



INTERNÍ KLINIKA

2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole

Přednosta: prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

Oponentský posudek k habilitační práci

Identifikační údaje a rozbor práce:

Autor práce: MUDr. Jan Kříž, Ph.D.; Klinika diabetologie, CD IKEM v Praze a III. interní klinika 1.LF UK a VFN v Praze

Práce: Nové postupy při transplantaci a zobrazení Langerhansových ostrůvků

Habilitační práce včetně 99 citací a seznamu příloh je napsána na 64 stranách a zahrnuje tyto věcné oddíly: Úvod; Aktuálně řešené problémy provázející izolaci a transplantaci Langerhansových ostrůvků; Vlastní výsledky a Závěr.

Dále autor dokládá formou příloh 20 publikací v časopisech majících IF, na kterých se různou měrou podílel a které se přímo vztahují k tématu habilitační práce.

V 6 případech se jedná o práce, kde je MUDr. Kříž prvním autorem (tyto práce mají IF v rozsahu 0,993-3,879). V případě jedné práce s IF 0,984 je MUDr. Kříž tzv. senior autorem a u ostatních 13 prací, které mají IF v rozsahu 0,511-4,122, se jedná o roli spoluautorskou. Včetně příloh má práce 234 stran.

Z hlediska obsahového autor ve své habilitační práci prokazuje excelentní orientaci v dané problematice, podpořenou letitými vlastními praktickými zkušenostmi. MUDr. Kříž se na transplantacích (Tx) Langerhansových ostrůvků (LO) a vylepšování techniky jejich izolace a transplantace osobně podílel od jejich počátku v České republice v roce 2005.

V Úvodu se autor věnuje shrnutí transplantační léčby diabetu mellitu a srovnává Tx celého pankreatu (transplantovaného převážně v kombinaci s ledvinou) vs Tx izolovaných LO. Třetí část Úvodu je věnována popisu experimentálního modelu a Tx LO u potkana. Zdůrazněna jsou data z autorova pracoviště, která jsou srovnána se situací v zahraničí. Nejen v Úvodu, ale i v dalších oddílech práce nalezneme množství vlastních kvalitních a edukativních fotografií, které názorně ilustrují dokumentovanou problematiku.

V samém začátku Úvodu je vysvětlen význam transplantační léčby u DM a je krátce zmíněn současný stav technického řešení inzulinopenie (tj. léčba inzulinovou pumpou, dávkování inzulinu dle kontinuální monitorace koncentrace glukózy v intersticiu). Domnívám se, že by si srovnání technického a biologického přístupu (včetně využití kmenových buněk), tj. srovnání jejich současného stavu, limitů a perspektiv, zasloužilo podrobnější rozbor. I vzhledem k tomu, že autor práce má prokázat svoje pedagogické schopnosti a dokumentovat, že je schopen čtenáře (posluchače) seznámit s problematikou od základů po celou šíři problému. Na druhou

stranu ovšem chápu, že se MUDr. Kříž soustředil explicitně na to, co je vlastním tématem práce. Proto nevidím tento nedostatek jako zásadní.

Z povahy experimentální činnosti MUDr. Kříže je také logické, že dochází de facto k prolínání jednotlivých oddílů práce. To je zřejmé zejména v kapitole Aktuálně řešené problémy provázející izolaci a Tx LO, kde je v Tabulce na straně 37 jasně uvedeno, že t.č. je celosvětově řešeno 8 těchto hlavních problémů a MUDr. Kříž dokládá svůj jasně zdokumentovaný podíl na řešení 7 z nich.

V kapitole Vlastní výsledky se autor zaměřuje jednak na problematiku zobrazení transplantovaných ostrůvků pomocí MRI včetně přenosu získaných poznatků do klinické praxe, kdy pilotní studie na 8 pacientech poskytla velmi nadějná data stran predikce rozvoje rejekce štěpu s možností zahájení včasné antirejekční terapie. Bohužel ale ukončení výroby kontrastních látek s obsahem nanočástic oxidů železa zabránilo dalšímu slibnému rozšíření tohoto diagnostického přístupu. To ale samozřejmě autor nemohl ovlivnit.

