

## Oponentský posudek

**diserta ní práce Mgr. Kláry Klimešové nazvané "Úloha mikroflóry a st evního zán tu p i vývoji kolorektálního karcinomu v experimentálních modelech".**

Tématem p edkládané diserta ní práce jsou experimentální studie zam ené na patogenetické a terapeutické aspekty vlivu st evní mikroflóry na chronickou kolitidu a kolorektální karcinom. Jedná se o téma vysoce aktuální, obzvlášt v eské republice s jednou z nejvyšších incidencí rakoviny tlustého st eva na sv t .

P edložená diserta ní práce má 215 stran a je len na do deseti kapitol. Práce je psána v anglickém jazyce na velmi dobré úrovni, což hodnotím vysoce pozitivn . Úvod do problematiky ítá 35 stran, je podložen tém 200 literárními prameny a poukazuje na velký p ehled autorky v dané problematice. V kapitole Cíle práce shrnuje Mgr. Klimešová hlavní úkoly, které reflektují finální publika ní výstupy dizertantky. Kapitoly 3-7 jsou p etišt né rukopisy publikací autorky následované kapitolou obecné diskuse. V Diserta ní práci mi chybí alespo stru ný souhrn použité metodiky (a koli tato je uvedena v každé z prací separátn ), z kterého by vyplývalo, jaké všechny metody byly pro studium použity a zárove i jaké metodiky autorka sama zvládla.

Hodnocení výsledkové ásti je usnadn no faktem, že v tšina prací již byla opublikována v oponovaných asopisech s kvalitním IF, jedná se celkem o p t prací (4 opublikované, jedna v recenzních ízení) s kumulativním impakt faktorem 13,7; na jedné práci je kandidátka první autorkou, na ostatních spoluautorkou . ty i práce jsou p vodní, v jednom p ípad se jedná o p ehledový lánec shrnující zkušenosti dizertantky i celého výzkumného týmu. Výsledky mají bezesporu velký diagnostický a terapeutický potenciál, a lze p edpokládat, že najdou uplatn ní v klinické medicín . Dizertantka dále publikovala spoluautorsky ádu dalších prací se vztahem k problematice st evního mikrobiomu, které nejsou sou ástí disertace, nicmén dokazují široký rozsah jejich výzkumných aktivit.

Celkov práci hodnotím velmi pozitivn , autorka beze všech pochyb prokázala, že je schopná samostatné v decké práce . Ke kandidátce mám následující otázky:

- 1) Z diserta ní práce nelze vy íst, jaký byl Váš podíl na jednotlivých publikovaných studiích. Mohla by toto autorka oz ejmit?
- 2) A koli autorka zmi uje ve své práci význam dehydroxylace žlu ových kyselin v poloze 7 alfa st evní mikroflórou, nebyl tento aspekt v jejích pracích zkoumán. Je p itom známo, že nejen produkce sekundárních žlu ových kyselin, ale také pom r glyko- a sulfo- konjugát žlu ových kyselin, který je významn ovlivn

např. dietním příjmem masa, ovlivňuje riziko kolorektálního karcinomu. Podobně stěvné koncentrace bilirubinu, které jsou regulovány stěvnou mikroflórou (zejména bilirubin redukujícími Clostridiemi) mohou ovlivňovat riziko rakoviny tlustého stěva. Bilirubin je přitom významným endogenním regulátorem diferenciace regulačních T lymfocytů, o jejichž významu v patogeneze karcinomu kolorekta se autorka ve své práci zmíní. A protože toto nebylo předmětem výzkumu autorky, zajímal by mě její názor na to, jak se mohou obě metabolické dráhy, tedy biotransformace žlučových kyselin i bilirubinu ve stěvním lumen, spolupodílet na zjištěných protizánětlivých a protinádorových účincích zkoumaných probiotik.

Závěrem shrnuji, že disertační práce prokazuje předpoklady autorky k samostatné tvorbě vědecké práce, a proto ji doporučuji přijmout jako podklad k obhajobě pro udělení titulu PhD za jménem.

v Praze, dne 29.10. 2012

Prof. MUDr. Libor Vítěk, PhD, MBA

IV. interní klinika a

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky

1. Lékařská fakulta UK v Praze