



Oponentský posudek habilitační práce MUDr. Rudolfa Špundy, Ph.D.

Název habilitační práce: Ovlivnění rejekce po transplantaci cévních štěpů v experimentu a klinické praxi

Vypracoval:

prof. MUDr. Jiří Moláček, Ph.D.

Chirurgická klinika LF a FN v Plzni

Univerzita Karlova

Alej Svobody 80, 304 60

Plzeň

molacek@fnplzen.cz

Předkládaná habilitační práce se zabývá problematikou transplantace cévních aloštěpů. Ihned na začátku je třeba zdůraznit, že toto téma je velmi aktuální, nadále i po publikování řady experimentálních i klinických prací trvá nejednotný postup v klinické praxi jednotlivých pracovišť. A to jak v rámci České republiky, tak v rámci Evropy. Klíčovými faktory, které nadále vzbuzují kontroverze, jsou nejen typ alograftu (čerstvý, kryoprezervovaný), styl jeho odběru (v rámci multiorgánového odběru/ později při sekci), ale zejména užití a typ imunosuprese. Osobně se touto problematikou zabývám řadu let, a proto bylo pro mne velmi zajímavé a obohacující číst a oponovat tuto habilitační práci.

Vlastní práce je koncipována jako komentovaný souhrn prací na výše uvedené téma. Autor prezentuje 7 prací, ve kterých je buď hlavní autor nebo spoluautor, pět z nich již bylo publikováno, šestá je v tisku a sedmá v recenzentním řízení. Vlastní komentář k publikacím není sice co do rozsahu příliš obsáhlý, nicméně stručně a velmi jasně zdůrazňuje klíčové závěry těchto jak experimentálních, tak klinických studií.

V úvodu autor vysvětluje současný stav na poli transplantace cévních aloštěpů, prezentuje důvody využití kryoprezervovaných graftů ve specifických klinických situacích.

Poté prezentuje a komentuje jednotlivé práce.

- 1) První práce je experimentální a její podstatou je porovnání různých protokolů imunosuprimovaných zvířat po transplantaci kryoprezervovaných štěpů se štěpy bez imunosuprese. Jedná se o jednu z klíčových publikací autora, v níž jasně definuje jak morfologicko-histologické, tak laboratorní markery kvality štěpů. Výsledkem je fakt, že nízká imunosuprese (jak ihned zahájená, tak odložená) je dostatečná k účinnému potlačení produkce donor specifických protilátek.

- 2) Ve druhé práci autor prezentuje určité review v současnosti používaných imunosupresních protokolů po transplantaci arteriálních alograftů u infekcí cévních protéz.
- 3) Třetí práce se zabývá rejekcí chladem konzervovaných a kryokonzervovaných alograftů se zaměřením na imunogenicitu těchto štěpů. Jedná se opět o zvířecí experimentální studii, jejímž výsledkem bylo zjištění, že chladem konzervované alografty mají významně vyšší imunogenicitu v porovnání s kryokonzervovanými štěpy.
- 4) Čtvrtá práce porovnává různé protokoly rozmrazování kryoprezervovaných štěpů a jejich vliv na strukturální změny endothelu. V zásadě jde o porovnání rychlého a pomalého typu rozmrazení. U žilních štěpů autoři nenalezli signifikantní změny ve smyslu strukturálního poškození povrchu endothelu. To je v kontrastu s obdobnými experimenty s arteriálními štěpy. Autor komentuje možné vysvětlení této diskrepance. Technický detail, u této práce chybí v tomto místě název časopisu, kde byla publikována (Annals of Vascular Surgery).
- 5) Pátá práce hodnotí viabilitu buněk štěpu opět na základě typu rozmrazení, viabilita buněk je hodnocena elektronovou mikroskopií za použití fluorescenčního barviva. Statisticky signifikantní viabilita byla zjištěna až po 48 hodinách kultivace u pomalého rozmrazení, možné vysvětlení je opět autorem diskutováno.
- 6) Šestá práce studuje závislost mezi mechanickými vlastnostmi humánních cévních štěpů na základě procesu kryoprezervace resp. protokolu rozmrazení. Nalézá rozdíl v mechanické odezvě u čerstvých žilních štěpů oproti kryoprezervovaným. Tato práce je v recenzentním řízení – není uvedeno v jakém časopise.
- 7) Poslední práce, která je v tisku, hodnotí viabilitu tepenných štěpů v závislosti na technice jejich získání a zpracování. Viabilita je zde hodnocena na základě míry degradace jaderné DNA. Výsledky nepřekvapivě favorizují štěpy odebrané při multiorgánovém odběru ve srovnání se štěpy odebranými při sekci.

