



Oponentský posudek disertační práce

Název práce: Moderní terapie chondrálních defektů kloubů- aplikace kultivovaných kmenových buněk kostní dřene v terapii fokálního chrupavčitého defektu kolenního kloubu.

Autor: MUDr. Pavel Neckář

Pracoviště autora: Ortopedické oddělení Masarykovy nemocnice o.z., Krajská zdravotní a.s.

Autor se ve své disertační práci věnoval aktuálnímu a pro kliniku velmi přínosnému tématu. Problematika terapie chondrálních defektů velkých kloubů, i přes mnoho let probíhající intenzivní výzkum, je stále nedořešená. Jedná se přitom o patologii postihující velkou část zejména starší populace pacientů. Doposud byla vyvinuta řada operačních technik určených k ošetření chrupavčitých defektů kloubů, většina z nich ale nenabízí podmínky pro zpětnou regeneraci plnohodnotné hyalinní chrupavky. Závěry recentních studií ze světové literatury zaměřených právě na využití mesenchymálních kmenových buněk zejména z kostní dřene přináší do problematiky terapie chondrálních defektů novou a potenciálně nadějnou směr s významným klinickým výstupem pro pacienty s touto diagnózou.

Samotná disertační práce je správně rozdělena do dvou částí, experimentální a klinické. Obě tyto části jsou obsahově relativně vyvážené, srozumitelně psané správným českým jazykem. Na začátku samotného výzkumu si autor vhodně zvolil hypotézy práce a její hlavní i dílčí cíle, a to jak pro experimentální, tak i pro klinickou část studie.

V první experimentální části se autor věnoval analýze monocytárního aspirátu kostní dřene (MNCs) získaného trepanobiopickou jehlou ze dvou různých anatomických zdrojů, z pánevní kosti a proximální části kosti holenní, s cílem posouzení kvantitativních i kvalitativních parametrů získaných buněk s ohledem na jejich využití pro následnou kultivaci mesenchymálních kmenových buněk (MSCs) z daného aspirátu. Takto z různých zdrojů získané kultivované MSCs byly následně kvalitativně i kvantitativně zhodnoceny a porovnány jak z pohledu viability a výtěžnosti MSCs, tak i k jejich možnému využití v terapii fokálních chondrálních defektů kolenního kloubu. Do experimentální části studie bylo zařazeno celkem 10 pacientů, splňujících vstupní kritéria, kteří podstoupili odběr aspirátu z obou více zmíněných odběrových míst v průběhu implantace totální náhrady kolenního kloubu.

Z výsledků experimentální části této práce formuloval autor dva závěry: 1. na základě kvantitativní analýzy buněk byla koncentrace mezenchymálních kmenových buněk signifikantně vyšší u aspirátu kostní dřene odebraného z lopaty kosti kyčelní, 2. kvalitativní analýza zaměřující se na imunofenotypizaci, viabilitu, případně morfologii vycházela srovnatelně u MSCs z obou odběrových míst. Na základě získaných výsledků experimentální části autor doporučuje pro klinickou praxi při jednodobé buněčné terapii (bone marrow aspiration and implantation) jako vhodnější zdroj MNCs aspirát z pánevní kosti a v případě dvoudobého zákroku (tzn. odběr plus kultivace MSCs a následná implantace) je možné využít také proximální tibií, jako alternativní zdroje buněk.

Ve druhé části práce se autor věnoval vlastní klinické studii. Klinická práce měla charakter monocentrické prospektivní otevřené studie, která byla přezkoumána a schválena Etickou komisí



Masarykovy nemocnice, Ústí nad Labem, Krajské zdravotní a.s., Česká republika. Laboratorní část byla provedena ve spolupráci s Bioinova s.r.o., klinická část studie byla provedena na pracovišti autora. Cílem klinické části disertační práce bylo zhodnotit bezpečnost, proveditelnost a reprodukovatelnost chirurgické implantace kultivovaných kmenových buněk z kostní dřeně umístěné na 3D komerčně dostupném nosiči v léčbě fokálního chrupavčitého defektu kolenního kloubu. Dále se autor snažil ověřit, zda zvolená fixace buněčného implantátu (BiCure® orthoMSCp aplikovaného na Chondrotissue®) pomocí fibrinového lepidla je primárně, tzn. v době implantace, dostatečně pevná a zda-li vede také k sekundární integraci s okolní tkání. Přínos pro klinickou praxi tohoto typu léčby chondrálního defektu autor hodnotil pomocí dotazníkových šetření a klinického sledování pacientů po dobu 1 roku od operace. Do klinické studie bylo zařazeno celkem 6 pacientů věkového průměru 48 let se symptomatickou fokální chondrální lézí kolenního kloubu III.-IV. stupně dle Outherbridge verifikovanou v průběhu artoskopického výkonu, kteří splňovali další inkluzní a exkluzní kritéria. Pro zhodnocení subjektivních i objektivních výsledků terapie autor vhodně zvolil Lysholmovo skóre, KOOS a Visuální analogovou škálu posuzovanou v 6. a 12. pooperačním měsíci a hodnoty srovnával s daty před léčbou. Ze zobrazovacích metod posuzoval RTG nález v 6. a 12. měsíci a dále hodnotil ve 12. pooperačním měsíci kvalitu fixace implantátu a jeho integraci do okolní tkáně pomocí MRI. Metodiku hodnocení a statistické analýzy autor zvolil vhodně.

