

Lékařská fakulta Ostravské univerzity  
Syllabova 19 / 703 00 Ostrava-Zábřeh / Česká republika  
telefon: +420 597 09 1702  
web: lf.osu.cz

IČ: 61988987 / DIČ: CZ61988987  
ID datové schránky: 37gj9fm  
Bankovní spojení: ČNB Ostrava, č.ú.: 931761/0710

jméno a příjmení Mgr. Marek Bužga, Ph.D.  
funkce Vedoucí Ústavu fyziologie a patofyziologie

Vážená paní,  
Bc. Kristýna Fridrichová  
Oddělení pro vědeckou činnost a  
zahraniční styky  
Kateřinská 32  
Praha 2  
120 00

Váš dopis ze dne: 19.6 2017 Vyřizuje: Mgr. Marek Bužga, Ph.D./ [marek.buzga@osu.cz]  
Telefon: 774 761 581  
č.j.: OU-48958/11-2017 Datum: 19.6 2017

## **Věc: OPONENTSKÝ POSUDEK k doktorské disertační práci**

Název práce: Molekulární mechanismy vzniku metabolického syndromu se zaměřením na nové hormony produkované tukovou, jaterní a svalovou tkání

Autor: Mgr. Jana Kloučková Karlova Univerzita, 1. lékařská fakulta UK Praha

Studijní obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Školitel: Prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.

Oponent: Mgr. Marek Bužga, Ph.D.

---

### **1. Význam disertace pro obor**

Posuzovanou práci z hlediska studia metabolického syndromu, obezity a aplikovaně bariatrické medicíny lze hodnotit jako vysoce přínosnou. Přínos lze spatřovat v aktuálnosti tématu a komplexního přístupu k studiu vybraných adipokinů. I přes relativně dobře popsané rizikové faktory související s obezitou, jsou patofyziologické mechanismy, které stojí v pozadí nejen obezity, ale i metabolického syndromu a inzulínové rezistence ne zcela jasné a detailně popsané. V případě inzulínové rezistence a zánětu v tukové tkáni se jedná o velmi komplexní problematiku, jejíž plné pochopení vyžaduje prozkoumání širokého spektra dějů včetně molekulárních metod. V předložené práci se odráží široký záběr výzkumného týmu, kterého je autorka součástí a který se systematicky, důsledně zabývá odhalováním molekulárních mechanismů metabolického syndromu a diabetu. Autorka se rozhodla zkoumat hormony produkované zvláště tukovou, ale i svalovou a jaterní tkání což odpovídá současným výzkumným trendům s přesahem do klinické medicíny.

## 2. Zvolený postup řešení problému, metody a splnění stanoveného cíle

Práce má dvě nosná témata:

(1) Jako velmi unikátní je zařazení výzkumné části řešící vliv hypotermie na tukovou tkáň během operačního výkonu. Zde se jedná o vysoce inovativní přístup, který zatím nebyl takto detailně popsán. I když nebylo možné pacienty ve sledovaných parametrech dlouhodobě sledovat, jsou data získána zvláště z hypotermní skupiny velmi cenná. Cíl hodnocení potlačení zánětlivé odpovědi tukové tkáně na hlubokou hypotermii byl splněn. Mám k této části jednu drobnou poznámku. Z hlediska metodiky není v případě první části zcela jasné, proč byly metody stanovení některých plazmatických analytů rozdílné. I v rámci jedné metody bez měření v jedné šarži kitů dochází k variaci výsledků. Nicméně jednalo se jen o část analytů, dle doložené metodiky byly další analyty měřeny shodnými metodami.

(2) V druhé části se autorka zabývala zvláště Clusterinem a to jak jeho plazmatickými hladinami při různých typech intervencí při léčbě obezity, tak jeho mRNA expresí v tukové tkáni. Krom zmíněného Clusterinu se jednalo i o studium dalších tří relativně nedávno objevených adipokinů, u kterých se předpokládá vztah k regulaci zánětu a inzulínové rezistenci. Výběr kontrolních skupin i intervenčních metod lze hodnotit jako zcela adekvátní včetně aplikovaných diagnostických a analytických metod.

Z hlediska cílů, které byly vytyčeny, se dá konstatovat, že byly splněny.

Výsledky práce a publikační výstupy dokumentují splnění vytyčených cílů. Nicméně, čistě metodologicky, vymezení hypotéz a cílů v úvodu by bylo vhodnější lépe formulovat. Návazně pak na konci práce jsou cíle sice shrnuty v závěrech, nicméně nejsou na konci práce uvedeny samostatně a je třeba je v rámci závěrů dohledat. Hypotézy pak nejsou na konci potvrzeny či vyvráceny. I přesto je však takovýto postup akceptovatelný.

