



**UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE  
JESSEIOVA LEKÁRSKA FAKULTA V MARTINE  
CHIRURGICKÁ KLINIKA A TRANSPLANTAČNÉ CENTRUM**  
Kollárova 2, 036 01 Martin



**OPONENTSKÝ POSUDOK HABILITAČNEJ PRÁCE**

Názov práce: **Akutní vaskulární rejekce transplantované ledviny**  
Autor: **MUDr. Mariana Wohlfahrtová, PhD.**  
Pracovisko: **IKEM – Transplantcentrum, Klinika nefrologie**  
Študijný odbor: **vnútorné choroby**

Predkladaná habilitačná práca poukazuje na dlhoročnú a systematickú prácu MUDr. Wohlfahrtovej v problematike akútnej vaskulárnej rejekcie po transplantácii obličky. Významné zlepšenie prežívania štepu pri eliminácii výskytu akútnej rejekcie v krátkom potransplantačnom období je významným míľnikom „transplantačnej“ medicíny. Avšak zlepšenie dlhodobého prežívania štepu ostáva stále veľkou výzvou. Akútna rejekcia nedostatočne alebo nesprávne liečená je najvýznamnejším rizikovým faktorom pre rozvoj chronickej rejekcie, ktorá vedie v najväčšej miere k zlyhaniu štepu v dlhodobom sledovaní. Z klinickej praxe vieme, že stanovenie správnej diagnózy a formy akútnej rejekcie nie je vždy ľahké a jednoznačné. Zvolenú tému preto hodnotím ako vysoko aktuálnu s veľkým medicínskym a v konečnom dôsledku aj ekonomickým významom.

**Formálna stránka práce:**

Celkovo je práca napísaná na 60 stranách a pozostáva z 12 kapitol a prílohy, ktorú tvoria 3 najvýznamnejšie publikácie autorky. Prvá kapitola – úvod je nasledovaná logicky zoradenými teoretickými kapitolami od fyziológie imunitného systému, jednotlivé typy rejekcie po transplantácii obličky, cez patofyziologické momenty rejekcie, epidemiológiu, klinické aspekty, diagnostiku až po terapeutické možnosti rejekcie. Následne autorka popisuje a komentuje vlastné výsledky s odvolaním sa na publikované práce, ktorých zoznam (aj

Telefón: 043/4203 697  
E-mail: chir@jfmed.uniba.sk

VOIP: 41704  
Internet: <http://www.jfmed.uniba.sk>

IČO: 00397865





**UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE**  
**JESSEIOVA LEKÁRSKA FAKULTA V MARTINE**  
**CHIRURGICKÁ KLINIKA A TRANSPLANTAČNÉ CENTRUM**  
Kollárova 2, 036 01 Martin



s impakt faktorom časopisu, v ktorom bola daná práca publikovaná) je prehľadne zobrazený v poslednej kapitole.

Autorka celkovo citovala 134 prác, ktoré sú zoradené podľa umiestnenia v texte, úprava je zachovaná podľa jednej citačnej normy. Citované práce sú veľmi vhodne zvolené, až tretina citovaných prác je z obdobia posledných 5 rokov.

V práci je celkovo použitých 17 obrázkov a 5 tabuliek, obrázky zobrazujúce histologické nálezy sú z vlastných zdrojov pracoviska.

Celkovo je text práce prehľadne a logicky usporiadaný, po štylistickej stránke je práca na vysokej úrovni.

