práce ÚI.

Spektrum vyšetřovacích metod

Rutinní laboratoř Ústavu imunologie pokrývá celé spektrum imunologických vyšetření, nutných k diagnostice a sledování průběhu a léčby imunopatologických stavů. Toto spektrum zahrnuje oblasti vrozené imunity, imunity protilátkové i imunity buněčné. Základní panel imunologických vyšetření je neustále doplňován o nová, progresivní vyšetření, která buď nahrazují starší modifikace používaných metod, nebo zavádějí zcela nová vyšetření tak, aby umožňovala vyšetřit imunologický profil pacienta v souladu s rozvojem vědeckých poznatků. Nové metodiky jsou zaváděny průběžně. Již v roce 1996 došlo k výraznému zlepšení ve vyšetření spektra protilátek a autoprotilátek, ve stejném roce jsme

zavedli test blastické transformace lymfocytů k diagnostice nejtěžších forem primárních imunodeficiencí. V dalších letech byly do provozu uvedeny další metody stanovení postinfekčních protilátek. V roce 2000 jsme významně zlepšili diagnostiku fagocytárních deficiencí zavedením testu chemiluminiscence. V oblasti buněčné imunity průběžně rozšiřujeme spektrum vyšetřovaných parametrů, hlavně s využitím průtokové cytometrie, která těží z nejmodernějšího vybavení laboratoře. Laboratoř soustavně pracuje na zlepšení laboratorní diagnostiky alergií.

Metody rutinní laboratoře jsou poskytovány 24 hodin denně. V rámci laboratorního servisu jsou k dispozici i vyšetření v režimu statim. Kromě běžných vyšetření protilátek, komplementu a CRP je statim možné vyšetřit autoprotilátky ANCA k diferencíální diagnostice nejzávažnějších renálních a plicních postižení. Statim se též v imunologické laboratoři provádí ve službách vyšetření mozkomíšních moků.



Minulost a současnost imunologické laboratoře. Apple IIe, 8 bitový počítač zajišťující provoz prvního laboratorního informačního systému v imunologické laboratoři počátkem osmdesátých let



Vrchní laborantka paní Anna Skalická s úsekovou laborantkou Jarmilou Grecovou se usmívají nad výkazem plnění rozpočtu



Nejdůležitější osobou u příjmu materiálu je paní Dana Klauzová



Téměř celá laboratoř rutinních metod pohromadě



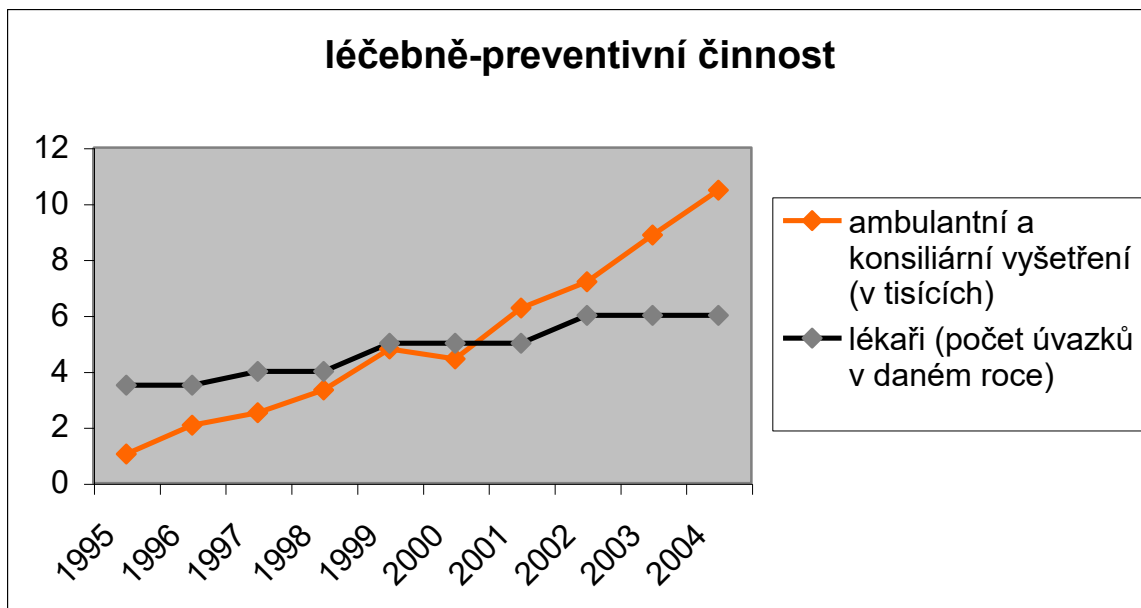
Úsekový laborant Viktor Chrastil a Jana Šmerdová dohlížejí na výsledky analýzy specifických IgE na přístroji Immulite.



