

Úloha leptinu, resistinu a ghrelinu v patofyziologii mentální anoexie

Doktorská disertační práce v oboru Fyziologie živočichů, se zaměřením na objasnění základních regulačních mechanismů, které se podílejí na patofyziologii závažného onemocnění. Školitelem byla RNDr Jara Nedvídková (z Endokrinologického ústavu v Praze), CSc a konzultantem RNDr Stanislav Vybíral, CSc (z PřF UK v Praze). I když hlavním pracovištěm byl Endokrinologický ústav, na publikacích se podíleli i spolupracovníci z Psychiatrické kliniky a Patologického ústavu UK v Praze a také ze zahraničí - NIH v Bethesdě a University of Messina v Itálii. Díky tomuto vedení a významným spolupracím vzniklo kvalitní zázemí, které umožnilo provádět soustavný výzkum problematiky na velmi dobré úrovni a doložený nakonec kvalitními publikacemi.

Práce se zakládá na celkem pěti publikacích, buď již otištěných nebo v tisku. Publikáční skóre RNDr Dostálové tedy jasně naznačuje, že sepsání dizertace je pouze nezbytným krokem pro obhájení celé práce a získání vědecké hodnosti PhD. Tento solidní podklad umožnil sepsat doktorskou disertaci poměrně stručnou formou, kde základem jsou uvedené publikace. Další podstatnou část disertace tvoří literární úvod (celkem 29 stránek textu), kterému předchází stručný popis cílů disertace a abstrakt. Část vztahující se k popisu výsledků a diskusi je velmi stručná (2 stránky textu), podobně jako obecné závěry celé disertace (1 stránka textu). Práce obsahuje asi dvě stě plných citací a je v angličtině.

Vlastní výsledky logicky začínají popisem modifikace mikrodialyzační techniky pro její využití ke stanovení leptinu a ghrelinu v extracelulární tekutině v podkožní tukové tkáni, tedy látek s mnohem větší molekulovou hmotností než v případě metabolitů obvykle kvanifikovaných touto metodou. Toto metodické úskalí bylo úspěšně překonáno a metodika publikována. V dalších výzkumech byla prokázána opačná regulace hladin leptinu a ghrelinu u pacientek s anorexia nervosa (AN) vlivem hladovění – tedy základního a chronického stavu, kterému je vystaven organismus těchto lidí. Byl také prokázán defekt v potlačení hladin ghrelinu hladověním u pacientu s AN. Podobně jako v případě leptinu, byly u pacientek nalezeny nižší hladiny resistinu v plasmě a to za současně zvýšené produkce resistinu v tukové tkáni v podkoží. Za nejzávažnější nález lze považovat pokles hladin leptinu v plasmě po akutní zátěži u pacientek s AN, zatímco u zdravých pacientek pokles nenastal.

Připomínky a poznámky:

1. I když je úvod práce poměrně obsáhlý, je věnován převážně centrálním mechanismům regulace energetické homeostázy. Chybí detailnější popis mechanismů, kterými leptin, adiponektin a rezistin působí na metabolismus na úrovni cílových tkání a buněk. Co je to AMP-aktivovaná kináza, jaký je její vztah k diskutovaným hormonům? Je známo, jak AN ovlivňuje „metabolickou flexibilitu“ (t.j. míru indukovatelnosti oxidace tuků vlivem hladovění)?
2. Popis výsledků a diskuse jsou velmi krátké. I v případě tohoto typu disertací bývá zvykem hlavní nálezy lépe popsat a širěji diskutovat obecné aspekty dosažených výsledků.
3. Strana 15, Tabulka 4 – jsou známy údaje o adiponektinu?

Závěr: doktorskou disertační práci považuji za vynikající z hlediska obsahu a vyhovující formálně. Práci doporučuji k obhajobě.