V diskusi autor rozebírá jednotlivé klíčové aspekty užití cévních alloštěpů. Na prvním místě vlastní imunosupresi po transplantaci, předestírá zde určitá doporučení, která vzešla z prezentovaných experimentálních a klinických studií. Autor uvádí, že toto doporučení bylo implementováno do vlastní klinické praxe na jeho pracovišti. Dále hodnotí vliv kryoprezervace a rychlost rozmrazení na imunogenicitu tepenných alograftů, na jejich kvalitu a vitalitu. Rovněž mechanické vlastnosti štěpů a jejich ovlivnění typem rozmrazení jsou diskutovány.

V závěru autor vše shrnuje a prezentuje jasná doporučení jak v rámci logistiky odběru štěpů, tak následně v rámci terapie low-dose protokolu imunosupresní léčby.

Celkově autor pracuje s 80 referencemi, které jsou ve velké většině recentní. Přesto se domnívám, že v některých pasážích by mohl autor využít i aktuálnější literární zdroje.

Po formální stránce nemám k práci žádných připomínek, je psaná kvalitní češtinou, prakticky bez překlepů a chyb. Jen v kapitole 4 u komentování jednotlivých prací chybí uvedení časopisu u reference publikace č.4. (Ann.of Vasc.Surg.)

Stejně tak obsahově je habilitační práce velmi dobře koncipována, naprosto zcela vyčerpávajícím způsobem shrnuje veškerou problematiku transplantace cévních alograftů, kdokoliv po jejím přečtení je velmi dobře orientován na tomto poli. Jako klíčový přínos této práce vidím bezprostřední klinický dopad, tedy fakt, že nejen pracoviště autora, ale i další centra v ČR implementovala získané výsledky do svých perioperačních i postoperačních protokolů. Autor zcela oprávněně profituje ze svého pracoviště, které v dané problematice vykonalo nejvíce práce v rámci České republiky. Celkově autor prokázal velkou



FAKULTNÍ NEMOCNICE PLZEŇ

Edvarda Beneše 1128/13, 301 00 Plzeň - Bory
alej Svobody 923/80, 323 00 Plzeň - Lochotín
IČO 00669806, tel.: 377 401 111, 377 103 111

zkušenost jak v oblasti experimentální vědecké práce, tak v oblasti klinického výzkumu. K jeho habilitační práci nemám prakticky žádných připomínek, pouze bych autorovi položil jednu otázku. Jak si vysvětluje fakt, že nadále v rámci Evropy trvá nesoulad, resp. nejednotný postup na tomto poli, a zdali podle jeho názoru je reálně proveditelná rozsáhlá randomizovaná studie, která by mohla vést k mezinárodním doporučením.

Závěrem si dovoluji shrnout, že předkládaná práce zcela bezpochyby přináší nové vědecké poznatky, obohacuje danou problematiku novými informacemi a předestírá i další otázky, které je nutné zodpovědět. Doporučil bych každému cévnímu chirurgovi, aby si tuto práci přečetl.

Doporučuji habilitační práci bez výhrad přijmout v předložené formě a na jejím základě doporučuji MUDr. Špundovi, Ph.D. podle § 72 odstavce 3 Zákona o vysokých školách a podle vnitřních předpisů a dokumentů Univerzity Karlovy udělit titul docent pro obor chirurgie.

14.6.2023

Jiří Moláček

prof. MUDr. J. Moláček, Ph.D.
přednost
Chirurgické kliniky FN Plzeň