Petra Hanusová kontroluje práci automatického analyzátoru Immage.

2. Ambulance a konsilia

Lékaři Ústavu imunologie poskytují léčebně preventivní péči ve specializovaných ambulancích a dále ve formě konsiliární činnosti ve FN Motol, ale i v dalších zdravotnických zařízeních v České republice. V roce 1995, při zřízení Ústavu imunologie, pracovala v dané odbornosti pouze jedna lékařka. Se zřízením ÚI počet lékařů rychle rostl tak, aby odpovídal nárokům na zajištění péče v oboru, a záhy se ustálil na přibližném počtu 6 úvazků. Jak ukazuje následující graf, v průběhu desetiletí se počet lékařů významně neměnil, nicméně docházelo k nárůstu počtu vyšetření (v grafu vyjádřeno v tisících vyšetření za rok). Konsilia převážně ve FN Motol tvoří přibližně čtvrtinu všech provedených vyšetření, ostatní jsou vyšetření v ambulancích Ústavu imunologie. V rámci ambulančí funguje denní stacionář pro děti i dospělé, kde je aplikována pravidelná substituční léčba imunoglobuliny ev. jiná ambulantní imunomodulační terapie.



Vedoucí ambulantního provozu MUDr. Eva Vernerová při testování alergické pacientky. V pozadí sestra Monika Vavříková zpracovává výsledky spirometrického vyšetření.



Stacionář pro aplikace infúzní léčby je součástí jak dětské, tak dospělé ambulance. O dětský stacionář se stará MUDr. Radana Zachová se sestrou Janou Horákovou, o dospělý pak MUDr. Marta Sobotková (na snímku vpravo) a sestry Marie Matoušková a Monika Vavříková (na snímku vlevo).

B. Výuka

1. Pregraduální výuka

Hlavní část výuky mediků (tj. magisterské studium) probíhá v zimním semestru 3. ročníku v rámci předmětu Imunologie. Jednotlivé stáže z klinické imunologie jsou dále ve 4. a 5. ročníku v rámci výuky pediatrie a interny. Volitelný předmět Klinická imunologie je určen studentům 4. a 5. ročníku. Od r. 2004/5 bylo zavedeno bakalářské studium Specializace ve zdravotnictví, obor Zdravotní laborant. Na přípravě akreditace tohoto programu se Ústav aktivně podílel.

2. Postgraduální studium

Těžiště výzkumu na ÚI spočívá na práci studentů Postgraduálního doktorského studia. Studenti jsou zařazeni většinou do oborové rady Imunologie, někteří do oborové rady Experimentální chirurgie nebo Biologie buňky pod vedením v současné době 4 školitelů. Pracovníci ÚI se podílejí i na výuce profesního postgraduálního vzdělávání: organizují stáže pro lékaře před atestací z alergologie a klinické imunologie, pro vysokoškoláky v oboru laboratorní vyšetřovací metody a pro laboranty v rámci specializačního vzdělávání laborantů.

V současné době studuje 10 postgraduálních studentů, z toho 8 v prezenční formě a 2 ve formě kombinované. Dosud 3 postgraduální studenti úspěšně absolvovali studium a ve třech případech bylo studium ukončeno nebo převedeno na jinou fakultu UK.

