

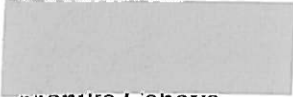
1. lékařská fakulta UK
děkanát
odd. vědy paní Pešatová
Kateřinská 32
Praha 2
121 08

Věc: Posudek na dizertační práci Mgr. Zuzany Macek Jílkové

Vážená paní Pešatová,

posílám vyžádaný posudek na dizertační práci. Prosím o informaci o termínu obhajoby.

S pozdravem


Monika Cahová

RNDr. Monika Cahová, PhD.
Oddělení metabolismu diabetu PEM
Institut klinické a experimentální medicíny
Videňská 1958
Praha 4 - 140 21
tel: + 420 261365366
fax:
e-mail: moca@medicon.cz

Oponentský posudek doktorské disertační práce

Mgr. Zuzany Macek Jílkové

1. lékařská fakulta UK Praha

Integrating role of adipose tissue secretory functions in response to dietary and pharmacological treatments

Rozsah práce

Předložená disertace je psána v angličtině a dokazuje nadprůměrnou jazykovou vybavenost autorky. Práce má formu 4 monotematicky zaměřených publikací doplněných společným úvodem, vymezením cílů, stručnou metodikou, výsledkovou částí a diskuzí integrující jednotlivá zpracovávaná témata. Celá práce je psána velmi jasným a věcným slohem, oceňuji zejména výstižnost a stručnost vyjadřování.

Publikace

Součástí předkládané práce jsou čtyři publikace uveřejněné v mezinárodních renomovaných časopisech. Na jedné z publikací je předkladatelka prvním autorem. Podíl Mgr. Macek Jílkové na jednotlivých publikacích je v disertační práci jasně uveden. Mgr. Macek Jílková je spoluautorkou dalších dvou publikací, které však nejsou do předkládané disertace přímo zahrnuty.

Cíle

Hlavním cílem studií zařazených do předkládané disertace bylo prohloubení znalostí o integrující roli tukové tkáně v modulaci lipidového metabolismu a obesity. Jednotlivé studie, které zároveň představují jednotlivé kapitoly, rozpracovávají následující dílčí témata:

1. úloha metabolismu thyreoidálních hormonů v bílé tukové tkáni;
2. specifická úloha leptinu v řízení svalové termogeneze;
3. efekt kombinovaného podávání n-3 polynenasycených mastných kyselin a rosiglitazonu na morfologii a zánětlivou reakci tukové tkáně při obezitě;
4. působení chemických derivátů dokosahexaenové kyseliny na modelu metabolického syndromu vyvolaného u myši vysokotukovou dietou.

Téma disertační práce je vysoce aktuální vzhledem k vysoké prevalenci obezity a s ní spojených zdravotních komplikací, zejména metabolického syndromu a diabetu 2. typu.

Úvod

předložené disertace je věnován literárnímu přehledu o současném stavu řešené problematiky. Detailně je popsána endokrinní funkce bílé tukové tkáně a funkce jednotlivých adipokinů. Značnou pozornost autorka věnuje problematice obezity a zánětu tukové tkáně a možnostem nutriční a farmakologické intervence. Na této části práce lze vyzdvihnout konzistentní a věcný přístup, který poskytuje dostatečný přehled vztahující se k řešené problematice.

Metodická část

popisuje dvě metody (morfometrická analýza tukové tkáně a imunohistochemická analýza), které si autorka osvojila v průběhu zahraničních stáží a zavedla na svém domovském pracovišti. Mgr. Macek Jílková tak prokázala schopnost samostatného přístupu a orientace v metodické oblasti.

Výsledková část

stručně shrnuje data uvedená v jednotlivých publikacích. Získané výsledky jsou přehledně popsány a názorně doloženy v grafech a tabulkách. Z hlavních výsledků lze uvést:

1. U myšího modelu dietně indukované obezity autorka a její spolupracovníci jako první prokázali, že aktivita deiodinasy 1 (D1) v bílé tukové tkáni se mění v závislosti na adipositě a je stimulována leptinem. Na základě dosažených výsledků autorka formuluje hypotézu, že D1 se účastní kontroly metabolismu bílé tukové tkáně.
2. Autorka předkládá výsledky ukazující na význam netřesové svalové termogeneze a oxidace lipidů u fenotypu rezistentního k dietně indukované obezitě (A/J myši) a prokazuje, že vysokotuková dieta indukuje termogenezi v oxidativním svalu. Zároveň navrhuje možný mechanismus, leptin – AMPK metabolickou dráhu.
3. Z hlediska hledání nových terapeutických možností přináší autorka velmi zajímavé výsledky ve třetí části. Prokazuje, že kombinované podávání n-3 PUFA a nízkých dávek rosiglitazonu má aditivní účinky jak v prevenci tak i v terapii dietně indukované hypertrofie tukové tkáně. Využití n-3 PUFA otvírá možnost snížit dávky TZD a omezit tak jejich negativní vedlejší účinky.
4. V poslední části práce se autorka věnuje detailní analýze účinků 4 derivátů kyseliny dokosahexaenové u modelu dietně indukované obezity (C57BL/6 myši krmené vysokotukovou dietou). Autorka prokázala, že alfa-ethyl DHA ethyl ester ovlivňuje stejné procesy jako přirozeně se vyskytující n-3 PUFA, ale s několikanásobně vyšší účinností. Alfa-ethyl DHA ethyl ester výrazně snižuje zánět tukové tkáně spojený s obezitou a pozitivně ovlivňuje sekreci pro- a protizánětlivých adipokinů z tukové tkáně. Tento derivát tak představuje potenciálně významnou terapeutickou možnost při léčbě dyslipidemie a inzulinové rezistence spojené s obezitou.

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

Diskuse

V diskuzi autorka podává komentář k získaným výsledkům, který svědčí o dobré znalosti problematiky.

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.

Část I:

1. obr 6B (str 29): Korelace mezi aktivitou D1 a koncentrací leptinu v plazmě není zcela přesvědčivá, data jsou soustředěna pouze ve dvou oblastech na začátku a konci přímky, může se jednat o „efekt činky“.

2. Je známo něco o regulaci D1 aktivity u obézních leptin-deficientních nebo leptin-rezistentních modelů?

Část III:

3. Byla použita dávka rosiglitazonu ve skupinách cHF+TZD a cHF+F+TZD stejná? Pokud má suplementace n-3 PUFA umožnit nižší dávkování TZD, zkoušeli jste to experimentálně prokázat, tj. dosáhnout srovnatelného účinku běžné terapeutické dávky TZD a nižší dávky TZD+n-3 PUFA?

Část IV:

4. Jak si vysvětlujete zvýšené hodnoty sérového adiponektinu u skupiny CHF ve srovnání se skupinou STD? Alfa-ethyl DHA ethyl ester snižuje sérovou koncentraci adiponektinu, jak si vysvětlujete toto pozorování v kontextu příznivých účinků dané substance na inzulínovou senzitivitu?
5. Sledovali jste vliv testovaných derivátů DHA na játra? Neprojevují se negativní dopady zvýšené stimulace PPAR α (srovnatelné s efektem fibrátů)?

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 špičkové úrovni a odpovídají současným trendům v dané oblasti výzkumu. Příložený 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 autora k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „PhD.“ za jménem.

Monika Cahová, PhD.
Centrum experimentální medicíny
IKEM, Praha

Praha 21. 1. 2010