## 3. Výsledky práce a původní přínos dizertanta

Z hlediska původního přínosu je v první části, tedy studia hypotermie a jejího vlivu na tukovou tkáň přínosem zjištění, že hluboká hypotermie během operace snižuje nebo alespoň zpožďuje nástup operací vyvolané systémové zánětlivé odpovědi. Na tomto pozitivním efektu léčebné hypotermie se z části podílí i ovlivnění mRNA exprese genů spojených se zánětlivou reakcí a oxidačním stresem v tukové tkáni, což vede k snížení produkce prozánětlivých markerů tukovou tkání. Zde se jedná o originální a původní výsledky, které snesou srovnání se zahraničními výzkumnými týmy.

V druhé části autorka poměrně zajímavě popsala vztah Clusterinu k lipidům jako jsou HDL a LDL cholesterol a podobně k hormonu tukové tkáně Leptinu. V případě lipoproteinů se sice nepodařilo prokázat vztah k plazmatickým hladinám Clusterinu, nicméně tyto poznatky mohou přispět k studiu regulace lipoproteinů. Inovativní a přínosné bylo i popsání mRNA exprese Clusterinu v tukové tkáni. Teorie exprese Clusterinu v tukové tkáni jako markeru apoptózy by mohla být zajímavým tématem i pro budoucí výzkum. Z hlediska regulačních mechanismů je přínosné zjištění, že tento hormon nemá významnou systémovou úlohu v etiopatogenezi metabolických komplikací obezity a inzulínové rezistence a pravděpodobně nemá významnou roli v modulaci energetické homeostázy organismu. Jistě je toto tvrzení třeba potvrdit či vyvrátit dalšími studii, nicméně tyto závěry mohou být jiným výzkumným týmům vysoce užitečné. Zároveň nám tyto poznatky ukazují na velmi plastický a složitý model regulace energetické homeostázy. Popsání nejen celkových, ale i

lokálních regulačních mechanismů je podstatné nejen pro klinickou aplikaci, ale i naše poznání fyziologie a patofyziologie energetické homeostázy.

#### **4. Formální a jazyková stránka práce**

Doktorská dizertační práce je napsána v českém jazyce, srozumitelně a přehledně, bez větších gramatických překlepů či chyb ve formulaci. Rozsah stran práce (117 stran) je odpovídající a ukazuje na odborně zdatnou autorku. Literatura je dostačující, dobře zpracovaná a vhodně využita. Barevné ilustrace jsou odpovídající a vhodně vybrány k vysvětlení nejvýznamnějších výsledků. Struktura textu odpovídá vědecké zprávě a je poměrně dobře zpracovaná po stránce stylistické s jen několika místy, které nebyly úplně obratně formulovány. Velmi přehledně a jednoduše je zpracovaná teoretická část věnující se souhrnu recentních poznatků o etiologii a patofyziologii tukové tkáně a jejich hormonů.

#### **5. Doporučení k obhajobě disertační práce**

Doktorská disertační práce Mgr. Jany Kloučkové je zpracována na velmi dobré odborné úrovni. Posuzovaná disertační práce poukazuje na autorčinu způsobilost a schopnost k samostatné tvůrčí vědecké práci. Dosažené závěry práce vybízejí autorku k dalšímu dlouhodobému vědeckému bádání zejména v oblasti tukové tkáně a jejím vlivu na vznik a průběh onemocnění spojených s obezitou. Disertační práce splňuje všechny podmínky dané § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb., a proto ji doporučuji k obhajobě.

##### ***Otázky pro diplomantku:***

V textu jsou uvedeny vazby plazmatického Clusterinu na široké spektrum molekul. Jak uvádí, na str. 23, je exprimován většinou tělních tkání. Mohla by autorka objasnit zdroj cirkulujícího plazmatického Clusterinu?

Z hlediska druhé části dizertační práce došlo u pacientek po LSG k poklesu mRNA exprese Leptinu, nicméně jen na dobu 6 měsíců, v čase 12 měsíců došlo k signifikantnímu nárůstu. Jaký je názor autorky na tento opětovný vzestup i přes signifikantní pokles jak celkové hmotnosti, tak i tukové tkáně?

---

Mgr. Marek Bužga, Ph.D.

Vedoucí Ústavu fyziologie a patofyziologie LF OU

