

Oponentský posudek dizertační práce

Autor: Ing. Nikola Ďásková
Název práce: Modifikace složení střevní mikroflóry dietní intervencí: vliv rostlinné a western-type diety. (The Modification of Gut Microbiota Composition by Dietary Intervention: the Effect of Plant-based and Western-type Diet)
Školitel: doc. MUDr. Monika Cahová, Ph.D.
Program: Biomedicína
Studijní obor: Biochemie a patobiochemie

Zkoumání střevní mikrobioty je velice zajímavé a lákavé téma, současně je však velmi náročné a obtížně uchopitelné, vzhledem k obrovské komplexnosti, která zahrnuje svět mikroorganismů s jeho četnými vzájemnými interakcemi, faktory související se složením přijímané potravy, funkční schopnost trávicího traktu i vliv imunitního systému. Teprve moderní metody genetické analýzy umožnily rozpoznání složitosti a významu těchto dějů, je však zřejmé, že stále stojíme teprve na počátku poznání. Ing. Ďásková se ujala nesnadného úkolu podhalit aspoň některé vztahy a zákonitosti tohoto málo probádaného světa. Dizertační práce, kterou předkládá, svědčí o tom, že tohoto úkolu zhostila v rámci svých možností úspěšně.

Hodnocení předložené práce z hlediska formální úpravy

Práce je psána v angličtině. Odpovídá všem požadavkům na členění a grafickou úpravu textu. Celkový rozsah činí 129 stran, z toho 24 stran připadá na teoretický úvod popisující současný stav vědomostí. Dalších 77 stran je věnováno popisu vlastního výzkumu; konkrétně jde o čtyři studie publikované v prestižních časopisech s IF (*impact factor*) v rozsahu 4,73-6,59; ve třech z těchto čtyř publikací je Ing. Ďásková první autorkou. Literatura obsahuje 183 citací, které mají vzornou úpravu. Text je psán srozumitelně a logicky, z celé předložené práce je patrné, že autorka je velice pečlivá. Rovněž autoreferát je přehledný a adekvátně shrnuje výsledky výzkumu, který autorka prováděla. Jediným formálním nedostatkem jsou drobné diskrepance v uváděných hodnotách IF u jednotlivých časopisů (strany 57 a 91 vs. str. 129; podobně v autoreferátu strany 17 a 21 vs. str. 39); tyto rozdíly pravděpodobně odpovídají meziročním variacím hodnoty IF ve jmenovaných periodících.

Hodnocení předložené práce z věcného hlediska

Úvodní teoretická část dokazuje, že autorka (absolventka technicky zaměřené vysoké školy) má široké znalosti nejen v oblasti biochemie a genetické diagnostiky, ale také v biologických vědách a ekologii. Dovolují si nicméně vznést polemiku proti tvrzení na str. 14 dole, kde se píše: *Surprisingly, the human appendix, previously thought to have lost its function during evolution, turned out to contain diversified microbes with a dominant phylum Firmicutes. Scientists are now reassessing the function of the appendix, suggesting that it serves as a „safe place“ for many bacteria that can enter the gut when needed.* Podle mého názoru slouží právě caecum jako pěstírna mikrobiálního společenství, které se potom mísí se zbytky potravy přicházejícími z tenkého střeva; působením střevních bakterií se proces trávení ukončuje. Tento pohled na trávicí proces mimo jiné vysvětluje, proč je tenké střevo napojeno na tračník způsobem end-to-side a nikoli end-to-end. Na appendix je pak možno pohlížet jako na čidlo pro imunitní systém střeva. V okolí appendixu je soustředěna lymfatická tkáň (GALT, *gut-associated lymphatic tissue*), která tvorbou slizničních specifických protilátek může regulovat vitalitu a poměrné zastoupení jednotlivých druhů mikrobů ve slepém střevu i dále v tračníku. K ostatnímu textu nemám žádné výhrady, jsem vděčný za příležitost se poučit.

