

Posudek na doktorskou disertační práci MUDr. Janky Slatinské: Protilátkami zprostředkovaná rejekce po transplantaci ledviny

Disertační práce dr. Slatinské měla za cíl ověřit účinnost léčby humorální rejekce a verifikovat genové transkripty v biopsiích štěpů ve vztahu k humorální rejekci. V periferní krvi pacientů po transplantaci bylo cílem ověřit roli fenotypů B lymfocytů a vybraných markerů v predikci humorální rejekce. Práce samotná má 148 stran včetně literatury, součástí jsou kompletní publikace *in-extenso*.

Teoretický úvod přehledně shrnuje definice, patofyziologii a fenotypy humorální rejekce. Následuje velmi dobře zpracovaný souhrn preventivních a léčebných možností humorální rejekce včetně přehledu mechanismu účinku jednotlivých léčebných modalit v rámci patofyziologie rejekce. V další části práce jsou rozebrány původní studie. První retrospektivní studie hodnotila výsledky léčby humorální rejekce intravenózními imunoglobuliny a plazmaferézou, navazující studie pak posuzovala možnosti léčby u refrakterní rejekce především při užití proteazomového inhibitoru bortezomibu. Ve třetí studii autoři posuzovali prediktivní význam aktivačního markeru T lymfocytů CD30 a hepatocytárního růstového faktoru (HGF) na tvorbu dárcovsky specifických protilátek a rozvoje humorální rejekce. Další studie hodnotila význam B-buňkami aktivujícího faktoru (BAFF) u imunologicky rizikových pacientů pro predikci humorální rejekce. V poslední práci bylo cílem odlišit mRNA genové exprese v biopsiích štěpů u pacientů s akomodací po transplantaci v nekompatibilní krevní skupině (ABOi) a ve skupině se subklinickou humorální rejekcí.

Všechny studie byly publikovány v impaktovaných časopisech (5 publikací) v oblasti orgánových transplantací nebo imunologie včetně prestižního časopisu *Transplantation* s IF 4,26. Ve dvou studiích je autorka disertační práce hlavním autorem, ve zbylých figuruje mezi spoluautory.

Z prezentovaných studií vyplývají následující závěry:

Bylo potvrzeno, že léčba akutní humorální rejekce kombinací intravenózních imunoglobulinů a plasmaferézy je efektivní a bezpečná a protokol s bortezomibem je aplikovatelný u rezistentních rejekcí v časném období po transplantaci s přijatelným přežíváním štěpů a bezpečnostním profilem. Význam stanovení BAFF byl pro predikci tvorby dárcovsky specifických protilátek omezený, určitou možností je jeho využití k identifikaci kombinované protilátkami zprostředkované a celulární rejekce. Solubilní CD30 před transplantací je spojen s rizikem akutní humorální rejekce u pacientů podstupující retransplantaci. Pomocí microarray byl identifikován odlišný transkriptom u procesu akomodace po ABOi transplantaci v porovnání se subklinickou humorální rejekcí u HLAi transplantace, která je spojena s významně vyšším rizikem endoteliálního poškození.

Prezentované studie rozšiřují poznání o léčbě protilátkami zprostředkované rejekce a její bezpečnosti. Významným způsobem přispívají k využití molekulární diagnostiky při histologicky obtížném rozlišení klinicky nerizikového nálezu akomodace s expresí C4d složky komplementu u ABOi transplantaci a závažnějšímu nálezu subklinické protilátkami zprostředkované rejekce způsobenou dárcovsky specifickými anti-HLA protilátkami.

Práci dr. Slatinské hodnotím jako nadstandardně kvalitní doktorskou disertační práci, prezentované vědecké výsledky úspěšně prošly recenzním řízením v kvalitních zahraničních časopisech. Autorka je prvním autorem ve 2 z 5 originálních studií detailně komentovaných v disertační práci. Současně je spoluautorkou dalších 6 tematicky souvisejících publikací v časopisech s impakt faktorem. Dlouhodobou úspěšnou vědeckou a klinickou činnost dr. Slatinské v oblasti transplantační medicíny dokládá dalších 15 publikací v impaktovaných časopisech, které přímo nesouvisí s tématy disertace, ale zahrnují další důležité oblasti orgánových transplantací. Stejně tak je třeba zmínit autorství u řady kapitol v monografiích a dalších recenzovaných publikacích. Autorka výsledky vědecké práce pravidelně prezentuje na prestižních mezinárodních kongresech.

K autorce mám následující otázky:

- 1) V jakých klinických situacích lze doporučit využití molekulárního mikroskopu pro hodnocení biopsie renálního štěpu?
- 2) Jaké jsou výhody a rizika primárního užití protokolu s bortezomibem v léčbě akutní protilátkami zprostředkované rejekce (fenotyp 1) proti jeho využití až pro formy rejekce rezistentní na základní léčbu kombinací IVIG a plasmaferézy.

Závěrem se domnívám, že disertační práce dr. Slatinské splňuje všechny předpoklady k úspěšnému obhájení a proto doporučuji, aby se stala podkladem pro udělení titulu Ph.D. za jménem.

V Plzni 14. 10. 2021

Prof. MUDr. Tomáš Reischig, Ph.D.

Vedoucí nefrologie, I. interní klinika

Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Plzeň