

V Praze, dne 12.9.2018

Oponentský posudek disertační práce Mgr. Barbory Neprašové

*Úloha stabilních analogů peptidu uvolňujícího prolaktin při obezitě a hypertenzi*

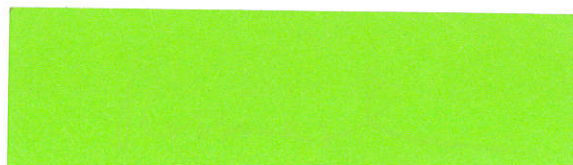
Cílem disertační práce byla charakterizace akutních a chronických účinků antiobezitních peptidů z hlediska jejich vlivu především na energetickou bilanci organismu a krevní tlak u zvířecích modelů obezity. Práce byla vypracována pod vedením školitelky dr. Lenky Maletínské v rámci její výzkumné skupiny na Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR, a dále s odbornou podporou dr. Jaroslava Kuneše z Fyziologického ústavu AV ČR. S využitím celé řady myších a potkaních modelů obezity a metabolického syndromu byly provedeny pokusy za účelem stanovení optimální dávky a způsobu podání palmitoylovaných analogů prolaktin-uvolňujícího peptidu PrRP31, včetně následného zdokumentování jejich biologické účinnosti, a to především z hlediska vlivu na příjem potravy, přírůstek tělesné hmotnosti, glukózovou toleranci a krevní tlak. V řadě preklinických experimentů na laboratorních myších a potkanech pak bylo prokázáno, že periferní podávání analogů PrRP31 má obecně anorexigenní účinky, což má obvykle za následek snížení tělesné hmotnosti a zlepšení glukózové tolerance. Jejich podávání navíc vedlo k normalizaci krevního tlaku u myší s dietou-indukovanou obezitou. Neméně důležité bylo zjištění, že výše uvedené účinky analogů PrRP31 mohou být negativně ovlivněny za situace, kdy je narušená leptinová signalizace, což dobře dokumentuje komplikovanost centrálních mechanismů řídících energetickou bilanci organismu a významné zapojení hormonu leptinu do těchto procesů.

Disertační práce je sepsána v angličtině a je řešena formou „sepnutých publikací“, což v důsledku znamená, že další části jako literární úvod, cíle práce, popis použitých metodik a hlavních výsledků, diskuze a souhrn a závěry jsou pojaty relativně stručnou formou (celkem 50 stran). Nicméně disertace je v dostatečné míře doplněna citacemi, a její vysokou kvalitu zajišťují výsledky publikované v šesti (!) zahraničních časopisech s průměrným IF kolem 3.7; na třech z těchto publikací je navíc Mgr. Neprašová první autorkou. Z toho je zřejmé, že její příspěvek k řešení uvedené problematiky byl zásadní. Navíc je spoluautorkou na dalších pěti kvalitních publikacích, které ale nemají přímý vztah k disertační práci. Vysoká kvalita výsledků tak již byla prověřena redakčními radami prestižních vědeckých časopisů. Na základě uvedených výsledků byly navíc uděleny dva patenty a uzavřena dohoda o spolupráci mezi výše uvedenými ústavu AV ČR a firmou Novo Nordisk A/S.

K vlastní disertační nemám zásadních připomínek. K silným stránkám práce patří bezesporu medicínsky závažné téma a široká paleta myších a potkaních modelů použitých v experimentech. Na druhou stranu z práce explicitně nevyplývá, na jakých experimentech se Mgr. Neprašová v rámci publikovaných velmi komplexních studií podílela, a jaké metodiky přitom použila. V úvodu práce bych dále ocenil obsáhlejší stať týkající se leptinu, který představuje důležitý hormon uplatňující se v regulaci energetické bilance organismu, a jehož centrální účinky z hlediska regulace příjmu potravy a aktivity sympatického nervového systému zřejmě interferují s působením PrRP31, jak naznačily i

experimenty popisované v disertační práci. V textu se občas objevují nesprávné formulace (např. „non-significant dose-dependent decrease....“) nebo nejasnosti (např. graf 12C – barevné označení jednotlivých skupin zvířat je odlišné pro graf s glykemickými křivkami v průběhu OGTT a odpovídající graf s hodnotami AUC, což je poněkud matoucí). Nicméně tyto drobné formální nedostatky jsou nevýznamné v porovnání s vysokou odbornou kvalitou a způsobem zpracování celé disertační práce. V rámci obhajoby bych prosil o komentář ohledně mechanismů, které se mohou uplatňovat při disociaci účinků palm<sup>11</sup>-PrRP31 na příjem potravy/tělesnou hmotnost a glukózovou toleranci/metabolismus u transgenních SHROB potkanů.

Závěrem lze říci, že Mgr. Neprašová prokázala dobrou orientaci v odborné problematice a zvládnutí metod nezbytných k úspěšnému naplnění cílů práce, jejichž výstupem je řada kvalitních publikací i patentové přihlášky. Prokázala, že má předpoklady k samostatné tvořivé práci a k udělení titulu Ph.D.. Disertační práci považuji za vynikající a doporučuji ji k obhajobě.



MUDr. Martin Rossmeisl, Ph.D.