

FARMAKOLOGICKÉ A METABOLICKÉ OVLIVNĚNÍ FUNKCE JATERNÍCH MITOCHONDRIÍ

Dizertační práce MUDr. Ondřeje Sobotky byla vypracována na Ústavu fyziologie Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové pod vedením prof. MUDr. Zuzany Červinkové, CSc. a doc. MUDr. Otto Kučery, Ph.D. Práce se zabývá možnostmi ovlivnění funkce jaterních mitochondrií savců některými novými látkami s protinádorovými účinky a dietou s vysokým obsahem tuků. Lze konstatovat, že práce obsahuje zcela nové poznatky o mitochondriálních funkcích hepatocytů narušených vnějšími chemickými a nutričními zásahy a nabízí také zajímavá výzkumná témata do budoucnosti.

Práce mající 127 stran je rozvržena do 6 kapitol, z nichž první (Úvod) se velmi podrobně zabývá teoretickými základy problematiky – od struktury a funkce jater po jednotlivé reakce mitochondriálního metabolismu. Úvodní část je poměrně dlouhá (47 stran) a nese stopy jistého spěchu při jejím sestavování – od nevyváženosti některých kapitol (např. velmi podrobný popis jednotlivých reakcí beta-oxidace mastných kyselin oproti stručné zmínce o glykolýze – str. 8 – 11) po drobné gramatické chyby (potkání vs. potkaní – evidentně vzniklé z nepozornosti), terminologické nepřesnosti (jaterní destičky, portální – jaterní acinus) a formální úpravu textu a obrázků. Je však třeba konstatovat, že úvodní část dizertace obsahuje informace potřebné pro pochopení výsledků studie. Cíle práce jsou jednoznačně stanoveny.

Další kapitola seznamuje čtenáře se zvolenými experimentálními modely a metodami použitými při řešení stanovených cílů dizertační práce. Autor si osvojil široké spektrum sofistikovaných experimentálních metod a postupů, od prosté přípravy roztoků, spektrofotometrických a fluorimetrických analytických metod po izolaci hepatocytů a práci s tkáňovými kulturami. Zvláště je zde třeba vyzdvihnout výborné zvládnutí metody respirometrie s vysokým rozlišením a snahu o zavedení a porovnání různých titračních schémat na stejném modelu.

Výsledková část práce je přehledná, bohatě dokumentovaná grafy a tabulkami. Dizertační práce přináší původní nálezy týkající se toxického působení potenciálních protinádorových léčiv na nenádorové jaterní buňky u dvou živočišných druhů a zajímavé výsledky potvrzující plasticitu mitochondriálního metabolismu při dietních změnách. Kvalita většiny výsledků již byla potvrzena publikacemi v mezinárodních časopisech s impakt faktorem; autor dizertační práce je prvním autorem dvou z celkem šesti těchto publikací. Kromě toho prezentoval výsledky práce na řadě národních a mezinárodních konferencích formou posterů a přednášek. Nespornou předností práce je

kromě nových vědeckých poznatků také zvládnutí mnoha velmi různorodých experimentálních a metodických postupů, které svědčí o komplexním přístupu autora k řešenému problému. Práce je sepsána se snahou o široký výklad problematiky a současně o sdílnost. Drobné gramatické chyby, nepřesnosti v seznamu použité literatury a překlepy nejsou na překážku srozumitelnosti.

K práci nemám žádné vážné výhrady, dovolím si položit jen tři doplňkové dotazy:

1. Jaké jsou výhody a nevýhody titračních protokolů použitých ve studii (str. 67)? Máte nějaké údaje o respiraci jaterních mitochondrií indukované palmitoylkarnitinem místo oktanoylkarnitinu?
2. Na základě zjištěné toxicity obou Vámi analyzovaných látek, doporučil byste je jako perspektivní v dalším výzkumu a případném použití v protinádorové léčbě? Jaké další nenádorové tkáně nebo buňky byste přednostně doporučil ke zkoumání toxicity Vámi použitých látek? Už jsou nějaké protinádorové látky působící na principu zásahu do glykolýzy ve stadiu klinických zkoušek?
3. Na str. 110 uvádíte, že ke snížení mitochondriální respirace u potkanů krmených HFD mohlo dojít mj. díky snížení absolutního počtu jaterních mitochondrií. Jaká úvaha Vás vedla k tomuto závěru, když měření jsou provedená na izolovaných mitochondriích (např. 98, 99) a výsledky vyjádřeny v $\text{pmol O}_2/\text{s}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$ proteinu)?

Předložená dizertační práce MUDr. Ondřeje Sobotky má po obsahové stránce dobrou úroveň a potvrdila, že autor je schopen samostatně vědecky pracovat a řešit komplexní problematiku za použití relevantních prostředků a s přínosnými závěry. Dizertační práce splnila svůj cíl.

Na základě uvedených skutečností doporučuji udělit MUDr. Ondřeji Sobotkovi akademický titul

„doctor“ (Ph.D.).

doc. MUDr. Jitka Kuncová, Ph.D.
Ústav fyziologie
Lékařská fakulta v Plzni
Univerzita Karlova
alej Svobody 76
323 21 Plzeň

V Plzni, dne 28. července 2017.