

## **Oponentský posudek na dizertační práci dr. Žourka nazvanou Vliv inzulínu a glykémie na oxidační stres**

Podkladem práce je série experimentů na potkanech, kdy autor spolu s dr. Kyselovou prováděl vyšetření hypertriglyceridemických potkanů a kontrolních Wistar potkanů clampovými metodami. Předmětem zájmu byl především oxidační stres a jeho vztah k parametrům glycidového metabolismu. Hlavní nález vyplývající z experimentů je ten, že hypertriglyceridemičtí potkani s inzulínovou rezistencí měli oproti Wistar potkanům již za bazálních podmínek zvýšený poměr redukováného glutathionu k oxidovanému glutathionu, což svědčí pro chronickou aktivaci antioxidačního systému. Inzulínová infúze tento poměr dále zvýšila. Autoři vyvozují, že tyto nálezy potvrzují antioxidační efekt inzulínu známý z literatury. Naopak hyperglykémie indukuje oxidační stres.

Tyto výsledky byly získány na podkladě náročných zvířecích experimentů, které autoři zavedli jako první v České republice. Výsledky jsou podkladem publikace, která má vyjít v časopisu s „impakt faktorem“ (Physiological Research) a kde dr. Žourek je prvním autorem. Doktorand je dále prvním autorem jednoho přehledového článku v časopisu DMEV, čtyř abstrakt z domácích sjezdů a jednoho abstraktu z mezinárodního sjezdu.

K práci mám následující otázky:

1. Jaký je osobní podíl dr. Žourka na experimentální práci?
2. Plánují autoři využití zavedených experimentálních metodik k dalším výzkumům?  
S jakým zaměřením?
3. Existuje velký počet prací zabývajících se oxidačním stresem. Často jde však o studie asociační, ukazující prosté vztahy s různými nemocemi a stavy; u nich nelze vyvodit, co je příčina a co následek. Dále jde o studie na modelech, kde extrapolace na humánní nemoci je obtížná. Existují longitudinální studie u nemocných s diabetem prokazující, že parametry oxidačního stresu mají vztah k dalšímu průběhu nemoci (rozvoji diabetických komplikací, prognóze)? Pokud ano, o které parametry se jedná a v jakém směru tyto parametry působí? Např. máme-li skupinu jedinců s podobným stupněm inzulínové rezistence, bude mít lepší prognózu ten, který má chronicky aktivovaný antioxidační systém, protože se jeho organizmus účinně brání oxidačnímu stresu, nebo ten, který antioxidační systém nemá

aktivovaný, protože jeho organizmus není vystaven tak vysokému oxidačnímu stresu?

4. Má sledování parametrů oxidačního stavu organismu význam pro klinickou medicinu, např. při akutních metabolických komplikacích diabetu?
5. Intervenční studie s antioxidantními látkami v prevenci kardiovaskulárních nemocí zcela zklamaly, některé výsledky ukazují dokonce na možné zvýšené riziko nádorových onemocnění při dlouhodobém podávání antioxidantů. Jak si autor vysvětluje tyto nálezy?
6. Existují dlouhodobé intervenční studie u diabetiků s antioxidantními látkami? Jaké jsou jejich výsledky?
7. Autor rozebírá v příloze 3 různé metody měření inzulínové senzitivity. Kromě těch, které jsou uvedeny, se ve velkých studiích používá index HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance). Jaký je názor doktoranda na použití tohoto parametru?
8. Autor v diskusi uvádí, že hypertriglyceridemický potkan je relevantním modelem familiární hypercholesterolemie a metabolického syndromu. Domnívám se, že familiární hypercholesterolemie má jinou etiopatogenezi než metabolický syndrom a že nemusí být doprovázena inzulínovou rezistencí.

Ke zpracování dizertační práce mám několik kritických připomínek.

1. Doktorand uvádí, že práce vyjde v letošním pátém čísle časopisu *Physiological Research*. Obsah tohoto čísla je již přístupný na internetu, ale dotyčná práce tam není. Jaký je osud tohoto článku?
2. Dizertační práce je napsána s velmi proměnlivou kvalitou, zvláště úvodní teoretická část o metabolických účincích inzulínu je často nesrozumitelná kvůli tomu, že autor mechanicky hromadí parciální poznatky z různých prací a neuvádí je vzájemně do souvislostí. Je zde např. uvedena věta následujícího znění (str. 15): Akt/PKB a p70s6k transgení myši modely ukazují, že velikost beta buněk může být kontrolována signálními cestami Akt/PKB, mTOR a p70s6k přes aktivaci kinázy IRS-2/PI 3. Dvě ze zkratk použitých v této větě nejsou zavedeny v úvodním seznamu zkratk, což je pro srozumitelnost zásadní. Text má tak charakter autorových poznámek k prostudované literatuře spíše nežli zralé publikace. Naproti tomu jiné části dizertační práce jsou napsány kvalitněji, např. přílohy. Není však jasné, proč tyto texty jsou uvedeny jako přílohy – jde např. o příčiny inzulínové

rezistence, děje za inzulinovým receptorem – a proč nejsou organicky začleněny do teoretického úvodu o účincích inzulinu.

3. Práce je doprovázena velkým počtem citací, což je chvályhodné, ale pouze 38 ze 197 citací vyšlo po roce 2000. Citace z doby po roce 2000 se vyskytují téměř výhradně v kapitolách 2.2.3. – 2.2.5. (čísla citací 86-104) a v diskusi (čísla 182-197). Znamená to, že ostatní části textu vznikly již před delším časem? Může doktorand garantovat aktuálnost a vlastní autorství těchto textů?
4. V textu často chybí interpunkce při oddělování hlavních a vedlejších vět v souvětí a vyskytují se také některé pravopisné chyby. V diskusi na str. 55 je uvedeno, že byl pozorován vzestup poměru redukovaného a oxidovaného glutathionu u potkanů kmene Wistar. Jde patrně o omyl, protože tento poměr byl vyšší u hypertriglyceridemických potkanů.

Dizertand prokázal náročnou práci na experimentálních modelech, že je schopen vědecké práce. Pokud adekvátně zodpoví na položené otázky, prokáže, že jeho práce bude publikována, a vyjádří se k připomínkám, doporučuji, aby mu byl udělen titul PhD.

V Plzni dne 19. září 2007

Doc. MUDr. Jan Filipovský, CSc.

