

Oponentský posudek dizertační práce

Název práce: Histopatologické prediktory závažnosti klinického průběhu a rozvoje chirurgických komplikací u dětí se zánětlivými střevními onemocněními

Autor: MUDr. Ondřej Fabián

Školící pracoviště: Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN Motol.

Školitel: prof. MUDr. Josef Zámečník, Ph.D.

Konzultant: doc. MUDr. Jiří Bronský, Ph.D.

Předložená dizertační práce splňuje všechny formální náležitosti. Vlastní práce čítá 69 stran a je doplněna přílohami, které tvoří originální práce autora vztahující se k tématu dizertační práce a jeho další publikace. Tři původní publikace, jejichž je MUDr. Ondřej Fabián prvním autorem, jsou uvedené v časopisech s IF a jedna přehledová v recenzovaném časopise. Zvláště jsou uvedeny přílohy, které obsahují originální práce autora vztahující se k tématu dizertační práce a jeho další publikace.

Abstrakt obsahuje klíčové informace. V úvodním přehledu jsou podrobně a edukativně popsány histopatologické nálezy Crohnovy choroby (CD) i ulcerózní kolitidy (UC), včetně obrazové dokumentace. Obsah práce je rozčleněn na přehled problematiky, otázky a cíle práce, soubory pacientů, metody, statistickou analýzu, výsledky, diskuzi a závěr. Jasně jsou formulovány čtyři hlavní otázky a cíle dizertační práce. Po formální stránce je text pečlivě zpracován, tabulky a obrázky jsou přehledné.

Cílem práce bylo: 1. zjistit prediktivní hodnotu histopatologického skórovacího systému u dětí s komplikovaným průběhem CD; 2. prediktivní hodnotu imunohistochemického průkazu tkáňového kalprotektinu (T-CPT) u dětí s komplikovaným průběhem UC; 3. zhodnotit T-CPT jako možný prediktor rekurence CD u dětí po ileocekální resekci; a 4. posoudit diagnostický přínos detekce CD30+ lymfocytů ve střevní sliznici u dětí se zánětlivými střevními onemocněními.

Nespecifické střevní záněty (IBD) u dětí jsou relativně heterogenní skupina onemocnění. Vývoj nemoci se u jednotlivých pacientů liší a následně se také odlišuje terapeutický přístup. Někteří vyžadují intenzifikovanou léčbu již od počátku onemocnění, a proto je předmětem dlouhodobého výzkumu hledání prediktivních faktorů poukazujících na agresivnější budoucí průběh onemocnění. Mezi zkoumané prediktivní parametry patří také histopatologické ukazatele.

V první části dizertační práce byla u dětí s komplikovaným průběhem CD hodnocena prediktivní hodnota nejčastěji používaného histopatologického skórovacího systému – Global Histologic Activity Score (GHAS). Šlo o první studii tohoto druhu u dětí. Výsledky neprokázaly korelaci mezi mikroskopickým, endoskopickým a klinickým nálezem v daném souboru pacientů. Práce dále ukázala, že hodnota skóre GHAS nebyla prediktorem následného komplikovaného průběhu CD. V textu jsou diskutovány možné důvody (fokální charakter lézí, odběr bioptického vzorku z okraje léze, apod.). Druhá část dizertační práce zkoumala prediktivní hodnotu imunohistochemického průkazu T-CPT u dětí s komplikovaným průběhem UC. Význam této práce spočívá v tom, že jde opět o první studii hodnotící T-CPT u dětí s IBD. Výsledky ukázaly, že hladina kalprotektinu ve stolici (F-CPT) je lepším prediktorem komplikovaného průběhu UC než T-CPT. Ve třetí části práce bylo zjištěno, že T-CPT v distálním resekčním okraji nelze využít jako prediktor rekurence CD u dětí po ileocekální resekci. Výhodou této práce je relativně velký soubor dětí (48) po ileocekální resekci. Poslední část se zaměřila na diagnostický přínos detekce CD30+ lymfocytů ve střevní sliznici u dětí se zánětlivými střevními onemocněními. I v tomto případě se jednalo o první studii svého druhu v dětské IBD populaci. Zjištěna byla signifikantně vyšší hodnota slizničních CD30+ lymfocytů u dětí s UC oproti CD. Výsledek byl nezávislý na endoskopické a mikroskopické aktivitě zánětu. Práce ukázala, že počty slizničních CD30+ lymfocytů byly rozdílné u pacientů s IBD-U a UC, ale bez rozdílu u IBD-U a CD. Dosud doporučený terapeutický přístup u IBD-U kopíruje terapii UC. Z tohoto pohledu by výše uvedené výsledky mohly v budoucnu přispět k lepší diferenciaci skupiny pacientů s IBD-U, s následnou adekvátní terapií.

Závěrem lze konstatovat, že předložená dizertační práce přinesla velmi zajímavé, nové vědecké poznatky, jde o první práce svého druhu u dětí s IBD. Soubory pacientů ve všech čtyřech částech dizertační práce jsou dostatečně reprezentativní. Diskuze je dostatečně kritická. Je patrný široký přehled autora o studované problematice a schopnost komplexního posouzení výsledků výzkumu.

V rámci diskuze, která je součástí obhajoby dizertační práce, mám na autora následující dotazy:

1. Jak uvádíte v druhé části své práce, je známé, že zvýšená hladina F-CPT není specifická pro konkrétní onemocnění. Chtěla bych se zeptat, zda jsou dostupná data proto, že by hodnota T-CPT mohla být nápomocná v diferenciální diagnostice IBD, mikroskopické kolitidy, střevní manifestace vaskulitid apod.

2. Byly publikovány studie ukazující na vzájemný vztah T-CPT, F-CPT a sérového kalprotektinu?
3. V dizertační práci je dále uvedeno, že u pacientů s histologicky neaktivním zánětem (bez přítomnosti neutrofilů) ve střevní sliznici by mohla detekce T-CPT sloužit ke zpřesnění standardní mikroskopie. Chtěla bych se zeptat, jaký další buněčný zdroj T-CPT ve tkáni předpokládáte, při nepřítomnosti neutrofilních granulocytů?
4. Jak si vysvětlujete, že ve Vaší práci se jako lepší prediktor komplikovaného průběhu UC jevila hladina F-CPT a nikoliv T-CPT?
5. Jsou dostupná data mezi aktivitou IBD a exprese jiných zánětlivých ukazatelů (například CRP mRNA) ve střevní stěně? Dala by se tato data diagnosticky využít?

Závěr

Předložená dizertační práce splnila anotované cíle, je po formální i faktické stránce zpracovaná na vysoké úrovni. Autor jednoznačně prokázal předpoklady k samostatné vědecké práci. Doporučuji přijmout dizertační práci ve stávající formě k obhajobě před komisí, a pokud dojde k úspěšné obhajobě, doporučuji, aby byl MUDr. Ondřeji Fabiánovi udělen dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb. akademický titul doktor, ve zkratce Ph.D.

V Olomouci dne 10.2.2021

MUDr. Eva Karásková, Ph.D.
Dětská klinika FN a LF UP Olomouc
I.P.Pavlova 6
779 00 Olomouc
e-mail: eva.karaskova@fnol.cz