

Vývoj šetrnějších postupů při transplantaci inzulín-produkující tkáně

Development of effective procedures for transplantation of insulin-producing tissue

MUDr. Zuzana Hladíková předkládá doktorskou disertační práci, která je výsledkem její aktivní participaci na komplexním výzkumu v oblasti realizace náhrady sekreci inzulínu u pacientů s diabetes mellitus 1. typu prostřednictvím transplantace inzulín-produkujících tkání, a to specificky se zaměřením na novou metodu transplantace Langerhansových ostrůvků do velkého omenta.

Vlastní práce je přehledně členěna do 9 základních kapitol (Úvod, Hypotézy a cíle práce, Metody, Výsledky, Diskuze, Závěr, Reference /jedná se o 79 citací/, Přehled publikací).

Hlavním, jednotlivé celky propojujícím tématem, je realizace experimentálního a následně klinického výzkumu nové metody přípravy a implantace Langerhansových ostrůvků od dárce. Práce má charakter experimentální s přesahem do klinického výzkumu.

V úvodu své práce MUDr. Hladíková jasně, stručně, přehledně a fundovaně podává přehled současného stavu poznání v oblasti transplantace inzulín produkujících buněk. Úvod vyniká svou didaktičností. Práce svým obsahem odpovídá postavené hypotéze: „Velké omentum může sloužit jako alternativní místo transplantace Langerhansových ostrůvků ke stávající metodě transplantace ostrůvků do portálního řečiště jater a je vhodným místem pro transplantaci štěpů v biomatricích v experimentu i v klinice.“

Hlavní cíl předkládané práce je jednoznačně definovaný, v konkordanci s hypotézou: „Hlavním cílem práce je testovat novou metodu transplantace Langerhansových ostrůvků do velkého omenta v experimentu a připravit protokol ke klinické transplantaci.“ Dále si autorka stanovila dílčí cíle: 1. Porovnat výsledky transplantace ostrůvků v biodegradabilní plazma-thrombinové matrix se standardní metodou transplantace do jater u potkanů, a to jak standardní, tak marginální velikosti štěpu. 2. Připravit vhodný decelularizovaný skelet k implantaci do velkého omenta u potkanů. 3. Provést klinickou transplantaci Langerhansových ostrůvků do velkého omenta u lidských příjemců.

Z hlediska metodického je zřejmé, že autorka využila komplexně potenciálu výzkumného pracoviště, na kterém byl projekt realizován, a to včetně personálního zázemí a mezinárodní spolupráce.

Nejdůležitější výsledky a závěry, vyplývající z práce, lze shrnout takto:

- Ve spolupráci s pracovištěm DRI v Miami se podařilo vyvinout reprodučibilní nový způsob podání ostrůvků v biodegradabilním gelu do velkého omenta u potkanů.
- Kvantifikace funkce prostřednictvím parametrizace sekrece inzulínu potvrdilo, že metoda přinesla stejný efekt jako aplikace inzulín secernující tkáně do řečiště vrátnicové žily
- do praxe byla implementována nová metoda, která neinvazivně ověřuje vitalitu transplantovaných ostrůvků, která je založená na bioluminiscenci
- Byla připravena metoda nového způsobu decelularizace segmentu pankreatu, který svou velikostí a kvalitou může sloužit jako matrix pro repopulaci izolovaných LO a následnou implantaci do omenta.
- Výsledkem experimentální práce bylo klinické ověření implantace u třech pacientů splňujících kritéria pro transplantaci. Byla prokázána proveditelnost a bezpečnost transplantace a schopnost štěpu v omentu obnovit produkci inzulínu.

Celá práce je zpracována přehledně, s respektováním logických návazností jednotlivých studovaných problémů, velice dobře dokumentována stran metodiky, získaných výsledků a kvalitní diskuze. Statistické metody použité pro zpracování výsledků jsou přiměřené a adekvátní. Co se týče vlastní diskuze, vždy ukazuje velice široké teoretické znalosti autorky a velmi dobrou fundovanost v dané problematice. Rozsah citované literatury je, dle mého soudu, naprosto dostatečný, opírá se o stěžejní díla týkající se dané problematiky.

Závěr je jasně formulovaný, střídavý, nepřekračují nikde pole vymezené získanými výsledky. Seriozně předkládá klinické výsledky jako pouze první krok pro další výzkum a ověření klinických výsledků, které může metoda přinést. Soudím, že uvedené závěry jsou plně v kontextu současného poznání této problematiky, jsou srovnatelné s aktuálními výsledky výzkumu v této oblasti, která dosahují nejlepších světových pracovišť.

K celé práci nemám zásadní připomínky, pouze bych položil několik doplňujících otázek:

1. I když nelze hodnotit statisticky, přece jenom odlišnosti v sekreci C peptidu, glykohemoglobinu a dávce inzulínu implikují dotaz, zdali se může na výsledku jednoho ze základních parametrů pro hodnocení úspěšnosti transplantace podílet ne/přítomnost klinicky významnější inzulínové rezistence, a s tím související otázka, zdali byla u tří předkládaných pacientů kvantifikována inzulínová senzitivita/rezistence?
2. V konkrétním popisu výsledku resp. klinického vývoje pacientů autorka uvádí, že „došlo ke zlepšení kvality života“ (str. 30). Jaký byl ke zhodnocení kvality života použit dotazník?

Závěr

Předkládaná práce je náročná z hlediska komplexity projektu, na kterém se autorka podílí. Současně zahrnuje vývoj experimentálních metod, vlastní experiment a klinickou aplikaci, což považuji za jedinečné. Aktivní participaci autorky na výsledcích celého projektu dokládají publikace přijaté v časopisech s IF. Práce, resp. její výsledky prokazují kromobyčejnou píli a hluboké znalosti autorky, její vhléd do dané problematiky a schopnost převést informace do logického a srozumitelného textu bez snížení jeho vědecké úrovně. Potvrzuje její schopnost zapojit se aktivně do vědecké práce kolektivu, a participovat na jednotlivých úrovních výzkumu. Textové, grafické i statistické zpracování je velmi kvalitní.

Předkládaná doktorská disertační práce MUDr. Zuzany Hladíkové „*Vývoj šetrnějších postupů při transplantaci inzulín-produkující tkáně*“ splňuje veškeré náležitosti vysoce kvalitní, široce pojaté a velmi dobře zpracované a dokumentované doktorské disertační práce.



Praha, 24. 4. 2024

Zpracoval: doc. MUDr. Milan Kvapil, CSc.,
přednosta Geriatrické interní kliniky UK 2. LF a FNM