



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

1. lékařská fakulta

ÚSTAV IMUNOLOGIE A MIKROBIOLOGIE

Studničkova 7, 128 00 Praha 2

Česká Republika

Oponentský posudek disertační práce

Mgr. Martina Schwarzera

**Impact of probiotic bacteria on allergic sensitization
in type I allergy model**

Téma práce je velmi aktuální. Týká se studia možností ovlivnění rozvoje alergie I. typu pomocí probiotik a využívá k tomu unikátního gnotobiologického myšního modelu. Disertace je založena na 3 publikacích v impaktovaných mezinárodních časopisech a na jednom manuskriptu připraveném k publikaci. Kandidát je prvním autorem na jedné z publikací (Allergy, IF = 6,27) a na manuskriptu. Disertace obsahuje Souhrn, Seznam zkratk, Úvod, Cíl práce, Výsledky a diskusi, 4 přiložené články, Závěry a Literární odkazy. Celá práce je formálně velmi pěkně upravena a stylisticky dobře zpracována.

Úvod je přehledný, dobře koncipovaný a podložený velkým počtem literárních odkazů, obsahuje však některé drobné nepřesnosti a popis některých zde uvedených obrázků není dostatečně „samovysvětlující“. Cíle práce jsou smysluplné, dobře formulované a výborně splněné – splnění každého ze čtyř bodů záměrů disertace je doloženo kvalitní publikací. K úspěšnosti řešení přispěly také vhodné a přínosné mezinárodní spolupráce. V oddíle Výsledky a diskuse jsou jednotlivé tematické okruhy shrnuty, výsledky interpretovány a uvedeny do souvislostí se současnými znalostmi. Byly selektovány a podrobně popsány 3 kmeny laktobacilů splňující základní předpoklady k použití jako probiotika. Byl vypracován model neonatální kolonizace bezmikrobních myší probiotiky a studována účinnost této kolonizace při prevenci vývoje alergie po následné senzibilizaci. Kromě toho byl testován vliv konformace molekuly alergenu na jeho alergenicitu a změna alergenicity způsobená tepelnou denaturací.

Za nejvýznamnější pokládám výsledky shrnuté v článku v časopise *Allergy* a v přiloženém manuskriptu, kde je v obou případech kandidát prvním autorem. Postnatální osídlení myší živým rekombinantním kmenem laktobacila exprimujícím alergen břízy (Bet v 1) podporuje rozvoj imunitní odpovědi ve směru Th1, zvyšuje genovou expresi regulačních znaků a snižuje projevy alergické reakce po následné senzibilizaci kolonizovaných myší. Tyto výsledky ukazují možnosti specifického potlačení alergické reakce. Ráda bych se zeptala, co vedlo k volbě použitého kmene laktobacila, odlišného od laktobacilů, které autoři již v dřívější práci vyselekovali jako možná vhodná probiotika. V druhém souboru pokusů je dosaženo omezení rozvoje alergické reakce po senzibilizaci GF myší postnatálně osídlených probiotickou bakterií *Bifidobacterium longum*. Je dokumentováno ovlivnění regulačních funkcí imunitního systému po osídlení probiotikem. V tomto případě jde o ovlivnění nespecifické, které by mohlo mít velký praktický význam pro prevenci alergických onemocnění, protože kolonizaci probiotikem je nutné provádět časné postnatálně, kdy není možné určit, který alergen by se mohl v budoucnu uplatnit.

Získané výsledky jsou velmi zajímavé, přinášejí podněty pro další práci a výhledy pro budoucí praktické využití v medicíně. Vyvolávají také řadu otázek. Zejména by mě zajímalo, zda by pozitivní efekt kolonizace probiotiky přetrvával i po konvencionalizaci GF myší, zda by byl závislý na přetrvávání probiotického kmene v zažívacím traktu a jak dlouho by probiotický kmen po konvencionalizaci přetrvával. Osídlování kmenem exprimujícím určitý alergen asi nelze prakticky použít preventivně, protože nelze předvídat, který alergen se v budoucnu uplatní. V této souvislosti by mě zajímalo, zda kolonizace laktobacilem exprimujícím Bet v 1 nemá také určitý nespecifický účinek, který by omezoval budoucí alergizaci i jinými alergeny nebo zda by tento kmen nemohl být využit i léčebně. Myslím, že zde je ještě mnoho prostoru pro další výzkum.

Závěr

Předložená disertační práce je velmi kvalitní, úspěšně splnila vytčené cíle, přinesla řadu původních výsledků obohacujících základní výzkum a dávajících velkou naději pro budoucí využití v klinické medicíně. Důkazem kvality práce je i publikace výsledků v renomovaných mezinárodních časopisech. Autor zvládl řadu náročných klasických i nejmodernějších metod, je schopen interpretovat a kriticky hodnotit své

výsledky a bezesporu prokázal schopnost samostatné vědecké práce. Proto doporučuji přijetí jeho disertační práce jako podkladu pro udělení vědecké hodnosti PhD.

Prof. Ludmila Prokešová, CSc.

V Praze 19. dubna 2013