

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

Autor disertační práce: MUDr. Mgr. Hodis Jiří

Posudek vypracovala: Doc. RNDr. Berta Otová, CSc

Předkládaná disertační práce je sestavena jako soubor čtyř publikací; u tří z nich je Jiří Hodis prvním autorem; u čtvrté druhým.

2 články byly publikované v *Physiol. Res.* (vyd. AV ČR,); 1 článek v *Čas Lék čes* (vyd. 1.LF UK v Praze) a 1 článek v *Gen Physiol Biophys* (Slovensko).

Výsledky výzkumu dále dokládá seznam 12ti abstraktů, které byly uveřejněny ve sbornících, většinou mezinárodních konferencí.

Disertační práce je členěna do kapitol:

**Úvod** – obsahuje krátké seznámení s obezitou jako civilizační chorobou, která úzce souvisí s nevhodným životním stylem (nedostatek pohybu, nadměrný příjem potravy a její neadekvátní složení). Stále se zvyšující počet obézních lidí vede současně i k dalším vážným zdravotním komplikacím řazeným pod soubor onemocnění – tzv. metabolický syndrom.

**Seznam zkratek** - je vyčerpávající, autor se snažil usnadnit orientaci zejména v následujícím přehledu literatury. Překlad z původního textu do českého jazyka je však velmi zatížen autorovou neznalostí české biochemické nomenklatury. Zkratka je někdy vysvětlena v češtině, jindy je uvedena v angličtině. Velmi často se vyskytuje překlad v nesprávné formě; např. **adenosin monofosfát** nejsou dvě slova, ale jedno **adenosinmonofosfát** a takové chyby se dále v textu opakují (např. **protein kináza** místo **proteinkináza** atp.).

**Literární přehled** – je až nadbytečně rozsáhlý (72 stran, 337 citací). Obsahuje kapitoly, které se věnují různým tématům i mimo vlastní pracovní zaměření. Některé informace se jeví až zbytečné, když není diskutován jejich význam. Např. pouhé konstatování str. 80: lidský gen pro  $\beta_3$ -adrenoreceptor ..... má 2 exony, kdežto gen hlodavce obsahuje 3 exony. ...

Dále mám také připomínky ke grafické úpravě textu. Chápu, že převzaté schéma nebude autor překreslovat, ale jednoduché tabulky lze vlastní rukou v počítači nakreslit velmi rychle a text, když práce je předkládána v českém jazyce, napsat česky. Zejména když je uvedeno, že tabulka byla upravena a zkrácena (viz např. str. 27).

Občasné vložení informace o vlastních výsledcích do Literárního přehledu (na začátku textu zmíněno použití jiné barvy písma) by možná vyznělo lépe, kdyby bylo uvedeno uceleně formou Diskuse a s příslušnými citacemi.

**Cíle práce** – se týkají vybraných signálních molekul/drah, které cíleně ovlivňují viscerální adipocyty. Z literárních údajů vyplývá, že problematika týkající se farmakoterapie obezity je stále nedostatečně zvládnuta ve srovnání s léčbou jednotlivých složek metabolického syndromu jako je např. hypertenze (viz literární přehled). Proto pochopení mechanismů, které souvisejí s metabolismem tuků a následnou obezitou, je současným cílem farmakologických studií.

Disertační práce je zaměřena na sledování:

- (a) specifické signální dráhy PPAR $\gamma$  spolu s jejími mediátory – glitazony. Tato signální dráha se prostřednictvím nukleární receptorové signalizace podílí na regulaci transkripce genů tukové tkáně (např. PPAR $\gamma$ 2)
- (b)  $\beta$ 3 adrenergní signalizační dráhy, která ovlivňuje kromě lipolýzy i expresi iNOS. Molekula NO (vzniká z iNO) vedle ovlivnění imunitních pochodů ovlivňuje hypertenzi (složka metabolického syndromu), proto byla zahrnuta do sledování lipolytické odpovědi na stimulaci  $\beta$ 3 a PPAR $\gamma$  agonisty. Vzájemné ovlivňování těchto dvou signalizačních drah je dalším cílem předkládané práce.
- (c) jaterní glykogenolýzy, její ovlivnění adrenergními agonisty a jejich vliv na produkci NO a exprese iNOS

Cíle práce jsou definovány velmi výstižně a logicky jsou zdůvodněna jednotlivá sledování.

Na tomto místě bych zároveň uvedla, že vytčené cíle byly splněny. Po pročetí vlastní disertační práce a vzhledem k recenzovaným publikacím mohu konstatovat, že přinesly nové poznatky o funkci viscerálních adipocytů a farmakologickém ovlivnění pro ně specifické signální dráhy PPAR  $\gamma$  a  $\beta$ 3.

**Metodika** – autor disertační práce navázal na laboratorní zkušenosti školícího pracoviště včetně izolace a kultivace hepatocytů, ELISA-metody, měření produkce NO, izolace mRNA, reversní transkripce atp. Ve spolupráci s pracovníci SZÚ byla stanovena exprese iNOS metodou qRT-PCR.

Pro izolaci jaterní primokultury byly použity samci outbredního kmene Wistar (firma Velaz).

## **Dotazy**

- 1) Proč byly použity pouze jedinci outbredního kmene potkanů?
- 2) V disertační práci jsem nenašla jaký počet potkanů byl použit pro izolaci jaterních buněk. V případě použití několika zvířat pro izolaci buněk, zda primokultura vznikla jako směs buněk od několika zvířat, nebo zda šlo o kultivaci buněk od individuálních zvířat?
- 2) Nepřineslo by použití inbredních zvířat konzistentnější výsledky?
- 3) Zvířata byla „intaktní“ - chovaná za standardních podmínek. Neuvažovali jste též o dietě vedoucí k navození obezity před izolací jaterních buněk?
- 4) Existuje inbrední kmen obézních potkanů SHROB (Koletsy rat), který vznikl křížením samic SHR se samci kmene Sprague-Dawley. Má geneticky definované některé parametry související s obezitou a metabolickým syndromem. Myslíte, že by experimenty s buňkami takových zvířat rozšířily vaše experimentální poznatky?

## **Závěr**

Předkládaná práce MUDr. Mgr. Jiřího Hodise odpovídá požadavkům kladeným na disertační práce. Má velmi dobrou odbornou úroveň; ukazuje na schopnost autora samostatně pracovat a získávat nové vědecké poznatky.

Doporučuji, aby disertační práce byla přijata jako podklad pro další řízení k udělení titulu PhD.

V Praze 11.5.2011

  
Doc. RNDr. Berta Otová, CSc