

Oponentský posudek disertační práce MUDr. Viktorie Ďurovcové.

Předkládaná disertační práce se zabývá úlohou sekrečních produktů tukové tkáně a úlohou mitochondriální dysfunkce v patogenezi insulinové resistance. V první části práce byla u skupin pacientů s Cushingovým syndromem (CuS) resp. s akromegalií (AG), resp. s prostou obezitou sledována souvislost mezi ukazateli vztahujícími se k metabolickému syndromu a plasmatickou hladinou fibroblastových růstových faktorů FGF-21 a FGF-19 a mastné kyseliny vázícího proteinu FABP-4. Ve druhé části byl na stejných skupinách pacientů sledován vztah ukazatelů metabolického syndromu k aktivitě mitochondriálních enzymů v cirkulujících krevních elementech a k expresi genů mitochondriálních enzymů v tukové tkáni.

Práce je prezentována na 88 stranách včetně literárních referencí. V úvodní části je podán přehled znalostí o vztahu tukové tkáně resp. mitochondriální funkce a insulinové resistance a o vztahu insulinové resistance a kortizolu resp. růstového hormonu.

V další části jsou jasně formulovány cíle a hypotézy práce:

1. sledovat úlohu sekrečních produktů tukové tkáně v patogenezi insulinové resistance u jedinců s endokrinopatiemi (CuS a AG) ve srovnání s jedinci s prostou obezitou a kontrolní skupinou. Startovní hypotézou byl předpoklad, že endokrinní dysfunkce tukové tkáně hraje méně významnou roli v patogenezi insulinové resistance u pacientů s (CuS) a/nebo AG ve srovnání s pacienty s prostou obezitou.
2. srovnat obdobným způsobem u výše uvedených skupin jedinců úlohu mitochondriální dysfunkce. Hypotézou opět bylo, že u uvedených chorob existuje rozdílný vztah mezi insulinovou resistencí a mitochondriální dysfunkcí.

V následné metodické části jsou adekvátně popsány soubory pacientů, soubor kontrolních neobesních jedinců a dále široké spektrum použitých laboratorních metodik.

Ve výsledkové části autorka podává srovnání hodnot výše uvedených ukazatelů sekreční funkce tukové tkáně a mitochondriální dysfunkce ve vyšetřovaných skupinách a výsledky korelací ukazatelů sekreční funkce a mitochondriální dysfunkce s metabolickými ukazateli. Prokazuje, že zvýšení hladin FGF-21 a FABP-4 u pacientů s CuS souvisí - při absenci korelace mezi těmito hladinami a kortizolemii - pravděpodobně s průvodní obezitou a ne s hyperkortizolemii. Tyto výsledky byly publikovány ve dvou publikacích v průběhu roku 2010 v časopisu *Physiol Res* a prošly tedy recenzním řízením. U AG nebyly prokázány známky poruchy sekrece zkoumaných růstových faktorů (jejich hladiny nebyly odlišné od kontrolní skupiny), tedy poruchy funkce tukové tkáně.

V další části disertační práce prokázala autorka snížení exprese genů kodujících mitochondriální enzymy v TT u všech sledovaných skupin pacientů ve srovnání se skupinou kontrolní. Tato zjištění jsou pozoruhodná a další studie, které by blíže osvětlily patogenezi mitochondriální dysfunkce v tukové tkáni u těchto endokrinopatií (tj. vliv samotného zmnožení tukové tkáně vs. vliv kortizolu resp. růstového hormonu), se jeví velmi žádoucí. K prezentaci práce nemám zásadnějších připomínek. Domnívám se, že by bylo vhodné, kdyby k práci byly připojeny kopie obou autorčích publikací ve *Physiol Res*. in extenso.

K autorce mám následující dotazy:

1. Byl zkoumán a nalezen vztah mezi expresí genů mitochondriálních enzymů v tukové tkáni a plasmatickou hladinou růstových faktorů FGF (event. FABP-4)? Případný vztah by ukazoval na jednu z možných cest patogeneze poruch sekreční funkce tukové tkáně.
2. Byla autory měřena ve výše uvedených studiích mRNA exprese FGF event. FABP-4 v tukové tkáni a pokud ano, byla nalezena souvislost event. korelace mezi touto expresí a plasmatickými hladinami. Pokud tato korelace nalezena nebyla, jaké jsou

možné příčiny (významná produkce FGF z „mímotukových“ zdrojů (F-21 játra, F-19 střevo apod.)?)

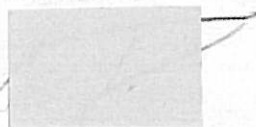
3. Mezi ostatními hormony produkovanými v tukové tkáni a prezentovanými v práci zasluhuje pozornost velmi rozdílná hladina leptinu u skupiny s akromegalií ve srovnání se skupinou s Cushingovým sy (přestože obě skupiny mají obdobný BMI). Jsou známy nějaké údaje o dysregulaci sekrece leptinu u akromegalie?

Závěr:

Předložená disertační práce řeší aktuální problematiku patogeneze metabolických poruch u obezity a endokrinopatií. U skupin pacientů s endokrinopatiemi přináší v řadě ukazatelů prioritní výsledky. Závěry práce a diskuse obdržенých výsledků svědčí o tom, že autorka zvládla metody vědecké práce a interpretace experimentálních dat.

Předložená práce prokazuje předpoklady autorky k samostatné tvořivé vědecké práci. Práce zcela splňuje požadavky kladené na disertační práci a proto doporučuji práci k obhajobě. Po úspěšné obhajobě doporučuji udělení titulu Ph.D. v oboru Fyziologie a patofyziologie člověka.

V Praze 7.11.2012



Doc MUDr Vladimír Štich, PhD
3.lékařská fakulta UK
Ruská 87
100 00 Praha 10
E mail: vladimir.stich@lf3.cuni.cz