**Obsahová stránka práce:**

Teoretická časť práce sa v úvodnej kapitole sústreďuje na fyziológiu imunitného systému s dôrazom na mechanizmy rozpoznania antigénu. Ďalšie kapitoly sú venované rejekcii po transplantácii obličky. Napriek tomu, že rejekcia je komplikovaný proces, do ktorého vstupuje množstvo faktorov nielen na úrovni príjemcu, ale aj z pohľadu darcu a samotného odberu orgánu, autorka problematiku rejekcie popísala prehľadne a zrozumiteľne. V práci sú identifikované najdôležitejšie rizikové faktory pre rozvoj rejekcie. Kľúčovou kapitolou teoretickej časti práce je kapitola pojednávajúca o diagnostike akútnej rejekcie. Autorka sa venuje aktuálnej histologickej klasifikácii rejekcie s odvolaním sa na Banffskú klasifikáciu z roku 2017, ale zároveň upozorňuje na limitujúce faktory histologického vyšetrenia v diagnostike akútnej rejekcie (reprezentatívnosť vzorky, vývoj choroby v čase, častá úprava kritérií Banffskej klasifikácie, subjektívne hodnotenie a samotná skúsenosť popisujúceho patológa). Následne autorka podrobne vysvetľuje možnosti molekulárnej patológie v diagnostike akútnej rejekcie – jej výhody aj limity s dôrazom na klinické využitie metódy pre pacientov s nejednoznačným histologickým nálezom, prípadne s komplikovaným

Telefón: 043/4203 697  
E-mail: chir@jfmed.uniba.sk

VOIP: 41704  
Internet: <http://www.jfmed.uniba.sk>

IČO: 00397865





**UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE**  
**JESSEIOVA LEKÁRSKA FAKULTA V MARTINE**  
**CHIRURGICKÁ KLINIKA A TRANSPLANTAČNÉ CENTRUM**  
Kollárova 2, 036 01 Martin



klinickým priebehom. Posledná teoretická kapitola je venovaná terapeutickým možnostiam v prípade rozvoja akútnej rejekcie. Veľmi pozitívne hodnotím aj podkapitolu popisujúcu prevenciu akútnej rejekcie s komentármi autorky o preventívnych stratégiách používaných v jej klinickej praxi.

Ťažiskom predkladanej práce sú vlastné výsledky. Autorka komentuje 6 prác, ktoré sa venujú problematike akútnej vaskulárnej rejekcie. Retrospektívna práca autorov Novotný a kol. z roku 2018 (In Transplant International) popisuje 101 pacientov s diagnostikovanou akútnou vaskulárnou rejekciou (AVR), u ktorých bol následne identifikovaný fenotyp AVR. Autori potvrdili, že humorálny fenotyp AVR má závažný negatívny dopad na prežívanie transplantovanej obličky v porovnaní s celulárnym fenotypom. Práca autorky z roku 2018 (In Clin Sci), ktorá sa venuje molekulárne-patologickému vyšetreniu pri určovaní fenotypu AVR, popisuje 18 pacientov (z toho 8 ako kontrolná skupina), u ktorých bola realizovaná molekulárna analýza. Práca priniesla veľmi zaujímavé závery, ktoré v konečnom dôsledku môžu viesť k zásadným zmenám v terapeutickom prístupe izolovanej V – lézie s negatívnymi DSA. Výsledky uvedenej práce naznačujú nerejekčnú povahu izolovanej V - lézie. Ďalšia práca autorky z roku 2014 (In Transplantation) sa venovala peritransplantačnému inzultu (ischemicko-reperfúzne poškodenie) vo vzťahu k izolovanej V – lézii. Použitie molekulárnej analýzy odhalilo aj veľmi diskrétné zmeny v priebehu ischemicko-reperfúzneho poškodenia a autori identifikovali nízku expresiu génu pre Netrin-A a vyššie skóre pre tubulárnu atrofiu ako prediktory pre oneskorený nástup funkcie štepu (DGF). Riziko DGF v rámci transplantácie obličky od darcu s rozšírenými kritériami (ECD) sledovala práca autorov Baláž a kol. z roku 2013 (In Transplantation). Autori vytvorili vlastné skóre CIV (intersticiálna fibróza a fibrózne zhrubnutie intimy), ktoré nezávisle predikovalo rozvoj DGF. Vplyv imunosupresie na intrarenálny transkriptom popisuje práca Urbanova a kol. z roku 2012 (In Transplantation). Autori porovnávali Thymoglobulin a ATG-F. Thymoglobulin bol schopný navodiť transkripčný