Z výsledků klinické části autor formuloval následující závěry přínosné pro klinickou praxi: 1. posuzovaná metoda tzn. aplikace kultivovaných kmenových buněk z kostní dřeně, BiCure® orthoMSCp, je v období sledování 1 roku od operace bezpečná, 2. jedná se o reprodukovatelnou a opakovatelnou metodu bez zaznamenaných komplikací při stanovené metodice, 3. samotná operační technika nabízí efektivní primární i sekundární fixaci a integraci implantátu in situ pomocí použitého autologního fibrinu a tkáňového lepidla, 4. pooperačně došlo ke zlepšení funkce kolenního kloubu po 1 roce od operace a snížení bolesti u všech sledovaných pacientů.

K celé práci má následující připomínky:

1. V textu se objevuje několik pravopisných, odborných i drobných formálních chyb.
2. Domnívám se, že pro definitivní posouzení přínosu výše popisované hodnocené operační metody by bylo přeci jen vhodnější provést studii jako komparativní, kde by autor srovnal výsledky této operační techniky s podobným běžně užívaným způsobem ošetření chondrálních defektů stejného stupně, velikosti a lokality (např. s metodou implantace stejného nosiče, ale BEZ využití MSCs)
3. Dále autor zhodnotil v klinické části relativně malou skupinu (6 odoperovaných pacientů) a za relativně krátkou dobu sledování 1 rok.

Domnívám se, důvodem mého kritického bodu 2 a 3 bylo omezení finančními prostředky na tento relativně nákladný výzkum daný možnostmi grantu (interní grantový zdroj Krajské zdravotní a.s.), ze kterého autor finančně kryl tento projekt.

Tyto tři výše zmíněné nedostatky ale zásadním způsobem nedevalvují jinak bezesporu kvalitně zpracovanou práci autora!

Finální zhodnocení disertační práce:

Práci považuji za velmi zajímavou, aktuální a přínosnou pro klinickou praxi. Autor práce vhodně vybral dané téma výzkumu, dobře formuloval hypotézy i cíle práce, zhodnotil vlastní soubor operovaných pacientů, získaná data podrobně zhodnotil včetně statistiky a přinesl z nich jasně formulované výstupy pro klinickou praxi. Disertační práce splňuje, až na více zmíněné drobné nedostatky, všechny potřebné požadavky, je přehledná, jasně a srozumitelně členěná a je psána spisovným českým jazykem.

Autor disertační práce je hlavním autorem celkem pěti publikací, z toho jsou dvě publikace v časopisech s IF (3,479 a 0,531) a jsou velmi kvalitní, ostatní publikace jsou v recenzovaných časopisech. Dále je autor práce dlouhodobě aktivní i v přednáškové činnosti na odborných konferencích v daném oboru a je erudovaným lékařem nejen v problematice artroskopie a sportovní traumatologie, ale napříč prakticky celým oborem. Podílel se také jako řešitel na 3 klinických studiích a na lektorské i výukové činnosti.

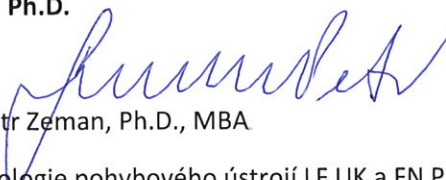
Autor tedy jednoznačně prokázal svoje vědecké i publikační schopnosti a splnil cíle, které se očekávají od studenta doktorského studia.

Na autora mám následující dva dotazy:

1. V práci není přesněji uvedeno u jednotlivých pacientů případný stupeň osové deformity kolena operované dolní končetiny a dále vztah lokalizace ošetřeného chondrálního defektu k této případné deformitě. Přemýšlel jste, že by jste u některého z takto ošetřených pacientů s poruchou osy končetiny (varus/valgus kolena) v budoucnu indikoval současně osteotomický výkon kolem kolena, určený ke korekci osy a tím k odlehčení postiženého kompartmentu?
2. Jak ovlivnily výsledky této studie Vaši klinickou praxi? Změnil jste nějak indikace v operačních technikách ošetření určitých typů chrupavčitých defektů kolena?

Závěr oponentského posudku:

Předloženou disertační práci doporučuji k obhajobě. Pokud bude tato práce úspěšně obhájena, poté doporučuji dle paragrafu 47 Zákona o vysokých školách č.111/98 Sb udělit autorovi MUDr. Pavlu Neckářovi akademický titul Ph.D.


Vypracoval: Prof. MUDr. Petr Zeman, Ph.D., MBA

Klinika ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí LF UK a FN Plzeň

V Plzni dne 14.11.2023