C. Věda a výzkum

1. Směry výzkumu

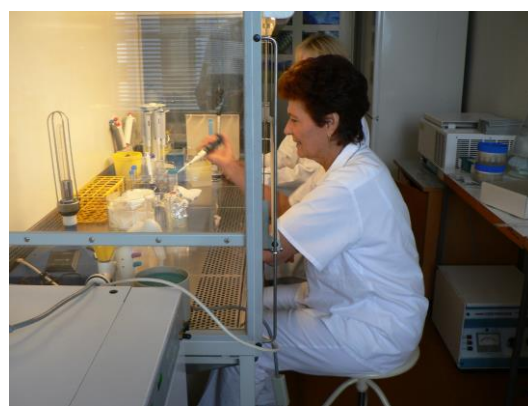
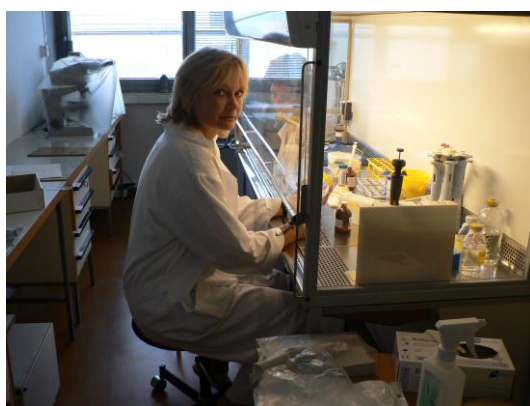
Imunologické mechanismy se podílejí na etiopatogenezi a vývoji většiny lidských onemocnění. Imunologický lékařský výzkum se tedy zabývá jednak stavy, které tradičně spadají do péče klinických imunologů, alergologů, případně revmatologů a na druhé straně ostatními onemocněními (u části z nich se může imunologické pracoviště podílet diagnosticky). To se projevuje i u výzkumu, který probíhá na ÚI. Výzkum pokrývá v zásadě všechny hlavní oblasti klinické imunologie – imunodeficity, autoimunity, alergie, nádory – se zvláštním zřetelem na leukémie. Leukémie se zkoumají jednak jakožto malignita, která postihuje hlavní imunokompetentní buňky, jednak z pohledu možné imunoterapie a imunologických změn v důsledku chemoterapie. Ve spolupráci s dětskou hematologií a onkologií a Laboratoří molekulární genetiky se zformovala mimořádně úspěšná skupina s pracovním názvem CLIP (Childhood leukemia investigation Prague). Některé práce přinesly nové poznatky o funkci imunity obecně a jdou tedy až na úroveň základního výzkumu.



Nejúspěšnější vědečtí pracovníci: Doc. MUDr. Ondřej Hrušák, PhD. (vlevo) se nejvíce zasloužil o výzkum v oblasti leukémií, vědecká doména as. MUDr. Radka Špiška, PhD. (vpravo) jsou dendritické buňky

Je obtížné práce vznikající na Ústavu imunologie tematicky oddělit, jejich výsledky se logicky propojují. Výzkum také navazuje na kliniku a využití klinického materiálu, proto některé publikace jsou „neplánované“ (např. kazuistiky nebo soubory pacientů se vzácnou diagnosou). Jednotlivé výsledky výzkumu i publikace se logicky překrývají i ve zdrojích finanční podpory.

Nosným programem se od začátku založení Ústavu stala problematika nádorových vakcín založených na dendritických buňkách. Tento výzkum probíhal zcela od nuly – tj. nejprve bylo nutné vybavit laboratoře příslušným zařízením pro tkáňové kultury, postupně byly vyzkoušeny různé metodické modalitty izolace a pěstování dendritických buněk. Na průkopnické metodické práce prováděné na Ústavu imunologie navázaly studijní pobyty několika postgraduálních studentů, kteří získali další zkušenosti v zahraničí a obohatili tak po návratu metodicky i publikačně tuto oblast. I naopak studenti, kteří zůstali v zahraničí, využili pro svoji úspěšnou práci zkušeností nabytých



Průkopnické práce ve výzkumu dendritických buněk odvedly RNDr. Dagmara Pospíšilová (vlevo) a paní Jiřina Borovičková (vpravo)

v začátcích svého studia na problematice dendritických buněk. Byla navázána spolupráce s několika klinikami ve FN Motol i mimo ni zejména za účelem získávání nádorových buněk z klinického materiálu. Z výzkumu vzešla řada kvalitních publikací. Zavedení této imunoterapeutické metody do klinické praxe podléhá schválení SÚKL jako výroba nového léčiva, tj. proces musí splňovat všechny náležitosti GMP (good manufacturing practice). Kromě celé řady písemných podkladů je podmínkou vybudování čistých prostor, kde by bylo možné vakcíny ke klinickému použití připravovat. V letošním roce byla výstavba místností pro tyto účely díky pochopení vedení FN Motol zahájena ve spolupráci s Ústavem hematologie a krevní transfuze a za finančního přispění sponsorů. Můžeme tak doufat, že desetiletí výzkumu dendritických buněk na Ústavu imunologie bude v brzké době završeno klinickou aplikací s nadějí, že tato metoda přispěje ke komplexní terapii nádorových onemocnění.



