

Posudek na disertační práci MUDr. Mariany Wohlfahrtové

„Predikce časného rozvoje funkce a rejekce transplantované ledviny“

Tématem předložené disertační práce je studium významu integrovaného molekulárního, klinického a histopatologického přístupu pro predikci krátkodobých a dlouhodobých výsledků transplantace ledviny.

Disertační práce přináší na prvních 16 stranách přehled o současných poznatcích týkajících se problematiky opožděného rozvoje funkce štěpu, ischemicko/reperfuzního poškození a histologických a klinických skórovacích systémech pro posouzení kvality štěpu určeného k transplantaci. Z teoretického úvodu bych zvláště vyzdvihl stat' o možnostech a významu molekulárně genetických metod pro transplantační medicínu.

Cíle práce jsou aktuální a jsou zaměřeny nejen výzkumně, ale i prakticky, jsou dobře promyšleny a vzájemně na sebe navazují. Práce čítá celkem 107 stran textu, který je členěn do 9 kapitol. Součástí disertace jsou 3 tabulky. Citace, které autorka uvádí k vlastnímu textu disertační práce nejsou číslovány. Deklarované cíle byly splněny a výsledky jsou podrobně diskutovány ve čtyřech článcích zveřejněných v časopise Transplantation, které jsou in extenso integrální součástí disertačního spisu.

Práce je rozdělena do čtyř tematických okruhů. V první části se autorka věnuje analýze expresního profilu vybraných genů v sekvenčních biopsiích štěpu v průběhu jednotlivých fází ischemicko/reperfuzního poškození. Reperfuze vede k výrazným změnám transkripčního profilu a za velmi významné považuji zjištění, že exprese genu pro Netrin-1 byla ve štěpech s opožděným rozvojem funkce snižena. Vyšetření exprese genu pro Netrin-1 by tak mohlo pomoci identifikovat štěpy se zvýšeným rizikem opožděného nástupu funkce, což je z klinického hlediska zvláště důležité nejen u marginálních štěpů, ale i u hraničních příjemců.

V další části své disertace se autorka věnuje predikci rizika opožděného nástupu funkce štěpu. Za tímto účelem autoři vytvořili vlastní kompozitní tzv. CIV skóre, kam kromě tradičních klinických a histopatologických charakteristik zařadili i přítomnost intersticiální

fibrózy a fibrointimálního ztluštění v dárcovské ledvině. Takto vytvořené inovativní kompozitní skóre s vysokou pravděpodobností predikovalo riziko opožděného nástupu funkce transplantovaného orgánu. Na základě získaných výsledků autoři doporučují provádět předtransplantační biopsie u všech štěpů, nejen u štěpů odebraných z tzv. marginálních dárců.

Klinicky velmi cenná je třetí část předložené práce, kdy autoři srovnávali transkripční profil imunologicky vysoce rizikových pacientů léčených dvěma druhy antithymocytárních globulinů. Vysoká efektivita léčby Thymoglobulinem je transplantačním nefrologům velmi dobře a dlouho známa, a to již od dob průkopnických prací Brennana DC a spol., publikovaných před více než 15 lety. Možným vysvětlením účinnosti Thymoglobulinu, které autoři nabízejí je potlačení signální dráhy pro NF- κ B, které vede k potlačení mechanismů účastněných přirozené i adaptivní imunitní odpovědi a k účinnější aloimunitní regulaci. Autoři prokázali, že indukční léčba Thymoglobulinem navozuje u imunologicky vysoce rizikových pacientů transkripční profil, který je podobný profilu pacientů s nízkým imunologickým rizikem, kteří Thymoglobulin nedostávali.

Neméně významná je i závěrečná část disertace, která je věnována studiu exprese genů asociovaných se slabou aloimunitní odpovědí po transplantaci. Autoři zjistili, že u pacientů, kteří neměli rejekci je v periferní krvi a v renálním parenchymu zvýšená exprese transkriptů tolerance asociovaných s B lymfocyty. Největší rozdíl oproti pacientům s akutní rejekcí byl pozorován zejména během prvních třech měsíců po transplantaci. Tyto poznatky poukazují na možnou protektivní roli B lymfocytů a jejich účast v navození pooperační tolerance, zatímco doposud byly B lymfocyty spojovány především s rizikem rozvoje protilátkami zprostředkované rejekce transplantátu.

Na autorku mám následující dva dotazy:

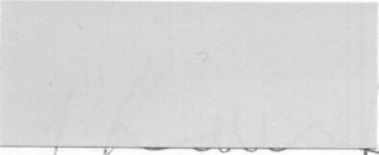
1. Netrinu-1 je věnována pozornost nejen v nefrologii, ale také např. v neurologii, onkologii, osteologii a v dalších oborech. Jaké jsou současné pohledy na možnost využití Netrinu-1 jako časného diagnostického a zejména prognostického ukazatele u akutního poškození ledvin?
2. Byly popsány rozdíly v intrarenálních transkriptomech u pacientů, kteří dostávali protilátky proti receptoru pro IL-2 oproti pacientům léčených Thymoglobulinem?

Závěr

Předložená práce splňuje všechna požadovaná kritéria kladená na doktorské disertační práce. Autorka prokázala nejen schopnost samostatné vědecké činnosti, ale i schopnost získané výsledky objektivně zhodnotit a vyvodit odpovídající závěry. Tvůrčím způsobem přispěla k současným poznatkům o faktorech ovlivňujících opožděný rozvoj funkce štěpu a akutní rejekci po transplantaci ledviny. Úroveň zpracování i prezentace získaných dat svědčí o velmi dobrých teoretických i praktických znalostech doktorantky. Publikační aktivita převyšuje průměr v dané kategorii vědeckých pracovníků a vysvítá z ní i předpoklad k další úspěšné vědecké činnosti.

Doporučuji přijmout práci v předložené formě k obhajobě před komisí a na základě úspěšné obhajoby doporučuji, aby byl MUDr. Marianě Wohlfahrtové udělen dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb. akademický titul doktor, ve zkratce Ph.D.

V Olomouci dne 26.1. 2015



Prof. MUDr. Josef Zdražil, CSc.
III. interní klinika FN a LF UP
I.P.Pavlova 6
772 50 Olomouc
E-mail: josef.zadrazil@fnol.cz