

Oponentský posudek:

„Cell Therapy in Critical Limb Ischemia“

Jan Madarič, MD, PhD., National Institute of Heart and Vascular Disease, Dept. of Cardiology and Angiology,

Comenius University, Faculty of Medicine, Bratislava, Slovakia

Předložená habilitační práce dr. Jana Madariče z Lékařské fakulty v Bratislavě se zabývá možností léčby kritické končetinové ischémie (CLI), jako nejtěžší formy ischémie, aplikací kmenových buněk. Tito nemocní, pokud nemohou být revaskularizováni, ať již endovaskulárně nebo chirurgicky, mají vysoké riziko amputace a úmrtí, přičemž kvalita jejich života je terminálně srovnatelná s pokročilým maligním onemocněním. Práce tedy řeší vysoce aktuální téma záchranu končetiny u nemocných, kde běžné postupy nelze provést nebo selhaly (no other option for the treatment of critical limb ischemia).

Vlastní práce sestává ze dvou základních oddílů: na prvních cca 33 stranách je podán úvod do problematiky. Zde je v přehledu uceleně předložen základní patofyziologický koncept buněčné terapie, uvedeny jednotlivé typy buněk použitelné v procesu indukce neovaskularizace a jsou diskutovány mechanismy, kterými buněčná terapie může vést ke zvýšení perfúze ohrožené končetiny. Prezentovány jsou publikované studie a následné meta-analýzy výsledků s aplikací kmenových buněk u CLI.

Druhá část je tvořena souborem 3 publikací v zahraničních odborných periodících s impact faktorem (IF) – u jednoho je dr. Madarič prvním autorem u dalších dvou autorem uvedeným jako poslední.

Vlastní výzkum se dle vložených publikací soustředil na porovnání účinnosti dvou cest aplikace autologních kmenových buněk: intraarteriální a intramuskulární, v souboru 41 nemocných s kritickou končetinovou ischémií. Celkově došlo k záchraně končetiny a zhojení defektu u 27 nemocných z 37, kteří ukončili sledování (4 zemřeli) a 10 bylo vyhodnoceno jako non-respondéři na léčbu a byla u nich nutnost velké amputace. Nelišily se přitom výsledky mezi intrarteriální a intramuskulární cestou aplikace kmenových buněk. Pozitivní efekt u respondérů byl kromě hlavních ukazatelů (záchrana končetiny) prokazován i pomocí obvyklých parametrů – měřením transkutánní tense kyslíku, stanovením ischemického indexu a hodnocením škál bolesti a vyhodnocením dotazníků kvality života. Další práce pak navazuje na předchozí, kdy se hematologové snažili nalézt diference mezi vlastnostmi mezenchymálních kmenových buněk u respondérů na léčbu a porovnat je s non-respondéry. K výzkumu byly použity vzorky původně aplikovaných dřeňových koncentrátů (1 ml ze 40 ml). Byly nalezeny rozdíly v hladinách např. interleukinů (IL-4, IL-6) nebo v expresi buněčných markerů CD44 a CD90. Poslední vložená práce, kde je dr. Madarič prvním autorem publikace, je kasuistikou. Ukazuje zhojení gangrény prstu horní končetiny u nemocného s vibračním syndromem po intra-arteriální aplikaci kmenových buněk.

Práce je psána v anglickém jazyce, srozumitelně, graficky přehledně, s fotodokumentací hojení lézí. Rozsah práce díky vloženým klíčovým článkům je dostatečný a prokazuje velmi kvalitně schopnost řešení daného problému a prezentace výsledků.

Na autora mám několik otázek týkajících se zpracovaného tématu:

1. Je v textu uváděná zhoršená potenciální kvalita endotelových progenitorových buněk u nemocných s kritickou končetinovou ischémií daná pouze obvykle vyšším věkem těchto nemocných, nebo spíše častými kardiovaskulárními komorbiditami? Jakým mechanismem dochází k jejich znehodnocení?
2. Jaké by mohlo být vysvětlení jevu, že v metaanalýzách výsledků klinických studií se pozitivní výsledky aplikace kmenových buněk na viabilitu končetiny a další parametry stírají, pokud jsou do metaanalýzy začleněny pouze placebem kontrolované studie?
3. Jakým směrem by se měl vyvíjet další výzkum k určení definitivního postavení aplikace kmenových buněk u nemocných s kritickou končetinovou ischémií (bez možnosti revaskularisace) – je únosné realizovat placebem kontrolované studie u nemocných s CLI z etického hlediska?
4. Pokud bychom však nerealizovali placebem kontrolované studie k potvrzení účinnosti metody (která však v kardiologii jako koncept selhala) – je v současnosti dostatek dat pro zařazení této metody jako pevné součásti „Doporučení pro léčbu nemocných s CLI“?

Předložená práce dr. Maďariče prokazuje, že autor se dlouhodobě zabývá cévní problematikou, je schopen spojení vědecké práce s klinickou praxí. Výsledky výzkumu kmenových buněk zatím hodnotí velmi racionálně a uzavírá, že zejména bez větších randomizovaných studií nelze vyvozovat závěry pro definitivní postavení daného typu léčby kritické končetinové ischémie. Výsledky práce s kmenovými buňkami byly publikovány ve 3 časopisech s IF, předchozí publikační aktivita dr. Maďariče v renomovaných časopisech je vysoká. (Autor habilitační práce v minulosti prokázal ve velkém rozsahu schopnost publikovat výsledky své vědecké práce i jiného zaměření - kardiologického i angiologického, a to v prestižních časopisech, např. v American Journal of Cardiology, European Heart Journal).

Celkově hodnotím předloženou habilitační práci velmi kladně a doporučuji její schválení v rámci habilitačního řízení.


Doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.

Praha, 28.10.2014

II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN, Praha

U nemocnice 2, 128 08 Praha 2, Česká republika

dkare@lf1.cuni.cz, tel: +420 775954470