



Oponentský posudek

Dizertační práce: Mikrobiální transplantace a její vliv na průběh ulcerózní kolitidy

Autor: MUDr. Jan Březina

Školitel: doc. MUDr. Pavel Drastich, Ph.D.

Dizertační práce MUDr. Březiny se zaměřuje na terapeutickou roli fekální mikrobiální transplantace (FMT) v léčbě idiopatických střevních onemocnění, jako je ulcerózní kolitida nebo Crohnova choroba. Během doktorandského studia MUDr. Březina provedl klinickou studii která zkoumala vliv fekální mikrobiální transplantace (FMT) pro léčbu akutní levostranné ulcerózní kolitidy. Studie dospěla k závěru, že FMT je bezpečný a slibný přístup k léčbě ulcerózní kolitidy, avšak výsledek je ovlivněn řadou faktorů a je zapotřebí dalšího výzkumu.

Teoretická část:

Současný stav poznání je popsán na 13 stranách počínaje stručnou charakteristikou role mikrobioty v lidském zdraví a patogenezi. Následně je většina úvodu zaměřena na výsledky studií zkoumajících FMT pro léčbu různých zánětlivých onemocnění střev a různé metodiky přípravy a aplikace FMT.

Praktická část a publikace:

Práce obsahuje 4 publikace s celkovým impakt faktorem 31,7, přičemž u 2 z nich je MUDr. Březina prvním a korespondujícím autorem. Publikace jsou přiloženy tak, jak byly zveřejněny a mají přímou návaznost na dizertační práci MUDr. Březiny. Přiloženy jsou 2 původní publikace zaměřené na klinický a biologický výsledek FMT pro ulcerativní kolitidu, jedna původní publikace analyzující klinické využití FMT v různých centrech v Evropě a jedna přehledová publikace shrnující použití FMT pro idiopatické střevní onemocnění.

Cíle a výsledky práce:

Autor nastínil tři samostatné cíle své práce:

1. Provedení randomizované kontrolované studie zaměřené na léčbu pacientů s ulcerózní kolitidou pomocí fekální bakteriální transplantace.
2. Hodnocení vlivu fekální bakteriální transplantace na průběh levostranné ulcerózní kolitidy.
3. Popis změn mikrobioty po fekální bakteriální transplantaci a jejich trvání v čase.



Na základě přiložených recenzovaných publikací a předložené práce bylo cílů práce úspěšně dosaženo a výsledky poskytly informace o klinické úspěšnosti FMT při léčbě ulcerativní kolitidy a klíčových faktorech určujících úspěšnost tohoto terapeutického přístupu.

Diskuze a závěr:

Diskuzní sekce je uvedena na 10 stranách, kde autor hodnotí jednotlivé publikace v kontextu současného stavu poznání a navrhuje další směry výzkumu.

Připomínky:

1. Formální stránka práce je dobrá, nicméně bych doporučil vyvarovat se užití laického jazyka, který je přítomen v prvních dvou větách úvodu „*Lidské tělo, často považované za zázrak biologického inženýrství, není ostrovem izolovaným od okolního světa. Naopak, je domovem pro nespočet mikroorganismů...*“. Také je zde několik překlepů – např. „*Fermicutes*“ místo „*Firmicutes*“ na stránce 16, nebo „*Fecalibacterium*“ místo „*Faecalibacterium*“ na stránce 75.
2. V sekci „Souhrnná diskuse“ autor používá různý formát pro bakteriální druhy – *Clostridium difficile* na jedné straně a *F. prausnitzii* na straně druhé. Doporučil bych sjednotit názvosloví a napsat celý název, aby se zjednodušilo pochopení pro čtenáře, kteří nejsou obeznámeni s kmeny a druhy fekální mikrobioty.

Dotazy:

1. Mohl by autor diskutovat vliv superdárce na úspěšnost FMT? Pozorovali jste podobnou asociaci? Existují nějaké klíčové faktory vytvářející superdárce (diverzita kmenů vs. přítomnost určitých kmenů?).
2. Probíhají nějaké experimenty s pěstováním klíčových kmenů (např. *Firmicutes*, *Blautia*) v laboratoři a jejich následným transplantováním? Je vůbec takový přístup viabilní?
3. Zdá se, že relativní množství transplantovaného mikrobiomu k mikrobiomu příjemce je jedním z faktorů ovlivňujících účinnost FMT. Existují nějaké přístupy k odstranění patogenního mikrobiomu nebo konkrétních kmenů ve střevě příjemce (jiné než použití osmotického laxativa), aby se zajistila vyšší rychlost a stabilita kolonizace transplantovaných kmenů?
4. Ve vztahu k předchozí otázce, jaké jsou klíčové překážky bránící změně mikrobioty (např. konkrétní bakteriální kmen nebo druh)? Existuje nějaká souvislost mezi bakteriálními kmeny příjemce a úspěchem FMT? Jsou příjemci vyšetřováni na přítomnost určitých bakteriálních kmenů?
5. Zkoušeli jste podpořit FMT pomocí nějakých dalších aditiv, jako například butyrát? Existují nějaké studie zkoumající suplementaci butyrátem a ulcerózní kolitidou?



6. Vzhledem ke složitosti faktorů ovlivňujících účinnost FMT, existují nějaké pokusy o použití algoritmů umělé inteligence k analýze dat za účelem zlepšení přístupu nebo výběru a stratifikace dárců a příjemců??

Komentář a závěr oponenta:

Předkládaná dizertační práce se zaměřuje na velmi aktuální a zajímavé téma role mikrobioty ve zdraví a nemoci člověka, zejména se zaměřením na roli střevní mikroflóry. Práce poskytuje data pro hodnocení klinické účinnosti a bezpečnosti fekální mikrobiální transplantace pro léčbu zánětlivých onemocnění střev. V souladu s publikovanými daty autor uvádí, že tento přístup je ovlivněn mnoha faktory, a tedy je zapotřebí značné množství dat a studií k určení optimálních podmínek pro zajištění nejlepšího klinického výsledku pro pacienty. Předkládaná práce právě takové data přináší čímž významně přispívá k vývoji optimálního postupu pro fekální mikrobiální transplantaci jako terapeutického přístupu k léčbě ulcerativní kolitidy. Dizertační práce je dobře strukturovaná, hypotézy a cíle jasně formulované, a celkově práce poskytuje zajímavé a cenné poznatky, které v budoucnu mohou přispět k léčbě zánětlivých onemocnění střev.

Disertační práce MUDr. Březiny splňuje všechna kritéria na tento typ prací ve smyslu Zákona o vysokých školách č. 111/1998 Sb., prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci, a proto ji doporučuji k obhajobě a v případě, že obhajoba proběhne úspěšně, doporučuji udělení akademického titulu doktor ve zkratce Ph.D.

V Praze 18.3.2024

RNDr. Radoslav Janoštiak PhD