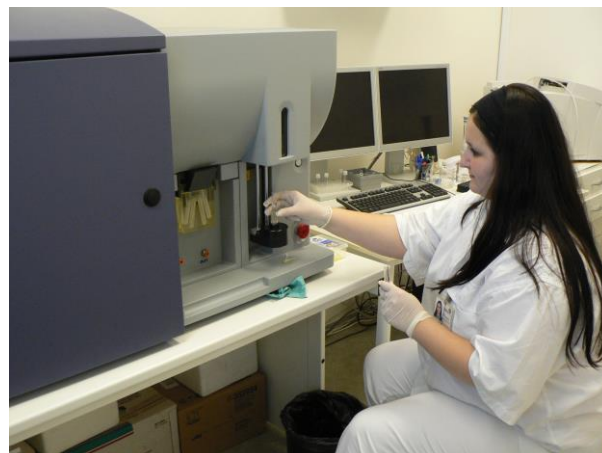
Vědeckou práci Ústavu zastávají v současné době zejména postgraduální studenti: zleva MUDr. Ester Mejstříková, MUDr. Jitka Brázová, mgr. Daniela Rožková, MUDr. Jana Kayserová, mgr. Irena Jarošová, mgr. Zuzana Tobiasová, vzadu zleva MUDr. Tomáš Kalina, MUDr. Rudolf Horváth, mgr. Klára Sochorová a mgr. Martina Vášková. Vpředu je vedení Ústavu – zleva primářka prof. MUDr. Anna Šedivá, CSc., zástupce pro vědu a výuku doc. MUDr. Ondřej Hrušák, PhD. a přednostka prof. MUDr. Jiřina Bartůňková, DrSc.

2. Granty a výzkumné záměry

V době vzniku Ústavu v r. 1995 nebyl řešen žádný grant, pracovníci byli pouze spoluřešiteli grantů jiných oddělení. V průběhu let bylo řešeno celkem 40 grantů od 7 grantových agentur včetně zahraničních EU. Celkem bylo v rámci grantů a výzkumných záměrů čerpáno přes 40 mil Kč. Část těchto prostředků byla určena pro jiná pracoviště než ÚI. Nejdůležitější výzkumné investice zahrnují přístroj na třídění buněk (FACS Aria), konfokální mikroskop Olympus, vybavení Laboratoře buněčné imunologie a imunoterapie.



Mgr. Vít Budinský je expert na konfokální mikroskopii.



Laborantka Lucie Gondorčínová obsluhuje výkonný analyzátor buněk FACS Aria

D. Publikace

Hlavním vědeckým výstupem jsou publikace v mezinárodně uznávaných časopisech. Výsledky se specifickým vztahem k české medicíně uveřejňujeme v českých časopisech.

Publikační činnost ústavu	celkem do 2004	96	97	98	99	2000	01	02	03	04
monografie	8	-	1	1	2	-	1	3	-	-
Články v českém tisku	63	5	7	7	5	9	8	3	5	14
Články v zahraničním tisku (podle Medline)	53	3	4	7	8	5	3	11	8	4*

*2005, do července: dalších 10 publikací

Přehled nejvýznamnějších knižních publikací

Hořejší, Václav, Bartůňková, Jiřina. Základy imunologie. Triton, Praha 1. vydání 1998, 2.vydání 2002, 3. vydání v tisku 2005.

Přehledná monografie používaná zejména jako učebnice imunologie, a to jak studenty medicíny, tak přírodovědecké fakulty

Bartůňková, Jiřina. Šedivá, Anna: Imunologie - minimum pro praxi. Triton, Praha 1. vydání 1997, 2. vydání 2000, 3. vydání 2003.

Kapesní vydání stručných základů imunologie.

Šedivá Anna.: Imunitní systém u dětí. Triton Praha, 1999

Monografie se zaměřením na vývojové aspekty imunity.

Bartůňková, Jiřina. Imunodeficiency. Grada, Praha 2002. 230 s.

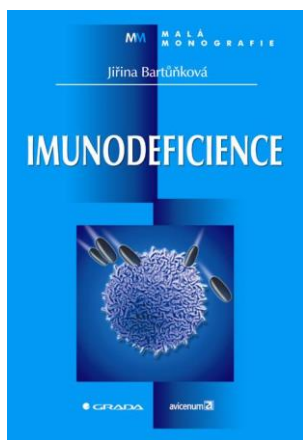
První monografie v České republice zpracovávající problematiku primárních i sekundárních imunodeficiencí.

Bartůňková Jiřina, Vernerová Eva: Imunologie a alergologie. Triton, 2002

Útlá monografie vycházející v edici učebnic pro postgraduální vzdělávání lékařů

Bartůňková Jiřina, Paulík Milan a kol. Vyšetřovací metody v imunologii. Grada, Praha 2005.

