

Oponentský posudek doktorské dizertační práce Mgr Jany Dvořákové

Obezita a obezogeny

Povaha práce

Hlavním předmětem doktorské dizertační práce Mgr Jany Dvořákové je studium vlivu persistentních organických polutantů (POP), především dichlorodifenylchloroethylen (DDE), na morfologické a metabolické charakteristiky adipocytů diferencovaných z mesenchymálních kmenových buněk derivovaných z lidské tukové tkáně. Prvá část práce – definovaná dílčím cílem 1 - se zabývá studiem procesu diferenciaci mesenchymálních buněk a druhá část práce- definovaná dílčím cílem 2 - vlastním účinkem organických polutantů. Podkladem druhé části práce jsou přiložené studie publikované v recenzovaných časopisech, v nichž je doktorandka prvou autorkou či spoluautorkou. Práce je významným příspěvkem pro poznání environmentálních faktorů uplatňujících se v patogenezi obezity a jejích komplikací.

Formální uspořádání práce

Dizertační práce sestává z Úvodu prezentujícího teoretické poznatky z oblasti obezity, následuje část praktická uvádějící cíle práce, použité metodiky, souhrn výsledků, diskuzi, závěry a seznam použité literatury. V příloze je připojeno 7 publikovaných prací (viz dále), které mají vztah k tématu dizertační práce. Samotná práce bez příloh má 102 stran. Práce je psána česky, kultivovaným a srozumitelným slohem.

Publikace

Přiloženo je 7 publikací v recenzovaných časopisech, z nich dva v češtině. Všechny publikace odpovídají deklarovaným cílům dizertace.

Cíle

Prvá část práce si klade za cíl hlubší poznání použitého modelu diferenciaci hADMSc buněk: sofistikovanými metodami byly sledovány změny morfologické, imunocytochemické, sledována viabilita buněk, funkce mitochondrií a exprese vybraných genů. Ve druhé části práce byly sledovány v kulturách hADMSc vlivy DDE (pouze v jedné práci PCB) na parametry diferenciaci a metabolický stav diferencovaných adipocytů.

Úvod

předložené dizertace je věnován přehledu základních poznatků o obezitě, úvodu do fyziologie a histologie tukové tkáně, dále následuje originální kapitola seznamující s fyziologií tukové kapénky a poslední kapitola podávající přehled obezitogenů a POP zvláště. Úvod je řazen logicky a zpracován srozumitelně.

Metodická část

Popisuje koncizně metodiky využité při studiu vlastního procesu diferenciaci a metodiky využité ke sledování vlivu POP. S metodikami se lze dále seznámit v jednotlivých publikacích.

Část prezentující výsledky a diskuzi.

V první části je prezentována posloupnost změn různých charakteristik hADMSc v procesu diferenciaci: dokumentována byla rostoucí nitrobuněčná akumulace lipidů,

vzestup proteinových markerů diferenciaci (jako FABP4 atd.), prokázána neporušená viabilita buněk a dokumentovány změny exprese genů regulujících lipogenezi, lipolysu a diferenciaci hADMSc. Ve druhé části práce jsou uvedeny výsledky 3 studií, které ukazují, že expozice kultury hADMSc působení DDE (či PCB) vede ke změnám v expresi výše zmíněných genů v různých stádiích procesu diferenciaci mesenchymálních buněk: tedy ke změnám metabolických a vývojových charakteristik diferencovaných adipocytů.

Aurorka tak demonstruje, že POP mohou ovlivňovat metabolický stav organismu prostřednictvím svého negativního působení na charakteristiky tukové tkáně. Práce má význam v prevenci obezity a s ní spojených metabolických komplikací: ukazuje na důležitou roli často opomíjeného environmentálního faktoru.

Otázky k diskusi:

1. Je pro organismus zvýšená akumulace (sekvestrace) POP v tukové tkáni protektivní nebo naopak zátěž zvyšující (např. při zvýšeném uvolňování POP do cirkulace při redukci váhy) faktor?
2. Mají POP – dle vašich vlastních výsledků nebo dle literatury - vliv na imunitní charakteristiky tukové tkáně (např. expresi s imunitou spojených genů v TT) a mohl by takovýto účinek být dalším mechanismem nepříznivého působení POP na metabolický stav organismu?
3. Do jaké míry lze výsledky získané na kulturách hADMSc – tj. dosti arteficiální buněčné linie - přenášet na člověka? Jinými slovy: mohly by výsledky obdržené se stejným protokolem expozice POP být odlišné (ve srovnání s hADMS) na primárních kulturách lidských adipocytů?
4. Proč u řady genů (viz str 73-76 dizertace) je relativní změna exprese vyšší s koncentrací 0,1 uM DDE než s koncentracemi vyššími? Homeopatie?

Závěr:

Předložená práce řeší aktuální problematiku epidemiologie a prevence obezity a spojených metabolických komplikací. Významným způsobem rozšiřuje naše znalosti o úloze jednoho z opomíjených mechanismů patogeneze těchto poruch: toxického působení POP v tukové tkáni. Demonstruje využití tkáňových kultur pro studium této problematiky. Mezinárodně kompetitivní úroveň práce dokumentují publikace v impaktovaných časopisech.

Dizertační práce Mgr Dvořákové splňuje všechny požadavky na dizertační práci kladené, doporučuji ji k obhajobě a v případě úspěšné obhajoby doporučuji, aby byl Mgr Dvořákové udělen titul „PhD.“.

V Praze 18.8.2019

Prof. MUDr Vladimír Štich, PhD
Ústav patofyziologie
3. lékařská fakulta UK
Ruská 87
100 00 Praha 10