

Posudek oponenta na disertační práci

Mgr. Martin Weiszenstein:

Syndrom spánkové apnoe jako rizikový faktor rozvoje metabolických onemocnění

Školitel Doc. MUDr. Jan Polák, Ph.D.

Ve své disertační práci se Martin Weiszenstein zabývá úlohou tukové tkáně na rozvoji metabolických poruch spojenými s některými spánkovými poruchami. Cílem práce bylo objasnit některé poruchy v regulaci a metabolismu tukových buněk (adipocytů) u syndromu spánkové apnoe, jejich vliv na rozvoj diabetu 2. typu a možnosti farmakologického ovlivnění. Sledovány proto byly parametry lipidového metabolismu, glukózové homeostázy a inzulínové senzitivity *in vitro* na diferencovaných adipocytech při hypoxii i *in vivo* u experimentálního modelu syndromu spánkové apnoe. U tohoto modelu autor rovněž testoval účinek farmakologické intervence podáním acipimoxu.

Dosažené výsledky potvrzují, že zvýšená lipolýza tukové tkáně představuje kauzální mechanismus v patogenezi glukózové intolerance a inzulínové rezistence za stavu mírné i těžké hypoxie a může tak významně přispívat k rozvoji diabetu a obezity u syndromu spánkové apnoe. Farmakologická inhibice lipolýzy zabránila projevům souvisejícím s rozvojem diabetu a představuje tak možné praktické uplatnění při léčbě syndromu spánkové apnoe. Za velký přínos práce považuji rovněž vypracování a optimalizaci nového metodologického přístupu pro expozici adherentních buněk hypoxií, včetně technického uspořádání systému. Z práce vyplývá, že experimenty byly prováděny náročnými moderními metodami v oblasti molekulární biologie a při práci s izolovanými buňkami, což podtrhuje kvalitu předložené práce.

Disertační práce je tradičně členěna, úvod je instruktivní, metodická část je srozumitelně napsaná. Výsledky jsou dobře dokumentovány a členěny do 4 samostatných částí podle publikací v impaktovaných časopisech a jsou hodnoceny v širších souvislostech. Práce obsahuje 3 *in vitro* studie na diferencovaných adipocytech a 1 *in vivo* studii na experimentálním modelu syndromu spánkové apnoe. Diskuze dobře zapojuje výsledky do kontextu s dosavadními poznatky studované problematiky.

K práci nemám závažnější připomínky, ať jde o její formální nebo věcnou stránku. Dají se v ní najít jen drobné formální nedostatky.

K práci mám následující otázky:

- Intermitentní hypoxie byla spojena se sníženou hmotností epididymální tukové tkáně a podání acipimoxu vedlo ke zvýšení hmotnosti této tukové tkáně. Obecně je hmotnost epididymální tukové tkáně spojována spíše s projevy spojenými s rozvojem diabetu, metabolického syndromu a inzulínové rezistence. Za jakých metabolických podmínek lze tuto skutečnost považovat za pozitivní nález a jak souvisí s případnou změnou sekrece adipocytokinů.
- S ohledem na rozdílné účinky mírné a závažné intermitentní hypoxie na ukládání, syntézu lipidů a lipolýzu, měla by být tato skutečnost zohledněna pro případnou farmakologickou intervenci a výběr vhodných pacientů?
- Domníváte se, že látka acipimox může mít i další pozitivní účinky na funkci tukové tkáně, např. vliv na sekreci adipocytokinů, která by rovněž mohla mít příznivý vliv na rozvoj metabolických poruch spojených se syndromem spánkové apnoe. Případně existují proto nějaká experimentální data?

Závěrem konstatuji, že téma disertační práce považuji za velmi aktuální a dosažené výsledky mohou mít praktické využití. Domnívám se, že práce Mgr. Martina Weizensteina dokládá, že autor je schopen řešit složité výzkumné projekty a má předpoklady k dalšímu odbornému růstu. Podle mého názoru práce splňuje požadavky kladené na disertační práce, a proto ji doporučuji k obhajobě. V případě kladného hodnocení v oponentském řízení doporučuji udělení titulu „Ph.D.“.

V Praze dne 1. 11. 2016


RNDr. Hana Malínská Ph.D.

Centrum experimentální medicíny

Institut klinické a experimentální medicíny

Videňská 1958/9, Praha 4, 14000