Monografie zaměřená zejména na imunologické laboratorní metody a jejich interpretaci určená zejména pro bakalářský směr Zdravotní laborant.



Přehled nejvýznamnějších zahraničních publikací

Celkem bylo od 1996 do července 2005 publikováno na Ústavu imunologie 63 zahraničních publikací. Některé vznikly hlavně na ÚI, jiné jsou výsledkem spolupráce mezi ÚI a jinými pracovišti. Publikace

jsou očíslovány sestupně podle *impact factoru* (IF) periodika. Důležité práce publikovali naši studenti v rámci zahraničního pobytu. Tyto práce nejsou číslovány a jejich příklady jsou uvedeny odděleně.

Nejlepších 5 publikací (podle IF časopisu)

Publikace (články a dopisy) v časopisech s nejlepším *impact factorem* (IF). Na 5. až 17. místě jsou články v témž časopisu, uvádíme nejčerstvější z nich.

ÚI1 Holzelova E, Vonarbourg C, Stolzenberg MC, Arkwright PD, Selz F, Prieur AM, Blanche S, Bartunkova J, Vilmer E, Fischer A, Le Deist F, Rieux-Laucat F. Autoimmune lymphoproliferative syndrome with somatic Fas mutations. *N Engl J Med.* 2004 Sep 30;351(14):1409-18. IF38,57

Pravděpodobně první popis genetické mozaiky postihující výlučně buňky s narušenou schopností umírat.

ÚI2 Cavadini P, Vermi W, Facchetti F, Fontana S, Nagafuchi S, Mazzolari E, Sediva A, Marrella V, Villa A, Fischer A, Notarangelo LD, Badolato R. AIRE deficiency in thymus of 2 patients with Omenn syndrome. *J Clin Invest.* 2005 Mar;115(3):728-32. IF 14,204

Pacienti s Omennovým syndromem (imunodefekt vyplývající s porušené schopnosti přestavit imunoreceptorové geny) mají sníženou expresi molekuly AIRE v thymu, což způsobuje časté autoimunitní projevy těchto těžce nemocných dětí.

ÚI3 Trka J, Zuna J, Hrusak O, Michalova K, Muzikova K, Kalinova M, Horak J, Sary J. No evidence for MLL/AF4 expression in normal cord blood samples. *Blood.* 1999 Feb 1;93(3):1106-7. IF 9,782

Pupečníková krev zdravých dětí může obsahovat stopová množství preleukemických buněk, jak vyplývá z našich i jiných prací. Zde ale kategoricky odmítáme, že by tyto buňky mohly obsahovat fúzní gen MLL/AF4, který jinak vede k agresivní formě leukémie.

ÚI4 Krejci O, Prouzova Z, Horvath O, Trka J, Hrusak O. Cutting edge: TCR delta gene is frequently rearranged in adult B lymphocytes. *J Immunol.* 2003 Jul 15;171(2):524-7. IF 6,486

Už dávno se ví, že leukemické B buňky často přestavují geny pro T buněčný receptor (TCR). Zde ukazujeme na fyziologických lymfocytech, že geny pro TCRδ se pravděpodobně přestavují ještě před rozdělením na T a B řadu, takže leukemické buňky se v tomto ohledu odlišují méně, než se předpokládalo.

ÚI5 Mejstrikova E, Kalina T, Trka J, Sary J, Hrusak O. Correlation of CD33 with poorer prognosis in childhood ALL implicates a potential of anti-CD33 frontline therapy. *Leukemia.* 2005 Jun;19(6):1092-4. IF 5,81

Prognóza nejčastější formy dětské leukémie velmi významně koreluje s expresí molekuly SIGLEC3 (CD33). Práce ukazuje potenciál a proveditelnost imunoterapie cílené proti SIGLEC-3 zařazené do úvodní léčby.

Vybrané vlastní publikace ÚI k jednotlivým tématům

Zde vybíráme publikace, vzniklé na ÚI. Kód ÚI4 apod. ukazuje na pořadí práce v seznamu všech zahraničních publikací pracovníků ÚI, řazeno podle IF časopisu. Tématika se často překrývá; v těch případech uvádíme kompletní citaci jen jednou.

Molekulární imunologie a diagnostika leukémií

ÚI4 viz výše

ÚI5 viz výše

ÚI7 Vaskova M, Mejstrikova E, Kalina T, Martinkova P, Omelka M, Trka J, Sary J, Hrusak O. Transfer of genomics information to flow cytometry: expression of CD27 and CD44 discriminates subtypes of acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2005 May;19(5):876-8.

