

Oponentský posudek habilitační práce

1. Identifikační údaje

Autorka: MUDr. Mariana Wohlfahrtová, Ph.D.

Pracoviště: IKEM – Transplantcentrum, Klinika nefrologie; Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

Obor: Vnitřní nemoci

Název práce: Akutní vaskulární rejekce transplantované ledviny

2. Stručný rozbor habilitační práce

Habilitační práce paní Dr. Wohlfahrtové je vedena jako komentovaný soubor původních prací a zabývá se aloimunitně zprostředkovanými komplikacemi transplantace ledviny, jmenovitě se zaměřuje na akutní vaskulární rejekci (AVR). Rozsah práce je 60 stran, je doplněna 17 obrázky a pěti tabulkami. Text je doprovázen seznamem 134 citací, ve kterých převládají recentní literární odkazy. Z komentovaných publikací jsou do habilitační práce zavzaty separátní výtisky tří nejvýznamnějších článků.

V úvodních teoretických kapitolách autorka věnuje pozornost všeobecné charakteristice aloimunitních procesů spojených s transplantací ledviny včetně základních imunitních mechanismů, a také rozdělení, patofyziologii, epidemiologii a rizikovým faktorům rejekce. Klinicky orientovaná druhá část práce přináší nezbytné informace o manifestaci, diagnostických přístupech a histopatologické klasifikaci rejekce ledviny a shrnuje také aktuální terapeutické možnosti u této komplikace. Již v těchto částech autorka zdůrazňuje zásadní význam správné diagnostiky rejekce (včetně diagnostických úskalí) s ohledem na různé patogenetické typy (T-lymfocyty zprostředkovaná rejekce, protilátkami zprostředkovaná rejekce), jejichž léčba se zásadně liší.

Jádrem práce je kapitola věnovaná zhodnocení významu vlastních výsledků autorky v kontextu dosavadních znalostí o rejekci ledvinného štěpu. Dr. Wohlfahrtová zde vybírá, dokumentuje a diskutuje nejvýznamnější výsledky z šesti vlastních publikací v časopisech s impakt faktorem náležejících do 1. a 2. oborového kvartilu (IF v rozmezí 2,9 až 5,2), u kterých byla 4x první a 1x korespondující autorkou. Za nejvýznamnější lze považovat výsledky práce, která se věnovala využití molekulárně-patologického vyšetření jako pomocného nástroje při určení fenotypu AVR (Wohlfahrtová et al. 2018). Tato práce poukázala na charakteristické změny v úrovni mRNA exprese („transkriptomu“) spojené s jednotlivými typy celulárního fenotypu AVR. Autoři pozorovali, že T-lymfocyty zprostředkovanou vaskulární rejekci s bohatým tubulointersticiálním zánětem provází podstatně významnější up-regulace imunitní odpovědi, než je tomu u izolované intimální arteritidy, jejíž profil se spíše podobá normálnímu (nekomplikovanému) histologickému nálezu na ledvinném

štěpu. Tyto výsledky (spolu s dalšími literárními údaji) podporují začlenění metod molekulární analýzy do diagnostiky izolované intimální arteritidy, které by v budoucnu mohlo vést k přehodnocení (zpřesnění) současného přístupu k interpretaci histologických nálezů v biopsii transplantované ledviny. V další komentované práci (Novotný et al. 2018) autoři identifikovali rozdíly v přežívání ledvinných štěpů při stratifikaci AVR na fenotyp humorální (významně kratší přežívání) a celulární; humorální fenotyp AVR se rovněž vyskytoval častěji u pacientů po retransplantaci a s vyšším imunologickým rizikem (nižší HLA shoda mezi dárcem a příjemcem).

Publikace prezentované v habilitační práci jsou na vysoké odborné úrovni, využívají vhodné metodické přístupy (včetně statistického zpracování výsledků), prošly recenzním řízením v kvalitních časopisech a přinášejí řadu prioritních a originálních poznatků v oblasti studia patogeneze, predikce a diagnostiky aloimunitně zprostředkovaných komplikací transplantace ledviny. Habilitační práce je napsána s odborným nadhledem, věcně a čtivě, literární zázemí je přiměřené jejímu rozsahu a svědčí o výborné orientaci autorky v problematice.

3. Připomínky oponenta:

K předložené habilitační práci nemám závažnější výhrady, je zpracována pečlivě. Přesto lze identifikovat ojedinělé formální nedostatky, např. malý (obtížně čitelný) formát obrázku č. 9, nižší kvalita obrázků č. 11 (neinformativní černobílá verze) a č. 12, které byly převzaty do komentáře z příložených publikací (v originále je kvalita dostatečná), drobné nekonzistence v terminologii (např. NK buňka jako přirozený zabíječ vs. zabiják), překlepy (např. „endoteliální artritida“, „chemokininové receptory“ v legendě k obrázku 20). Uvedené nepřesnosti však neovlivňují celkové vyznění práce. Přestože tři práce autorky v předkládaném seznamu (str. 60; Baláž et al. 2013, Urbanová et al. 2012, Wohlfahrtová et al. 2015) jsou komentovány v omezeném rozsahu, mohly být i tyto publikace do habilitační práce přiloženy, podobně jako (v tomto formátu nepovinný) souhrn v anglickém jazyce.

4. Dotazy oponenta:

1. Ve své práci uvádíte, že humorální fenotyp akutní vaskulární rejekce má ve srovnání s celulárním fenotypem závažný negativní dopad na osud transplantované ledviny. Jaký je v tomto kontextu význam „suspektní“ akutní protilátkami zprostředkované vaskulární rejekce? (přežívání ledviny při tomto fenotypu rejekce nebylo ve Vaší práci signifikantně nižší, viz obr. 11 a publikace Novotný et al. 2018)
2. Je již molekulárně-patologické vyšetření ledvinné tkáně (např. expresní profilování) využíváno některými centry pro diagnostiku a charakterizaci rejekce v reálných klinických protokolech? Jak vidíte perspektivu aplikace těchto nových parametrů v IKEM?

5. Závěrečné doporučení:

Na základě předchozího hodnocení lze uzavřít, že předkládaná habilitační práce MUDr. Mariany Wohlfahrtové, Ph.D. je zpracována na výborné odborné úrovni, přináší nové významné vědecké poznatky v oblasti transplantací a odpovídá svým rozsahem a obsahem nárokům kladeným na tento typ prací. Doporučuji proto, aby byla přijata v předložené formě a aby na jejím základě (po splnění všech předepsaných podmínek) byl MUDr. Marianě Wohlfahrtové, Ph.D. udělen titul docent pro obor vnitřní nemoci.

V Olomouci dne 6.1.2020


prof. MUDr. František Mrázek, Ph.D.

Ústav imunologie LF UP a FN Olomouc


prof. MUDr. František Mrázek, Ph.D.
80358