



## Oponentský posudek na disertační práci Mgr. Dagmar Schierové

V předložené disertační práci nazvané „Změny střevního mikrobiomu u pacientů s idiopatickými střevními záněty“ se autorka věnuje velmi aktuální problematice současného biomedicínského výzkumu – a to roli mikrobioty/mikrobiomu ve zdraví a nemoci. Konkrétně se tato práce zaměřuje na možnou modulaci mikrobiomu a imunitních reakcí různými léky podávaných s cílem zmírnit klinickou závažnost idiopatických střevních zánětlivých onemocnění.

Disertační práce je členěna na Přehled literatury, Cíle práce, Výsledky, Diskuzi a Přehled použité literatury. Závěrečná práce je psaná v anglickém jazyce s minimem překlepů. Samotný text v oddíle přehled literatury je čitelný a autorka zasvěceně představuje problematiku střevního slizničního imunitního systému s důrazem na Panethovy buňky, dále pojednává o střevním a kožním mikrobiomu, nespecifických střevních zánětlivých onemocněních a různých terapeutických možnostech včetně možných nežádoucích vedlejších reakcí na podávaná léčiva. Tato úvodní kapitola je velmi didaktická a působí uceleným dojmem. Pouze na str. 44 chybí odkaz na literaturu a na str. 45 je neúplný odstavec a některé zkratky nejsou v seznamu zkratek (např. PC).

Vytčené cíle práce jsou velmi ambiciózní a, jak mě autorka přesvědčila v oddíle výsledky, splnitelné.

V kapitole výsledky jsou uvedeny čtyři publikace shrnující klíčové výsledky experimentální práce autorky. V jedné z těchto prací je Mgr. Dagmar Schierová první autorkou, jednou druhou, jednou třetí a jednou čtvrtou. Tyto čtyři publikace byly otištěny v mezinárodních časopisech s impaktovým faktorem (jedná se časopisy Cells, PlosOne, Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, Mucosal Immunology). Kromě těchto čtyř prací se Mgr. Dagmar Schierová podílela na dalších šesti publikacích včetně článku publikovaného v Journal of Experimental Medicine (IF=17,579), což dokládá kvalitu získaných výsledků a zejména autorčinu vědeckou činnost. S ohledem na množství získaných původních výsledků prezentovaných v disertační práci bych očekával obsáhlejší diskuzi včetně duální role IL-17 a jednotlivých izoform IL-17 (IL-17A x IL-17F).

## Na autorku mám následující otázky:

Na stránce 27 uvádíte, že u pacientů s IBD je zvýšené zastoupení patobiontů (*Mycobacterium avium paratuberculosis*, *C. difficile*, *Helicobacter* spp., *Campylobacter* spp.) a funkčně odlišných symbiotických druhů (AIEC, *B. fragilis*). Bylo by možné uvažovat o specifické eliminaci těchto potenciálně patogenních kmenů např. podáním fágů a zároveň suplementováním mikroby tvořícími SCFA jako možném preventivním opatřením u jedinců s vyšším rizikem rozvoje IBD?

Myslíte si, že by bylo možné uvažovat o transplantaci stolice (FMT) jako možném rutinním terapeutickém postupu při léčbě pacientů s IBD?

Jaký je Váš názor na možnost použití definované mikrobioty (viz experimentální práce na myších modelech s Oligo Mouse Microbiota<sup>12</sup>) se vyšším zastoupením např. *Faecalibacterium prausnitzii* jako potenciální terapie pacientů trpících IBD?

Jakým mechanismem přispívá LPS z *Bacteroides dorei* k rozvoji autoimunitních onemocnění (str. 28)?

Jedním z cílů práce bylo porovnání vlivu anti-TNF a IL-12/IL-23 terapie na výskyt nežádoucích kožních reakcí u pacientů trpících Crohnovou chorobou. Je známo, že Crohnova choroba je charakteristická extramurálními projevy (cca 40% pacientů trpí různými mimostřevními projevy nemoci – zejména na kůži). Jaká byla incidence těchto extramurálních projevů Crohnovy choroby ve Vaší studii před anti-TNF či IL-12/IL-23 terapií?

K dosažení výsledků a tím i splnění vytčených cílů disertační práce si autorka musela osvojit široké spektrum experimentálních přístupů včetně práce se zvířaty. Problematika mikrobiomu je nyní v centru biomedicínského výzkumu a zejména u střevních zánětlivých onemocnění se ukazuje klíčová role poruchy vzájemných rovnovážných interakcí mezi mikrobiomem a imunitním systémem. Velmi oceňuji množství naměřených dat získaných z patientských vzorků a následné zavedení experimentálního myšního modelu pro ověření možných mechanismů uplatňujících se v iniciaci a progresi střevních zánětlivých onemocnění se zaměřením na Panethovy buňky a roli IL-17. Předložená disertační práce splňuje formální nároky kladené na závěrečné práce postgraduálního studia biomedicínských oborů a prokazuje předpoklady autorky k samostatné vědecké práci. Disertační práci hodnotím jako velmi zdařilou a jednoznačně doporučuji k přijetí k obhajobě a po její úspěšné obhajobě udělení titulu Ph.D. za jménem.

V Praze dne 5.1. 2024

doc. RNDr. Jiří Hrdý, Ph.D.