

Oponentský posudok doktorskej dizertačnej práce
Mgr. Kateřina Adamcová
Přírodovědecká fakulta UK Praha

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

Predložená dizertačná práca sa zaoberá veľmi zaujímavou a dôležitou témou ako je ovplyvňovanie lipidového metabolizmu a aktivácia mitochondriálneho metabolizmu tukového tkaniva pomocou rôznych intervencií ako jeden z možných alternatívnych prístupov v oblasti liečby metabolických ochorení ako je obezita, a diabetes 2. typu. Experimentálna časť práce je prevedená na 2 myšiacich modeloch B6 a A/J s rôznou náchylnosťou na obezitu.

Dizertačná práca je založená na 2 publikáciách, ktoré boli vydané v renomovaných medzinárodných časopisoch (*IJO, Marine Drugs*) s priemerným IF 4 a 1 publikácii, ktorá je vo fáze prípravy manuskriptu, čo svedčí o kvalite prezentovaných výsledkov. Mgr. Kateřina Adamcová je prvým autorom na 2 z uvedených publikáciách. Celkovo je spoluautorkou na 6 publikáciách, čo dokazuje o vysokej pracovnej aktivite PhD kandidátky a jej vedeckého tréningu počas PhD. Jej podiel na ďalších publikáciách je jasne uvedený v rozpise ďalších publikácií a metód. Predložené publikácie sú doplnené spoločným úvodom, stanovením cieľov, popisom metodík a diskusiou ku každej publikácii. Celá práca je písaná anglicky veľmi jasne a prehľadne. Úprava práce plne vyhovuje formálnym požiadavkám kladeným na dizertačnú prácu.

Úvod je venovaný literárnemu prehľadu o súčasnom stave problematiky, kde sa autorka zamerala hlavne na oblasti úzko súvisjúce s jej vedeckými výsledkami. V dostatočnom rozsahu sú popísané rôzne typy tukového tkaniva, ich funkcia a regulácia ich metabolizmu. Zvláštnu pozornosť autorka venuje lipidovému metabolizmu v tukovom tkanive, zloženiu a remodelingu tukového tkaniva ako i regulácii ich funkcie pomocou dietnej intervencie či termogenézy. Na tejto časti práce je dôležité vyzdvihnúť orientáciu autorky v danej problematike a uvedenia do témy a teoretických častí, ktorými sa bude ďalej zaoberať pri jednotlivých publikáciách, čím je uľahčené pre čitateľa porozumieť téme a výsledkom. Možno by som len navrhla zmeniť poradie niektorých kapitol v úvode, ktoré podľa môjho názoru viac zapadajú chronologicky do seba (kapitola: Adipose tissue and its composition, immunometabolism a imunitná odpoveď). A tiež upresniť, kde referuje k výsledkom prác iných autorov, či daná práca bola prevedaná na myšiach alebo ľuďoch.

Hlavným cieľom PhD práce bolo sledovanie zloženia a lipidového metabolizmu v tukovom tkanive vo vzťahu k dietnej intervencii pomocou n-3 PUFA alebo chladovej termogenézy so zameraním na atribúty „healthy adipocyte“. Konkrétne ciele sú ďalej špecifikované v troch bodoch, riešených v jednotlivých publikáciách. Metodická časť je dôkladne popísaná s odvolaním sa kto danú metodiku previedol v daných publikáciách, a ktoré metódy zvládla sama autorka.

Ciele PhD práce boli splnené na základe výsledkov uvedených v publikáciách a stručne zhrnutých v dizertačnej práci v Kapitole 6. Získané výsledky sú prehľadne popísané a názorne doložené v grafoch a tabuľkách. Z hlavných výsledkov možno zhrnúť:

- Myši A/J kmeňa, ktoré sú rezistentné k obezite indukovanou dietou, vykazovali v chlade vyššiu indukciu jalového cyklu mastných kyselín a triacylglycerolu

v epididymálnom tukovom tkanive v porovnaní s B6 myšami, ktoré sú k obezite náchylné.

- K rozdielnemu fenotypu medzi A/J a B6 myšami prispieva hlavne kostrový sval, a to cez cyklovanie Ca^{2+} iontov v svalu.
- Polonenasýtené mastné kyseliny prispievajú k remodelácii bieleho tukového tkaniva. Bioaktívne metabolity kyseliny eikosapentaenové a dokosahexaenové inhibujú hyperpláziu tukového tkaniva indukovanej vysokotukovou diétou znížením počtu endoteliálnych buniek a preadipocytov. Navyše prispievajú k rovnováhe stavu imunitného systému tukového tkaniva.

Získané výsledky dokazujú, že autorka dosiahla pri riešení sledovaných cieľov niekoľko nových poznatkov. Predložené výsledky nielen že rozvíjajú doterajšiu úroveň poznania v danej problematike, ale sú tiež dôležitým podkladom pre nové stratégie v rámci prevencie či zníženia obezity u ľudí.

