

Posudek disertační práce MUDr. Dariny Kohoutové :Střevní mikrobiota u idiopatických střevních zánětů a kolorektálních neoplazií

Předložená disertační práce řeší neobyčejně závažnou tematiku. Úloha střevní mikroflóry je v posledních letech intenzivně sledována, včetně studia úlohy střevní mikroflóry u chorob obecně označených jako nemoci benigní, např. idiopatické střevní záněty i u stavů maligních, , jakou je kolorektální neoplázie. A přestože je etiopatogeneza u obou výše uvedených chorob multifaktoriální, střevní mikrobiota má u obou těchto chorob roli zásadní. Byla prezentována řada prací, které prokazují úzký vztah mezi kolorektálním karcinomem a pozitivitou bakterií druhu *Bacteroides* anebo rodu *Clostridium* a stejně tak je známo, že jedním z možných etiologických mechanismů u idiopatických střevních zánětů je nepřiměřená zánětlivá odpověď na přítomnost střevních bakterií u geneticky predisponovaných osob.

Cílem disertační práce bylo určit, zda nemocní s kolorektálním karcinomem nebo idiopatickým střevním zánětem se vyznačují kvantitativními změnami v kolicinogenii v porovnání s kontrolními skupinou. K tomu ovšem bylo třeba vykonat řadu dalších kroků, konkrétně stanovení bílkovin, označených jako anti-porinové protilátky u skupiny osob s M.Crohn, ulcerózní kolitidou, kolorektálním adenomem a karcinomem. Dále bylo třeba vypracovat metodiku bakteriologického vyšetření bioptických vzorků tlustého střeva ,stanovit bakteriocinogenii a genotypy izolovaných koliformních bakterií u osob s idiopatickými střevními záněty, kolorektálním adenomem, karcinomem a ve skupině kontrolní. Cílem studie bylo rovněž stanovení prevalence kolicinogenotypů u jednotlivých vyšetřovaných skupin, posoudit rozdíly v jejich výskytu dle mechanismu účinku kolicinů.

Z výše uvedeného lze jednoznačně konstatovat, že použité metodiky sledování uvedených parametrů studie byly velice náročné a lze konstatovat, že dizertantka tuto část práce zvládla výtečně.

Celkem bylo hodnoceno 30 osob s idiopatickými střevními záněty, 30 osob s karcinomem a 30 osob s kolorektálním adenomem. 20 osob tvořilo skupinu kontrolní. Mezi jednotlivými vyšetřenými skupinami je sice zřejmá jistá věková nehomogenost, ale toto nijak zásadně nemohlo ovlivnit vlastní výsledky.

Výsledky prokázaly významné zvýšené hodnoty anti-porinových protilátek u skupiny s IBD a u nemocných s kolorektálním karcinomem. Jako originální lze označit jasný, statisticky

významný průkaz zvýšených anti-porinových protilátek u osob s komplikovanými formami Crohnovy nemoci.

Prokázán byl statisticky významně častější kultivační průkaz E.coli u osob s IBD a CRC- při srovnání s kontrolní skupinou. Přitom genotyp B2 byl prokázán v 75% u osob s pravostrannou lokalizací CRC .Vysoce virulentní genotyp E.coli D byl rovněž zjištěn ve zvýšené míře u CRC.

Neobyčejně významný je průkaz zvýšené bakteriocinogenie a kolicinogenie u souboru osob s pokročilou neoplázií, ale i s pokročilým stádiem kolorektálního karcinomu dle TNM klasifikace. Lze uzavřít, že existuje velice těsná vazba bakteriální virulence a pokročilé neoplázie.

Součástí disertační práce je výtečná grafická dokumentace , schémata, velice kvalitní endoskopické obrazy a více než 25 grafů a 40 tabulek. Recentní literatura v počtu 327 citací ukazuje, jak podrobně a do jaké hloubky se musela dizertantka , s touto nijak jednoduchou tematikou seznámit, aby mohla být studie realizována.

K dizertantce mám následující dotazy:

1/Omlouvám se, jestli jsem přehlédl informaci jak dlouho byly zařazené osoby léčeny před zařazením do studie a jak byly léčeny.

2/Vyskytly se u některých z vyšetřených komorbidity, jejichž terapie by mohla ovlivnit střevní mikroflóru?

3/Domnívá se dizertantka, že stanovení anti-porinových protilátek může mít klinický dopad pro posouzení průběhu nemoci M.Crohn?

4/Jaký je osobní názor dizertantky na otázku co bylo dříve- „slepice nebo vejce“ u osob CRC ve vztahu k nálezům antineoplasticky působících bakteriocinů- změny jsou důsledkem zánětlivého onemocnění primárně anebo patří k projevům CRC jako takového?

ZÁVĚR

Výtečně zpracovaná práce s výbornou obrazovou a grafickou dokumentací a s bohatými literárními odkazy ,více než splňuje kriteria dizertační práce.

Doporučuji proto, aby po úspěšné obhajobě, byl paní MUDr. Darině Kohoutové udělen titul PhD.

V Brně 9.6.2013

Prof. MUDr.Petr Dítě, DrSc.