

Doc. MUDr. Michal Kršek, CSc.  
3. interní klinika VFN a 1. LF UK Praha  
U nemocnice 1  
128 08 Praha 2

V Praze dne 25. 5. 2006

## OPONENTSKÝ POSUDEK DOKTORSKÉ DISERTAČNÍ PRÁCE

**Téma:** Úloha leptinu, rezistinu a ghrelinu v patofyziologii mentální anorexie  
**Autor:** RNDr. Ivana Dostálová  
**Školitel:** RNDr. Jara Nedvídková, CSc.  
**Konzultant:** Doc. RNDr. Stanislav Vybíral, CSc.

Předkládaná disertační práce má rozsah 61 stran včetně obsahu, seznamu zkratk a obrazových příloh a bez příložených původních prací autorky. Vlastní práce se skládá celkem ze 7 částí: abstraktu (1,5 strany), cílů (1,5 strany), úvodu (29 stran), výsledků a diskuse (3 strany textu, který je komentářem k pěti vloženým publikacím autorky se samostatným číslováním stran), závěrů (1 strana), seznamu použité literatury včetně relevantních publikací autorky (12 stran) a seznamu publikací autorky (2 strany) a 2 obrazových příloh. Disertační práce je psána v anglickém jazyce. Na tomto místě bych rád vyzdvihl velmi vytříbenou angličtinu svědčící pro to, že autorka tento jazyk zvládá na velmi vysoké úrovni. Níže uvádím rozbor jednotlivých částí disertační práce:

**1. Abstrakt** je stručný a jasný. Jediné, co mu lze vytknout je to, že se jedná spíše než o abstrakt v pravém slova smyslu o velmi stručný úvod celé disertační práce. K abstraktu bych měl jednu doplňující otázku.

**a) Je skutečně literárně doloženo, že je mentální anorexie psychiatrickým onemocněním s nejvyšší mortalitou, vyšší než například depresivní porucha?**

**2. Cíle** disertační práce jsou jasně a stručně formulovány a nemám k nim žádnou významnější připomínku ani otázku.

### **3. Úvod**

**3.1. Mentální anorexie.** V první části úvodu je velmi výstižně a podrobně charakterizována mentální anorexie a to jak klinicky, tak laboratorně včetně podrobného

rozboru zjišťovaných endokrinologických poruch a odchylek. K této části bych měl jednu doplňující otázku.

**a) Ghrelin kromě regulace příjmu potravy a řady dalších účinků je také potentním stimulatorem sekrece růstového hormonu. U mentální anorexie jsou sérové/plazmatické koncentrace ghrelinu zvýšené, stejně jako koncentrace růstového hormonu. Myslí si autorka, že se to může být způsobeno přímým stimulačním účinkem ghrelinu na sekreci růstového hormonu?**

**3.2. Leptin.** Ve druhé části úvodu je charakterizován leptin od jeho objevení, přes sekreci a biologické účinky až po jeho biologický význam. Dobře a podrobně jsou charakterizovány změny sekrece leptinu za různých patologických stavů, včetně mentální anorexie. K této části mám jen drobné formální připomínky: je používána zkratka HP- (str. 22 dole), aniž by byla v předchozím textu vysvětlena, dále „HPA“ osa je osou nikoliv hypothalamo-hypofýzo-adrenální (i když je to tak v některých publikacích uváděno), nýbrž správně osou hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikální (str. 22, poslední řádek). Dále pak některé drobné gramatické připomínky: „widespread“ je vhodnější psát jako jedno slovo – adjektivum (str. 17 dole), namísto „On contrary“ by mělo být správně „On the contrary“ (str. 22, ř. 11), namísto „hematopoesis“ správněji a jednotně s dalším textem „hematopoiesis“ (str. 24, ř. 28).