Druhá část kapitoly Vlastní výsledky pak popisuje výsledky dosažené při vývoji alternativního místa pro Tx LO. V současné době jsou LO v klinické praxi transplantovány do jater, přičemž se ukázalo, že se nejedná z hlediska přežití a funkce LO o zcela ideální místo, a to hned z několika různých důvodů. Alternativním místem by mohlo být podkoží nebo velké omentum, ale až po určité úpravě, která spočívá v implantaci nosiče, který umožní vytvoření dutiny pro LO, jejíž stěny jsou bohatě vaskularizovány. Takto je možné dosáhnout srovnatelných výsledků s použitím méně než poloviny objemu štěpu. To je nesmírně důležité s ohledem na fakt, že i když hlavním cílem Tx LO u člověka není dosažení nezávislosti na aplikaci inzulínu, ale řešení problému syndromu nerozpoznávaných hypoglykemií, obvykle je nutné podat k dosažení tohoto cíle štěp opakovaně a je tedy potřeba více dárců.

Zkoušeny byly různé materiály skeletu takové kapsle i způsoby podpory její vaskularizace. **Velmi pokročilý a slibný způsob řešení, na jehož vývoji se MUDr. Kříž podílí, je vytvoření nosné mikroporézní kapsle s centripetálně orientovanými a paralelně uspořádanými kanálky vznikajícími díky řízené krystalizaci tekutého polymeru na teplotním rozhraním.**

Práce je ukončena krátkým shrnujícím závěrem.

Z formálního hlediska bych ale práci ještě vytkla určité věci: domnívám se, že by práce měla obsahovat abstrakt (česky a anglicky) a rozhodně seznam zkratk. Navíc by bylo vhodné zkratky vysvětlit i v legendě obrázků (tabulek). Ilustrační obrázky by měly mít popisky v češtině (například Obrázek 22 na str.30). Jinak konstatuji, že je práce psána čtivým způsobem a formální úpravu hodnotím jako vyhovující.

Mám-li se souhrnně vyjádřit k jednotlivým aspektům této rozsáhlé práce, shrnula bych své názory takto: byla použita velká šíře zcela adekvátních laboratorních i klinických metod. Bylo docíleno velmi kvalitních výsledků dokládajících autorův přínos k problematice Tx (zejména Tx LO) u DM na celosvětové úrovni. Statistické zpracování je obsahem přiložených článků a je zcela vyhovující. Diskuse a závěr mohly být podrobnější, ale jistě jsou dostačující.

Stanovisko vycházející z předchozího rozboru a celkové hodnocení práce:


Práce jasně dokumentuje autorův podíl na významných vědeckých poznatcích s přesahem do klinické praxe.

Práci doporučuji přijmout v předložené formě a na jejím základě doporučuji udělit titul docent pro obor vnitřní nemoci.

Otázky k obhajobě:

- 1) Od odevzdání práce uplynul již téměř rok. Jak se vyvíjí situace stran popisovaného mikroporézního nosiče a v práci zmiňované úvahy o klinické studii?
- 2) Je při hodnocení úspěšnosti Tx LO zohledňován čas strávený v normoglykémii a glykemická variabilita? Provedl někdo porovnání těchto parametrů z CGM (kontinuální monitorace koncentrace glukózy) po Tx LO ve srovnání s použitím systému tzv. uzavřené smyčky, a to schváleného a klinicky dostupného (v rámci inzulinové pumpy Medtronic G640 či G670) či systému používaného pacienty tzv. off-label (OpenAPS) či systémů vyvíjených, a již klinicky zkoušených (včetně např. bihormonálního řešení)?
- 3) Jak jsou vyvíjené kapsle (tj. nosiče) imunogenní a jaká je strategie ochrany štěpu proti lokálnímu pronikání a působení buněk imunitního systému?

V Praze dne 4.9.2019


Prof.MUDr.Kateřina Štechová, Ph.D.

Univerzita Karlova
2. lékařská fakulta
Interní klinika
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
IČO: 00216208 DIČ: CZ00216208