ÚI11 Hrusak O, Porwit-MacDonald A. Antigen expression patterns reflecting genotype of acute leukemias. *Leukemia.* 2002 Jul;16(7):1233-58. Review.

ÚI12 Hrusak O, Trka J, Zuna J, Polouckova A, Kalina T, Sary J; Czech Pediatric Hematology Working Group. Acute lymphoblastic leukemia incidence during socioeconomic transition: selective increase in children from 1 to 4 years. *Leukemia.* 2002 Apr;16(4):720-5.

Primární imunodeficience

ÚI1 viz výše

ÚI25 Stary J, Bartunkova J, Kobyłka P, Vavra V, Hrusak O, Calda P, Kral V, Svorc K. Successful HLA-identical sibling cord blood transplantation in a 6-year-old boy with leukocyte adhesion deficiency syndrome. Bone Marrow Transplant. 1996 Jul;18(1):249-52. 3,53

ÚI39 Stary J, Sedlacek P, Vodvarkova S, Gasova Z, Bartunkova J. Development of common variable immunodeficiency in a patient with Evans syndrome treated by autologous stem cell transplantation. Pediatr Allergy Immunol. 2003 Aug;14(4):334-7. 2,151

ÚI54 Sediva A, Cihakova D, Lebl J. Immunological findings in patients with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) and their family members: are heterozygotes subclinically affected? J Pediatr Endocrinol Metab. 2002 Nov-Dec;15(9):1491-6. 0,903

Imunita pacientů s cystickou fibrózou

ÚI24 Sediva A, Bartunkova J, Bartosova J, Jennette C, Falk RJ, Jethwa HS. Antineutrophil cytoplasmic antibodies directed against bactericidal/permeability-increasing protein detected in children with cystic fibrosis inhibit neutrophil-mediated killing of Pseudomonas aeruginosa. Microbes Infect. 2003 Jan;5(1):27-30.

ÚI27 Brazova J, Sediva A, Pospisilova D, Vavrova V, Pohunek P, Macek M Jr, Bartunkova J, Lauschmann H. Differential cytokine profile in children with cystic fibrosis. Clin Immunol. 2005 May;115(2):210-5. 3,034

ÚI41 viz dále

Autoimunitní onemocnění

ÚI1 viz výše

ÚI24 viz výše

ÚI28 Bartunkova J, Tesar V, Sediva A. Diagnostic and pathogenetic role of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. Clin Immunol. 2003 Feb;106(2):73-82. Review. 3,034

ÚI29 Bartunkova J, Kolarova I, Sediva A, Holzelova E. Antineutrophil cytoplasmic antibodies, anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies, and specific IgE to food allergens in children with inflammatory bowel diseases. Clin Immunol. 2002 Feb;102(2):162-8. 3,034

ÚI36 Bartunkova J, Araujo A, Hrusak O, Sediva A. Autoimmunity to polymorphonuclears: functional consequences of the binding of antibodies to membrane and cytoplasmic target antigens of polymorphonuclear leukocytes. J Clin Immunol. 1997 Nov;17(6):455-61. 2,361

ÚI41 Sediva A, Bartunkova J, Kolarova I, Hrusak O, Vavrova V, Macek M Jr, Lockwood CM, Dunn AC. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) in children with cystic fibrosis. J Autoimmun. 1998 Apr;11(2):185-90. 1,917

ÚI30 Sediva A, Smetana K Jr, Stejskal J, Bartunkova J, Liu FT, Bovin NV, Gabius HJ. Binding sites for carrier-immobilized carbohydrates in the kidney: implication for the pathogenesis of Henoch-Schonlein purpura and/or IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 1999 Dec;14(12):2885-91. 2,84

ÚI44 Bartunkova J, Sediva A, Vencovsky J, Tesar V. Primary Sjogren's syndrome in children and adolescents: proposal for diagnostic criteria. Clin Exp Rheumatol. 1999 May-Jun;17(3):381-6. 1,504

ÚI54 viz výše

Vybrané publikace našich doktorandů v zahraničí

Špišek R, Bretaudeau L, Barbieux I, Meflah K, Gregoire M. Standardized generation of fully mature p70 IL-12 secreting monocyte-derived dendritic cells for clinical use. Cancer Immunol Immunother. 2001 Oct;50(8):417-27.

Optimální postup pro přípravu dendritických buněk, které jsou vhodné pro aplikaci pacientům v rámci protinádorové imunoterapie.

