Posudek

na doktorskou dizertační práci, kterou předložil

MUDr. Serhiy Forostyak

Neuroregeration after spinal cord injury and in amyotrophic lateral sclerosis – possibilities for stem cells therapy

Práce byla provedena na Ústavu experimentální medicíny AV ČR pod vedením prof. MUDr. Evy Sykové DrSc. Autor předložil svoji dizertační práci na 126 stranách a doplnil ji literaturou na 36 stranách. Přílohou práce jsou 3 publikace ve vysoce imputovaných časopisech. Jednou je předkladatel práce prvním autorem, další práce jsou spoluautorské. Tím splňuje všechny podmínky Oborové rady neurověd pro předložení a obhájení dizertační práce tzn. 3 impaktované publikace in extenso s impaktem větším než 1,5.

Měl jsem to štěstí, že jsem mohl oponovat práci dr. Forostyak a při vnitřní oponentuře na Ústavu experimentální medicíny AV ČR a tím jsem některé svoje původní připomínky k této práci mohl s autorem prodiskutovat. Musím prohlásit, že všechny moje připomínky autor vzal v úvahu a v definitivní práci je opravil.

Považuji tyto vnitřní oponentury za velice důležitou součást obhajob a všichni, kteří práce předkládají a zejména jejich školitelé, by měli tímto způsobem postupovat. Ušetřilo by to mnohá nedorozumění, která mohou při obhajobě vzniknout.

Autor na začátku práce velice vhodně uvádí seznam zkratek, což je dnes velmi důležité, protože se ukazuje, že každý obor má svoje zkratky, které se mnohdy překrývají. Proto je třeba je vždy i oborově vysvětlit.

Zásluhou autora je, že se začal zabývat dvěma patologickými poškozeními, která nejsou v současné době úspěšně vyléčitelná: transversálním přerušením míchy a degenerativní chorobou amyotrofickou laterální sklerózou (ALS).

Autor přehledně a velmi dobře předkládá na začátku své práce přehled dosavadních poznatků jednak o spinal cord injury a jednak u ALS. Oceňuji, že u obou těchto nemocí se kromě epidemiologie zabývá také patofyziologií a klinickými symptomy. Velice si cením, že vypracoval v rámci svého pracoviště u prof. Sykové experimentální modely pro spinal cord injury a pro amyotrofickou laterální sklerózu. To velice dobře popisuje ve svém úvodu, který je kdekoliv publikovatelný jako přehledná práce. Cením si, že použil model amyotrofické laterální sklerózy na základě poznatků patofyziologických. Model je velice dobře použitelný. Zde je hraniční dotek s genetikou, protože s e používá mutace genomů pro tento model. Z tohoto hlediska rozebírá možnosti terapie jak u přerušení míšního tak u amyotrofické laterální sklerózy.

Na základě svých vynikajících literárních znalostí předkládá hypotézy. Má 7 cílů práce a hypotéz, které se snaží v další práci dokázat.

Cením si metodické části, protože autor zvládnul především model balónkové metody kompresivních lézí příčného přerušení míšního, které původně pochází z pracoviště Neurobiologického oddělení Univerzity PJŠ v Košicích a který do laboratoře prof. Sykové přinesla dr. Ur dziková. To je velmi plausibilní metoda, která sice má svoje nedostatky, ale je ze všech modelů nejpřijatelnější.

K modelu amyotrofické laterální sklerózy byly použity transgenní potkaní samci. Byli chováni tak, aby se toto onemocnění rozvíjelo. Byla to velice náročná práce zejména s izolací kostní dřeně jak u laboratorních potkanů, tak kostní dřeně u člověk a. Implantace těchto buněk byla prováděna intraspinálně, intravenózně a intratekálně.

Autor se zabýval i testováním úspěšnosti těchto svých modelů a to především behaviorálními testy. Použil jich několik, všechny velice dobře zvládnul a po těchto fyziologických testech podrobil sv é výsledky histochemické analýze a kvantitativní analýze počtu motoneuronů .

Prostudoval i další fenomén jako je plasticita nucleus cuneatus – jádra, které má velký vztah k spinal cord transection.

Ve svých výsledcích přinesl několik prioritních nálezů především o transplantaci prediferencovaných stomálních buněk z tukové tkáně pro léčení poruch míšního přerušení. To dokázal v experimentálních studiích a výsledky jsou velice plausibilní i behaviorální testování bylo úspěšné po použití těchto buněk. Zkusil metodu perineuronálních sítí pro rozvinutí plasticity v dospělém nervovém systému. To má obzvláště cenu, protože to je princip, který se stále hledá, zda by příčné přerušení míšní nešlo nějakým způsobem léčit i u dospělých jedinců.

Další práce se týkají mezenchymálních stromálních buněk, které jasně prodloužily život u laboratorních potkanů u modelu amyotrofické laterální skleróz y. To autor prokázal a existuje jakási možnost, že kdyby se to podařilo i u člověka mohlo by částečně prodloužit život u této závažné choroby.

V diskuzi autor velmi podrobně rozebírá svoje výsledky. Je to efekt mezen chymálních stromálních buněk v léčení poruchy příčného pře rušení míšního a také efekt mezen chymálních stromálních buněk v léčení poruchy příčného přerušení míš ního a také efekt mezenchymálních stromálních buněk v léčení amyotrofické laterální sklerózy. Výsledky autora jsou velmi plausibilní a nadějné. Kdyby se to podařilo implantovat u člověka bylo by to vynikající.

Z dalších možností je modulace neuroplasci tidy chondritinnázou a kombinací chondritináze a kmenových buněk. To jsou náměty, které jsou velmi důležité.

Všech 7 bodů, které bylo uvedeno v cílech a hypotézách práce bylo splněno.

Ve své kritice při vnitřní oponentuře jsem uvedl, že autor má příliš m noho literárních citací (celkem 400), ale on mě ujistil, že všechny přečetl. Gratuluji, to svědčí o velmi dobrém výsledku.

Moje otázka zní: kdy si autor myslí, že by eventuálně tyto jeho výsledky zejména z experimentů mohly být zkoušeny klinicky a zda má vůbec pocit, že by se mohly klinicky využít. Co brání tomu, aby se mohly klinicky využít, co je třeba překonat kromě toho, že budeme ještě podrobněji studovat patofyziologii a léčbu.

Závěr: autor splnil všechny předpoklady tvůrčí činnosti při formulaci úkolu, při jeho plnění, velmi dobře zvádnul příslušné metodiky, vyvodil z výsledků správné závěr y a podrobil je objektivní analýze v diskuzi. Tím prokázal schopnost samostatného vědeckého myšlení a to dokumentují jeho 3 práce, které mají celkový impakt 14 ,838 a v jedné z nich je dr. Forostyak prvním autorem (IF 2,925).

Na základě všech těchto zkušeností velice doporučuji, aby dr. Forostyakovi byl udělen titul PhD. za jménem podle § 47 zákona o Vysokých školách č. 111/1998 Sb.

Prof. MUDr. Richard Rokyta, DrSc.

Univerzita Karlova, 3. Lékařská fakulta, Ústav normální, patologické a klinické fyziologie