

OPONENTSKÝ POSUDEK

dizertační práce Mgr. Zuzany Kováčové

„Regulation of adiponectin and its isoforms production in human obesity“

Předložená doktorská dizertační práce je jako celek prezentována na 126 stranách v perfektní angličtině. V úvodu autorka podává přehled současných znalostí o adiponectinu, a to jak s ohledem na jeho sekreci, tak na jeho úlohu v patogenezi inzulínové rezistence a kardiometabolických rizik. V další části jsou jasně definovány čtyři hlavní cíle studie:

1. Zjištění vlivu nízkenergetické diety na koncentraci adiponectinu a jeho isoformem v plasmě u obézních jedinců.
2. Ověření vztahu mezi dietním ovlivněním inzulínové rezistence a koncentrací isoformem adiponectinu.
3. Zkoumání sekrece adiponectinu a jeho isoformem tukovou tkání při redukci hmotnosti navozené nízkenergetickou dietou.
4. Srovnání tvorby adiponectinu v podkožní a viscerální tukové tkáni.

Ve výsledkové části autorka zodpovídá na jednotlivé vytyčené cíle. Bylo prokázáno, že aplikace nízkenergetické diety po dobu 3 měsíců vede k redukci hmotnosti, která je provázena zlepšením metabolických ukazatelů a inzulínové senzitivity za současného zvýšení isoformem adiponectinu v plasmě. Ve druhé studii autorka nezjistila rozdíly ve změnách hladiny adiponectinu a jeho isoformem u jedinců, kteří na dietní režim reagovali zlepšením inzulínové senzitivity („responders“) a těmi, u nichž po dietě ke zlepšení inzulínové senzitivity nedošlo („non-responders“). Třetí studie prováděná v explantátech podkožní tukové tkáně došla k závěru, že po dietě nedochází ke změně profilu isoformem adiponectinu secernovaných tukovou tkání. Závěrečná studie prokázala, že u obezity je nižší sekrece celkového adiponectinu v podkožní tukové tkáni, přičemž profil jednotlivých secernovaných isoformem adiponectinu je různý v podkožní a ve viscerální tukové tkáni a rovněž se liší od profilu isoformem adiponectinu v plasmě.

Výsledky studie jsou doloženy čtyřmi publikacemi v impaktovaných časopisech. Ve dvou těchto studiích je Dr. Kováčová první autorkou a ve dvou je uvedena jako spoluautorka na 2. místě autorského kolektivu.

Studie je doplněna 7 obrázky, 2 tabulkami, komentářem k výsledkům, diskusí a souhrnem. Metodické postupy, včetně antropometrie, biochemických analýz a stanovení jednotlivých frakcí adiponectinu jsou uvedeny v jednotlivých člácích, které tvoří přílohu publikace. Rovněž tak použité statistické metody jsou popsány v příložených publikacích.


Práce je doplněna 286 literárními odkazy, které zahrnují nejnovější poznatky ve zkoumané problematice. Diskuse s odkazy na literaturu svědčí o tom, že autorka dovede patřičně interpretovat získaná výsledky a dokáže z nich učinit odpovídající závěry, které mohou být aplikovány v klinické praxi.

K autorce mám následující dotazy:

1. HMW adiponectin je považován za biologicky aktivní formu adiponectinu. Ve Vašich dietních studiích se HMW forma nejeví jako preferenčně reagující na dietu: mění-li se hladina adiponectinu, pak dochází i ke změně koncentrace ostatních isoform. Má změna ostatních isoform, tj. MMW a LMW, nějaký biologický význam: tj. jsou tyto isoformy též biologicky aktivní?
2. Byla ve Vaší práci pozorována nějaká závislost sekrece (a plasmatických hladin) celkového adiponectinu či jeho isoform ve viscerální či podkožní tukové tkáni na typu obezity (abdominální vs. gynoidní, event. viscerální vs. podkožní), tj. souvislost s obvodem pasu či WHR? Bylo by tedy možné předpokládat, že odchylky v sekreci adiponectinu narůstají s vyšším množstvím viscerální tukové tkáně?
3. Jsou rozdíly v sekreci adiponectinu v povrchní (suprafasciální) a hluboké (subfasciální) podkožní tukové tkáni na břiše?
4. Co se ví o sekreci adiponectinu ve viscerální a v podkožní tukové tkáni (zejména v gluteofemorální oblasti) u jedinců s tzv. zdravou obezitou („healthy obesity“)?
5. Obezita je spojena se zvýšenou produkcí prozánětlivých ukazatelů na úrovni tukové tkáně i celého organismu. Adiponectin je označován za protizánětlivý protein. Je pozorována ve vašich studiích či studiích jiných autorů souvislost mezi markery prozánětlivého stavu a hladinami (či sekrecí) adiponectinu? Jaké jsou možné mechanismy protizánětlivého působení adiponectinu?

Závěr:

Předložená dizertační práce je významným přínosem k poznání úlohy jak plasmatické hladiny adiponectinu a jeho jednotlivých frakcí, tak jejich sekrece tukovou tkání ve vztahu k inzulinové senzitivitě. Velmi cenné jsou závěry s ohledem na vliv energetického deficitu na změny plasmatické hladiny i sekrece adiponectinu a jeho frakcí. Studie rovněž přináší informaci o rozdílné sekreci celkového adiponectinu v podkožní a viscerální tukové tkáni. Diskuse získaných dat i předkládané závěry svědčí o tom, že Mgr. Zuzana Kováčová zvládla metody vědecké práce a na základě hlubokých znalostí v oboru je schopna získaná data adekvátně interpretovat. Předložená dizertační práce splňuje podmínky požadované pro úspěšné ukončení doktorského studijního programu v biomedicíně, a proto doporučuji Mgr. Kováčové po obhajobě udělení titulu Ph.D. v oboru Molekulární a buněčná biologie, genetika a virologie.


Doc. MUDr. Vojtěch Háner, CSc.
Endokrinologický ústav v Praze
V Praze 7.11.2011