

Posudek na disertační práci Mgr. D. Medříkové: Study of metabolic syndrome in mice model: role of dietary lipids, adipose tissue and AMP-activated protein kinase.

Předkládaná práce je zaměřena na objasnění vzniku rizikových faktorů metabolického syndromu a zabývá se studiem působení vysokotuké diety a polynenasycených mastných kyselin na metabolismus tukové tkáně, jater a kosterního svalu pomocí myších modelů.

Práce je napsaná v anglickém jazyce a je zpracována jako pojednání ke čtyřem primárním publikacím. V krátkém úvodu o 13 stranách, jsou velmi stručně shrnuty současné představy o vztahu obezity, diabetu 2 typu a úloze AMP-aktivované protein kinázy (AMPK), sekrečních působcích tukové tkáně – adipocytokinech, propojení zánětlivých a hypertroficko-hyperplastických změn při obesitogenní alteraci tukové tkáně a benefičním vlivu dlouhých, n-3 a n-6 polynenasycených mastných kyselin (LC-PUFA). Následují cíle práce, komentáře k dosaženým výsledkům v jednotlivých publikacích (15 stran), jejich stručná diskuse (3 strany), závěry (1 strana) a příslušné reference (15 stran). Práce je po jazykové i formulační stránce zdařilá, je dobře dokumentována 5 tabulkami a 8 grafy.

Disertace Mgr. Medříkové měla čtyři specifické cíle - 1. charakterizovat působení různých derivátů n-3 LC-PUFA na indukci obezity a resistenci k inzulinu vyvolanou vysokotukou dietou, 2. analyzovat působení AMPK v regulaci lipidového metabolismu a funkce kosterního svalu vysokotukou dietou, 3. ověřit úlohu AMPK v antidiabetickém působení LC-PUFA pomocí knockout modelu, a 4. charakterizovat pohlavní rozdíly v obesitogenním a pro-diabetickém působení vysokotuké diety. Již ze zadání těchto aktuálních a navazujících otázek je zřejmé, že naplnění anotovaných cílů bylo možné pouze pomocí široce koncipovaného a finančně náročného výzkumného programu, který využívá řadu unikátních myších kmenů a neobyčejně široké spektrum metod (od funkčních a orgánových fenotypů, přes měření řady metabolitů, biochemických parametrů, analýz expresních profilů, až po specializované techniky jako je inzulinový „clamp“, vysoce citlivá respirometrie nebo celotělová analýza energetického obrátu pomocí nepřímé kalorimetrie) a je výsledkem týmové práce, možné pouze v podmínkách špičkové laboratoře – Oddělení biologie tukové tkáně na FGÚ AV ČR pod vedením MUDr. Jana Kopeckého, DrSc, který je předním odborníkem současného obezitologického výzkumu.

Experimentální studie realizované Mgr. Medříkovou v rámci postgraduálního programu tak přinesly celou řadu nových, zásadních poznatků o lipidovém metabolismu a jeho regulaci, a více než dostatečně splnily specifické cíle disertace. Jsou obsaženy ve čtyřech publikacích v kvalitních zahraničních časopisech - Int. J. Obesity v r. 2011 (IF 4.343) kde je disertantka prvním autorem, Diabetes v r. 2010 (IF 8.26), Obesity v r. 2009 (IF 2.798) a Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. v r. 2008 (IF 4,129), kde je disertantka 6.-8. spoluautorem.

Chtěl bych vyzdvihnout některé z nových poznatků, které jsou důležité pro pochopení metabolických účinků dietetických faktorů na úrovni klíčových regulačních mechanismů a nových možností jejich farmakologického ovlivnění. První část studií ukázala výjimečně vysokou účinnost alfa-ethyl docohexanoic (DHA) ethyl esteru v prevenci a reverzi obesitogenního působení a glukosové intolerance vyvolaných vysokotukou dietou. Mechanismus působení DHA derivátů je svázán s modulací transkripce řady genů a moje otázka je zda strukturní rozdíly jednotlivých DHA analogů jsou přímo spojené s detekovatelnými rozdíly v afinitě jejich interakce s regulačními sekvencemi.

Druhá část studií demonstuje indukci svalové netřesové termogeneze v oxidativním *musculus soleus* vysokotukou dietou, tedy indukci mechanismu disipace energie ve formě tepla, který je nezávislý na UCP1 proteinu. Tento náález je významný zejména vzhledem k trvajícimu sporu zda vůbec existuje dietou indukovaná netřesová termogeneze mimo hnědý tuk. Závažnost práce publikované v r. 2008 dokládá že již byla

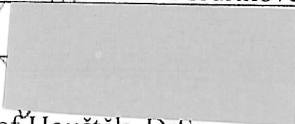
citována 14x. Otázka na disertantku je, zda je možné dále specifikovat biochemickou podstatu tohoto mechanismu. Jestli je spojen s „protonovým leakem“ mitochondriální membrány, nebo s některým z diskutovaných „futile“ cyklů, přímo nebo nepřímo závislých na mitochondriální tvorbě ATP? Bylo by možné ověřit dietou indukovanou netřesovou termogenezu v oxidativním svalu i na modelu UCP3 knockoutu?

Třetí část práce přinesla přímý důkaz pro úlohu AMPK v benefičním působení LC-PUFA na citlivost jaterní tkáně k insulinu, a to na základě ablace katalytické alfa2 podjednotky pomocí knockoutu. V játrech se exprimuje jak alfa1, tak alfa2 isoforma a knockout alfa 2 vedl ke ztrátě účinku LC-PUFA i přes zvýšení aktivity alfa1. Otázkou je v čem spočívá specifita funkce isoform alfa podjednotky, které jsou katalytické?

Čtvrtá část práce mapuje pohlavní rozdíly v působení vysokotuké diety, demonstruje výraznou, i když věkově závislou odolnost samic vůči obezitě a necitlivosti k insulinu a prokazuje, že vysokotukou dietou indukovaná hypertrofie adipocytů nemusí být svázána s indukcí zánětlivých změn a akumulací makrofágů. Tato práce publikovaná v Int. J. Obesity je také spojena s největším podílem disertantky na vedení, realizaci, vyhodnocení a publikaci prováděných experimentálních studií.

Závěr: Předkládaná disertační práce jasně dokumentuje autorčiny velmi dobré teoretické znalosti, schopnost prakticky zvládnout řadu náročných metod, a především, samostatně a originálně řešit zvolený problém. Protože práce dostatečně splňuje nároky kladené na doktorskou disertační práci, doporučuji, aby po řádné obhajobě byl Mgr. Dáše Medříkové udělen titul Ph.D.

V Praze, 28.5.2011


MUDr. Josef Houšťek, DrSc.