Špišek R, Chevallier P, Morineau N, Milpied N, Avet-Loiseau H, Harousseau JL, Meflah K, Gregoire M. Induction of leukemia-specific cytotoxic response by cross-presentation of late-apoptotic leukemic blasts by autologous dendritic cells of nonleukemic origin. *Cancer Res.* 2002 May 15;62(10):2861-8.

Dendritické buňky, odebrané z pacientů s akutní myeloidní leukémií, jsou schopny indukovat protileukemickou aktivitu in vitro.

Kalina T, Lu H, Zhao Z, Blewett E, Dittmer DP, Randolph-Habecker J, Maloney DG, Andrews RG, Kiem HP, Storek J. De novo generation of CD4 T cells against viruses present in the host during immune reconstitution. *Blood.* 2005 Mar 15;105(6):2410-4.

Na modelu transplantace krvetvorných buněk po nemyeloablativní přípravě studie prokazuje, že aktivní protivirové lymfocyty mohou vznikat de novo v thymu, přestože je v organismu virus již přítomen.

Mayerova D, Parke EA, Bursch LS, Odumade OA, Hogquist KA. Langerhans cells activate naive self-antigen-specific CD8 T cells in the steady state. *Immunity.* 2004 Sep;21(3):391-400.

V klidovém stádiu jsou dendritické buňky epidermis (Langerhansovy buňky) schopny aktivovat CD8+ T buněčnou odpověď proti antigenům kůže.

Mayerova D, Hogquist KA. Central tolerance to self-antigen expressed by cortical epithelial cells. *J Immunol.* 2004 Jan 15;172(2):851-6.

Centrální tolerance je determinována receptorem T buněk, nikoliv lokalizovanou expresí antigenů v thymu.

E. Ocenění výzkumné a publikační činnosti

Význam vědecké a publikační činnosti Ústavu dokumentuje také řada ocenění:

1997 Cena dr. Lišky (Paul Janssen Research Foundation) za nejlepší publikaci v oboru alergologie a klinická imunologie

Král V., Bartůňková J, Švorc K., Calda P., Jílek D., Kobyłka P., Starý J.: První případ syndromu leukocytárních integrinů v České republice a úspěšná prenatální diagnostika v postižené rodině. Čas. lék. čes 135,1996,5:154-158

1997 Cena prof. Trapla za nejlepší článek v oboru dermatologie:

Klupal R, Osterhoff B, Wang B, Kinet JP, Maurer D, Stingl G. The high-affinity receptor for IgE is the predominant IgE-binding structure in lesional skin of atopic dermatitis patients. J Invest Dermatol. 1997;108(3):336-42.

1999 Cena dr. Lišky (Paul Janssen Research Foundation) nejlepší publikaci v oboru alergologie a klinická imunologie

Hořejší V., Bartůňková J: Základy imunologie. Triton, Praha 1998.

2000 Hynkova cena za nejlepší publikace v oboru hematologie (Paul Janssen Research Foundation)

Trka J, Zuna J, Hrusak O, Michalova K, Muzikova K, Kalinova M, Horak J, Starý J. No evidence for MLL/AF4 expression in normal cord blood samples. Blood. 1999 Feb 1;93(3):1106-7.

Zuna J, Hrusak O, Kalinova M, Muzikova K, Starý J, Trka J. TEL/AML1 positivity in childhood ALL: average or better prognosis? Leukemia. 1999 Jan;13(1):22-4.

Hrusak O, Trka J, Zuna J, Houskova J, Bartůňková J, Starý J. Aberrant expression of KOR-SA3544 antigen in childhood acute lymphoblastic leukemia predicts TEL-AML1 negativity. Leukemia. 1998 Jul;12(7):1064-70.

2000 Uznání vědecké rady Ministra zdravotnictví.

Grant IGA 3920-3, Hrušák O: Využití průtokové cytometrie pro detekci minimální reziduální nemoci u dětí s akutní leukémií.

2001 cena za nejlepší abstrakt, International Symposium on MRD, Marseilles, Francie
Trka J., Kalinová M., Hrušák O., et al. RQ-PCR detection of WT1 gene expression in children with AML: excellent correlation with disease status and residual disease detection by flow cytometry.

