

Oponentský posudek na diplomovou práci

Jméno posuzovatele: RNDr. Michaela Hájková, Ph.D.

Autor: Bc. Adrián Šutta

Název práce: Epitopes of HLA antigens and their relevance for organ transplantation program

Cíle práce: Cílem diplomové práce bylo zhodnotit potenciální přínos detekce neshod HLA epitopů v predikci de novo protilátkové odpovědi u pacientů po transplantaci ledviny. Dále pak určit teoretickou imunogenicitu jednotlivých detekovaných epitopů.

Struktura (členění práce): Práce je napsána kvalitní angličtinou, je klasicky členěna a obsahuje všechny náležité části odborného textu.

Literární přehled: Literární přehled odpovídá tématu, je napsán srozumitelně a přehledně. Úvodní kapitoly jsou možná až moc podrobné a obsahují velké množství učebnicových znalostí (struktura a organizace genomu, haplotypy a dědičnost, prezentace antigenu a ko-stimulace, mechanismy rejekce, ...). Seznam literatury tvoří 110 článků (z toho je ale téměř polovina review - ty navíc nejsou označené) a 9 odkazů na internetové zdroje. Pro příští práce doporučuji vynechat úplně učebnicové znalosti a společně s tím se vyhnout citacím takového množství review.

Materiál a metody: Použité metody odpovídají experimentální kapitole. Drobnou připomínku mám k tomu, že bývá zvykem (stejně jako v odborných publikacích) uvádět u každé chemikálie, použitého přístroje, plastů, kitu nebo programu nejen firmu, ale při prvním výskytu také město a stát sídla.

Experimentální část: Experimentální část obsahuje soubor výsledků z analýzy porovnání neshod mezi pozitivní a negativní skupinou pacientů. Pro větší přehlednost by bylo přínosné doplnit výsledky (případně také schéma) o první části laboratorní práce (detekce aloprotilátek a NGS sekvenování, které byly použity pro selekci pacientů) - tato data jsou ve velmi zahuštěné a pro laika obtížně čitelné podobě zařazena jako příloha práce. Získané výsledky analýzy porovnání neshod mezi pozitivní a negativní skupinou pacientů jsou dokumentovány přehledně. Výsledky, které autor vložil do diskuse (vizualizace epletů na 3D strukturách HLA molekul), mohly být zařazené spíše v experimentální části.

Diskuse a závěry: Je patrné, že autor přečetl množství studií, které souvisí s tématem jeho práce. Výsledky jsou podrobně diskutovány včetně zdůvodnění toho, proč porovnání jednotlivých přístupů pro určení kompatibility dárce/příjemce nepřinesly jasný očekávaný výsledek. Zmíněny jsou také limity celé studie (malá skupina pacientů, některá omezení použitých programů). Závěry jsou přehledné a korespondují se zadanými cíli.

Formální úroveň práce: Text má dobrou formální úroveň, obsahuje minimum překlepů a chyb, je vhodně doplněn několika obrázky a grafy. Oceňuji, že se autor rozhodl napsat abstrakt v češtině, ale je velká škoda, že obsahuje několik hrubek a slovosledem připomíná spíše angličtinu.

Připomínky: Z popisu obrázku 11 ani z textu není příliš jasné, co znázorňuje - co představují sloupce 1 a 2 ? Jak obrázek porovnává konvenční a epitopové neshody ?

Otázky:

1. Uvádíte, že index kompatibility se určuje podle HLA A, B a DR; proč jen u těchto tří molekul (obzvláště, pokud podle mnoha studií, včetně té vaší, je velmi důležité také HLA-DQ)? Je tento postup určování kompatibility unikátní pro ČR nebo se používá celosvětově?
2. V práci několikrát zmiňujete, že preformované protilátky se vyskytují i u žen, které byly těhotné. Mají je všechny, případně jak velké množství (jak výrazně absolvované těhotenství ovlivňuje šanci na nalezení vhodného dárce)?
3. Z 894 pacientů jste pro svou analýzu vybral 47 (28, u kterých se vytvořily protilátky a 19, u kterých ne). Je toto množství dostatečné pro statistické a korelační studie? Budete kohortu dále rozšiřovat? Kolik bylo mužů a žen (obzvláště pokud selekčními kritérii vyřadíte ty, které byly těhotné)?
4. Uvádíte, že pacienty, kteří vytvořili protilátky zároveň proti HLA I i II třídy jste analyzovali zvláště pro každou třídu. Byli v něčem unikátní? Co by se stalo, pokud byste je zvažili jako samostatnou - třetí skupinu?
5. Ve všech výsledcích uvádíte čísla HLA neshod pro HLA I (A, B, C) a II třídy (DR, DQ, DP) dohromady pro HLA DR, DQ a DP pak i zvláště. Je nějaký důvod pro to neanalyzovat zvláště také HLA A, B a C?
6. Na straně 46 prezentujete korelační analýzu jednotlivých metod ve vztahu k počtu pacientů u kterých se vytvořily de novo protilátky. Hodnoty AUC jsou ale vlastně docela nízké i pro analýzu epitopů i pro konvenční typizaci HLA (všechny testy mají AUC pod 0,75). Existují ještě další přístupy pro určení kompatibility? V práci několikrát zmiňujete, že vaše práce je součástí mezinárodních studií, už jsou nějaké další předběžné výsledky?

Splnění cílů a celkové hodnocení:

Adrián Šutta předložil k obhajobě celkově kvalitní diplomovou práci s aktuálním a zajímavým tématem. Práci doporučuji k obhajobě s kladným ohodnocením.

V Praze dne 3. 9. 2021

RNDr. Michaela Hájková, Ph.D.