

OPONENTSKÝ POSUDEK DIZERTAČNÍ PRÁCE

Identifikační údaje

PharmDr. Andrea Štofková

Pracoviště: Ústav normální, patologické a klinické fyziologie, 3. LF UK, Praha

Dizertační práce: Role of adipokines and ghrelin in normal and nutritionally modulated adjuvant arthritis in rats

Školitel: Ing. Jana Jurčovičová, CSc.

Předmětem dizertační práce je prezentace vlastního výzkumu v oblasti studia významu dietní intervence a role adipokinů a ghrelinu na průběh a závažnost artritidy u experimentálního zvířecího modelu. Téma předložené dizertační práce je aktuální a vědecky velice zajímavé. Doktorka Štofková jednoznačně prokázala schopnost samostatné práce v experimentální laboratoři s moderními laboratorními přístroji. Práce se metodicky zakládá na experimentech prováděných na zvířecích modelech adjuvantní artritidy (laboratorní potkani kmene Long Evans a Lewis). Pro analýzy proteinů byly využity vzorky krve, sleziny, epididymálního tuku a jater pokusných zvířat. Vybrané parametry byly měřeny komerčními imunoesejemi a exprese sledovaných genů v jednotlivých tkáních byly analyzovány pomocí sofistikované metody Real-Time PCR. Metodické zpracování předložené práce, včetně statistických analýz, je vysoce kvalitní.

Vlastní dizertační práce je vyjádřena na ploše 99 stránek. Dizertační práce je členěna na souhrn, úvod, cíle studie s jasně formulovanou hypotézou, charakteristiku experimentálního designu a metodiku, výsledky, diskuze a závěr, uvedena je také nezbytná finanční podpora experimentů, seznam všech publikací a abstrakt, obrázky, tabulky a rozsáhlý přehled použité literatury. Předložená práce je kvalitní a má velice dobrou úroveň. Její výhodou je navíc text psaný bezchybným anglickým jazykem, což umožňuje prezentaci výsledků za hranice našeho státu. Ke kvalitě formálního zpracování dizertační práce nemám kritické připomínky.

Tématicky je dizertační práce orientována na studium vlivu odlišných nutričních režimů na rozvoj, závažnost a aktivitu adjuvantně indukované artritidy u potkanů. Specificky byla studována role adipokinů a ghrelinu během tohoto experimentálního modelu a vliv normálního, nadměrného a redukovaného příjmu potravy na hladiny těchto nově charakterizovaných cytokinů, včetně ovlivnění aktivity onemocnění. Studovány byly mechanismy regulující příjem potravy v podobě genové exprese orexigenních neuropeptidů v mozkové tkáni. Primárním poznatkem byl průkaz snížených hladin leptinu a adiponectinu a zvýšených hladin visfatinu a ghrelinu v plasmě potkanů s adjuvantní artritidou v podmínkách normálního nutričního režimu. Tato pozorování reflektovala exprese adipokinů v epididymálním tuku. Nadměrný přísun stravy překvapivě neovlivnil hladiny jednotlivých adipokinů a ghrelinu, ale způsobil horší průběh onemocnění se závažnějším projevem artritidy. Kalorická restrikce vedla naopak k poklesu hladin plasmatického leptinu a ghrelinu, a ke zlepšení artritického skóre. Na podkladě výsledků dizertační práce autorka předpokládá, že redukovaný příjem potravy

může navodit klinické zlepšení adjuvantní artritidy, které koreluje s inhibicí imunoregulačního a zánětlivě působícího leptinu a ghrelinu při poklesu tělesné hmotnosti.

Posuzovaná dizertační práce jasně prokazuje předpoklady autorky k samostatné vědecké činnosti. Data obsažená v této práci jsou originální a byla publikována ve čtyřech časopisech s impakt faktorem, z nichž je doktorandka ve třech jako hlavní autor. Dr. Štofková je navíc autorkou či spoluautorkou několika dalších publikací, které nemají vztah k předložené dizertační práci, několika souhrnných sdělení a abstrakt v recenzovaných domácích i zahraničních časopisech.

Závěr: Na základě výše uvedených skutečností doporučuji práci přijmout v předložené formě a na jejím základě jednoznačně doporučuji udělit paní PharmDr. Andree Štofkové titul „Ph.D.“ za jménem.

V diskusní části obhajoby by mě zajímal názor dizertantky na několik otázek, respektive komentářů:

1. Tuková tkáň představuje v porovnání se synoviální membránou nesmírně velký celek, ve kterém je kromě adipocytů množství imunitních buněk. V současné době je již minimum kachektických pacientů s revmatoidní artritidou (odhadem kolem 1%), nicméně kachektická obezita je relativně častá. Mohla byste blíže komentovat uplatnění kachektické obezity v průběh revmatoidní artritidy?
2. Nedávno bylo v rozsáhlé prospektivní studii prokázáno, že velká porodní hmotnost (nad 4.5 kg) dvojnásobně zvyšuje riziko incidence revmatoidní artritidy v průběhu života (Mandl LA, et al. Ann Rheum Dis. 2009). V dospělosti váha pravděpodobně nemá na incidenci onemocnění vliv, ale nadměrná obezita je obvykle provázena vyšší zánětlivou aktivitou. Nicméně dvě kvalitní prospektivní studie u jedinců s časnou formou revmatoidní artritidy (Westhoff G, et al. Arthritis Rheum 2007, Van der Helm-van Mil AHM, et al. Ann Rheum Dis. 2008) naopak ukazují pozitivní vliv vyšší hmotnosti, respektive BMI, ve smyslu nižší rentgenové progresy onemocnění v porovnání s nemocnými s normálním nebo nízkým BMI, kteří vykazovali rychlejší strukturální (kloubní) poškození. Jaký je názor paní doktorky na tato zjištění, domnívá se, že by v této roli mohly hrát adipokiny?
3. Práce autora Rho a kolektivu (Arthritis Rheum. 2009;60(7):1906-14) ukazuje zvýšené sérové hladiny všech adipokinů - leptinu, resistinu, adiponektinu i visfatinu u pacientů s revmatoidní artritidou oproti kontrolní skupině a prokazuje pozitivní korelaci visfatinu a naopak negativní korelaci leptinu se závažností a mírou kloubního postižení. Čím, lze nejlépe vysvětlit odlišnost výsledků prezentovaných na zvířecích modelech v porovnání s daty získanými u lidí?

4. Prakticky všechny uvedené adipokiny již byly v řadě publikací charakterizovány jako molekuly s víceméně prozánětlivým a/nebo destruktivním potenciálem u revmatoidní artritidy. Některé mají vztah k aktivitě a závažnosti nemoci. Dalo by se předpokládat, že by se některý z adipokinů mohl stát léčebným cílem u revmatoidní artritidy nebo jiných autoimunitních onemocnění? Pokud ano, kterému z adipokinů byste dávala největší šance?

V Praze, 22. listopadu 2010

doc. MUDr. Ladislav Šenolt, PhD

Revmatologický ústav
Revmatologická klinika 1.LF UK
Na Slupi 4
128 50 Praha 2