

OPONENTSKÝ POSUDEK DIZERTAČNÍ PRÁCE

Identifikační údaje

Uchazeč:	Mgr. Anna Cinkajzlová
Pracoviště:	Laboratoř endokrinologie a metabolismu ÚLBLD I. LF UK a VFN Praha, Centrum experimentální medicíny, IKEM
Dizertační práce:	Regulační mechanismy ovlivňující etiopatogenezi obezity, inzulínové rezistence a diabetes mellitus 2. typu
Školitel:	Prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.

Předložená dizertační práce má obsahový základ na 84 stranách a je členěna na Úvod, v kterém je diskutována tuková tkáň a její význam v organizmu. Dále je uvedena hypotéza a cíl práce, detailně je popsána metodika, uvedeny jsou výsledky, které jsou podrobně rozebrány v kapitole Diskuze a shrnuty v části Závěr. Součástí práce je seznam literatury a přílohy s texty vlastních publikací tvořících základ dizertační práce. Předložená práce má po formální stránce velmi dobrou úroveň. Jak část Úvod, tak i část Diskuze svědčí pro velmi dobrou orientaci autorky v uvedené problematice.

Předmětem dizertační práce je hodnocení regulačních mechanismů a možné úlohy tukové tkáně ve vztahu ke vzniku a rozvoji metabolického syndromu. Studovány byly změny v zastoupení vybraných imunokompetentních buněk v tukové tkáni i periferní krvi u pacientů s obezitou s nebo bez přítomnosti diabetu 2. typu (T2DM). Monocyto-makrofágový systém je hodnocen ve vztahu k metabolické kompenzaci pacientů s obezitou po různých léčebných intervencích. Změny imunokompetentních buněk v tukové tkáni jsou hodnoceny ve vztahu k cirkulujícím hladinám adipokinů a jejich mRNA expresi v tukové tkáni. Studium monocyto-makrofágového systému a jeho úlohy při vzniku/zániku zánětu v tukové lze nepochybně považovat za důležité, vzhledem ke známému těsnému vztahu subklinického zánětu v tukové tkáni k rozvoji metabolických a kardiovaskulárních komplikací obezity.

V další části práce je vztah proteinů podobných angiopoietinům (ANGPLTs) ke změnám metabolismu po intervencích snižujících tělesnou hmotnost. Popsány jsou dynamické změny těchto proteinů a jejich vztah k antropometrickým, hormonálním a metabolickým parametrům.

Řešená problematika představuje aktuální téma, které je vědecky v současné době velice zajímavé.

Vlastní práce má klasické členění. Úvodní kapitola upozorňuje na celosvětový problém obezity a jejích komplikací. V dalších kapitolách je řešena problematika tukové tkáně a její význam v organizmu. Poměrně obsáhlá část je věnována imunokompetentním buňkám, jejich funkci a úloze při vzniku subklinického zánětu v tukové tkáni. Podrobně jsou popsány hormony produkované tukovou tkání - adipokiny podílející se nejen na lokálních dějích v tukové tkáni, ale působících na úrovni celého organizmu.

Metodicky je práce založena na analýze vzorků krve, podkožní a viscerální tukové tkáně. Do studií byli zařazeni pacienti s obezitou, s obezitou a T2DM, mentální anorexií a zdraví štíhlí jedinci jako kontrolní skupina. Léčebnou intervencí byla nízkokalorická dieta a bariatrická chirurgie, respektive částečná realimentace v případě pacientek s mentální anorexií. Byla provedena laboratorní vyšetření vybraných analytů z periferní krve, izolace CD14⁺ buněk pomocí magnetické separace buněk, genová exprese vytipovaných adipokinů, byla izolována

stromavaskulární frakce tukové tkáně. Metoda průtoková cytometrie byla použita pro měření řady buněčných elementů. Metodické zpracování předložené práce, včetně statistických analýz lze považovat za kvalitní. V realizaci dizertace vychází autorka z bohatých zkušeností svého školitele a školícího pracoviště.

Výsledkem této práce je zjištění, že makrofágy v tukové tkáni obézních pacientů vykazují smíšený fenotyp, přestože docházelo u pacientů po bariatrickém výkonu ke zlepšení metabolických parametrů. Může to být způsobeno skutečností, že pacienti jsou stále obézní, resp. úbytek hmotnosti je jen částečný. Současně dochází ke zvýšení populace neklasických monocytů, které mohou souviset s ovlivněním rizika aterosklerózy. Dalším zjištěním je, že solubilní forma antigenu CD163 je vhodným markerem vzniku metabolických komplikací obezity a CD163 pozitivní buňky mají původ v populaci klasických monocytů a jsou dávány do souvislosti se zánětem v organizmu.

V druhé části práce uchazečka prokázala, že proteiny podobné angiopoietinům (ANGPTL) ovlivňují metabolismus a lze je dávat do souvislosti s metabolickým syndromem. Dále byla prokázána exprese mRNA pro ANGPTL4 a ANGPTL6 v tukové tkáni. Tato exprese ovšem nekorelovala se stupněm obezity a výskytem jejích komplikací. ANGPTL3 mRNA exprese v tukové nebyla prokázána.

Předložená práce má velice dobrou úroveň a odpovídá nárokům na dizertační práci doktorského studijního programu. Ke kvalitě formálního zpracování dizertační práce nemám kritické připomínky. Informace obsažené v posuzované dizertační práci a přiložené vlastní publikační výsledky prokazují předpoklady autorky k samostatné vědecké činnosti. Hlavní výsledky této dizertační práce publikovala magistra Cinkajzlová jako hlavní autor ve třech časopisech s impakt faktorem. Mgr. Cinkajzlová je navíc spoluautorem řady dalších publikací, na kterých se podílela a které nemají přímý vztah k předložené dizertační práci.

Závěr: Na základě výše uvedených skutečností doporučuji práci přijmout v předložené formě a doporučuji udělit paní Mgr. Anně Cinkajzlové titul „Ph.D.“ za jménem.

V diskusní části obhajoby by mě zajímal názor uchazečky na tyto otázky:

1. Lze usuzovat na podkladě těchto výsledků a současných poznatků, že některý adipokin, resp. cytokin má nejvyšší postavení v hierarchii prozánětlivých mediátorů účastnících se patogeneze metabolického syndromu?
2. V návaznosti na studium buněk monocyto-makrofágového systému u obézních pacientů, který uchazečka v této práci velmi podrobně diskutovala - lze komentovat roli a jeho změny u pacientek s mentální anorexií. Jaké změny lze očekávat v závislosti na nutričním stavu?

V Praze, 23. 5. 2018


MUDr. Jan Kříž, Ph.D.