

UNIVERZITA KARLOVA

Lékařská fakulta v Hradci Králové

OPONENTSKÝ POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE

Student: RNDr. Jan Wipler
Doktorský studijní program: Lékařská mikrobiologie
Název disertační práce: Studium bakteriální a mykotické mikrobioty člověka a domácích zvířat jako možného zdroje rezistence k antibiotikům
Posudek zpracoval: Prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.

Předloženou disertační práci jsem s velkým zájmem prostudoval a dávám o ní následující oponentský posudek.

Práce představuje elaborát v rozsahu 146 stran textu a dále 8 stránek příloh. Disertační práce je zpracována v klasickém formátu. Text je navíc rozdělen na část teoretickou a experimentální, včetně dvou částí s úvodem, což osobně nepovažuji za nutné, nicméně tato skutečnost nesnižuje kvalitu a srozumitelnost předložené práce.

I. K aktuálnosti zvoleného tématu

Antimikrobiální rezistence (AMR), resp. odolnost bakterií k účinku antibiotik, patří k významným problémům současné medicíny. Nezbytnou součástí terapeutického přístupu k pacientům s bakteriálními infekcemi je aplikace antibakteriálních přípravků. Účinnost antibiotické léčby je však stále více limitována stoupající odolností patogenních bakterií, což výrazně zvyšuje pravděpodobnost selhání antibioterapie a s tím související morbiditu i mortalitu pacientů. Považuji za nutné zdůraznit, že problém AMR není jen medicínský, ale měl by být charakterizován jako problém celospolečenský, který začíná limitovat další rozvoj diagnostických a léčebných postupů v klinické medicíně snižováním jejich úspěšnosti v souvislosti se zvýšenou morbiditou a mortalitou infekčních komplikací s etiologickou rolí

multirezistentních bakterií. Významnost tohoto problému se zvyšuje s požadavkem včasné a adekvátní léčby závažných bakteriálních infekcí, především u pacientů v intenzivní péči.

Vysoce oceňuji pojetí předložené disertační práce se zaměřením na humánní i animální oblast z důvodu vzájemného propojení lidského zdraví, zdraví zvířat a zdravého ekosystému. Tento přístup je podkladem koncepce „*One Health*“, která představuje celosvětovou strategii pro rozšíření interdisciplinární spolupráce a komunikace ve všech aspektech zdravotní péče o lidi, zvířata a životní prostředí. Významnou součástí tohoto konceptu je i problematika infekčních onemocnění a rezistence bakterií k antibiotikům.

Z výše uvedeného vyplývá, že téma předložené disertační práce je vysoce aktuální a plně zapadá do současných prioritních témat v medicíně.

II. Ke zvoleným metodám disertační práce

K řešení zvolených cílů použil autor adekvátní metodické postupy. Menší výhradu mám pouze k metodikám pro stanovení citlivosti/rezistence k antibakteriálním přípravkům, kde byly použity pouze kvalitativní metody. Nicméně lze konstatovat, že i tyto metody lze v kontextu stanovených cílů považovat za dostatečné.

Mohu potvrdit, že celková metodologická struktura disertační práce zcela vyhovuje řešení zvoleného problému.

Použitá dokumentace (tabulky, obrázky, grafy) je na místě, přesně a výstižně osvětluje řešené téma, metodické postupy i vlastní výsledky práce.

Výběr citovaných pramenů je bohatý, dobře volený a svědčí o velmi dobrém rozhledu autora ve studované problematice.

III. K vlastním výsledkům disertační práce

Podle mého názoru jsou získané výsledky hodnotné a přispívají k poznání v oblasti sdílení humánní a animální mikrobioty, včetně bakterií s vyšší mírou rezistence k antibakteriálním přípravkům.

Výsledky byly prezentovány ve formě publikací v odborných časopisech, včetně periodika s impakt faktorem (*Acta Veterinaria Brno*) a tuto skutečnost považuji za vhodné zdůraznit.

