

## Oponentský posudek práce předložené k obhajobě titulu PhD

**Název:** *Energy metabolism of inbred mouse strains and its modulation by diet*

**Autor studie:** *Mgr. Vladimír Kůs*

Studie byla vypracována v odd. biologie tukové tkáně pod vedením MUDr. J. Kopeckého, DrSc. a dobře zapadá do proudu dlouhodobého směřování oddělení jako celku. Původní zájem o obezitu, úlohu AMP aktivované protein kinázy a n-3 polynenasycených mastných kyselin v metabolismu bílé tukové tkáně se postupně přesouvá k úloze, kterou uvedené faktory hrají na úrovni fyziologie celého organismu. Například právě v předkládané dizertaci je mnohem více prostoru věnováno úloze jater a kosterního svalu, tedy tkání, které jsou svou metabolickou aktivitou klíčové pro rozvoj komorbidit obezity a metabolického syndromu obecně.

V okamžiku psaní posudku (08/2011) byl Mgr. Kůs autorem nebo spoluautorem sedmi publikací otištěných v impaktovaných časopisech, a to vesměs velmi prestižních (ve čtyřech případech IF > 6), což nejlépe vypovídá o kvalitě vědecké práce i předložené disertace. Z uvedeného souboru si ale vybral pouze čtyři články, vesměs spojené tématem dietetické intervence, kterým se v disertaci věnuje podrobněji.

Výběr pouze některých článků umožnil lepší zacílení úvodu a celkově kompaktnější vyznění, ale na první pohled může vyvolat dojem, že autor má na svém kontě pouze čtyři publikace uvedené v disertaci. Seznam všech článků je totiž umístěn až na konci, těsně před seznamem literatury, kde se trochu ztrácí.

Disertace se v principu drží tradičního schématu literárního přehledu, který předchází autorovým publikacím, jež jsou přiloženy v druhé části. Oproti běžným zvyklostem však autor doplňuje úvod poměrně rozsáhlými souhrny výsledků prezentovaných v publikacích, což umožňuje udělat si dobrý obrázek o přínosu disertace již z úvodní pasáže bez nutnosti studovat vlastní články. Ve výsledku se tak jedná o jakýsi hybridní model mezi pouze teoretickým úvodem a disertací s úplnými výsledky a jako takový jej kvitují jednoznačně pozitivně.

Úvodní kapitoly pokrývají problematiku diskutovanou ve člancích a jejich struktura je poměrně dobře vystavěna. Místy mně ale přišlo, že dva po sobě následující odstavce jsou sice nepochybně pravda samy o sobě, ale někde se ztratila návaznost. Jako kdyby autor osekal rozsah textu na potřebné minimum (řečeno je vše, co řečeno má být), ale vymazal (či nenapsal) odstavce, které by text propojovaly a činily čtivým jako celek. Namátkou bych uvedl třeba kapitoly 1.3.1 a 1.3.2, které sice podají naprosto pravdivé a z hlediska disertace relevantní údaje o hnědé a bílé tukové tkáni, ale jednak se každá zaměřuje na úplně jiný aspekt dané tkáně a druhak na konci čtenář postrádá obrázek o skutečném rozdílu mezi nimi.

Rovněž si myslím, že není od věci, pokud autor vloží do úvodních pasáží o něco více svého kritického pohledu na problematiku. Třeba kapitola 1.1 je dobrým přehledem o energetické rovnováze organismu, ale vzhledem k tomu, že práce A se zabývá existencí netřesové termogeneze nezávislé na hnědém tuku, tedy polem značně kontroverzním, vůbec by mi nevadilo, kdyby autor i v úvodu podal svůj kvalifikovaný a kritický pohled na literaturu. Takto jde spíše o náhled nezaujatého pozorovatele a ne bojovníka na jedné straně vědecké barikády.

Ačkoli jsem výše napsal, že díky výběru článků je disertace kompaktní, je pozoruhodné, z kolika různých úhlů práce k problematice studia efektů vysokotuké diety na myších přistupují. Od víceméně typického základního výzkumu (článek A), kdy autoři přicházejí se svým příspěvkem do diskuse o existenci svalové netřesové termogeneze přes hledání molekulární podstaty benefičních účinků n-3 PUFA (článek C) až po dobrý teoretický podklad k aplikaci nových léčebných přístupů u metabolického syndromu (článek B). Hledat formální nedostatky v publikacích, které již prošly přísným skrutiniem recenzního řízení v prestižních časopisech, není snadné a několik následujících postřehů jsou spíše poznámky čtenáře než skutečné výtky.

**Článek A** – Data sice velmi podporují myšlenku netřesové svalové termogeneze, ale protože u myši dochází i k nárůstu množství UCP1 a NE indukované termogeneze, je obtížné jasně dokázat, jaký je podíl svalové složky. Navíc autoři ukazují zvýšenou respiraci, ale bez průkazu jejího termogenního efektu. Navíc by pozorování bylo možné vysvětlit poruchou v utilizaci sacharidů u kmene A/J (bazální spotřeba kyslíku na LF dietě je nízká), která je kompenzována dietou s vysokým obsahem tuků. Existují kompletní sekvence pro myši kmene A/J a B6? Lze z nich případně vyvodit informace o utilizaci cukerných substrátů u A/J myši? Existuje knockout UCP1 genu na A/J pozadí? Pokud ano, mohl by být modelem, na kterém by se dalo jednoznačně ukázat, zda existuje dietou indukovaná svalová netřesová termogeneze.

