

Oponentský posudek disertační práce

Osa růstový hormon/IGF-I, její regulace, metabolické ovlivnění a funkce

Autor: MUDr. Zuzana Jarkovská-Adamcová

Disertační práce dr. Jarkovské je tvořena 81 stranami textu, grafů a tabulek a 122 citacemi. Má obvyklé členění s rozsáhlejší výsledkovou a diskusní částí. Úvodní část je kvalitně zpracována a podává podrobné informace o ovlivnění jak sekrece růstového hormonu, tak i různých metabolických funkcí ghrelinem. Součástí je i historický exkurz k objevení a funkčnímu zařazení tohoto peptidu. Hypothesy a cíle práce jsou dobře stanoveny, jen je na jejich formulaci trochu vidět, že autorka již věděla „jak to dopadlo“. Za velmi cenné v této souvislosti považuji, že se pokusila o korelace hladin tohoto hormonu s různými klinickými stavů.

Výsledková část je tvořena pododdíly, které jsou zaměřeny na jednotlivé cíle práce. Každý oddíl je doplněn grafy ukazujícími příslušné koncentrace ghrelinu a minimálně dvěma tabulkami, kde na jedné je celý panel vyšetřovaných hodnot a na další porovnání a korelace hodnot hlavně ve vztahu k hladině ghrelinu. Vzhledem k počtu sledovaných hodnot je situace v textu a hlavně v tabulkách poněkud nepřehledná (možná méně by bylo více). Poněkud se ztrácí vůdčí idea jednotlivých oddílů práce, protože je korelováno vše se vším a člověk se utápí ve statistickém hodnocení

Autorka velmi podrobně diskutuje své nálezy a uvádí je do vztahu se světovým písemnictvím. Správně vyzvedává roli aktivního ghrelinu a z hlediska sekrece růstového hormonu poctivě uvádí, že otázka koncentrace aktivního hormonu v hypofýze zatím není vyřešena, stejně tak jako není zcela jistá role aktivního ghrelinu produkovaného mimo CNS a hypofýzu. I její vlastní výsledky v souvislosti s literárními odkazy dokládají, že tento hormon má ještě i další úlohy v hospodaření s tuky. Za velmi důležité považuji nálezy vztahující se k insuficienci a selhávání ledvin. Ukazují totiž, že vztahy v organismu nejsou tak přímočaré, jak si někdy představujeme.

Celkově považuji práci za velmi kvalitní a cennou, protože přináší nové výsledky a řeší některé starší problémy. Na tom nic nemění připomínky a dotazy, které dále uvádím.

Úvod

Str. 14; konec druhého odstavce – ...biologicky aktivní frakce (aktivní ghrelin)... tento termín je, jak se zdá, velice významný, protože v celé předchozí části referováno o směsi neaktivního a aktivního ghrelinu (str. 6. konec) – jaký je normálně jejich vzájemný poměr? Platí totéž i pro zmiňované aplikace ghrelinu? Co je aktivní ghrelin, jak a kde k aktivaci dochází? Je to na straně 6 uváděná posttranslační modifikace (v produkující buňce?) a neaktivní je ze str. 6; 3. odst. ...Des-acyl ghrelin ... nevykazuje endokrinologické účinky. ...? Vysvětlení jsem našel až na str. 59 v diskusi. Pouhá formalita – rozdíl: endokrinologické a endokrinní účinky (i str. 59)? Je ghrelin z hypotalamu a z adenohipofýzy „aktivní ghrelin“, nebo směs?

Výsledky

Tabulka 2 – je opravdu přesně rovno 0,001 nebo 0,01?

7.1.2. Vliv tělesného složení na plasmatické koncentrace u zdravých subjektů. – jedná se spíše o vztah plazmatických hladin některých látek k obezitě a navzájem?

Na základě výsledků z minulé podkapitoly by mne zajímalo, jak vypadají koncentrace ghrelinu, pokud se porovnají obézní a neobézní ženy.

Kapitola 7.2. druhý odstavec ...Koncentrace...ghrelinu byly...nižší než u zdravých kontrol, tento rozdíl však nedosáhl statistické významnosti... Pokud to správně chápu, tak se koncentrace významně nelišily? Pokud je autorka přesvědčena o předpokladu, že se skupiny liší, pak musí zvýšit počet jedinců ve skupinách a znovu testovat hypotézu. Totéž v kapitole 7.3.. třetí odstavec (i jinde).

Obsah tělesného tuku korelace s celkovým ghrelinem tabulka 4 kontrolní skupiny štíhlých i obézních NS; v tabulce 11 kontrolní skupina je vztah významný $p < 0,05$?

Kromě toho – proč koreluje celkový ghrelin s obezitou a ne s celkovým tělesným tukem (tab. 4)? To by možná zasloužilo rozbor v diskusi.

Str. 55 graf 8 – je rozdíl mezi koncentracemi aktivního ghrelinu u pacientů s renálním selháním před a po dialýze jak je uvedeno na str.52?

Považuji za velmi cenné, že autorka zaměřila svou pozornost na aktivní ghrelin, jehož množství stanovovala v krevní plazmě. Bylo by velmi zajímavé znát biologický poločas této látky. V souvislosti s jeho účinkem na sekreci RH, což je dle názvu hlavní téma práce, by jistě bylo zajímavé uvážit i jeho koncentraci v portálním oběhu (z hypothalamu) a při sekreci ve tkáni hypofýzy – tedy jaký je v této souvislosti faktický význam ghrelinu cirkulujícího v periferní krvi a to i přes pozitivní korelaci s GH/IGFI. Diskutováno v práci až na str. 60.


Str. 64 druhý odstavec – při léčbě rhGH byly u pacientů s deficitem GH pozorovány poklesy koncentrací GH, nebo se jednalo o ghrelin? V této souvislosti se mi nepodařilo nalézt citaci Engström a kol. 2003 v seznamu literatury, kde je uvedena práce o rok pozdější. To je špatná citace, protože tato práce je z roku 2003. Uznávám však, že je v Pubmed špatně citována, protože první autor je označen jako Eden Engström, B.

U pacientů s poruchami funkce ledvin je možné, že určitou roli může hrát i individuální charakter a velikost poškození ledvin. Poškození clearance ghrelinu, mohlo nahradit ztrátu jeho syntézy v ledvinách. Významná je i role ghrelinu v příjmu potravy a ovlivnění metabolismu.

Autorčina práce a nálezy ukazují její vysokou erudici, schopnost samostatně vědecky pracovat a přinášejí i nové nálezy, které jsou cenné pro rozvoj oboru. Autorka je schopna své názory kriticky hodnotit a zařadit je i do světového kontextu. Svou bohatou publikační činností splňuje všechna další kritéria pro udělení titulu PhD.

Doporučuji komisi, aby po úspěšné obhajobě udělila hodnost a titul PhD za jménem MUDr. Zuzaně Jarkovské-Adamcové, protože splňuje podmínky stanovené v kapitole VI, § 2 odst. 1 Řádu postgraduálního doktorského studia biomedicíny a § 47 odst. 4 Zákona o vysokých školách č. 111/1998 Sb.

1.3.2006


doc. MUDr. Jan Mareš, CSc.
ÚNPKF 3.LF UK Praha