Telefón: 043/4203 697  
E-mail: chir@jfmed.uniba.sk

VOIP: 41704  
Internet: <http://www.jfmed.uniba.sk>

IČO: 00397865





**UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE**  
**JESSENOVA LEKÁRSKA FAKULTA V MARTINE**  
**CHIRURGICKÁ KLINIKA A TRANSPLANTAČNÉ CENTRUM**  
Kollárova 2, 036 01 Martin



profil podobný imunologicky nízkorizikovým pacientom, čo autori v prípade ATG-F nepotvrdili. Rozdiel transkriptomu podľa klinického priebehu rejekcie hodnotila práca autorky z roku 2015 (In Kidney Blood Press Res). Autori popísali transkripčný profil subklinickej rejekcie so slabšou prozápalovou aktivitou v porovnaní s plne rozvinutou rejekciou.

Práce, ktoré autorka uvádza, boli publikované vo významných a mienkotvorných časopisoch, ktoré sa venujú problematike transplantácie orgánov (Transplantation, Transplant International), ale aj v časopise Clinical Science (Lond) s IF 5.220.

**K práci mám nasledujúce otázky:**

Zvýšenie vaskulárnej permeability s uľahčením extravazácie leukocytov, ktoré vzniká pri ischemicko-reperfúznom poškodení sa javí ako jeden z najdôležitejších faktorov pre rozvoj izolovanej V-lézie v tesnom potransplantačnom období. Je výskyt izolovanej V - lézie na základe tohto predpokladu nižší u pacientov po transplantácii od živého darcu ? Môže byť použitie Thymoglobulinu v indukcii protektívnym faktorom ?

Klinický význam a terapeutický prístup k izolovanej V-lézii bez dôkazu C4d a pri negatívnych DSA stále nie je jasný. Väčšina autorov sa prikláňa k „nerejekčnému“ pôvodu izolovanej V-lézie v prípade nálezu v krátkom potransplantačnom období, otázkou ostáva, či je nutné terapeuticky zasiahnuť alebo nie. Aké faktory (okrem času diagnostiky) sú pre začatie liečby rozhodujúce ?

**Záver**

Ide o hodnotnú a veľmi dobre napísanú prácu, ktorá je podložená publikáciami autorky a spĺňa kritériá pre habilitačnú prácu. Práca prináša nové dôležité poznatky, ktoré prispievajú k lepšiemu poznaniu podstaty akútnej vaskulárnej rejekcie a jej liečby. Práca dokumentuje

Telefón: 043/4203 697  
E-mail: chir@jfmed.uniba.sk

VOIP: 41704  
Internet: <http://www.jfmed.uniba.sk>

IČO: 00397865





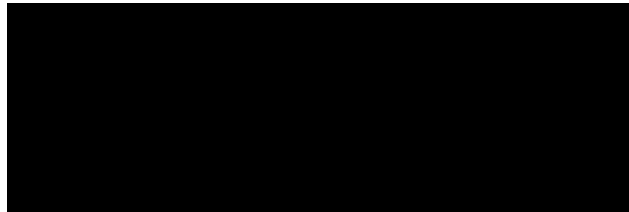
**UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE**  
**JESSEIOVA LEKÁRSKA FAKULTA V MARTINE**  
**CHIRURGICKÁ KLINIKA A TRANSPLANTAČNÉ CENTRUM**  
Kollárova 2, 036 01 Martin



autorkine vynikajúce poznatky v danej problematike, schopnosť analytického myslenia, tvorby hypotéz a následného spracovania súboru s využitím adekvátnych štatistických metód.

Prácu odporúčam prijať v predloženej forme k obhajobe pred Vedeckou radou 1. Lekárskej fakulty Univerzity Karlovej a na jej základe **odporúčam** udeliť MUDr. Mariane Wohlfahrtovej, PhD. titul docent v odbore vnútorné choroby.

V Martine, 23.12.2019



Univerzitná nemocnica Martin

Kollárova 2

Martin

036 59

tč: + 421 43 4203 920

email: dedinska@jfmed.uniba.sk

Telefón: 043/4203 697  
E-mail: chir@jfmed.uniba.sk

VOIP: 41704  
Internet: <http://www.jfmed.uniba.sk>

IČO: 00397865