IV. Připomínky a dotazy oponenta

K hodnocené disertační práci mám 7 připomínek a 4 dotazy. Připomínky však v žádném případě nesnižují vědeckou hodnotu předložené práce. Dotazy pak vyplývají ze skutečnosti, že mne výsledky velmi zaujaly a rád bych položené otázky diskutoval při vlastní obhajobě.

Připomínky

1. Považuji za vhodné, pokud jsou v disertační práci explicitně uvedeny publikované články využívající získané výsledky. Přehled publikační činnosti autora je sice uveden v autoreferátu, ale nejsou specifikovány publikace související s řešením disertační práce.
2. Klasifikace beta-laktamáz uvedená v Tabulce 9 je velmi zjednodušená a nevystihuje plnou šíři členění těchto důležitých bakteriálních enzymů. Například skupina A podle Amblera neobsahuje pouze enzymy označované jako ESBL, ale i tzv. serinové karbapenemázy (KPC), u nichž uvedená charakteristika (citlivost ke kys. klavulanové, sulbaktamu a tazobaktamu) neplatí.
3. Domnívám se, že příklady bakteriální rezistence uváděné v Tabulce 18 nejsou zcela optimální. Popisovat přirozenou rezistenci *Stenotrophomonas maltophilia* k aminoglykosidům nebo rezistenci methicilin-rezistentních kmenů *Staphylococcus aureus* k cefalosporinům 1. a 2. generace je zcela zbytečné. Stejnou výhradu mám k popsané rezistenci *Staphylococcus epidermidis* k přípravku amoxicilin/kys. klavulanová, toto antibiotikum není ani v tomto případě doporučeno pro testování.
4. V textu jsou používány zkrácené názvy bakterií, což je samozřejmě v pořádku. Není však vhodné, aby byly po použití zkrácených názvů opět použity plné názvy bakterií.
5. Nemohu souhlasit s tvrzením, že infekce oportunními bakteriálními patogeny jsou na vzestupu především u hemato-onkologických pacientů. Vzhledem k současné definici mikrobiomu a jeho roli při vzniku komplikujících bakteriálních infekcí se tato problematika týká spíše intenzivní medicíny (například problematika ventilátorových pneumonií, komplikujících peritonitid a uroinfekcí).

6. Rovněž nesouhlasím s konstatováním, že ke vzniku endogenních infekcí dochází jen u jedinců s významně sníženou funkcí imunitního systému. V případě řady nozokomiálních infekcí, včetně život-ohrožujících, je toto tvrzení velmi diskutabilní.
7. Název předložené disertační práce není identický s názvem použitým v autoreferátu.

Dotazy

1. Prosím o upřesnění kontaktního indexu ve smyslu frekvence uvedených typů kontaktů v čase. Pokud je například uveden kontaktní index 4, v jakém časovém intervalu jsou tyto kontakty hodnoceny?
2. Z výsledků vyplývá, že byly izolovány kmeny MRSA a kolistin-rezistentní kmeny *Escherichia coli*. Jak byla stanovena tato rezistence, resp. jak byla potvrzena (deklarovaná disková metoda není pro stanovení rezistence ke kolistinu optimální)?
3. Prosím o přesné uvedení multirezistentních bakteriálních kmenů, které byly současně izolovány od domácích zvířat a jejich majitelů. Z čeho vyplývá předpoklad, že se jedná o identické bakteriální kmeny? Byly použity příslušné genetické metody ke confirmaci identity?
4. Proč byla použita metodika CLSI a nikoliv zvyklý evropský standard, tedy EUCAST?

V. Závěr

RNDr. Jan Wipler ve své disertační práci prokázal, že umí vědecky pracovat, tj. definovat závažný problém, racionálně si vymezit cíle studia, teoreticky i metodicky řešenou problematiku zvládnout a určit význam výsledků pro další poznání v teorii i praxi. Navíc je nutné ocenit, že získané výsledky byly publikovány v odborných časopisech, včetně periodika s impakt faktorem.

Z výše uvedených důvodů doporučuji předloženou disertační práci k obhajobě a na základě úspěšné obhajoby udělit RNDr. Janu Wiplerovi akademický titul Ph.D.

V Olomouci dne 14. března 2023

Prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.

Ústav mikrobiologie LF UP a FNOL