



Oponentský posudek na disertační práci MUDr. Otakara Duška „ Podíl mikroorganismů a dalších faktorů v procesu autoimunitní uveitidy“

Otakar Dušek se ve své disertační práci věnuje studiu mechanismu působení mikroorganismů s využitím myšího modelu experimentální autoimunitní uveitidy (EAU). Práce shrnuje výsledky získané studiem vlivu širokospektrého antibiotika metronidazolu a působení *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN) podávané v preventivních a terapeutických režimech. Jak sám autor v práci zmiňuje studium vlivu mikrobioty na etiopatogenezi různých, především autoimunitních onemocnění je v současné době žhavým tématem řady prací, přičemž mechanismus působení vlivu mikroorganismů ve střevě na systémovou imunitní odpověď není dosud znám, proto je téma práce velmi aktuální.

Práce má klasické členění, zahrnuje úvodní teoretickou část, cíle práce, materiál a metody, výsledky, diskusi, závěr a seznam použité literatury.

V teoretické části autor shrnuje současné znalosti o imunologii oka a uveitidě, včetně vlivu mikroorganismů na jejich rozvoj, léčbu uveitid a model EAU. Tuto část hodnotím kladně, text je jasný a kompaktně shrnuje znalosti o daném tématu, drobnou připomínkou je využití citace učebnice (Hořejší 2017), pro delší část textu.

Cíle práce jsou definovány jednoznačně a detailně formulovány. V metodické části autor velmi podrobně a přehledně (včetně využití fotografické dokumentace) shrnuje použité metodické přístupy, které jsou v části „Výsledky“ dokumentovány pomocí grafů, obrázků a reprezentativních mikroskopických snímků, výsledky jsou kvalitně diskutovány a v závěrečné části krátce shrnuty. Formální úroveň práce je slušná, v části práce je popis grafů rozdělen na dvě stránky, popisy os v obrázku 16 jsou rozhozené pravděpodobně převodem do formátu pdf. Některé věty by potřebovaly doladit („Živá EcN indukovala protizánětlivé změny ve střevě 7. den podobné těm 28. den“). Použitá literatura zahrnuje dostatečné množství citací, které jsou ve správném formátu.

Pro posouzení výsledků získaných pomocí průtokové cytometrie by bylo vhodné uvést Gatovací strategii, ale je jí možné dohledat v článku Cells 2020.

Dizertační práce je založena na dvou článcích v kvalitních odborných časopisech s IF, v článku v časopise Cells (IF=4.336) je Otakar Dušek prvním autorem, v článku ve Folia Biologica (IF=1.073) je spoluautorem. Otakar Dušek je dále prvním autorem a spoluautorem ve dvou článcích

v časopisu Česká a slovenská oftalmologie. To je jistě dobrým základem pro kvalitní dizertační práci. Uvítala bych, kdyby autor přesně uvedl podíl své práce na jednotlivých publikacích.

Posuzovaná práce je kvalitní, přes uvedené výhrady splňuje všechny požadavky na disertační práci. MUDr. Otakar Dušek předloženou práci prokázal, že se orientuje ve studované problematice a má předpoklady k samostatné vědecké práci a schopnost kriticky zhodnotit získané výsledky. Oceňuji spojení klinické a experimentální laboratoře. V předložené dizertační práci se potvrdilo, že takové spojení přináší originální výsledky. Proto doporučuji přijetí dizertační práce Otakara Duška, a plně ji doporučuji k obhajobě a udělení titulu Ph.D.

K práci mám několik dotazů:

1. Uvedené výsledky jsou získány a z větší části diskutovány na experimentálním myším modelu. Lze je korelovat se situací u lidí?
2. Jsou popsány faktory EcN, které zajišťují/podporují její probiotické účinky ve střevě, případně systémově?
3. $\gamma\delta$ T buňky jsou významnými producenty IL-17. Jaký je vliv $\gamma\delta$ T buněk na rozvoj EAU? Mohou se podílet na ovlivnění odpovědi po podání EcN?
4. IL-22 hraje významnou roli v regulaci integrity epitelu GI. Byly popsány změny v tomto cytokinu po podání EcN? Má vliv na rozvoj EAU?
5. V roce 2020 Anne-Katrin Pröbstel popsala migraci specifické populace B lymfocytů produkujících IgA ze střeva do CNS pacientů s roztroušenou sklerózou. Tyto buňky se podílely na regulaci zánětu (DOI: 10.1126/sciimmunol.abc7191). Bylo něco obdobného popsáno u EAU? Jaký je mechanismus této intervence? Jaký je mechanismus migrace IgA⁺ B lymfocytů do cílových orgánů? Bylo by možné tuto populaci lymfocytů využít k terapeutickým zásahům?

V Praze 28.7.2021

Doc. RNDr. Magdaléna Krulová, Ph.D.

Katedra buněčné biologie, PřF UK

