

**Oponentský posudek doktorské dizertační práce
Mgr. Kateřiny Adamcové**

**Induction of lipid catabolism and mitochondrial biogenesis in white adipose tissue as
a therapeutic target for obesity and associated metabolic disorders**

Rozsah práce

Předložená disertace je psána v angličtině a dokazuje jazykovou vybavenost autorky. Práce je zpracována jako rozšířený komentář již uveřejněných publikací. Diskuze podává velmi jasný přehled dosažených výsledků v kontextu současného stavu problematiky a návaznost na přiložené publikace je zřetelně vyznačena. Celá práce je psána čtivým a věcným slohem, oceňuji zejména výstižnost a stručnost vyjadřování.

Publikace

Součástí předkládané práce jsou tři publikace, dvě již uveřejněné v mezinárodních renomovaných časopisech s vysokým IF, jedna publikace je ve fázi přípravy rukopisu. V jedné již uveřejněné publikaci je předkladatelka první autorkou. Uvedené publikace jednoznačně korespondují s deklarovanými cíli disertace. Kromě toho je předkladatelka spoluautorkou tří dalších vysoce kvalitních publikací.

Cíle a hypotézy

Cílem předkládané práce je studium funkce a složení tukové tkáně při různých energetických požadavcích organismu. Práce je členěna do tří samostatných tematických skupin:

- (i) význam „jalového“ TAG/NEFA cyklu v rozvoji obezity. Toto téma bylo studováno na dvou kmenech myši lišících se náchylností k obezitě (C57Bl6/J a A/J) v podmínkách chladové expozice, tj. v energeticky náročné situaci;
- (ii) úloha netřesové termogeneze v rezistenci k obezitě (stejně modely a experimentální uspořádání);
- (iii) vliv n-3 PUFA na dietně indukovanou (vysokotuková dieta) hyperplazii bílé tukové tkáně a některé imunologické parametry asociované s WAT.

Cíle jsou dobře formulované a korespondují se závěry. Chybí mi přesnější formulace testovaných hypotéz. Téma disertační práce je vysoce aktuální vzhledem k vysoké prevalenci obezity a s ní spojených zdravotních komplikací, zejména metabolického syndromu, kardiovaskulárních chorob a diabetu 2. typu.

Úvod

Literárním přehled o rozsahu 51 stran zcela dostatečně pokrývá stav literatury vážící se k problematice řešené v předkládané disertační práci, tj. metabolismus tukové tkáně za podmínek energetické restrikce a nadbytku. Literární rešerše je přehledně rozčleněna do logických celků a doplněna 24 obrázky a schémata.

Metodická část

Metodická část zahrnuje podrobný seznam použitých metod včetně precizně vyznačeného podílu předkladatelky a dalších členů týmu. Široký záběr popsanych metod dokládá výborné metodické zázemí Mgr. Adamcové.

Výsledková část

Výsledková část je pojata formou komentářů k publikacím. Z hlavních výsledků lze uvést:

1. Chladová expozice stimulovala lipolýzu ve všech sledovaných úložištích tukové tkáně, přičemž byla více akcentovaná u kmene A/J, který je méně náchylný k obezitě a inzulínové rezistenci. Příspěvek „jalového“ TAG/NEFA cyklu k celkovému výdeji energie se nezdá být významný, ale přesnější odhad jeho dopadu na metabolickou flexibilitu a regulaci uvolňování NEFA si vyžaduje další zkoumání.
2. Metabolicky příznivý fenotyp A/J myši, které se ve srovnání s kmenem C57Bl6 vyznačují vyšší rezistencí k obezitě a inzulínové rezistenci, je podmíněn zejména svalovou termogenezí a nikoli vyšším metabolickým obratem v hnědé tukové tkáni.
3. Suplementace n-3 PUFA redukovala dietně indukovanou hyperplazii buněk bílé tukové tkáně a navodila posun směrem k protizánětlivé polarizaci makrofágů.

Získané výsledky prokazují, že autorka dosáhla při řešení sledovaných otázek řady nových poznatků.

Připomínky a dotazy:

Všechny publikované články prošly náročným recenzním řízením, které dostatečně prokázalo jejich kvalitu. K práci nemám žádné závažné připomínky, dotazy směřují pouze k upřesnění některých detailů nebo představují návrhy pro další práci.

1. Publikace A: Změna v signalizaci FGF21 v bílé tukové tkáni by mohla poukazovat na zapojení žlučových kyselin jako signálních molekul. Možná úloha žlučových kyselin v regulaci homeostázi WAT byla velmi nedávno zmíněna (Plasma bile acids more closely align with insulin resistance, visceral and hepatic adiposity than total adiposity, doi: 10.1210/clinem/dgaa940). Možná by to mohl být zajímavý směr pro další výzkum.
2. Publikace A a B: Zdá se, že chladová expozice se projevila různě v různých typech tukové tkáně u kmenů s odlišnou náchylností k obezitě a inzulínové rezistenci. Zatímco v bílé tukové tkáni kmen A/J vykazoval větší metabolickou senzitivitu než kmen C57Bl6, v hnědé tukové tkáni tomu bylo přesně naopak. Můžete tyto zajímavé výsledky komentovat?
3. Publikace C: autorka uvádí rozdíly v expresi prozánětlivých genů stanovených (i) v celé tukové tkáni a (ii) zvláště v adipocytech a SVF frakci. Zajímá mě, zda nějak zohlednila rozdíly v přípravě biologického materiálu, celá tuková tkáň byla okamžitě zamrazena, kdežto separace adipocytů a SVF vyžadovala digesce a další kroky. Podle mých zkušeností podobné zásahy vedou k drastickému snížení obsahu celkové mRNA – byla hodnota Ct pro konkrétní geny aspoň rámcově srovnatelná pro celou tkáň a frakce?

Závěr:

Předložená práce řeší aktuální a významnou problematiku. Studie byly provedeny na pracovišti, kde oblast výzkumu biologie tukové tkáně má tradičně vysokou úroveň, ke které přispívá i dlouholetá zahraniční spolupráce. S tím souvisí i použité metody, které jsou na velmi dobré úrovni a odpovídají současným trendům v dané oblasti výzkumu. Přiložený soubor publikací dokumentuje, že výsledky studií byly publikovány

v mezinárodních impaktovaných časopisech. Pečlivé shrnutí současných poznatků o problematice a věcná interpretace získaných výsledků dokazuje, že autorka je seznámena s problematikou v dané oblasti a je schopna rozvíjet vědecké přístupy při řešení zvolené problematiky. Celkově má kandidátská disertační práce velmi dobrou úroveň.

Práce prokazuje předpoklady autorky k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „PhD.“ za jménem.

Monika Cahová, PhD.
Centrum experimentální medicíny
IKEM, Praha

Praha 29. 1. 2021