

Oponentský posudek dizertační práce

Uchazeč:	MUDr. Mária Magicová
Pracoviště:	Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta
Dizertační práce:	Aspekty imunitní odpovědi u pacientů po transplantaci ledviny po infekci virem SARS-CoV-2
Oponent:	Prof. MUDr. Karel Krejčí, Ph.D.
Pracoviště:	III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, FN a LF UP Olomouc

Text posudku

MUDr. Mária Magicová se ve své dizertační práci zaměřila na problematiku imunitní odpovědi pacientů po transplantaci ledviny na přirozenou infekci virem SARS-CoV-2 a na vakcinaci proti tomuto viru, na identifikaci jedinců v nejvyšším riziku onemocnění a určení míry ochrany, kterou vakcinace proti tomuto viru nabízí.

Infekce SARS-CoV-2 představuje významný rizikový faktor úmrtí u pacientů s CKD a po orgánových transplantacích včetně transplantací ledvin, kdy toto riziko se dále zvyšuje s vyšším věkem těchto nemocných. Ve srovnání s obecnou populací je časná mortalita pacientů po transplantaci ledviny v souvislosti s infekcí SARS-CoV-2 výrazně vyšší a přesahuje 25%. Za tímto stojí možné oslabení imunitní odpovědi na vlastní prodělanou infekci, stejně jako na případné očkování. Zjištění příčin horší imunitní odpovědi pacientů po transplantaci by měla přispět k identifikaci pacientů, kteří jsou v nejvyšším riziku nákazy a závažného klinického průběhu.

Problematika řešená v rámci dizertační práce je stále vysoce aktuální, s předpokládaným dopadem výstupních dat na klinickou praxi.

Vlastní práce je rozdělena do 8 částí – úvod, přehled problematiky, hypotéza, cíle práce, dále metodika, výsledky, diskuze a závěry. V práci byly v rámci ověřování hypotéz stanoveny 4 cíle. Výsledky práce byly dosud publikovány formou 4 sdělení v časopise s impakt faktorem, kde ve 2 případech je MUDr. Mária Magicová první autorkou. Je také první autorkou několika prací na dané téma publikovaných v recenzovaných časopisech. Celkem má dizertační práce 121 stran textu a 6 obrázků.

V úvodu své práce se MUDr. Mária Magicová věnuje obecným charakteristikám viru SARS-CoV-2 i jiných koronavirů, patogenезi infekce, zmiňuje mechanismy vrozené a adaptivní imunity v odpovědi na infekci SARS-CoV-2. Pozornost je věnována také roli imunitního systému v rozvoji závažného průběhu infekce covid-19 a aspektům imunitní odpovědi pacientů po transplantaci ledviny na tuto infekci, včetně očkování proti SARS-CoV-2.

V další části své práci se autorka zabývala ověřením několika hypotéz. Ty se týkaly analýzy postinfekční a postvakcinační imunitní odpovědi a jejich determinant a zjištění příčin horších výsledků u rizikových skupin a v populaci transplantovaných v porovnání s obecnou populací. K tomu si vytyčila několik cílů. Sledována byla zejména humorální a buněčná imunitní odpověď u pacientů po transplantaci ledviny v návaznosti na přirozenou infekci virem SARS-CoV-2 a po očkování a bylo provedeno její srovnání s imunokompetentní populací. Hodnocena byla reálná účinnost vakcín proti SARS-CoV-2 u transplantovaných a u rizikové skupiny křehkých geriatrických pacientů.

První z publikovaných výstupů se týká protilátkové odpovědi pacientů po transplantaci ledviny na infekci SARS-CoV-2. Séroprevalence IgG protilátek proti spike proteinu viru byla u pacientů po transplantaci navzdory podávání immunosupresivní terapie zachovaná a srovnatelná s obecnou populací. Nepotvrdila se tak hypotéza snížené imunitní odpovědi pacientů po transplantaci ledviny po infekci virem SARS-CoV-2. Úroveň tvorby protilátek souvisela pouze s přítomností středně závažných až závažných symptomů a postižením dolních dýchacích cest.

