



FN MOTOL

Fakultní nemocnice v Motole a UK 2. LF Praha

Pediatrická klinika
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
tel. 224 432 000, fax.: 224 432 020
přednosta kliniky: Prof. MUDr. Jan Lebl, CSc



V Praze 7.9.2020

Oponentský posudek na doktorandskou dizertační práci

Mgr. Štěpána Coufala.

Cílem práce bylo velmi aktuální téma analýzy biomarkerů poškození střevní bariéry a z toho vyplývajících zánětlivých střevních onemocnění s cílem zlepšit jejich neinvazivní diagnostiku.

Tyto nové biomarkery by mohly být výraznou pomocí při diagnostice, ale sloužit by mohly i v predikci vývoje onemocnění, jako je nekrotizující enterokolitida (NEC) nezralých dětí a idiopatické střevní záněty (IBD).

Práce má několik kapitol. V úvodu je velmi dobře zpracovaná literární rešerše zaměřená na problematiku střevní bariéry, nekrotizující enterokolitidu, idiopatické střevní záněty a nové biomarkery poškození střevní bariéry. Dále následuje seznam autorem publikované literatury, na jejímž základě byla dizertační práce připravena. Jedná se o 4 impaktované práce v zahraničních časopisech, kdy je Mgr. Coufal třikrát prvním autorem a jedenkrát druhým autorem. V práci publikované v časopise Cell s vysokým IF je kandidát prvním autorem a tato studie byla také Společností pro Probiotika a Prebiotika oceněna jako nejlepší publikovaná práce mladých autorů do 35 let s tematikou probiotik a prebiotik za rok 2019. Dále byl Mgr. Coufal spoluautorem dalších 4 prací v impaktovaných časopisech. V seznamu je dále uvedena jedna práce v češtině a kapitola v monografii, která je t.č. v tisku. Výsledky zpracované v dizertační práci vycházejí z publikovaných prací.

V první část výsledků se pojednává o významu vyšetření intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) v moči jako neinvazivní diagnostické metodě pro NEC a pro predikci vývoje tohoto onemocnění. Z výsledků vyplynulo, že I-FABP má vysokou senzitivitu (81 %) a specificitu (100%) pro NEC a jeho stanovení je schopno odlišit NEC od sepse nezralých dětí.

V druhé části autor prokazuje, že pomocí biomarkerů spojených s funkcí střevní bariéry bylo možno predikovat vývoj NEC ještě v době, kdy nebyly patrné klinické symptomy onemocnění, což má velký klinický význam.

V třetí části výsledky ukázaly, že I-FABP může reflektovat stupeň poškození střevní sliznice u vrozeného onemocnění, jako je gastroschisis novorozenců, ale jen s omezenou prediktivní hodnotou.

Ve čtvrté části autor použil soubor biomarkerů, pomocí kterých bylo možno odlišit pacienty s IBD od zdravých jedinců, přičemž stanovení matrix metaloproteináz se ukázalo jako vysoce rozlišující vyšetření. Současně byla také zjištěna výrazně nižší protilátková odpověď ve třídě IgA proti *Faecalibacterium* a *Bacteroidetes* u Crohnovy nemoci (CD) v porovnání se zdravými jedinci, přičemž u Crohnovy nemoci byla naopak zjištěna zvýšená T-lymfocytární reakce proti těmto bakteriím.

Výsledky jsou doplněny velmi dobře zpracovanou diskusí, přehledným závěrem a abstraktem, který dobře informuje o výsledcích a rozsahu celé práce. Celý text dizertační práce je velmi pečlivě zpracován.

K předložené práci mám jen několik doplňujících dotazů:

1. Je hodnota I-FABP závislá na gestačním věku dítěte, respektive na jeho hmotnosti? Jsou hodnoty nezralých zdravých novorozenců stejné jako hodnoty zdravých donošených novorozenců? Jaká je reproducibilita stanovení I-FABP?
2. Ve studiích předchozích autoru nebyla senzitivita a specifita I-FABP pro NEC tak vysoká, jako byla nalezena ve Vaší studii. Z toho důvodu nebylo stanovení I-FABP dříve tak ceněno. Co považujete za příčinu Vašich výrazně lepších výsledků?
3. Jak je vyšetření I-FABP dostupné pro rutinní nemocniční laboratoře a jak je nákladné?
4. Pacienti s ulcerózní kolitidou měli nižší hodnoty osteoprotegerinu než pacienti s Crohnovou nemocí a pacienti s PSC-IBD. Pacienti s PSC-IBD však mají v naprosté většině kolitidu. Jaké je možné vysvětlení?
5. Pokud sada biomarkerů dovede odlišit mezi Crohnovou nemocí a ulcerózní kolitidou, máte představu, jak by tomu mohlo být u Crohnovské kolitidy?
6. Který z markerů byste vybral pro sledování slizničního hojení při biologické léčbě Crohnovy nemoci, byl by to osteoprotegerin?
7. Existuje znalost chování uvedených biomarkerů u bakteriálních a virových průjemových onemocnění?
8. V současné době je v rozsáhlé klinické praxi jako marker střevního zánětu široce používán kalprotektin ve stolici. Doporučil byste jiný marker i s ohledem na laboratorní proveditelnost v nemocničních laboratořích a cenu?

Dizertační práce je věnována velmi aktuálnímu tématu diagnostice NEC a použití biomarkerů v diagnostice idiopatických střevních zánětů. Práce je velmi kvalitní, o čemž svědčí i dílčí publikace výsledků v impaktovaných zahraničních časopisech. Předložené výsledky přinesly některé nové poznatky s praktickými dopady pro klinickou praxi. Autor prokázal schopnost samostatné vědecké činnosti. Jím předložená práce splňuje kritéria dizertace a tak je možno po úspěšné obhajobě udělit kandidátovi titul Ph. D.

Prof. MUDr. Jiří Nevorál, CSc
Pediatrická klinika UK 2. LF a FN Motol

