

## OPONENTSKÝ POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE

Autor: **MUDr. Petr Drenko**

Školitel: **prof. MUDr. Tomáš Reischig, Ph.D.**

Oponent: **prof. Ing. Jaroslav Hrabák, Ph.D.**

### Obecný komentář:

Disertační práce MUDr. Petra Drenka se věnuje problematice virových infekcí u pacientů s transplantovanou ledvinou. Obecně se jedná o velmi důležitou problematiku, neboť infekce u takových pacientů mohou vést k rejekci štěpu, případně mohou mít kvůli přítomné imunosupresi celkově závažnější průběh. Výsledky disertační práce, jak bude zmíněno níže, mají kromě vědeckých aspektů i praktické dopady na konkrétní pacienty. Jedná se tedy o aplikovaný medicínský výzkum s přímými dopady na léčbu pacientů.

Práce má klasické členění s literárním přehledem na třiceti stranách, praktickou část na dalších 35 stranách. Reference dosahují počtu 280. Literární přehled se věnuje problematice pacientů s transplantovanou ledvinou, včetně definice posttransplantačních období.

Převážná část teoretického úvodu je dále věnována infekční problematice, tj. bakteriálním a virovým infekčním komplikacím, včetně antimikrobiální prevence chemoterapeutiky a vakcinací. Velmi kladně hodnotím zpracování analýzy virových komplikací u pacientů s transplantovanou ledvinou.

Praktická část shrnuje poslední výsledky týmu pod vedením prof. Tomáše Reischiga, který se problematice věnuje systematicky. Tato práce jednoznačně dosahuje světově významných výsledků. Jsou shrnuty tři studie, dvě věnované problematice vakcinace proti SARS-CoV-2 u pacientů s transplantovanou ledvinou, třetí studie shrnuje výsledky zaměřené na profylaxi cytomegalovirových infekcí těchto pacientů.

Velmi zajímavá jsou zjištění, že pro účinnou prevenci onemocnění COVID-19 jsou nutné dvě posilující dávky vakcíny. Rovněž bylo demonstrováno, že podání vakcíny je pro pacienty bezpečné. Studie byla prováděna nejen detekcí protilátek, ale rovněž vyšetřením buněčné imunity. Bylo zjištěno, že buněčná imunita je přítomná po vakcinaci ve vyšším procentu než vlastní protektivní/neutralizační protilátky. Autor vhodně diskutuje limity studie. Jejím nejvýznamnějším limitem je omezení na varianty SARS-CoV-2, které v populaci prevalovaly během zahrnutého období. Jak je známo, dynamika různých variant SARS-CoV-2 je překvapivě velká a je tedy otázkou, zda testované vakcíny budou stejně protektivní i vůči nově se objevujícím variantám.

Velká část práce je zaměřena na srovnání dvou metod prevence CMV infekce u pacientů s transplantací ledviny. Jedná se o profylaxi u všech pacientů a monitorování CMV virémie v pravidelných intervalech. Tato studie „OVERT“ byla realizována podle mezinárodních standardů a takto i registrována. Autor konstatuje, že nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v incidenci akutní rejekce štěpu v prvním roce od transplantace. Statisticky významnou byla výhoda podávané profylaxe pro snížení pravděpodobnosti subklinické rejekce v prvních třech měsících. Nelze rovněž opomenout skutečnost, že pravidelné PCR testování CMV v týdenních intervalech vyžaduje compliance ze strany pacienta. Na druhou stranu profylaktické podávání valgancikloviru je finančně náročnější v porovnání s cílenou léčbou na základě PCR výsledků (qPCR).

Výsledky všech prezentovaných studií byly publikovány v letech 2022 a 2023 v excelentních časopisech (Journal of the American Society of Nephrology – IF 13,6, American Journal of Transplantation – IF 8,086, Transplant Infectious Disease – IF 2,6). U jedné práce je dr. Drenko prvním autorem. Je škoda, že tyto práce nejsou explicitně přiloženy jako součást disertační práce, která by tak mohla být souhrnným komentářem těchto publikací.

Obecně lze konstatovat, že je disertační práce psána čtivou formou s minimem překlepů a chyb. Drobné nedostatky uvedené níže nesnižují její odbornou kvalitu, jejíž význam je podtržen i publikováním výsledků ve výše zmíněných excelentních časopisech.

### Připomínky k textu:

- Názvy bakteriálních druhů musí být psány kurzívou (např. *Escherichia coli*). Tento styl je nutné dodržovat bez výjimky.
- U nadpisů by bylo pro lepší orientaci vhodné použít odlišné formátování od běžného textu.
- Na straně 42 jsou chybně uvedeny jednotky (např.  $2 \times 10^5$ ,  $2 \times 10^5$ ). Současné textové editory umožňují správné použití horního indexu, tj.  $10^5$ .
- V metodách PCR (např. strana 62) je velmi zběžně popsána PCR. Jsou uvedeny na příklad detaily složení PCR mixu (objemy), avšak nejsou uvedeny sekvence primerů ani teplotní profil cyklu. V současnosti se v odborných textech obvykle od detailního popisu PCR upouští a popis metody je řešen odkazem - PCR je nyní považována zcela správně za triviální metodu. Pouze pokud došlo k modifikaci, jsou tyto skutečnosti uvedeny.
- Na straně 16 autor poznamenává, „ATB léčba dává možnost vzniku polyrezistentních mikrobiálních kmenů (např. ESBL), které jsou k léčbě TMP-SMX odolné.“ Nutno podotknout, že produkce širokospektré  $\beta$ -laktamázy (ES $\beta$ L) se sice v bakteriální populaci často šíří horizontálně (přenosem genů nejčastěji na konjugativních plasmidech), avšak vlastní *de novo* vznik takových kmenů je extrémně vzácný. Geny těchto  $\beta$ -laktamáz pochází z druhů rodu *Kluyvera* spp., přičemž došlo k jejich mobilizaci mobilními genetickými elementy (např. inserční sekvence *ISEcp1*). Tento jev je však ojedinělý, ve světě se, na základě genetických studií, jedná o jednotky takových případů. Stejně tak i rezistence ke ko-trimoxazolu obvykle není způsobena mutacemi, ale geny zodpovědné za tuto rezistenci jsou kódovány na plasmidech. Tato fakta však nesnižují nutnost správného antibiotického stewardshipu, jak autor v předchozí větě správně naznačuje.

### Dotazy na autora:

1. Autor v textu používá termín „DNAemie“. Souhlasím, že se jedná o korektní pojmenování vzhledem k metodice vyšetření. Do jaké míry tato hodnota odpovídá počtu kompletních virových částic v krvi? Domnívá se autor, že samotná DNA může v krvi dlouhodobě setrvávat? Je v případě CMV popsána možnost integrace virové DNA do genomu hostitelské buňky bez toho, že by docházelo k multiplikaci viru a uvolňování virionů do extracelulárního prostoru?
2. Jaká je kinetika replikace CMV u pacientů s transplantovanou ledvinou? Lze pozorovat rozdíly na příklad s ohledem k použité imunopresy? Postačuje PCR testování pro prevenci rozvoje CMV infekce v týdenních intervalech?
3. Jsou odlišnosti ve virulenci různých genotypů CMV pro imunosuprimované pacienty?
4. Jaký je mechanismus vzniku leukopenie a neutropenie při preventivním podávání valgancikloviru?

## **Závěr:**

**Jak bylo zmíněno výše, je předložená disertační práce velmi kvalitní. Student při její tvorbě jednoznačně prokázal tvůrčí schopnosti. Práce splňuje požadavky kladené na disertační práci v daném oboru. Proto jí dle § 47 zákona č. 111/98 Sb. (vysokoškolský zákon) jednoznačně doporučuji k obhajobě.**

V Plzni dne 1. 6. 2024

prof. Ing. Jaroslav Hrabák, Ph.D.