



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
1.lékařská fakulta  
III. INTERNