

Oponentský posudek doktorské dizertační práce Mgr. Elišky Švecové

Působení biguanidů na metabolismus jater

Dizertační práce Mgr. Elišky Švecové (rozené Páleníčkové) byla vypracována v rámci studia doktorského programu Fyziologie živočichů ve spolupráci tří pracovišť - Oddělení metabolismu diabetu, IKEM, Oddělení Bioenergetiky Fyziologického ústavu AV ČR, v.v.i., a Katedry buněčné biologie PŘF UK, pod vedením školitele Doc. RNDr. Martina Kalouse, CSc. a školitelů konzultantů RNDr. Moniky Cahové, Ph.D. a RNDr. Zdeňka Drahoty, DrCs. Hlavním tématem doktorské disertace je studium mechanismů působení biguanidů (metforminu a fenforminu) na funkci mitochondrií a energetický metabolismus v játrech. Disertační práce je psaná v českém jazyce a podkladem jsou dvě původní publikace v časopise PHYSIOLOGICAL RESEARCH (IF 1,3) a jedna původní publikace v časopise AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-GASTROINTESTINAL AND LIVER PHYSIOLOGY (IF 3,8), na všech je Mgr. Švecová první nebo druhou autorkou. Všechny výsledky disertačního spisu tak již prošly důkladným recenzním řízením. Odborná i jazyková úroveň předložené disertace je velmi dobrá. Teoretický úvod je erudovaným a přehledným shrnutím nejnovějších poznatků o účincích a mechanismech působení metforminu a fenforminu. Metformin je široce používán v klinické praxi a je označován jako lék první volby v léčbě diabetu 2. typu. Teoretický úvod obsahuje vše, co je třeba k pochopení kontextu souboru publikací i následné diskuse. Dílčí/specifické cíle práce jsou jasně a přehledně definovány takto:

1. Optimalizace modelu pro studium mechanismu účinku metforminu *in vitro*: porovnání izolovaných mitochondrií a jaterního homogenátu ;
2. Studium vlivu metforminu na aktivitu mitochondriálního respiračního řetězce a jednotlivých enzymatických komplexů *in vitro*;
3. Kvalitativní a kvantitativní porovnání mechanismu působení dvou biguanidů, metforminu a fenforminu, na modelu izolovaných jaterních mitochondrií;
4. Sledování vlivu metforminu podávaného *in vivo* na energetický metabolismus v játrech: porovnání s výsledky studií *in vitro*;
5. Hodnocení antioxidačního účinku metforminu při ischemii/reperfuzi, analýza možného mechanismu.

Přehled výsledků doplňující přiložené publikace je výstižný a věcný, vždy doplněný o informaci o experimentálních metodách a analýzách, na kterých se autorka přímo podílela. Diskuse výsledků dokládá, že autorka se plně orientuje v oboru a je schopná experimentální výsledky interpretovat v kontextu nejnovějších poznatků. Je si vědoma limitací výsledků daných povahou jednotlivých experimentálních modelů a technik. Za nejpřínosnější považují části, kde se srovnávají výsledky *in vitro* s výsledky získanými na zvířacím modelu *in vivo*.

Otázky a komentáře:

K disertačnímu spisu nemám žádné kritické výhrady, doporučil bych pouze, aby autorka, například při obhajobě, uvedla nástin budoucích směrů výzkumu a návrh možných experimentů či analýz, které by mohly přispět k potvrzení dosavadních výsledků a závěrů.

Metformin má orexigenní účinky. V publikaci C, v tabulce 3 je zaznamenán signifikantní efekt metforminu na tělesnou hmotnost u zvířat krmených dietou s vysokým obsahem tuku. Ovlivňoval metformin příjem potravy ve vašich *in vivo* experimentech?

V souvislosti s předchozím dotazem by mne také zajímalo, co je známo o působení metforminu na CNS (např. hypothalamus)? Není zapojena AMPK a/nebo leptin?

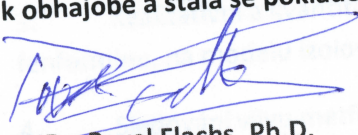
Ví se něco bližšího o molekulárních mechanismech, kterými metformin ovlivňuje činnost inkretinového systému?

Ovlivňuje metformin také hladiny či signalizační dráhy adipokinů?

Závěr:

Celkově hodnotím práci jako velmi dobrou. Předložená dizertace řeší významnou problematiku a může mít přímý dopad v klinické praxi. Studie byly provedeny ve spolupráci tří pracovišť, které řeší různou problematiku. S tím souvisí i nezvykle široké spektrum metod a analýz, na kterých Mgr. Švecová spolupracovala. Přiložený soubor publikací i další publikační aktivity dokládají, že autorka je vědecky velmi aktivní. Mgr. Švecová ve své doktorské disertaci prokázala schopnost a připravenost k samostatné vědecké práci. Doporučuji proto, aby předložená dizertace byla přijata k obhajobě a stala se pokladem pro udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.

V Praze, 30.9. 2015



RNDr. Pavel Flachs, Ph.D.

oddělení Biologie tukové tkáně

**FYZIOLOGICKÝ
ÚSTAV AV ČR**

Fyziologický ústav AV ČR, v.v.i.

Vídeňská 1083

142 20 Praha 4

Tel. +420 241 063 707

Mob. +420 606 518 395

FAX. +420 241 062 599

<http://www.fgu.cas.cz/departments/biologie-tukove-tkane>

FYZIOLOGICKÝ ÚSTAV AV ČR
Fyziologický ústav AV ČR, v. v. i.
Biologie tukové tkáně
Vídeňská 1083, 142 20 Praha 4