Pripomienky a dotazy:

Všetky publikované články prešli náročným recenzným procesom, ktorý dostatočne preukázal ich kvalitu. K práci nemám žiadne závažné pripomienky, dotazy smerujú skôr k upresneniu niektorých detailov alebo predstavujú návrhy pre ďalšiu prácu a nové hypotézy.

Publikácia A:

- Ako autorka vysvetlí zvýšenú hladinu TAG v plazme u A/J myší, ktoré boli vyššie vo všetkých 3 podmienkach oproti B6? Nemali by byť nižšie, ak sú viac odolnejšie voči obezitogénnemu prostrediu?
- Zaujímavé sú i výsledky po 2-7 dňoch chladom vyvolanej termogenézy, ktorá u A/J myší vyvolala nižšiu nameranú hladinu adiponektínu oproti B6 myšiam a zvýšenú hladinu leptinu. Ako si autorka vysvetľuje tento fenomén? Na základe ich fenotypu rezistencie voči obezite/inzulínovej rezistencii, by som predpokladala vyššiu hladinu adiponektínu prítomnú v plazme.
- K lipolýze in vitro: Je možné, že inguinálny WAT by mal vyššiu lipolytickú aktivitu než eWAT? Je známe z literatúry, či je rozdiel medzi SAT a VAT, čo sa týka lipolytickej aktivity a lipogenézy?
- Obrázok 4.1.5.a – ako ste vyhodnocovali výsledky z WB pre AMPK? Mali ste nejaký referenčný proteín?

Publikácia B:

- Merali ste UCP2 pri CE-termogenézy u A/J a B6 myší, keďže bolo publikované že A/J majú viac UCP2 vo WAT, ktoré môže prispievať k ich lean fenotypu?
- Čo sa týka merania CE-termogenézy a glucose uptake merali ste expresiu GLUT1 a GLUT4 u BAT a porovnali medzi myšacími modelmi, či tam nie sú rozdiely prispievajúce k tomu, že B6 majú vyššiu uptake v BAT?
- Čiste hypoteticky môžu vaše výsledky nasvedčovať o tom, že B6 majú vyššiu metabolickú rate než A/J ale z hľadiska dlhotrvajúceho exposure napr. k vysokotukovej diete budú viac chránené od oxidatívneho stresu, prípadne nižšia aktivácia imunitných buniek k tomu môže prispievať?

Publikácia C:

- Vaše výsledky hovoria, že HFF zvýšila proliferáciu makrofágov v eWAT. Pozorovali ste i zvýšenu produkciu MCP1 v adipocytárnej frakcii, keďže predošlé publikácie hovoria o jeho príspevku k proliferácii rezidentných makrofágov?
- Dalšie výsledky ohľadne hyperplasie WAT hovoria i o proliferácii preadipocytov. Bolo by zaujímavé vidieť aká je i ich diferenciatná schopnosť ovplyvnená rôzne tukovou diétou, ktorá môže tiež prispievať k celkovému hromadeniu TAG vo WAT.
- Autorka by mohla podrobnejšie popísať výsledky k zmene kompozície tukového tkaniva pri HFF oproti HFD. Nie je úplne jasné z niektorých výsledkov ako prišla k záverom o nižšom obrate buniek pri HFF, čo by som skôr predpokladala opačný výsledok, keďže by tam malo vznikáť viac preadipocytov...a diskrepanciu medzi % a počtom buniek, ktorý nie je totožný, čo sa týka vzrastu s HFF?

Záver:

Predložená práca rieši aktuálnu a významnú problematiku porúch metabolickej rovnováhy zameranú na metabolizmus tukového tkaniva prispievajúceho k mnohým civilizačným ochoreniam ako je obezita, diabetes alebo ateroskleróza. Zvieracie experimenty boli prevedené na špičkovom oddelení s použitím viacerých metód, ktoré sú na vysokej úrovni a odpovedajú súčasným trendom v danej oblasti výzkumu. Priložený súbor publikácii dokumentuje, že výsledky štúdií boli publikované v medzinárodných impaktovaných časopisoch. Dôkladné zhrnutie súčasťných poznatkov z literatúry a vlastná interpretácia získaných dát dokazuje, že autorka je zoznámená s problematikou v danej oblasti a je schopná rozvíjať vedecké prístupy pri riešení zvolenej témy. Celkovo má dizertačná práca veľmi dobrú úroveň.

Práca preukazuje predpoklady autorky k samostatnej tvorivej vedeckej práci a k udeleniu titulu „PhD.“ za menom.

Michaela Tencerová, PhD.
Molekulární fyziologie kosti
FGÚ AV ČR, Praha

Praha 22. 2. 2021