

Oponentský posudek dizertační práce „Farmakologické modifikace potenciálních signálních systémů regulujících metabolismus adipocytů a hepatocytů a jejich vliv na obezitu.“

MUDr. Mgr. J. Hodise

Předložená dizertační práce „Farmakologické modifikace potenciálních signálních systémů regulujících metabolismus adipocytů a hepatocytů a jejich vliv na obezitu“ MUDr. Mgr. Jiřího Hodise je výsledkem jeho postgraduálního doktorského studia biomedicíny v oboru farmakologie a toxikologie. Školitelem byl prof. Dr. Hassan Farghali, DrSc. Dizertace byla vypracována ve Farmakologickém ústavu I. lékařské fakulty Univerzity Karlovy ve spolupráci s Ústavem experimentální medicíny AV ČR a se Státním zdravotním ústavem v Praze. Dizertace má 147 stran textu v češtině zahrnujícího úvod a důkladný literární přehled (72 stránek) o obezitě a metabolickém syndromu, glykogenolýze, lipolýze, oxidu dusnatém, signálních molekulách adipocytů, ligandech pro γ receptor aktivátoru proliferace peroxizomu (PPAR γ) a adenosin monofosfát kinázu (AMPK), cíle disertace (2 stránky), materiál a metody (10 stran), výsledky (2 strany), diskusi a závěr (3 strany), souhrn v češtině a angličtině (2 strany), seznam použité literatury (41 stran) a seznam vlastních publikací (2,5 strany) z let 2006-2011 (včetně 3 původních prací in extenso s IF 0,9-1,7, 2x jako první autor), seznam zkratk (3 stránky), poděkování a kopie 4 vlastních prací in extenso to vše dohromady ve vázané formě v 1 svazku. Autoreferát (téze) disertační práce jsou v češtině s anglickým souhrnem, má 26 stránek a osnovu v souladu s řádem doktorského studia biomedicíny §16, odst.3.

Téma této disertační práce je velmi aktuální, protože je zaměřena na prohloubení poznání mechanismu účinku moderních antidiabetik typu glitazonů a úloze PPAR γ , AMPK, NO, adrenergního systému v lipolýze adipocytů a glykogenolýze hepatocytů, což má význam pro hledání nových možností farmakoterapie obezity, metabolického syndromu a diabetu.

Cílem disertace bylo zjistit zda a jak se ovlivňují signální dráhy závislé na glitazonech (PPAR γ agonisté) a β_3 adrenergních agonistech v účinku na lipolýzu, NO produkci a iNOS expresi v kulturách izolovaných potkaních epididymálních adipocytů. Druhým cílem bylo porovnat účinky β_1 a α_1 adrenergních agonistů a glukagonu na glykogenolýzu, NO produkci a iNOS expresi v kulturách jaterních hepatocytů.

Tyto cíle byly splněny za rigorózních podmínek vědeckého experimentu a s použitím metod izolace a kultivace adipocytů, resp. hepatocytů a odpovídajících metod detekce

resistinu a adiponektinu (ELISA metodou), produkce NO kolorimetricky, exprese iNOS pomocí RT-PCR, lipolýza podle uvolnění glycerolu.

Byly získány originální a podle mě spíše nečekané výsledky svědčící pro to, že efekt triglitazonu na lipolýzu a produkci NO (iNOS transkripci) adipocytů je pravděpodobně nonPPAR γ dependentní, ale zato AMPK dependentní. Adrenergně vyvolaná glykogenolýza a NO produkce hepatocytů je zprostředkována spíše α adrenergním než β adrenergním receptorem.

K předložené dizertaci mám následující připomínky:

1. Zjištěné výsledky mohou být značně závislé na zvolených dávkách (koncentracích) použitých farmak. Byla zde zjišťována závislost účinku na dávce (koncentraci)?
2. Do jaké míry korelují zjištěné výsledky, získané in vitro – v buněčných kulturách – s případnými výsledky in vivo?
3. Dizertace si zasloužila větší péči po formální stránce, např. směsice češtiny a angličtiny v obrázcích a tabulkách nemusela v dizertaci být, alespoň tabulky (např. na str. 23, 27, 59 aj) mohly být převedeny do češtiny některé překlepy (i v autoreferátu např. na str. 4 „Navíc jsem zařadili...“ „...jsem se snažili...“) mohly být odstraněny, vzácně se vyskytla i gramatická chyba (na str. 102 „v druhé části práce jsme se zaměřily...“), na str. 105 asi mělo být, že glykogenolýza byla měřena v hepatocytech (a ne adipocytech), na str. 20 inhibitory zpětného vychytávání serotoninu nejsou blokátory serotoninu, ale transportéru pro serotonin.


Výsledky byly uvedené v disertaci pouze na 2 stránkách, na štěstí byly k dispozici v plném znění v příložených kopiích původních prací autora v plném znění.

Na druhé straně oceňuji důkladný literární přehled, citovanost i českých autorů, jasné (barevné) odlišení vlastních poznatků.

Disertace obsahuje originální výsledky, které autor disertace publikoval jako původní práce v plném znění ve vědeckých časopisech s IF a které tedy prošly recenzním řízením.

Závěrem mohu konstatovat, že předložená dizertace splňuje požadavky §16 řádu doktorského studia biomedicíny, tj. je uceleným vědeckým pojednáním se zajímavými a metodicky kvalitně získanými vlastními původními výsledky. Disertační práce prokazuje předpoklady MUDr. Mgr. J. Hodise k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.

V Praze, 16. května 2011


Prof. MUDr. Miloslav Kršiak, Dr.Sc.
Ústav farmakologie 3. LF UK v Praze