

Posudek na doktorandskou disertační práci Mgr. Daši Medříkové nazvanou
STUDY OF METABOLIC SYNDROME IN MICE MODEL: ROLES OF DIETARY
LIPIDS, ADIPOSE TISSUE AND AMP-ACTIVATED PROTEIN KINASE

Předložená disertační práce Mgr. Medříkové zaměřená na studium metabolických změn v myším organismu v souvislosti s podáváním vysokotukové diety a rozvojem metabolického syndromu byla vypracována na základě výsledků získaných v průběhu jejího doktorandského studia na Fyziologickém ústavu AV ČR v Praze. Vlastní disertační práce vychází z výsledků publikovaných ve třech prestižních mezinárodních časopisech (Obesity, IF 2.798, Am. J. Physiol. Endocrinol Metabol., IF 4.129 a Diabetes, IF 8.261). Kopie těchto spoluautorských článků jsou in extenso přiloženy k disertační práci. Součástí a dalším podkladem předložené disertační práce je také rukopis práce přijaté do tisku (v časopise Int. J. Obes., IF 4.343), jehož je mgr. Medříková první autorkou.

Úvodem je třeba ocenit, že autorka napsala svoji disertační práci anglicky, což není dosud zcela běžné. Celý text je psán velmi dobrou angličtinou prakticky bez chyb a překlepů.

Téma disertační práce se vztahuje k obezitě, která vzhledem k jejímu rozšíření v moderní lidské společnosti a neblahým zdravotním důsledkům představuje velice významnou problematiku. Vlastní práce je napsána přehledným a dobře srozumitelným způsobem. Úvodní teoretická část seznamuje s principy energetické homeostázy, regulací a významem tukové tkáně. Velká pozornost je věnována popisu spouštilosti mezi obezitou, inzulínovou rezistencí a diabetem 2. typu a také vlivu výživy (zejména n-3 LC-PUFA) na možné snížení patofyziologických důsledků obezity.

Výsledky jednotlivých prací, které jsou pro lepší přehlednost doplněny vybranými grafy a tabulkami, jsou krátce shrnuty a komentovány (celkem 16 stran), a následně diskutovány v souvislostech se současnými poznatky v této oblasti (celkem 4 strany). Závěrečné shrnutí poskytuje názorný přehled hlavních získaných výsledků.

Lze konstatovat, že vytčených cílů práce bylo dosaženo. Bylo zjištěno, že n-3 LC-PUFA v potravě mají pozitivní vliv na prevenci a léčbu obezity a metabolický syndrom u myší. Byly nalezeny významné rozdíly v regulaci hladin leptinu a kmene myší A/J (rezistentní k obezitě) a C57BL/6 (náchylné k obezitě), které mohou vysvětlit pozorovanou zvýšenou oxidaci mastných kyselin a termogenezi v oxidativním svalu A/J myší krmených vysokotukovou dietou. Preferenční využití lipidů jako metabolického substrátu pro indukci netřesové termogeneze naznačily zřejmou úlohu osy leptin-AMPK. Výsledky následující studie ukázaly, že $\alpha 2$ podjednotka AMPK není nezbytná pro účinek působení n-3 LC-PUFA zabraňující obezitě, ale má klíčovou roli pro udržení citlivosti jaterní tkáně k inzulínu u myší na vysokotukové dietě. Byly také charakterizovány důležité pohlavní rozdíly v distribuci, regulaci a funkci tukové tkáně ve vztahu k obezitě. Souhrnně lze říci, že poznatky zjištěné v této práci přispívají k porozumění mechanismům spojujícím obezitu s metabolickým syndromem. Tyto poznatky jsou potenciálně důležité z hlediska prevence a léčby metabolických poruch.

Otázky:

1. Ve dvou studiích (B a D), kde byly sledovány změny mezi experimentálními skupinami zvířat v expresi vybraných genů pomocí QT-PCR, byly hladiny transkriptů vztahovány k EF-1 α . Proč byl vybrán právě tento housekeeping gen a byly testovány také některé jiné (např. 18S rRNA nebo GAPDH)? V publikaci A jsem informací o použitém housekeeping genu nenašel - jak byly v tomto případě výsledky standardizovány?
2. Existuje nějaké vysvětlení pro pozorované zřetelné mezipohlavní rozdíly v náchylnosti k poruchám spojeným s obezitou a v jejich závažnosti? Je možno v této souvislosti uvažovat i o jiných faktorech kromě odlišného zánětlivého poškození tukové tkáně?
3. V práci D jsou popisovány určité rozdíly ve velikosti adipocytů v tukových depech (gWAT a scWAT) samců a samic vlivem konzumace vysokotukové diety a během stárnutí. Jsou známy podobné rozdíly ve velikosti adipocytů u jiných živočišných druhů? Je nějaká souvislost mezi velikostí adipocytů a tvorbou CLS (crown-like structure)?

Mgr. Medříková sepsáním své práce prokázala, že se výborně orientuje ve studované problematice. Autorčin významný podíl na vzniku jednotlivých publikací je jednoznačně deklarován a potvrzuje její praktické zkušenosti s aplikací molekulárně biologických a biochemických přístupů ve výzkumu. Vzhledem k těmto skutečnostem a celkově velmi vysoké úrovni disertační práce splňující veškeré požadavky kladené na tento typ práce doporučuji, aby Mgr. Medříkové byl po úspěšné obhajobě udělen titul Ph.D.

V Praze 27.5.2011


RNDr. Jiří Novotný, DSc.

Katedra fyziologie

Přírodovědecká fakulta UK v Praze