

Oponentský posudek doktorské disertační práce.

Doktorský studijní program v biomedicině

Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České Republiky

Obor: neurovědy

Školitel: prof. MUDr. Eva Syková, DrSc., Ústav experimentální medicíny AVČR

Předložená disertační práce autora MUDr. Aleše Hejčla pod názvem „Experimentální přemostění míšního poranění pomocí hydrogelů“ obsahuje 110 stran a celkem 9 příloh v podobě článků v recenzovaných časopisech s impakt faktorem (IF), z toho ve třech člancích je prvním autorem. Dosažený IF prací, které jsou podkladem či související s disertační prací je 18,927. Předložená disertační práce je v českém jazyce a její struktura a obsah splňuje požadavky kladené na disertační doktorské práce.

Předložená doktorská disertační práce je rozdělená do deseti kapitol. První kapitola je věnována teoretickému úvodu, kde autor se snaží jednoduchým ale srozumitelným způsobem popsat důležité patofyziologické vztahy poranění míchy. Vzhledem k tomu, že se jedná o velice obsáhlou problematiku a podle mého názoru ne vždycky názorově ujednocenou, podařilo se autorovi na tomto relativně malém prostoru vytvořit srozumitelný teoretický pohled k dané problematice. K této části mám několik formálních připomínek: na stránce 1, 4, 5, 7, 15, 16 jsou překlepy, na straně 22 chybí rozměr pórů. Dále hned v úvodu autor cituje velice zajímavý údaj „...v USA roční výdaje spojené s léčbou míšního poranění dosahují 10 mld USD...“ a citace je z období 1991 a 1997 - ...tedy ke kterému datu se tento údaj vztahuje a zároveň existuje novější údaj? Zde by bylo na místě také prezentovat, jak to je s výdaji spojenými s léčbou v naší republice. V dalším mne zaujalo tvrzení autora „... buněčná smrt neuronů u SCI může probíhat buď procesem apoptózy či procesem nekrózy.“ Zde prosím o bližší vysvětlení a dle mého názoru je takto předložená formulace bez bližšího vysvětlení zavádějící. V dalším textu mne zaujala otázka kolaterálního sproutingu ve vztahu k aplikaci kmenových buněk. Zde si myslím, že by autor měl zaujmout jasnější stanovisko a více se zaměřit na vztah mikroprostředí „niché“ ve svém důsledku modifikovaného „niché“ např. aplikaci hydrogelů. Na straně 23 bod. 5 mne zaujal pojem „signální sekvence“. Může autor upřesnit, jak je to myšleno? V této části vyzvednu především grafickou úpravu a názornost, která dokladuje autorovu velice dobrou znalost problematiky. Popis obrázků, grafů a tabulek je proveden dobře a přehledně. Citace odpovídají textu, někdy rušivě působí jejich zařazení např. str. 38(Green at al. 1980; Vaquero et al. 2006a; Oudega et al. 1999, Bartholdi a Schwab 1995) – doporučoval bych seřadit – 1980, 1995, 1999, 2006a).

Druhá kapitola je věnována cílům práce, které jsou formulovány jasně a správně navazují na teoretický úvod. Zde jenom připomínka, zda může autor upřesnit, který z cílů vychází z jeho původní myšlenky.

Třetí kapitola je věnována metodice. Vzhledem k charakteru a rozsahu práce je metodika popsána velice dobře, je přehledná, i když v některých detailech by bylo lepší popsat např. skutečně podanou dávku antibiotika (str. 40) – ampicilin mg/kg atd. Zde snad otázku týkající se také aplikací antibiotik, kde autor udává, že před operací „... byl aplikován ampicilin nebo gentamicin – proč? Tato připomínka se týká dalších látek jako atropin, mesocain atd. Může mi autor upřesnit, pro která statistická hodnocení byly použity neparametrický Kruskal-Wallisův test a Mann-Whitney test, a proč?

Čtvrtá kapitola věnována výsledkům disertační práce je napsána velice dobře a přehledně. Na vysoké úrovni je zde obrazová dokumentace, která svědčí o velice dobrém technickém zázemí pracoviště, ve kterém autor pracuje. Výsledky jsou popsány jasně, stručně

a tím vzhledem k velkému počtu výsledků je zachována přehlednost v textu. Popsané výsledky navazují na stanovené cíle a objektivně popisují situace, které byly zjištěny při jednotlivých experimentech.

