

Oponentský posudek disertační práce

Disertant: MUDr. Marián Urban

Název práce: Alloimmunosensitization in left ventricular assist device recipients and impact on post-transplantation outcome

Doktorské studium na 1. LF UK v Praze, studijní program Fyziologie a patofyziologie člověka

Základní charakteristika práce:

Anglicky psaná disertační práce MUDr. Mariana Urbana se zabývá vztahem vybraných autoprotilátek a aloprotilátek k výsledkům chirurgické léčby pokročilého srdečního selhání, jmenovitě implantace mechanické srdeční podpory (MSP) a navazující transplantace srdce. Hlavním výzkumným přístupem disertační práce bylo stanovení vybraných autoprotilátek (protilátky proti prvnímu typu receptoru pro angiotensin II, AT1R) a aloprotilátek (anti-HLA protilátky) v dobře klinicky charakterizované skupině pacientů, kteří podstoupili implantaci MSP v rámci „přemostění“ k transplantaci srdce, s následnou analýzou jejich vztahu k přežívání, výskytu komplikací MSP a transplantace a korelace s dalšími klinickými faktory. V přímé souvislosti s disertační prací autor přikládá 6 publikací v časopisech s impakt faktorem. V předkládaných publikacích je MUDr. Urban uveden čtyřikrát jako první autor a dvakrát jako spoluautor. Ve dvou případech se jedná o přehledové články, které se zabývají možným vlivem „přemostující“ dlouhodobé MSP a imunizace související s MSP na výsledky transplantace srdce. Hlavní výsledky disertační práce byly publikovány v roce 2016 ve třech původních pracích v časopisech s impakt faktorem (Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery, Biomedical Papers – Olomouc, Transplant International).

Členění a hlavní výsledky práce:

V úvodní části práce autor shrnuje základní informace o srdečním selhání a možnostech mechanické srdeční podpory, HLA a non-HLA protilátkách a jejich významu u transplantací. V dalších podkapitolách je přehledně popsána patogeneze senzibilizace s tvorbou protilátek u pacientů s MSP, metodické možnosti detekce a monitorování protilátek včetně tzv. virtuální křížové zkoušky a desenzibilizačních technik. Na úvodní část navazuje formulace tří základních cílů disertace (zjednodušeně: vztah protilátek k výsledkům MSP,

vztah protilátek k výsledkům transplantace srdce po MSP a porovnání senzibilizace a výsledků transplantace u pacientů s MSP a bez mechanické podpory před transplantací).

Mezi nejvýznamnější výsledky práce vybírám:

- pacienti s dlouhodobou MSP byli po implantaci ve vysoké míře senzibilizováni proti HLA a AT1R antigenům
- přítomnost anti-HLA a anti-AT1R protilátek nesouvisela s přežíváním pacientů ani s výskytem komplikací MSP
- přítomnost anti-HLA a anti-AT1R protilátek nesouvisela s výskytem akutní- buňkami zprostředkované rejekce transplantovaného srdce
- u pacientů s anti-HLA protilátkami se častěji vyskytovala akutní- protilátkami zprostředkovaná rejekce

V závěrečné části autor diskutuje vlastní nálezy ve vztahu k dostupným literárním údajům o souvislosti mezi MSP a imunosenzibilizací a výsledky transplantace srdce. Velmi pozitivně hodnotím mj. uvedení limitací práce (relativně malý počet pacientů, retrospektivní charakter observační studie, omezení studie na jeden typ MSP). Disertační práce je zakončena přehledem použité literatury v rozsahu sedmdesáti pěti citací, který zahrnuje i relevantní práce z poslední doby a poukazuje na výbornou orientaci autora v dané problematice. K dokumentaci bylo využito 22 obrázků a 8 tabulek.

Přednosti práce a připomínky:

Přestože jsou výsledky disertační práce převážně negativní, lze její cíle považovat za velmi aktuální a užitečné vzhledem k prudkému rozvoji možností léčby srdečního selhání s využitím zařízení pro mechanickou srdeční podporu. Práce je významná z hlediska současných snah o hledání diagnostických cílů, které by u MSP a transplantací srdce umožnily zlepšit předpověď a časnou diagnostiku komplikací, monitorování jejich léčby a dále tak individualizovat přístup k transplantovaným pacientům. Práce vznikla v zázemí IKEM - nejvýznamnějšího centra orgánových transplantací v ČR, což autorům umožnilo získat soubory pacientů s velmi dobrou klinickou charakteristikou. Předložená disertační práce je zpracována věcně a používá vhodné metodické a statistické přístupy. Soubor šesti k práci přiložených publikací a dalších osmnácti z jiných oblastí výzkumného zájmu autora, které prošly recenzním řízením, byly publikovány v impaktovaných časopisech a v řadě případů nezávisle citovány, svědčí o výborné vědecké a publikační produktivitě autora.

Po formální stránce je práce zpracována adekvátně a pečlivě. K práci nemám vážnější výhrady, snad jen pojem „alloimmunosensitization“ z názvu práce by měl být rezervován

pro imunizaci proti antigenním strukturám jiného jedince (např. anti-HLA protilátky) a nikoli pro imunizaci proti autoantigenům (např. zde studované anti-AT1R protilátky). Z drobnějších nedostatků bych uvedl ojedinělé překlepy a jazykové nepřesnosti, nesprávný odkaz na tabulku (Tabulka 9), nižší kvalitu reprodukce některých obrázků (obrázek 2) a absenci abecedního uspořádání zkratk pro lepší orientaci čtenáře. Přestože autor uvádí na závěr krátký souhrn, bylo by snad vhodnější vložit do práce i kompletní abstrakt, který je součástí autoreferátu.

Dotazy oponenta:

1. Významným nálezem práce je v souladu s literaturou pozorovaná „de-novo“ imunizace většiny pacientů proti AT1R po implantaci mechanické srdeční podpory. Může „pohotovost“ k této imunizaci nějak souviset se základním onemocněním, které vedlo k srdečnímu selhání a implantaci MSP? Zkoušeli jste ve vztahu k anti-AT1R protilátkám stratifikovat pacienty podle základní diagnózy?
2. Mohl byste uvést event. jiné laboratorní parametry, které mohou nebo by perspektivně mohly pomoci předpovědět riziko selhání transplantace srdce po MSP?
3. V jakém rozsahu (screening, crossmatch) se v současné době provádí diagnostika anti-HLA (event. nonHLA) protilátek v programu transplantací srdce v IKEM?

Závěrečné doporučení:

Na základě předchozího hodnocení lze uzavřít, že předkládaná disertační práce je zpracována na velmi dobré odborné úrovni a naplňuje požadovaná kritéria pro tento typ prací. Doporučuji proto, aby byla přijata k veřejné obhajobě a v případě úspěšného průběhu byl MUDr. Mariánu Urbanovi udělen titul doktor, ve zkratce Ph.D., v programu Fyziologie a patofyziologie člověka.

V Olomouci dne 21.10.2016



Fakultní nemocnice Olomouc

41/52
FAKULTNÍ NEMOCNICE OLMOUC®
I.P.Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc, tel. 588 443 248
Ústav imunologie
Přednosta: prof. MUDr. Mgr. Milán Raška, Ph.D.

doc.MUDr. František Mrázek, Ph.D.
58358