Další publikace se věnovala analýze postvakcinační protilátkové a buněčné imunitní odpovědi u pacientů po transplantaci ledviny po dvou dávkách mRNA vakcíny. Opět byla sledována protilátková odpověď proti spike proteinu a buněčná odpověď byla analyzována pomocí interferonu gamma uvolněného antigen-specifickými T-lymfocyty stimulovanými peptidy viru SARS-CoV-2. U pacientů, kteří byli očkovaní až po transplantaci, byla pozitivní protilátková odpověď pozorována pouze u 40% z nich. Imunitní protilátková odpověď na očkování však byla zachována v případě, že tito pacienti v minulosti infekci covid-19 prodělali, stejně jako u těch, kteří sice byli virus naivní, ale byli očkovaní ještě před vlastní transplantací v době po zařazení do čekací listiny. Nejvyšší úroveň protilátkové odpovědi pak bylo možno pozorovat u jedinců s hybridní imunitou – s prodělanou infekcí a očkovaním ještě v době na čekací listině. Podobně jako v případě protilátkové odpovědi byla T-buněčná odpověď zřetelnější u jedinců s anamnézou prodělané infekce covid-19.

V práci věnované produkci protilátek u virus naivních transplantovaných pacientů starších 70 let, kteří byli očkovaní dvěma dávkami mRNA vakcíny, byla u těchto zjištěna signifikantně horší sérokonverze po očkování, poukazující na vhodnost aplikace posilujících vakcinačních dávek.

V poslední předkládané práci analyzovali autoři u virus naivních transplantovaných pacientů efekt dvou dávek mRNA vakcíny na redukci rizika vzniku nákazy. U neočkovaných nemocných byl oproti kohortě očkovaných zjištěn vyšší výskyt závažného průběhu onemocnění a vyšší mortalita. Z práce vyplynulo jednoznačné doporučení o vhodnosti očkování a přeočkování posilujícími dávkami vakcíny v této populaci nemocných.

Výsledky práce MUDr. Márii Magicové přispívají k prohloubení poznatků o protilátkové a buněčné imunitní odpovědi na infekci SARS-CoV-2 a na očkování proti tomuto viru u populace pacientů po transplantaci ledviny. Závěr zjištěné výzkumem autorky a spoluautorů poukazuje na dobrou protilátkovou odpovídavost transplantované populace na prodělanou infekci, srovnatelnou s obecnou populací a dokumentují skutečnost, že intenzita produkce protilátek souvisí se závažností průběhu infekce. Nejvyšší úroveň protilátkové odpovědi pak bylo možno pozorovat u jedinců s hybridní imunitou, tedy u těch, kteří prodělali infekci a byli očkovaní ještě před vlastní transplantací, v době, kdy byli zařazení do čekací listiny. U transplantovaných pacientů starších 70 let, kteří infekci neprodělali, byla reakce na dvě dávky mRNA vakcíny signifikantně horší z hlediska produkce protilátek, což poukazuje na potřebu aplikace posilujících dávek vakcíny. U ostatní populace virus naivních transplantovaných pacientů byl efekt dvou dávek mRNA vakcíny provázen významnou redukcí rizika vzniku nákazy, kdy oproti neočkovaným byl spojen s nižším výskytem závažného

průběhu onemocnění a nižší mortalitu. I u této populace však lze jednoznačně doporučit aplikaci posilujících dávek vakcíny.

Dotazy oponenta k obhajobě dizertační práce

1. Autorka v předkládané práci zmiňuje m.j. protilátkovou odpověď u populace pacientů po transplantaci ledviny na dvě dávky mRNA vakcíny. Byla sledována protilátková reakce u těchto pacientů i po aplikaci posilující třetí či čtvrté dávky vakcíny?
2. Ve vašem souboru byli zachyceni pacienti, kteří byli séronegativní po aplikaci dvou dávek mRNA vakcíny. Proběhla u nich sérokonverze po aplikaci třetí či čtvrté dávky a v jakém procentu?

Závěr

Dizertační práce MUDr. Márii Magicové je výsledkem systematické klinické a výzkumné práce autorky na poli studia imunitní odpovědi u pacientů po transplantaci ledviny po infekci virem SARS-CoV-2. Práci hodnotím jako velice kvalitní. Po stránce formální je dizertační práce dobře zpracována, dokumentována adekvátní publikační aktivitou a prokazuje předpoklady autorky k samostatné tvořivé vědecké práci. Doporučuji proto přijmout dizertační práci v předložené formě a na jejím základě doporučuji udělit MUDr. Márii Magicové vědecký titul Ph.D.

V Olomouci dne 3.10. 2024

Prof. MUDr. Karel Krejčí, Ph.D.
III. interní klinika-NRE
FN a LF UP Olomouc
Zdravotníků 248/7, 779 00, Olomouc

