



UNIVERZITA KARLOVA  
I. lékařská fakulta

## Oponentský posudek na dizertační práci Mgr. Zuzany Stehlíkové.

Mgr. Zuzana Stehlíková předložila k obhajobě dizertační práci nazvanou „Role mikrobioty v patogenezi psoriázy“. Dizertační práce propojuje dvě velmi aktuální medicínské problematiky (tj. samotné onemocnění psoriázy a roli mikrobioty při patogenezi určitých onemocnění). Možnosti manipulace složení a funkce mikrobioty by mohly být slibnou cestou ke zmírnění klinické závažnosti širokého spektra onemocnění včetně psoriázy. Práce má standardní členění s literárním přehledem, cíli práce, seznamem vlastních publikací, výsledky, diskuzí, závěrem a seznamem citovaných prací. Autorkou předložená závěrečná práce splňuje formální požadavky kladené na dizertační práci. Musím vyzdvihnout pečlivé zpracování práce, která je psaná v angličtině. V úvodu se autorka věnuje imunitnímu systému v kůži a na sliznicích. Autorka nás seznamuje s klíčovými mechanismy a definuje pojmy jako mikrobiota a mikrobiom. Zde mám jen malou poznámku, zda by autorka souhlasila s trošku jinou definicí mikrobiomu, jak navrhuji práce Berg et al, *Microbiome*, 2020, 8:103; Marchesi et al, *Microbiome* 2015, 3:31, a použitím termínu metagenom pro pojmenování souboru genů mikrobioty.

Mgr. Zuzana Stehlíková je autorkou celkem 8 publikovaných prací ve významných časopisech s impakt faktorem. Předložená dizertační práce je založena na výsledcích ze tří publikací (Mgr. Zuzana Stehlíková je jako první autor na dvou z nich), které jsou součástí dizertační práce. V oddíle výsledky jsou stručně a výstižně popsány dosažené jednotlivé dílčí výsledky vždy doprovázené příslušnou publikací. Jak z výsledků tak závěru práce je evidentní, že autorka splnila vytčené cíle.

**K autorce mám následující otázky:**

Cytokin IL-22 hraje důležitou roli v patogenezi psoriázy a zároveň je klíčovým cytokinem podílejícím se na udržení homeostáze na střevní sliznici. Proč se autorka nezaměřila na detekci tohoto cytokinu? Pak mám ještě drobnou poznámku, proč v textu disertační práce jsou cytokiny uváděny bez pomlčky (např. IL17 místo IL-17), když ve vlastních publikacích jsou zkratky cytokinů psány v klasické formě s pomlčkou?

Mají pacienti s psoriázou poruchu v imunoregulaci (změna v proporčním zastoupení a funkčních vlastnostech Treg)? Bylo by možné uvažovat o změně fenotypu Treg v Th17 v kontextu plasticity CD4+ T lymfocytů a pozorovaného vyššího zastoupení Th17 (IL-17) u pacientů s psoriázou?

Zaujalo mě zjištění, že u pacientů s psoriázou byly nalezeny podstatnější rozdíly ve střevní mikrobiotě než té kožní zdůrazňující důležitost osy střevo-kůže. Několik prací popisuje protektivní roli *Akkermansia muciniphila*. Nicméně ve Vaší práci jste nepozorovala rozdíl v zastoupení této bakterie (v experimentálním myším modelu psoriázy). Jaké by mohly být mechanismy prospěšného působení této bakterie, když se podílí na degradaci mucinu (tedy vrstvy poskytující ochranu našich sliznic před přímým kontaktem s mikroorganismy (a dalším obsahem lumen střeva))?

K dosažení vytčených cílů disertační práce si autorka osvojila široké spektrum metodických přístupů. Oceňuji analýzu humánních vzorků v kombinaci s testováním hypotéz pomocí experimentálních myších modelů psoriázy. Tato kombinace přinesla původní výsledky, které posouvají hranice poznání patogeneze psoriázy. Mgr. Zuzana Stehlíková dokázala získané výsledky kriticky zhodnotit a diskutovat s relevantní světovou literaturou. Autorka prokázala předpoklady k samostatné tvořivé vědecké práci, a proto doporučuji udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.