

Oponentský posudek doktorské disertační práce

Mgr. Lucie Mališové

3. lékařská fakulta UK v Praze

Tématem doktorské disertační práce je aktuální problematika týkající se patogeneze obezity a na možnost jejího ovlivnění dietní a farmakologickou intervencí. Studie byly zaměřeny na vliv nízkoenenergetické diety na adipogenní kapacitu, produkci adipocytokinů a zánětlivý stav v subkutánní tukové tkáni.

Rozsah práce:

Předložená disertační práce je předkládána jako soubor publikací uveřejněných v odborných časopisech, který je doplněn přehledem současného stavu poznání řešené problematiky, komentářem k jednotlivým publikacím, diskusi, závěry a seznamem použité literatury. Výsledky studií uvedených v doktorské disertační práci autorka publikovala a v časopisech s IF ve čtyřech článcích, ve kterých je dvakrát první autorkou a dvakrát je uvedena jako spoluautorka.

Úvodní část předložené disertační práce je věnována literárnímu přehledu o současném stavu řešené problematiky. Podrobně jsou popsány současné poznatky o hypertrofii a hyperplazii adipocytů ve vztahu k dysfunkci tukové tkáně, infiltraci makrofágů a lymfocytů, zánětu, sekreci adipokinů a cytokinů patogenezi obezity. Další část teoretického přehledu je věnována recentním nálezům o stresu endoplasmatického retikula, který podle současných představ přispívá při obezitě k rozvoji inzulínové rezistence. Literární přehled dále zahrnuje recentní poznatky o úloze žlučových kyselin, které jako ligandy četných receptorů mohou ovlivnit regulaci řady intracelulárních pochodů, včetně stresu endoplasmatického retikula. Současný stav poznatků je dokumentován i devíti schématy a 276 citacemi recentní literatury.

Ze zasvěceně napsaného úvodu, dokumentujícího detailní znalost sledované problematiky, se odvíjejí **cíle provedených studií**, které byly zaměřeny na:

- 1) Vliv dlouhodobé dietní intervence a modulace stresu endoplasmatického retikula na proliferaci a diferenciaci adipocytů, zánětlivé parametry a sekreční funkci subkutánní tukové tkáně.
- 2) Na sledování účinku žlučových kyselin na stres endoplasmatického retikula, proliferaci a diferenciaci adipocytů u obézních osob

Metodické postupy použité k řešení studovaných otázek jsou založeny na bohatých zkušenostech špičkového pracoviště, které se dlouhodobě zabývá studiem metabolických poruch tukové tkáně při obezitě. Analytické a statistické metody byly vhodně zvolené pro řešení studované problematiky a hodnocení získaných výsledků.

Výsledková část

V další části autorka disertace uvádí komentáře k jednotlivým publikovaným studiím. Získané výsledky i jejich interpretace dokumentují, že autorka dosáhla při řešení sledovaných otázek řadu nových poznatků o vlivu kalorické restrikce na molekulární procesy v tukové tkáni a možnostech jejich terapeutického ovlivnění.

Z hlavních výsledků publikovaných ve čtyřech článcích v renomovaných časopisech lze uvést:

- 1) Studie neprokázaly rozdíly mezi abdominální a gluteální subkutánní tukovou tkání v expresi prozánětlivých genů a infiltrací makrofágů.
- 2) Snížený kalorický příjem pozitivně ovlivnil sekreci prozánětlivých cytokinů a zvýšil adipogenní kapacitu v tukové tkáni,
- 3) Testované žlučové kyseliny neovlivnily stresu endoplasmatického retikula., navíc kyselina ursodeochycholová negativně ovlivnila proliferaci v tukové tkáni.
- 4) Nebyl prokázán vliv postprandiálního zánětu, indukovaného konzumací diety s vysokým podílem tuků, na stres endoplasmatického retikula

V **diskusi** podává autorka obsáhlý a zasvěcený komentář k získaným výsledkům, ve kterém prokázala hlubokou znalost studované problematiky.

Význam dosažených výsledků

Získané výsledky, publikované ve čtyřech článcích v renomovaných časopisech, s vysokým impakt faktorem dokumentují, že autorka dosáhla při řešení sledovaných otázek řadu nových poznatků.

Publikované články prošly náročným recenzním řízením a nemám k nim žádné připomínky.

K předložené práci mám následující dotazy:

- 1) Jednotlivé tkáně mají rozdílnou expresi transportérů žlučových kyselin, která je nejvýraznější v játrech. Je známo, zda podávání žlučových kyselin ovlivňuje stres endoplasmatického retikula a další metabolické pochody v játrech, které by mohly příznivě ovlivnit jaterní inzulínovou rezistenci a ektopickou akumulaci lipidů, které představují jednu z hlavních poruch provázející metabolický syndrom ?
- 2) Jedním z hlavních markerů stresu endoplasmatického retikula je GPR 78 (Glucose-regulated protein 78kDa). Byl tento ukazatel sledován v provedených studiích?
- 3) Snaha o zlepšení inzulínové rezistence stimulací proliferace a diferenciací vedoucí k tvorbě nových metabolicky aktivnějších adipocytů je jednou z možných způsobů pozitivního ovlivnění dysfunkce tukové tkáně při obezitě. Hyperplazie tukové tkáně při následném zvýšení kalorického příjmu nebo snížení fyzické aktivity může zvyšovat riziko obezity. Jsou známy možnosti, kromě sníženého příjmu nebo zvýšeného výdaje energie, jak zabránit tomuto „realimentačnímu fenoménu“ ?

Závěr:

Předložená disertační práce řeší aktuální významnou problematiku a dosažené výsledky mohou mít i praktické využití. Studie byly provedeny na pracovišti, kde oblast výzkumu zaměřená na patogenezi obezity, inzulínovou rezistenci a na možnosti jejich pozitivního ovlivnění nutriční intervencí nebo fyzickou aktivitou má tradičně vysokou úroveň. K té přispívá i dlouholetá zahraniční spolupráce s renomovanou zahraniční laboratoří. S tím souvisí i použité metody, které jsou na špičkové úrovni a odpovídají současným trendům

v dané oblasti výzkumu. Příložený soubor publikací dokumentuje, že výsledky studií byly publikovány v renomovaných zahraničních časopisech . Pečlivé shrnutí současných poznatků o problematice a věcná interpretace získaných výsledků dokazuje, že autorka je detailně seznámena s problematikou v dané oblasti a je schopna rozvíjet vědecké přístupy při řešení dané problematiky. Po formální stránce je práce velice kvalitní a je velice pečlivě zpracována.

Práce splňuje požadavky kladené na disertační práci a proto doporučuji práci k obhajobě a kladné vyřízení žádosti o přiznání akademického titulu „ philosophiae doctor“ (Ph.D.)

27. května 2014



Ing. Ludmila Kazdová, CSc.