



**Pediatrická klinika UK 2. LF a FN Motol**  
V Úvalu 84, Praha 5, 150 06  
Tel. 224 432 003

**Karlova Univerzita**  
**1. Lékařská fakulta**

Prof. MUDr. Otomar Kittnar, CSc., MBA

Oddělení pro vědeckou činnost  
Mgr. Bc. Eva Charouzová  
e-mail: [eva.charouzova@lf1.cuni.cz](mailto:eva.charouzova@lf1.cuni.cz)

Praha, 8. května 2024

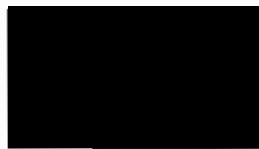
**Věc: Oponentský posudek na disertační práci MUDr. Zuzany Hladíkové**

Vážený pane předsedo Oborové rady DSP Fyziologie a patofyziologie člověka,

v příloze zasílám svůj oponentský posudek na disertační práci MUDr. Zuzany Hladíkové s názvem „Vývoj šetrnějších postupů při transplantaci inzulín-produkující tkáně“.

Pokud byste měl jakékoli další dotazy týkající se této disertační práce obraťte se, prosím, na mě na této emailové adrese: [stepanka.pruhova@lfmotol.cuni.cz](mailto:stepanka.pruhova@lfmotol.cuni.cz)

Se srdečnými pozdravy,



Doc. MUDr. Štěpánka Průhová, Ph. D.

## **Oponentský posudek na disertační práci MUDr. Zuzany Hladíkové**

### **„Vývoj šetrnějších postupů při transplantaci inzulín-produkující tkáně“**

Praha, 8. května 2024

Tato práce byla vypracována v Institutu klinické a experimentální medicíny Praha pod vedením školitele Prof. MUDr. Františka Saudka, DrSc.

Práce se zaměřuje na možnosti transplantace Langerhansových ostrůvků do omenta na experimentálním myším modelu i pilotní transplantace u člověka.

Disertační práce je sepsána na 49 stranách, vlastní text končí stranou 40, dále následují přílohy.

Hodnocení předložené disertační práce sleduje následující oponentská kritéria:

#### **1/ Zhodnocení významu disertační práce pro obor**

Disertační práce se zaměřila na vysoce aktuální problematiku transplantace Langerhansových ostrůvků (LO) v léčbě pacientů s diabetem komplikovaným poruchou poznávání hypoglykémie. Autorka s týmem školitele provedli experimenty na myším modelu s cílem posoudit proveditelnost, metodiku a efektivitu transplantace LO do velkého omenta. Následně zjištěné výsledky použili pro vývoj metodiky pro transplantaci LO do omenta pacientů zařazených na čekací listinu pro transplantaci LO. Tato zcela inovativní možnost transplantace do alternativního místa se ukázala jako perspektivně použitelná u člověka. I když se transplantaci do omenta začínají věnovat i další výzkumné skupiny, práce přinesla prioritní výsledky a zároveň výrazně zvýšila zkušenosti týmu v IKEM s tímto typem transplantace a jeho podmínkami a limitacemi. Tyto zkušenosti budou v budoucnu zásadně využitelné v transplantacích u člověka. Disertační práci i publikovanými články s výsledky práce autorka výrazně přispěla k posunu vědeckých informací v tomto problému.

#### **2/ Postup řešení problému, použité metody, splnění stanoveného cíle**

V úvodní části autorka popisuje současné poznatky o indikacích k transplantaci LO u člověka s diabetem, jeho aktuální provedení infuzí do jater přes portální řečiště a úskalí této léčby včetně přípravy vhodných LO k transplantaci. Diskutuje také současné hledání alternativních míst pro transplantaci včetně velkého omenta. Přehled vychází z literární rešerše a je doplněn řadou citací. Vlastní práce začíná na stránce 11. Práce popisuje rozsáhle metodiku přípravy ostrůvků, provedení transplantace do omenta a dalšího sledování u zvířecího modelu i u člověka. Mimořádně pečlivě autorka popisuje novátorské metody přípravy decelularizovaného pankreatu jako nosiče pro LO, který má za cíl zlepšit přežívání a efektivitu transplantace LO v omentu. Mezi popsání metody patří také experimentálně použitelné značení LO a pankreatického skeletu k dalšímu sledování vývoje transplantátu. Hypotéza i cíle studie byly jasně postaveny a experimentem splněny.

#### **3/ Výsledky disertační práce, přínos předkladatele disertační práce**

Výsledky vlastní práce jsou pilotní jak prací na myším modelu, tak s ohledem na transplantaci LO u člověka. Na myším modelu autorka prokázala efektivitu transplantace LO do omenta v různé koncentraci v porovnání s referenční transplantací do jater. Dále prezentovala přípravu decelularizovaného pankreatu jako skeletu pro přenos LO do omenta

přinášející vyšší přežití LO. Významný je průkaz metodiky zobrazení transplantátu díky bioluminiscenčnímu značení transplantátu. Autorka se podílela na práci se zvířecím modelem, přípravě ostrůvků, decelularizace pankreatu i měření efektivity transplantace u zvířat i člověka, statistické zpracování dat i publikace výsledků.

#### **4/ Celkové zhodnocení disertační práce**

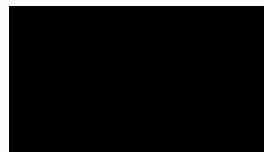
Disertační práce je věcná, zaměřená na vysoce aktuální téma, dobře metodicky zpracovaná s dosažením vytyčených cílů. Publikační aktivita autorky zahrnuje jak publikace na téma disertační práce, tak publikování v širším kontextu transplantací LO u člověka v odborném časopise.

K předložené práci mám tyto otázky:

- 1) V práci se uvádí, že k transplantaci ostrůvků jsou indikováni pacienti s poruchou poznávání hypoglykémie. Je uveden příklad typické glykemické křivky u takového pacienta, kde je patrné, že pacient je na inzulinové pumpě bez pokročilých funkcí a špatně časuje podávání bolusů, což značně přispívá ke vzniku těžkých hypoglykemií. Moje otázka zní, zda by měli být pacienti s poruchou poznávání hypoglykémie všichni prioritně na terapii hybridními uzavřenými okruhy, která prokazatelně významně snižuje vznik hypoglykemií, a zda to tak je.
- 2) Při studii byl použit decelularizovaný pankreas jako nosič pro transplantované LO u myšního modelu. Vidí autorka prostor pro použití decelularizovaného pankreatu jako nosiče ostrůvků i u transplantací ostrůvků do omenta u člověka? Je možné použít jeden dárcovský pankreas jako zdroj LO i jako nosič?
- 3) Jaká skupina pacientů indikovaných k transplantaci LO by mohla víc profitovat z transplantací do omenta místo do jater? Může autorka komentovat efektivitu transplantace LO do jater u pacientů s hepatopatií, případně, zda mají víc nežádoucích účinků a kratší přežití LO díky před-transplantačně poškozeným játrům.

Na předložené práci jsem nenašla žádné formální a formulační nedostatky. Doporučuji proto tuto práci přijmout v předložené formě jako podklad pro obhajobu. Doporučuji, aby **uchazeče byl udělen akademický titul doktor ve zkratce Ph. D. dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.**

Se srdečnými pozdravy.



Doc. MUDr. Štěpánka Průhová, Ph. D.