

## Oponentský posudek

### **Imunosuprese po transplantaci kryokonzervovaných tepenných alloštěpů v experimentu**

**Autor dizertační práce: MUDr. Rudolf Špunda**

**Oponent: Doc. MUDr. Jiří Moláček, Ph.D.**

Dizertační práce MUDr. Rudolfa Špundy se zabývá tématem **Imunosuprese po transplantaci kryokonzervovaných tepenných alloštěpů v experimentu**.

Práce je napsána velmi kvalitní češtinou prakticky s nulovým výskytem překlepů či chyb. Vlastní dizertační práce je napsána na 82 stranách, dále je doplněna veškerými publikacemi autora v dané problematice, což usnadňuje pochopení a orientaci ve veškerých získaných výsledcích na daném poli na pracovišti autora.

Na úvod je třeba říci, že vybrané téma je velmi aktuální. Problematika užití allograftů v cévní chirurgii po určité době stagnace opět ožívá. Nejen vzhledem k setrvalé a neklesající frekvenci infekčních komplikací cévních výkonů při užití umělých cévních náhrad (nevyjímaje endovaskulární výkony s použitím stentgraftů), ale rovněž vzhledem narůstající incidenci aortitid (jakékoliv etiologie), mykotických či inflamatorních výdutí. Rovněž narůstá užití alloštěpů u revaskularizace bérceových tepen, není-li k dispozici vhodný autologní graft.

Celosvětově se autoři neshodují na jasném protokolu užití imunosuprese u tepenných allograftů, názory se pohybují od krajností, jako je zcela vyloučené užití imunosupresiv, až po velmi intenzivní podávání v kombinaci několika preparátů. Roli zde hraje samozřejmě i důvod užití tepenného allograftu (infekce cévní protézy!). Tyto skutečnosti jen prokazují vysokou aktuálnost výzkumu na tomto poli s jasným klinickým dopadem.

Autor v teoretickém úvodu práce velmi precizně shrnuje současný stav znalostí patogeneze rejekce tepenného allograftu, současný stav užívání imunosuprese v klinické praxi i dosud provedené experimentální práce na tomto poli. Dále se v teoretické části zaměřuje autor na status quo klinického použití kryoprezervovaných tepenných štěpů v České republice. Jak autor, tak zejména jeho školitel (MUDr. Miroslav Špaček, Ph.D.) mají v této oblasti velké zkušenosti, které se v textu jasně promítají.

Hypotéza, kterou autor vyslovuje a chce ověřit v experimentální části práce je velmi dobře formulována. Předpokládá, že imunosupresní protokol s takrolimem v monoterapii podávaný příjemcům kryoprezervovaných tepenných alloštěpů zabrání aktivaci imunitního systému příjemce a tím rejekci dárcovské tepny.

Cíle práce jsou jasně dané, metody experimentální práce velmi vhodně zvolené. Jak experimentální zvířecí model, tak technika simulující užití alloštěpu v humánní medicíně (transplantace aorty mezi různými kmeny potkana). Imunosupresní protokoly byly zvoleny dva, okamžité zahájení podávání takrolimu a opožděné podávání. Rovněž je přítomna kontrolní skupina syngenní transplantace štěpu mezi identickým kmenem.

Jako hodnotící parametry autor zvolil jak histologické ukazatele, tak imunohistochemické markery. Počet zvířat je ve skupinách dostatečný. Celá metodologie je v práci velmi dobře popsána a obrazově dokumentována a svědčí o velmi dobré orientaci autora ve všech fázích experimentu. Statistická analýza výsledků je na požadované úrovni.

Ve výsledcích autor jasně dokumentuje veškeré sledované parametry, osobně považuji za velmi důležité sledování koncentrace takrolimu v periferní krvi u experimentálního zvířete a stanovení koncentrace anti-MHC protilátek I. a II.třídy rovněž v periferní krvi příjemců.

Jsou velmi dobře popsány a obrazově dokumentovány histologické nálezy explantovaných alloštěpů. Stejně tak je hodnocena infiltrace adventicie MHC II pozitivními buňkami a již zmíněná koncentrace anti-MHC protilátek I. a II.třídy v periferní krvi příjemců. Výsledky jsou uvedeny v tabulkách a vhodně zvolených grafech.

Autor ve své experimentální práci jasně prokázal, že oba jím navržené imunosupresivní protokoly (časný a opožděný) s použitím nízké dávky takrolimu byly dostatečně účinné k potlačení produkce donor specifických anti MHC I a anti MHC II protilátek. Tím ověřil hypotézu, že výše uvedená imunosuprese je efektivní v potlačení buněčné i protilátkami zprostředkované rejekce kryokonzervovaných aortálních alloštěpů. Velmi zajímavá je skutečnost, že autor nepozoroval rozdíl ve sledovaných parametrech u okamžité a opožděně zahájené imunosuprese, což může bezpochyby hrát roli v klinické praxi.

Jako snad největší klad předkládané dizertační práce, resp. provedeného experimentu hodnotím bezprostřední přínos pro klinickou praxi. Výsledky lze prakticky ihned zohlednit v rozhodování o typu a intenzitě imunosupresivní terapie u příjemců tepenných allograftů.

Mohu-li autorovi něco vytknout, je to jen velmi ojedinělé použití termínů, které do vědeckého textu spíše nepatří. Např. „kelímek“, „potkan usne, potkan spí“. Dále jsou podle mého názoru někdy nadbytečně rozsáhlejší popisné legendy u obrázků. Popisují identickým delším textem již popsané. To jsou však jen naprosto marginální připomínky.

**Závěr oponenta:**

**Předloženou dizertační práci doktoranda hodnotím velmi kladně, je na velmi vysoké odborné úrovni a snese ty nejpřísnější měřítka. Pro každého čtenáře bude bezpochyby obohacením. Největší benefit vidím v bezprostředním přínosu pro klinickou praxi. Osobně očekávám vyvolání diskuse na toto téma v našich odborných společnostech, která by mohla vést ke sjednocení imunosupresivního protokolu u tepenných allograftů v rámci České republiky.**

**Na doktoranda nemám faktických otázek, jen by mne zajímal jeho názor, jak si vysvětluje různé, velmi často protichůdné empirické zkušenosti s užitím (resp. neužitím) imunosupresivní terapie u tepenných allograftů v jednotlivých centrech cévní chirurgie ať již v rámci ČR, tak v rámci Evropy.**

**Doporučuji doktorandovi po obhájení dizertační práce udělit titul „Ph.D.“ za jménem.**

V Plzni 31.8.2019



Jiří Moláček

Doc. MUDr. Jiří Moláček, Ph.D.

LF v Plzni, UK v Praze

Chirurgická klinika FN v Plzni

[molacek@fnplzen.cz](mailto:molacek@fnplzen.cz)