Čtyři publikované studie, které tvoří základ dizertační práce, detailně popisují střevní mikrobiotu a její metabolickou aktivitu za různých okolností. Stojí za zdůraznění, že při každé z těchto studií byly využívány jiné přístupy ke získávání potřebných dat. V první studii šlo o prosté porovnání mikrobioty a metabolomu u dvou skupin osob, které se navzájem liší dietními zvyklostmi (vegani vs. jedinci žijící se smíšenou stravou). Ve druhé se jednalo o detailní analýzu střevní bakteriální populace, při níž byly vyhledávány konkrétní geny zodpovědné za bakteriální syntézu butyrátu. Třetí studie byla provedena na myším modelu, kde byly prováděny sofistikované manipulace se střevní mikrobiotou. Čtvrtá studie obsahovala intervenční klinický výzkum na pacientech s diabetem, u nichž byl testován příznivý účinek vlákniny jako doplňku stravy. Všechny zmíněné studie přitom mají vysokou vědeckou úroveň. Osobně si nejvíce cením zjištění, že změna střevní mikrobioty ani změna diety samy o sobě nemusejí mít významný vliv na metabolismus člověka, avšak synergická kombinace obou těchto složek může vést k podstatným změnám, v kladném i záporném smyslu. Tohoto principu zatím v praktickém lékařství velmi málo využíváme a možná nám tím uniká schopnost ovlivnit některé patologické stavy, včetně civilizačních chorob, jako je ateroskleróza nebo diabetes mellitus.

Dotazy oponenta vycházející z dizertační práce

- 1) Manipulace se složením střevní mikrobioty mohou být činěny pomocí dietních opatření (změny ve složení konzumované stravy), podáváním antibiotik, které potlačí určitou frakci střevních bakterií, nebo naopak vnesením nových mikrobů v podobě probiotik či fekální mikrobiální transplantace (FMT). **Prosím autorku, aby z hlediska znalce střevní mikrobioty porovнала léčebný přínos probiotik s provedením fekální transplantace.**
- 2) Z první i poslední popsané studie vyplývá, že zásahy do složení střevní mikrobioty mají jen omezený význam, nejsou-li zároveň provázeny změnami ve složení diety; teprve dodání vhodných substrátů umožní dodaným mikrobům, aby se ve střevním ekosystému prosadili. Je-li tomu tak, **pak by bylo žádoucí, aby výrobci probiotik měli povinnost upozornit spotřebitele, jak mají změnit svou dietu, aby jejich produkty byly skutečně účinné. Souhlasí autorka s tímto názorem?**
- 3) S ohledem na druhou studii, která zjišťovala schopnost střevních bakterií metabolizovat živiny přítomné ve střevě na butyrát, mám následující dotaz: **Bylo by možné podobným způsobem určit, které střevní bakterie jsou odpovědné za metabolizaci aminokyseliny tyrosinu na falešné neurotransmitery (tyramin, oktopamin)?** Dalším krokem v takto vedeném výzkumu by bylo cílené potlačení aktivity těchto konkrétních bakterií pomocí antagonisticky působících mikrobů nebo bakteriofágů. Tímto postupem by snad bylo možné snížit riziko encefalopatií u pacientů s jaterní cirhózou.

Závěr

Ing. Nikola Ďásková předložila dizertační práci, která splňuje všechny potřebné požadavky pro připuštění k obhajobě. Prokázala přitom nejen svou schopnost vědecké práce, ale také precizní způsob myšlení, neobyčejnou všestrannost, a pečlivost. Doporučuji Vědecké radě přijmout předloženou dizertační práci k obhajobě a po úspěšném obhájení udělit autorce titul Ph.D.

V Praze, dne 30. 9. 2023

prof. MUDr. Jiří Beneš, CSc.
přednosta Kliniky infekčních nemocí 3. LF UK
FN Bulovka, Praha
tel.: +420 266 082 708, mobil: 603 479 070
e-mail: benesj@cesnet.cz, benes.infekce@seznam.cz