Posudek disertační práce „Úloha komponent osy GH/IGF-1 v etiopatogeneze metabolických odchylek u diabetes mellitus 2. typu a akromegalie“, kterou předložila MUDr. Věra Toušková oborové radě doktorského studijního programu fyziologie a patofyziologie člověka na 1. LF UK

Dizertační práce Dr. Touškové se zabývá regulačními efekty růstového hormonu a Insulin-like růstového faktoru (IGF-1) na vznik inzulinové rezistence u oběžních osob a u pacientů s akromegalií. Předmětem klinicko-experimentálních prací jsou vztahy mezi hladinami IGF-1 a tkáňovou expresí jeho receptorů a vazebných proteinů v podkožní tkáně a v periferních monocytech. Podkožní tuk byl zvolen jakožto bioptický dostupný a patofyziologicky významné působíště účinků inzulínu, periferní monocyty jakožto významná složka, která je zodpovědná za subklinický zánět, který provádí syndrom inzulinové rezistence a uplatňuje se v patogeneze diabetes 2. typu.

Témata inzulinové rezistence je v souvislosti s narůstající prevalencí diabetes 2. typu v posledních desetiletích velmi intenzivně studována na mnoha úrovních. Ačkoliv je patrné, že v její patogeneze se nesporně uplatňují také účinky růstového hormonu a IGF, nálezy zůstávají doposud neúplné a často protichůdné. Z tohoto pohledu je zvolené téměř velmi aktuální, potřebné a do značné míry originální. Neobjasněný zůstává také mechanismus rezistence nadozený nadprodukcí růstového hormonu a za významnou komponentou je považována aktivace fosfatidylinositol-3-kinázy, respektive její podjednotky p85alfa.

Dizertační práce shrnuje výsledky 2 klinických studií, které byly publikovány v časopisech s IF 4,19 a 1,2 a v obou případech je uchazečka hlavní autorkou.

První práce byla již opakovaně citována jinými autory.

Samotná dizertační práce je formálně velmi kvalitně zpracována a její hlavní součástí je podrobný rozbor současně problematiky v oblasti účinků a interakcí IGF, jeho vazebných proteinů a receptorů v návaznosti na ukazatele účinku inzulínu, diferenciaci tukových buněk a chronického zánětu tukové tkáně. V další části je poměrně stručně uvedena použitá metodika a jsou přehledně prezentovány výsledky. V diskusi je pak komentován potenciální význam hlavních nálezů a kriticky jsou zhodnoceny sporné otázky. Přiložen je seznam dalších prací, které uchazečka publikovala. Součásti jsou reprinty obou stěžejních publikací. Po formální stránce dizertace splňuje tedy podle názoru posuzovatele podmínky pro udělení titulu PhD.

Předmětem dizertační práce jsou 2 klinické studie. První byla provedena u 3 skupin studijních osob a to zdravých dobrovolnic, oběžních žen bez diabetes a oběžních žen s diabetem. V poslední skupině byla součástí také intervencií studie, která zahrnovala 2týdenní léčbu nizkokalorickou dietou v průběhu hospitalizace.
Hlavními nálezy této klinické studie jsou snížené exprese IGF-1, IGF-1R a IGFBP-3 v podkožní tkání obézních pacientek s diabetem společně s vyšší expresí IGF-1R v periferních monocytech v porovnání se zdravými ženami a ženami s obezitou, avšak bez diabetu. To by mohlo mít vliv na diferenciační schopnost buněk tukové tkáně a udržování subklinického stupně zánětu zprostředkovaného monocyty. Po dvoutýdenní nízkokalorické dièetě autori prokázali zvýšení exprese IGFBP-2 spolu s jeho vyšším hladinami v periferní krvi a zvýšenou expresí IGFBP-3 v monocytech. Těmto změnám připsují některé přínosné metabolické změny, ke kterým v průběhu dvoutýdenního hladování došlo.

V druhé klinické studii uchazečka sledovala důsledky chronicky zvýšené hladiny růstového hormonu a potažmo IGF-1 na mRNA expresi IGF vazebných proteinů a receptorů u pacientů s aktivní akromegalií. Zároveň byla sledována tukovou expresi p85alfa podjednotku fosfoinositid-3-kinázy jakožto možného faktoru, přes který růstový hormon zprostředkovává svůj efekt na vzestup inzulinové rezistence. Do studie bylo zařazeno 8 mužů a 4 ženy s akromegalií, 12 osob představovalo kontrolní skupinu. V práci byla zjištěna zvýšená exprese IGF-1 a současně IGFBP-3 v tukové tkáni a to v závislosti na hladině růstového hormonu, zatímco exprese p85alpha nebyla nadprodukcí růstového hormonu změněna. Tyto vlivy by mohly vysvětlovat lokální působení růstového hormonu na distribuci tukové tkáni u pacientů s akromegalií. Studie nepotvrduje hypotézu, že příčinou inzulinové rezistence při akromegalií je upрегulace p85alpha subjednotky PI3K v podkožní tukové tkáni. Je zajímavé, že některé závěry, zejména význam zvýšené exprese IGFBP-3 a jeho zvýšené hladiny dobře zapadají do zcela recentně publikovaných nálezů v patogeneze inzulinové rezistence (Drogan et al., 2016), podle nichž tento patrně nejdůležitější vazebný faktor pro IGF je zodpovědný za jeho nižší aktivní koncentrace a tím přispívá k rozvoji diabetu. Mimochodem, v této publikaci je také citována publikace uchazečky.

Kritické připomínky: Svým obsahem disertační práce splňuje podle názoru recenzenta podmínky pro udělení titulu PhD. Jejím těžším je však zejména podrobný uvod a přehled dosavadní literatury a menší důraz je kladen na popis použitých metod, který zůstává přibližně ve stejném rozsahu, jako v přiložených publikacích. Nejní zde možné posoudit, které postupy používala uchazečka vlastnoručně a zda eventuálně nebylo spektrum studovaných expresních faktorů případně širší.

Závěr: Na základě předložené dizertační práce doporučuje udělení MUDr. Věře Touškové vědecký titul PhD. Svými poznatky přispěla k objasnění úlohy systému IGF v patogeneze diabetu 2. typu a se svými spolupracovníky upozornila na tento zatím nedostatečně prostudovaný aspekt mechanismu inzulinové rezistence, který se právě nyní dostává do popředí pozornosti.

Prof. MUDr. František Saudék, DrSc.

Dne 28. 11. 2016