

## OPONENTSKÝ POSUDOK HABILITAČNEJ PRÁCE

Názov práce: **Využití transkriptomiky v molekulární patologii ledvinných štěpů**  
Autor: **Mgr. Petra Hrubá, PhD.**  
Pracovisko: **Transplantační laboratoř IKEM, Ústav lékařské biochemie  
a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN v Prahe**  
Študijný odbor: **Lékařská chemie a biochemie**

Predkladaná habilitačná práca poukazuje na dlhoročnú a systematickú prácu Mgr. Petry Hrubej, PhD. v danej problematike. Lepšie pochopenie patofyziologických procesov v obličkových štepoch v rámci rejekčných aj nerejekčných zmien je kľúčové pre dlhodobé prežívanie štepov. Začlenenie molekulárnej analýzy do diagnostiky patológií štepov zlepšuje predovšetkým diagnostiku nejasných a heterogénnych procesov. Zvolenú tému preto hodnotím ako vysoko aktuálnu s veľkým medicínskym významom.

### Formálna stránka práce:

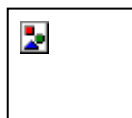
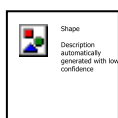
Celkovo je práca napísaná na 49 stranách, pozostáva z 8 kapitol a po formálnej stránke ide o súhrn publikovaných prác autorky v rokoch 2015-2021 s teoretickým úvodom. Prvé 4 kapitoly predstavujú teda teoretický základ práce, nasleduje komentár k vybraným prácam autorky, súhrn, zoznam použitej literatúry a nakoniec samotné publikované práce.

Autorka celkovo citovala 108 prác, ktoré sú zoradené podľa umiestnenia v texte, úprava je zachovaná podľa jednej citačnej normy. Citované práce sú vhodne zvolené, takmer polovica citovaných prác je z obdobia posledných 5 rokov.

V práci je použitých 11 obrázkov a 6 tabuliek.

Celkovo je text práce prehľadne a logicky usporiadaný, po štylistickej stránke je práca na vysokej úrovni.

Na základe stanoviska predsedu habilitačnej komisie ide o originálnu prácu bez známok plagiátorstva.





### Obsahová stránka práce:

V prvej kapitole autorka stručne opisuje problematiku transplantácie obličky. Následne sa v druhej kapitole venuje patofyziologickej a histologickej klasifikácii rejekcií. Tretia kapitola je kľúčovou kapitolou teoretickej časti. Autorka podrobne vysvetľuje úlohu transkriptomiky v rámci diagnostiky patológií v obličkových štepoch. Popisuje najpoužívanejšie metódy analýzy transkriptómu, ich dostupnosť, výhody aj limitácie. Napriek komplexnosti a vo svojej podstate aj zložitosti samotnej problematiky je text zrozumiteľný, ľahko čitateľný a prepojený na klinickú prax. Taktiež veľmi kladne hodnotím prehľadne spracované výsledky doteraz prebehnutých štúdií v danej téme. Štvrtá kapitola je venovaná nálezom hraničných zmien v obličkových štepoch. Ide o heterogénnu skupinu nálezov (tak z indikačných, ako aj protokolárnych biopsií), ktorá je na väčšine pracovísk indikovaná k liečbe. Je však známe, že liečba izolovanej tubulitídy (pomocou steroidov) významne neovplyvňuje ani prežívanie štepu, ani incidenciu následnej rejekcie štepu. Naopak, pacienti s rejekčným fenotypom hraničných zmien majú horšiu prognózu a práve transkriptomika je nástroj, ktorý pomáha identifikovať týchto rizikových pacientov.

Ťažiskom predkladanej práce sú vlastné výsledky. Autorka prezentuje 6 odpublikovaných prác v renomovaných mienkotvorných časopisoch. V rámci problematiky nálezov hraničných zmien autorka prezentuje 4 práce. Prvá sa venuje biomarkerom zhoršenia funkcie štepu po diagnóze borderline zmien (*in Kidney International, 2015*), ďalšia práca popisuje vplyv typu a veku darcu na profil biopsií s nálezom hraničných zmien (*in Frontier in Immunology, 2020*). Publikácia uverejnená v *Scientific reports, 2020* skúmala, či je expresný profil izolovanej tubulitídy naozaj menej rizikový. Posledná práca v rámci hraničných zmien mala za cieľ identifikovať progresívny fenotyp včasných borderline zmien (*in Transplant International, 2021*). Autorka ďalej komentuje prácu, ktorá popisuje patofyziológiu akomodácie u ABO inkompatibilných transplantácií (*in Transplantation, 2019*). Cieľom poslednej komentovanej práce bolo určiť fenotyp akútnej rejekcie s vaskulárnym postihnutím (*in Clinical Science, 2018*). Ako uvádzam vyššie, práce autorky boli publikované v kvalitných časopisoch a prešli riadnym recenzným konaním. Z tohto dôvodu už nebudem komentovať štatistické spracovanie a prezentáciu publikovaných prác.

Na záver autorka jasne popísala závery, ku ktorým sa svojim výskumom dopracovala. Ide o nové poznatky, ktoré majú priamy dopad na manažment pacientov v klinickej praxi. Autorka so svojimi spolupracovníkmi identifikovala rizikové faktory pre zlyhanie štepu u pacientov s nálezom hraničných zmien v indikačných biopsiách, dokázali, že izolovaná tubulitída má nižšiu expresiu transkriptov asociovaných so zápalom, avšak aj v tejto skupine boli pomocou molekulárneho





mikroskopu identifikované rejekčné fenotypy. Autorka ďalej dokázala vyššiu expresiu CD59 u pacientov po AB0 inkompatibilnej transplantácii obličky s akomodáciou. A nakoniec analýza transkriptómu potvrdila benígny molekulárny profil izolovanej v-lézie.

### Na autorku mám nasledujúce otázky:

Kde vidíte smerovanie a budúcnosť týchto metód? Je budúcnosťou práve neinvazívna diagnostika patologických nálezov v obličkových štepoch? Má podľa autorky transkriptomika využitie aj v rámci nultých biopsií?

### Záver

Ide o vynikajúco napísanú prácu, ktorá je podložená publikáciami autorky a jednoznačne spĺňa kritériá pre habilitačnú prácu. Práca prináša nové dôležité poznatky s priamym dopadom na manažment pacientov v klinickej praxi.

Prácu odporúčam prijať v predloženej forme k obhajobe pred Vedeckou radou 1. Lekárskej fakulty Univerzity Karlovej a na jej základe **odporúčam** udeliť Mgr. Petre Hrubej, PhD. titul docent v odbore Lekárska chémia a biochémia.

V Martine 22.02.2022

prof. MUDr. Ivana Dedinská, PhD  
Transplantačné centrum UNM a I.  
Jesseniova lekárska fakulta UK a Univerzitná nemocnica Martin  
Kollárova 2  
036 59 Martin