Pátá kapitola je diskuse k jednotlivým oblastem, které byly prezentovány v disertační práci. Diskuse je vedená dobře a dotýká se jednotlivých problémů. Zde mám snad větší připomínku, a to k zařazení kapitoly v rámci diskuse viz. str. 69 (...5.1. Experimentální modely versus míšní poranění v klinické praxi...) v úvodu. Podle mého názoru by bylo vhodnější tuto část zařadit na konec diskuse. Zde navrhuji doplnění klinického pojmu „nechirurgická léčba míšního poranění...“ Myslím si, a také autor naznačuje důležitý fakt, že „nechirurgické“ metody léčby je třeba vhodně kombinovat a implantace hydrogelů je jednou z možností. V této kapitole je důležité, že autor velmi dobře hodnotí skutečný stav věci, a to jak experimentálních možnosti léčby míšního poškození, objektivně hodnotí úskalí spojené s použitím uvedených postupů léčby, správně analyzuje důležitost časového faktoru (akutní, odložená léčba atd.). Snad více bych věnoval pozornost v otázce použití MSCs. Je to velice diskutovaný problém a má mnoho oponentů. Proto si myslím, že na tomto místě je vhodná otázka „co si autor myslí o možnosti využití iPS buněk v kombinaci např. s implantací takto obohacených hydrogelů?“

Šestá kapitola je věnována závěrům disertační práce. Tato kapitola je napsána jasně a stručně. Zde jenom připomínám, že by bylo vhodné více zdůraznit některé významné výsledky jako např. zjištění, že „...hydrogely s pozitivním povrchovým nábojem podpořily vrůstání axonů i do centrálních částí implantátů...“ Myslím si také, že autor by měl více zdůraznit svůj podíl a jeho práce v časopise J Mater Sci 2009 to jenom potvrzuje.

Sedmá a osmá (anglicky) kapitola je souhrnem disertační práce. Tuto kapitolu bych více doplnil a to hlavně o další plán práce autora atd. Otázka „Jakým směrem plánujete pokračovat ve své experimentální práci a jak vidíte spolupráci s klinickými pracovišti na uvedené problematice?“

Devátá kapitola – literatura, zde jenom upozorňuji, že je vhodné u stejného autora řadit jeho práce podle let např. str. 88 „Hagell, P et al. 1999a, 1999b, 2001“, podobně str. 89 atd. Literatura uvedená v disertační práci je obsáhlá, plně odpovídá textu a vystihuje citované práce.

V poslední kapitole autor předkládá přehled svých publikací. Zde je jasně dokladováno, že autor je zkušeným vědeckým pracovníkem, což také dokládá dosažený IF. Vzhledem k tomu, že se jedná o disertační doktorskou práci, je dosažený IF jasným ukazatelem kvality práce a je vysoce nad rámec požadavků pro práce tohoto charakteru.

Závěrem můžu sdělit, že předložená doktorská disertační práce MUDr. Aleše Hejčla je na výborné úrovni. Cíle práce jsou jasné a velmi dobře koncipovány. Velice si cením metodickou část disertační práce, která dokladuje výborné zázemí pro experimentální práci a vyvážený tým spolupracovníků. Získané výsledky prezentované v disertační práci jsou výborné, což dokladuje také dosažený IF autora. Předložená doktorská disertační práce je na výborné úrovni a moje formální připomínky nesnižují její odbornou kvalitu. Podle mého názoru prezentované výsledky mohou být důležitou součástí zahájení vytvoření metodických postupů pro preklinickou fázi nechirurgické léčby poškození míchy. Myslím si, že tato práce by byla po dopracování vhodná ke knižní publikaci na toto velice aktuální téma.

Doporučuji tuto doktorskou disertační práci přijmout a MUDr. Aleši Hejčlovi udělit titul Ph.D. za jménem.

Dotazy k předložené doktorské disertační práci viz výše v textu.

V Hradci Králové, 8. února 2010

prof. MUDr. Stanislav Filip, Ph.D., DSc.

