

Posudek školitele k dizertační práci postgraduálního studenta

Student postgraduálního studia: Mgr. Martin Weissenstein
Ústav tělovýchovného lékařství
3. lékařská fakulta UK
Ruská 87, 100 Praha 10

Téma disertační práce: Obstrukční spánková apnoe jako rizikový faktor rozvoje metabolických onemocnění

Mgr. Martin Weissenstein se v rámci svého postgraduálního studia při Ústavu tělovýchovného lékařství (dále ÚTL) 3. lékařské fakulty věnoval výzkumu metabolických poruch, které jsou asociovány se syndromem obstrukční spánkové apnoe (OSA), s důrazem na pochopení molekulárních mechanismů umožňujících efektivní prevenci rozvoje poruch glukózové homeostázy při OSA.

Základem jeho pozornosti byly dvě vzájemně se doplňující výzkumné linie: 1) pochopení endokrinních a molekulárních změn, ke kterým dochází v tukových buňkách (adipocytech) při expozici intermitentní hypoxii in-vitro (přístup modelující pokles saturace hemoglobinu kyslíkem u pacientů s OSA) a 2) farmakologická prevence rozvoje poruch v glukózovém metabolismu (odpovídajícím diabetes mellitus) v myším modelu spánkové apnoe. Tyto priority odpovídají zaměření laboratoře vedené školitelem a řešeným grantovým úkolům.

Význam stanovených cílů spočívá zejména ve faktu, že OSA je významným modifikovatelným rizikovým faktorem rozvoje kardiovaskulárních onemocnění (zejména infarktu myokardu, iktu a srdečního selhání), ale i metabolických onemocnění (diabetes mellitus 2. typu). Pochopení a následné efektivní ovlivnění kauzálních patogenetických mechanismů tak otevírá možnosti primární i sekundární prevence civilizačních chorob. K dosažení výzkumných cílů bylo nejprve zapotřebí vyvinout a optimalizovat unikátní systém pro expozici adherentních buněk hypoxii a intermitentní hypoxii, na jehož konstrukci Mgr. Weissenstein spolupracoval a který byl následně využit v experimentech.

V předložené dizertační bylo využito jednak in-vitro modelu setrvalé a intermitentní hypoxie ke studiu vlivu nízké koncentrace kyslíku na klíčové strukturální a funkční charakteristiky adipocytů a dále pak myšího modelu spánkové apnoe, na kterém byla ověřena možnost prevence rozvoje diabetu při expozici intermitentní hypoxii pomocí farmakologické inhibice lipolýzy látkou acipimox (užívanou též v humánní medicíně). Při realizaci těchto úkolů Mgr. Weissenstein spolupracoval s ostatními členy laboratoře ale i se zahraničními partnery v laboratoři v Grenoblu.

Studie prezentované v předložené dizertační práci přinesly tyto původní výsledky: 1. podání inhibitoru lipolýzy (acipimox) zabránilo aktivaci lipolýzy v tukové tkáni a zabránilo rozvoji diabetického fenotypu u myšího modelu OSA, 2. nízká dostupnost kyslíku v pericelulárním prostoru stimuluje diferenciaci, akumulaci lipidů i uvolňování mastných kyselin z tukových buněk, 3. buněčná hypoxie významným způsobem mění profil exprimovaných buněčných strukturálních proteinů a enzymů účastnících se mitochondriálního metabolismu a metabolismu lipidů a 4. technologie kultivace buněk na fluorokrbonové membráně byla ověřena jako užitečný nástroj výzkumu vlivu pericelulární hypoxie na metabolické pochody.

Uvedené práce Mgr. Weissensteina byly publikovány v kvalitních zahraničních časopisech a prezentovány na tuzemských a zahraničních konferencích, kde byly dobře přijaté odbornou veřejností – Mgr. Weissenstein získal cenu za třetí místo za prezentaci výsledků změn v proteomickém profilu hypoxických adipocytů na konferenci Diabetologie

2016 v Luhačovicích a publikace o prevenci rozvoje diabetu u myšího modelu OSA byla vybrána editorem časopisu (American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology) do soutěže o práci roku mladých vědeckých pracovníků.

Předložené výsledky práce Mgr. Weiszensteina prokázaly, že je schopen vědecké práce s odpovídajícími publikačními výsledky. Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem doporučuji práci k obhajobě a udělení vědecké hodnosti Ph.D.

V Praze dne 26.9.2016

doc. MUDr. Jan Polák, Ph.D.
školitel

