

Oponentský posudek

doktorandské dizertační práce:

Allogenní žilní štěp v rekonstrukční cévní chirurgii – použití imunosuprese v experimentu

MUDr. Martin Varga

**Univerzita Karlova v Praze
1. lékařská fakulta
Institut klinické a experimentální medicíny**

Formální stránka:

Dizertační práce má rozsah 84 normostran, je rozdělena do 9 kapitol. Následuje seznam použité literatury, autor čerpá z 53 zdrojů s převahou citací zahraničních autorů. Práce obsahuje 3 obrázky, 5 grafů a 4 tabulky, které vhodně doplňují text práce. Součástí práce je dále seznam 15 autorových publikací (u 7 z nich jako první autor), které byly podkladem dizertační práce nebo měly vztah k tématu dizertace. 7 z uvedených publikací má impact factor. Součástí dizertační práce jako její příloha je dále 5 autorových nejvýznamnějších publikací zabývajících se studovanou problematikou.

Obsahová část:

Práce zkoumá možnosti použití imunosuprese k potlačení intimální hyperplazie u autologních žilních štěpů a potlačení rejekce tepenných alloštěpů. Oba jevy patří k závažným tématům řešených v současné době v cévní chirurgii. Z tohoto hlediska je tedy předložená dizertační práce vysoce aktuální.

V 1. kapitole autor uvádí do problematiky intimální hyperplazie žilních autologních štěpů. Poukazuje na biologický proces arterIALIZACE štěpu, provázený rozvojem anatomických změn žilní stěny, jež mohou negativně ovlivnit dlouhodobou funkčnost štěpu a ohrozit tak pacienta vznikem kritické ischemie revaskularizované končetiny. Je tedy žádoucí zaměřit výzkum na látky, které by mohly nežádoucí rozvoj intimální hyperplazie potlačit a pozitivně tak ovlivnit dlouhodobé výsledky tepenných cévně chirurgických rekonstrukcí. Neméně aktuální je téma rejekce žilních alloštěpů. Týká se nejzávažnějších situací v cévní chirurgii jako je absence autologního materiálu pro

tepennou rekonstrukci tam, kde není možno použít cévní protézu nebo situaci, kdy infikovanou cévní protézu je nutné nahradit cévním allograftem. V takových případech imunosuprese zabraňuje degradaci a odhojení štěpu. Autor poukazuje na nevýhody Cyklosporinu, tedy přípravku v současné době běžně používaného k imunosupresi u pacientů po cévních transplantacích a představuje imunosupresivní přípravek FK506 (tacrolimus), který je předmětem autorova výzkumu.

V kapitolách 2 a 3 autor definuje celkem 4 hypotézy a stanovuje cíle práce. Hypotézy jsou jasně vymezeny a jsou plně v souladu s následným výzkumem, který je zaměřen na vytvoření animálního modelu, sledování vlivu FK506 na intimální hyperplazii autologních žilních štěpů, sledování vlivu podávání FK506 na rejekci transplantovaných žilních alloštěpů, stanovení minimální, však ještě dostatečné dávky FK506 potřebné k navození žádoucího účinku.

Kapitola 4 zaměřená na materiál a metody popisuje celý experiment v podkapitolách zvířata, operační postup, skupiny zvířat, protokol imunosuprese, histologické a imunohistochemické vyšetření. Nechybí popis statistických metod. Jednotlivé podkapitoly jsou logicky řazeny, takže i přes množství dat a informací je celá kapitola přehledná a srozumitelná.

Následující kapitoly 5 až 8 již detailně popisují průběh jednotlivých experimentů zaměřených na ověření stanovených hypotéz. U každého z experimentů jsou představeny materiál a metody, zhodnoceny a diskutovány výsledky s odkazy také na dřívější autorovy práce zaměřené na tuto problematiku. Kapitoly jsou vhodně doplněny obrazovou dokumentací, tabulkami a statistickými grafy.

Kapitola 9 stanovuje závěry celé dizertační práce, které reflektují 4 vytyčené hypotézy. Studie prokázala technickou zvládnutelnost a funkčnost zvoleného animálního modelu. Dále prokázala že imunosuprese pomocí FK506 vedla k signifikantnímu potlačení rozvoje intimální hyperplazie autologních žilních štěpů a stanovila dávku FK506 dostačující k potlačení rejekce transplantovaných žilních alloštěpů u animálního modelu. Bylo prokázáno, že ve srovnání s tepennými alloštěpy je pro transplantované žilní alloštěpy dostatečná již poloviční dávka imunosupresiva FK506.

Závěrečné hodnocení:

Autor splnil cíle práce, které byly správně postulovány. Získaná data z experimentální části práce byla exaktně statisticky zpracována a v závěru objektivně interpretována. I přes množství údajů, analyzovaných parametrů a statistických výsledků je práce přehledná, díky správnému řazení informací a kvalitní grafice, včetně adekvátních popisů grafů a obrázků. Z diskuze vyznívá autorova velmi dobrá orientace v dané problematice a schopnost podpořit svá tvrzení odkazy nejen na relevantní literární zdroje, ale rovněž na výsledky předchozího vlastního zkoumání. Pozitivním aspektem autorovy práce je

skutečnost, že se jedná o experimentální práci, jejíž výsledky by mohly být využitelné v klinické medicíně, a to především v oblasti kardiovaskulární.

Dotazy na autora:

1. Kde, v rámci klinické medicíny, autor spatřuje hlavní prostor pro případné využití výsledků své experimentální práce.
2. Intimální hyperplazie autologních žilních štěpů je jedním z diskutovaných témat v cévní chirurgii. Jaký je názor autora na využití výsledků své práce konkrétně v této oblasti a zda se autor domnívá, že imunosupresivní účinek FK506 by byl využitelný rovněž k potlačení rozvoje neointimální hyperplazie v anastomózách arteficiálních tepenných náhrad, která představuje nemenší problém.

Předložená dizertační práce prokazuje autorovu velmi dobrou znalost zkoumané problematiky a jeho schopnost systematické experimentální práce, stejně jako jeho předpoklady pro samostatnou tvořivou vědeckou práci. Autor tak splnil požadavky pro obhajobu doktorandské dizertační práce stanovené příslušným VŠ zákonem. Doporučuji práci přijmout v předložené formě a na základě jejího obhájení doporučuji udělit MUDr. Martinovi Vargovi titul „Ph.D.“ za jménem.



Prof. MUDr. Robert Staffa, Ph.D.
přednosta II. chirurgické kliniky
LF MU a FN u sv. Anny v Brně
Centrum cévních onemocnění
Cévní transplantační centrum
Pekařská 53
656 91 Brno
tel: 00420 543182431, 00420 723223468
fax: 00420 543 182 100
e-mail: robert.staffa@fnusa.cz

Brno, 25.8.2012