

Věc: Posudek oponenta habilitační práce

Habilitační práce MUDr. Petera Girmana., Ph.D. je koncipována jako komentovaný soubor 12 prací převážně v časopisech s impakt faktorem publikovaných v letech 2002-2020, u nichž je Dr. Girman 5-krát uveden jako první autor. Komentář k publikovaným pracím v rozsahu 37 stran textu je doplněn obrázky a grafy a věcně popisuje a komentuje získané výsledky, které jsou zevrubně rozvedené v příložených publikacích (přílohy 1- 12).

Habilitant uvádí přehled současných možností transplantační léčby inzulin-dependentního diabetu dvěma modalitami, a to jednak izolovanou či kombinovanou orgánovou Tx pankreatu (a typicky ledviny) a rovněž suspenzní Tx Langerhansových ostrůvků, obojí typicky od kadaverózních nepříbuzných dárců. V komentáři je podán velmi zdařilý přehled „state-of-the-art“ transplantací u diabetiků doplněný epidemiologickými daty jak z literatury tak vlastního pracoviště (IKEM), kde autor komentuje historický a technický vývoj procedur a související změnu jejich úspěšnosti v čase, opět i s využitím proprietárních dat IKEM. Soubor publikací a příslušný komentář jejich výsledků je pak členěn do dvou celků věnovaných allogenní orgánové transplantaci pankreatu a allogenní transplantaci Langerhansových ostrůvků, přičemž metody autologní LO Tx jsou zmíněny okrajově. Hlavní těžiště habilitační práce je v (1) analýze dlouhodobé efektivity léčby T1DM transplantační léčbou v centru IKEM a (2) analýze účinnosti různých modalit imunosupresivní léčby po allogenní Tx s důrazem na efekt mTOR inhibitorů.

Stanovisko vycházející z předchozího rozboru a celkové hodnocení práce

Téma je vysoce aktuální, imunosuprese je nezbytná nicméně sama o sobě je většinou nefrotoxická a tím u diabetiků obzvláště kritická. Logicky je proto vývoji nových léčiv, kombinací a personalizaci léčby věnována velká pozornost. Práce je čtivá a stylisticky velmi kvalitní. Opírá se o úctyhodný soubor publikovaných originálních dat – zejm. prospektivního sledování transplantovaných pacientů a násl. pečlivou klinickou analýzu. Autor vlastními daty dokládá excelenci pracoviště z hlediska výsledků transplantační léčby u T1DM a v ČR a rovněž non-inferioritu používané kombinace tacrolimus/sirolimus vs. tradiční tacrolimus/MMF. Kriticky jsou komentovány i nevýhody obou zmiňovaných režimů v podobě efektů na primární outcomes, off-target účinky a vybrané klin. komplikace jako např. hojení rány. Autor diskutuje své nálezy v kontextu současných znalostí problematiky a výsledků publikovaných jinými autory. Za stěžejní příspěvek autora k problematice považuji randomizovanou prospektivní studii 238 diabetiků 1 typu po SPK Tx v letech 2002- 2013 s 5-letých sledováním publikovanou v Am J Transplantation (IF 7.338, Q1), kde je habilitant prvním autorem.

Masaryk University, Faculty of Medicine

Kamenice 753/5, 625 00 Brno, Czech Republic

T: +420 549 49 2910, E: info@med.muni.cz, www.med.muni.cz

Bank account: KB Brno, Ref. No.: 85636621/0100, ID: 00216224, Tax ID: CZ00216224

Please quote the Reference Number in your reply.

Závěrem lze konstatovat, že dr. Girman předkládá vysoce kvalitní výsledky přehledně presentované v habilitační práci, která rozvíjí obor studia, přináší nové poznatky a autor v ní prokazuje výbornou orientaci ve sledované problematice. Mimoto bych zde ráda vyzvedla i praktický dopad výsledků pro každodenní klin. management pacientů a excelenci v klinickém výzkumu jako nezbytný předpoklad dalšího vývoje v této oblasti.

Závěr

Habilitační práce MUDr. Petera Girmana., Ph.D. „Transplantace inzulin produkující tkáně: Hlavní principy a problematika mTOR inhibitorů“ **splňuje požadavky** standardně kladené na habilitační práce v oboru Vnitřní nemoci.

Dotazy

1. Jakým způsobem je optimalizována léčba sirolimem – podobně jako u tacrolimu plazmatickými hladinami nebo jinak?
2. Do jaké míry jsou off target efekty mTOR inhibitorů limitující pro širší aplikaci Tx léčby u pacientů s poruchou rozpoznávání hypoglykemie a měla by včasnější transplantační léčba efekt na kompenzaci a kvalitu života nebo je vzhledem k nutnosti imunosuprese spíše pozdním řešením při vyčerpání dalších léčebných postupů?
3. Jaký je současný stav exp. vývoje stran příp. extrahepatální Tx LO? Jsou studována či probíhají klin. studie v lokalizacích s lepší revaskularizací či imunologickou privilegovaností? Příp. je možná (genetická) modifikace LO před Tx s cílem zvýšení jejich viability či výkonnosti?
4. Má pracoviště zkušenost s „poolováním“ LO od vícero dárců s cílem dosažení nezávislosti na inzulinu. Jaký je názor habilitanta na tuto problematiku?
5. Jaká je současná situace stran incidence nádorů u imunosuprimovaných pacientů sledovaných v IKEM. Práce z roku 2011 zahrnuje historicky pravděpodobně jinou proporci pacientů léčených kalcineurinovými vs. mTORi imunosupresivy a tudíž recentní data mohou být odlišná. Byla provedena re-analýza (např. zahrnující i pac. Po jiných org. Tx léčených mTORi)?

V Brně dne 14. srpna 2020

Prof. MUDr. Kateřina Kaňková, Ph.D.

Proděkanka pro preklinické studium Všeobecného lékařství

Přednostka Ústavu patologické fyziologie LF MU

A: UKB Kamenice 5/bud. A18/míst. 229, 625 00 Brno

T: +420 549 491 338 nebo +420 549 494 525 / F: +420 549 494 340

E: kankov@med.muni.cz / W: www.med.muni.cz