**Článek B** – Jednou z typických komplikací léčby TZD je zvýšené riziko výskytu infarktu myokardu. Zkoušeli autoři sledovat i tento parametr v dlouhodobé studii kombinované terapie n-3 PUFA a TZD? Pokud se nepletu, n-3 PUFA byly připisovány kardioprotektivní účinky a mohlo by se tak jednat o další pozitivní působení kombinované terapie.

**Článek C** – U obrázku 4A mě zaujala intenzita indukce oxidace mastných kyselin AICAR u AMPK  $\alpha 2$  -/- myši. Znamená to, že AICAR není specifický pro AMPK nebo jde o efekt na  $\alpha 1$  izoformu? Pokud by šlo o účinek na  $\alpha 1$ , je známo něco o úloze  $\alpha 1$  v regulaci účinku n-3 PUFA? Nemůže pak být maskován fenotyp a nebylo by lepší používat  $\alpha 1$   $\alpha 2$  dvojité negativní myši?

**Článek D** – Průkaz regulace aktivity deiodáz v bílém tuku leptinem považuji za velmi zajímavý poznatek. Chybí mně ale informace, zda jde o apokrinní působení leptinu nebo o efekt zprostředkovaný centrálně. Existují data z tkáňové kultury? Je něco známo o kinetice? Jde o přímý efekt leptinu na transkripci / aktivitu deiodáz nebo vyžaduje nějaké specifické zprostředkovatele?

Jestliže odbornou část lze hodnotit jednoznačně jako výbornou, nezbyvá recenzentovi, než se vyřadit na kritice formálních nedostatků. Ani zde autor nenechává zbytečně mnoho prostoru ke kritice, ale několik drobností se naštěstí najde.

První oblíbenou zbraní recenzentů je seznam zkratk a ani zde nezklame. Již na první stránce úvodu narazíme na zkratky WHO a SCN, z nichž ani jedna v seznamu není. Rovněž se zkratkami jmen proteinů pracuje autor nekonzistentně. Zatímco SCD-1 a TNF se do seznamu propracovaly, například PKC a NPY, které se nevyskytují o nic méně často, bychom hledali marně.

Překlepy (CLUT4 na straně 5, přebytečné uvozovky na straně 7) či typografické prohřešky (kapitola 1.2.3 je jako jediná na třetí úrovni formátována tučně) se najít dají, ale vzhledem k rozsahu textu je jejich počet zcela tolerovatelný. Jedinou připomínku bych měl jen k popisu obrázků. Použitá podoba, kdy název je nad obrázkem a vlastní legenda pod ním, činí občas obtížné odhadnout, co je vlastně popis obrázku a co text práce. To obzvlášť platí, pokud je legenda formátována zcela

stejně jako vlastní text (Fig. 5). Někdy naopak legenda chybí zcela (Fig. 6), případně používá jiné značení, než se vyskytuje v obrázku (RQ vs. RER u Fig. 8).

Rovněž snadným cílem bývají lingvistické nedostatky, plynoucí ze skutečnosti, že angličtina není rodným jazykem autora. Stylistická zaškrbnutí se vyskytují i zde: Nejasné používání tissue vs. tissues; „organisms work“, „in principal“ – oboje str. 1; „It is documented in hypothyroid rats, which do not survive...“ – str. 3; popis k Fig. 4 jsem také musel číst několikrát, než jsem pochopil jeho strukturu. Na druhou stranu jednoznačně kvituji skutečnost, že práce je psaná v angličtině, a podotkl bych, že zatímco u úvodních kapitol bych několik jazykových výhrad měl, v případě článků je již angličtina i stylistika naprosto precizní.

Poslední z formálních připomínek je naprostá drobnost a spíše námět k obecnému zamyšlení. Při pročítání přiložených článků jsem několikrát potřeboval zabrousit do suplementů a v případě AJP jsem v nich navíc nedokázal dohledat všechny obrázky (nekamenujte recenzenta, je-li to jeho chyba). Napadá mě, zda by v době, kdy vydavatelé využívají výhod on-line publikování a více a více dat přesouvají do suplementů, ale na našich *Alma mater* neustále vážeme disertace do kůže, nestálo zato přikládat v tištěné podobě i tyto dodatkové materiály.

**Na závěr tedy nezbývá, než konstatovat, že práce splňuje veškerá kritéria kladená na disertaci a na základě její úspěšné obhajoby doporučuji udělení titulu PhD.**

RNDr. T. Mráček, PhD.  
odd. bioenergetiky  
Fyziologický ústav AV ČR, v.v.i.  
Václavská 1083  
142 20 Praha 4

Praha, 29/8/2011