**3.3. Ghrelin.** V této části, analogicky s podkapitolou o leptinu autora popisuje ghrelin od jeho objevení, přes strukturu, biologickou účinnost až po rozbor změn za různých fyziologických a patologických situací. K textu této části mám následující drobné připomínky: ...orexigenic counterpart to leptin and insulin... - inzulín není peptidem anorexigenním jako leptin, ale naopak orexigenním (str. 31, ř. 7), NPY a AgRP – zkratka je používána, aniž by byla v předchozím textu vysvětlena (str. 31). K této části bych dále měl následující doplňující otázky:

**a) Autorka popisujete, že oktanoylace na serinu v pozici 3 je nezbytná pro biologickou aktivitu ghrelinu. Je tomu opravdu tak? Má ghrelin postrádající oktanoylovou skupinu nějaké biologické účinky?**

**b) Myslíte si, že na regulaci sekrece ghrelinu se podílí větší měrou glukóza nebo inzulín?**

**c) Existují v lidské medicíně nějaké stavy s patologicky výrazně zvýšenou sekrecí ghrelinu a nebo naopak výrazně patologicky sníženou sekrecí ghrelinu?**

**d) Pokud je ghrelin skutečně tak důležitým hormonem pro regulaci příjmu potravy a sekreci růstového hormonu, jak vysvětlíte, že myši s „knock-out“ genem pro ghrelin nejsou fenotypově prakticky nijak postižené?**

**3.4. Rezistin.** Zde je opět poměrně podrobně a výstižně popsán rezistin od jeho objevení, přes strukturu a mechanismus účinku až po jeho biologické účinky a charakterizaci jeho změn za různých fyziologických a patologických okolností. Tato kapitola je pro účely předkládané práce dostačující až vyčerpávající. Na druhou stranu je oproti kapitolám věnovaným ostatním adipocytokinům/hormonům disproporcionálně kratší i přes to, že fyziologická úloha rezistinu je možná nejkontroverznější z nich.

**4. Výsledky a diskuse.** Tato část obsahuje v základních bodech velmi stručně shrnuté vlastní výsledky. Všechny tyto výsledky jsou však podrobně doloženy v pěti příložených publikacích, z toho již tři práce byly publikovány v renomovaných zahraničních časopisech, dvě byly odeslány k publikaci. Ve všech publikacích jsou podrobně popsány všechny experimenty, metodika, výsledky a diskuse, takže lze akceptovat, že práce samotná nemá samostatnou část věnovanou metodice a samostatnou diskusi. K publikovaným pracím bych měl jednu důležitou metodologickou otázku:

**a) Autorka sama v textu uvádí, že mentální anorexie je charakterizována ztrátou tukové tkáně. Tato ztráta jistě není ve většině případů absolutní, nicméně právě v oblasti podkoží na břiše u pacientek s těžkými formami mentální anorexie je tukové tkáně naprosté minimum. Byla, a pokud ano, tak jakým způsobem, kontrolována pozice mikrodialyzačního katétru tak, aby bylo ověřeno, že jsou skutečně měřeny parametry v podkožní tukové tkáni?**

**5. Závěry.** Tato část shrnuje dosažené výsledky a jejich případné výstupy střídavým a realistickým způsobem.

**6. Literatutra.** Zahrnuje rozsáhlý výčet použitých publikací. Jejich množství a složení je adekvátní a je dokladem toho, že se autorka dobře orientuje v dané problematice a že podkladem toho je studium literatury včetně schopnosti vybírat z velkého množství prací ty nejdůležitější.

**7. Seznam publikací autorky.** Autorka uvádí celkem 12 publikací, z toho 7 původních prací, 2 přehledové články a další 3 původní práce odeslané k publikaci. Kromě toho je uveden počet abstrakt, kterých je celkem 23. Ze 7 původních prací je 6 publikováno v zahraničních časopisech a jedna v českém časopisu s impakt faktorem. Ve dvou z nich je RNDr. I. Dostálová první autorkou. Složení publikovaných prací svědčí o důrazu autorky na jejich kvalitu a je důkazem jejích vědeckých kvalit.

**Závěrem** lze konstatovat, že paní RNDr. Ivana Dostálová předložila disertační práci velmi vysoké kvality jak po stránce vědecké, tak po stránce formální, která obsahuje řadu nových a významných poznatků pro fyziologii a patofyziologii příjmu potravy, regulace energetické homeostázy a noradrenergní regulace lipolýzy v podkožní tukové tkáni. Práce dokládá schopnost autorky samostatně vědecky pracovat a je doložena publikacemi včetně několika publikací v renomovaných zahraničních časopisech s vysokým impakt faktorem. Doporučuji proto komisi tuto disertační práci přijmout a doporučit RNDr. I. Dostálové udělení titulu Ph.D. za jménem.



Doc. MUDr. Michal Kršek, CSc.