2003 Nejlepší původní práce v časopisu Alergie (Cena Schering Plough)
Šedivá A, Bartůňková J, Zachová R, Hrušák O, Kočárek E, Novotná D, Novotná K, Klein T: Vývoj imunity u syndromu DiGeorge. Alergie 2003, 1: 8-13

2003 Nejlepší kazuistika v časopisu Alergie (Cena Schering Plough)
Vernerová E., Bartůňková J.: Serotoninový syndrom. Alergie 5,2003,4:334-335

2003 Nejlepší vnitřní grant FN Motol
R. Špíšek: Vliv Pseudomonas aeruginosa na charakteristiky dendritických buněk

2003 Nejlepší vnitřní grant FN Motol v kategorii středních zdravotnických pracovníků
A.Skalická: Přehled laboratorních vyšetření a způsobů odběru vzorků

2004 Nejlepší přednáška mladého hematologa (XIV. pracovní konference dětských hematologů a onkologů ČR a SR):
Vášková M, Mejštríková E, Kalina T, Trka J, Starý J, Hrušák O: Objev nových imunodiagnostických postupů pomocí leukemogenomiky

2004 Nejlepší původní práce v časopisu Alergie (Schering Plough)
Špíšek R., Brázová J., Rožková D., Zapletalová K., Šedivá A., Bartůňková J.: Vliv klinicky užívaných imunomodulancií na maturaci dendritických buněk. Alergie, 2004;6(1):11-16.

2005 2. cena za nejlepší přednášku mladých vědců (konference Analytická cytometrie III)
Kalina T, Mejštríková E, Vášková M, Semerák P, Froňková E, Hubáčková S, Trka J, Hrušák O. Polychromatická průtoková cytometrie ve výzkumu B-prekurzorové leukémie

2005 Cena CZEDMA za pokrok v oblasti laboratorního testování pomocí in vitro diagnostik
Bartůňková J, Tesař V, Šedivá A. Diagnostic and pathogenetic role of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. Clin Immunol. 2003 Feb;106(2):73-82.

F. Personalistika

V r. 1995, při založení Ústavu imunologie sloučením zdravotnické a školské složky, pracovalo na Ústavu 12 laborantů, 1 lékařka, 3 vysokoškoláci-odborní pracovníci a 1 THP. Školskou část představovala jedna výzkumná pracovnice RNDr., 1 laborantka a 1 sekretářka. V současné době pracuje na Ústavu 46 fyzických osob. Z toho je 34 zaměstnanců ve FN Motol (v celkovém počtu úvazků 25), 12 na UK 2.LF (úvazky ve výši 5,6), většina působí v obou organizacích. Následující tabulka uvádí počet fyzických osob. Někteří pracovníci jsou účelově placeni z výzkumných zdrojů (granty, výzkumné záměry). Z další tabulky je pak zřejmé, že zvyšování kvalifikace je krédem pracoviště. Jen pro úplnost dodejme, že během 10 let existence Ústavu se v rodinách zaměstnanců narodilo celkem 14 dětí.

Kategorie pracovníků	1995	2005
VŠ – lékaři	1	8
VŠ – JOP	3	4
PGS	0	9
Laboranti	12	12
THP	1	0

Sestry	0	3
Sekretariát	1	1
Sanitář, úklid	1	3
<i>Výzkumní pracovníci placeni z účelových výzkumných zdrojů</i>	0	6

Zvyšování kvalifikace

	1995	1997	1999	2002	2003	2004	2005
Profesorská řízení					1		1
Habilitační řízení	1		1		1		
Obhajoby PhD.			1		1	1	
Atestace VŠ		1	1	1	1	1	2
Atestace SŠ	1		1	2	1		

V. Souhrn

Od roku 1995 prošel Ústav imunologie významnou přeměnou a změnou organizace činnosti, významným rozšířením zdravotnické i školské části a posílením výzkumných aktivit. Na Ústavu je řešena celá řada grantů, výzkumných záměrů MŠMT i MZČR a mezinárodní granty Evropské unie. Pracovníci ústavu publikovali celou řadu původních prací v renomovaných časopisech a jsou autory učebních textů a monografií. Ústav je v současnosti jedním z nejvýznamnějších imunologických pracovišť v České republice, jedinečnou úlohu má ve spolupráci s dalšími pracovišti FN Motol v diagnostice a léčbě primárních imunodeficiencí, autoimunitních onemocnění a leukémií zejména dětského věku. Úspěšně se rozvíjí problematika protinádorové imunologie založená na výzkumu nádorových vakcín na bázi dendritických buněk. V roce 2003 byl Ústav uznán jako pracoviště splňující kritéria americké Federace společností pro klinickou imunologii (FOCIS) a stal se jedním ze sítě mezinárodních Center klinické imunologie.

sponzor publikace

OLYMPUS

Vaše Představy, Naše Budoucnost.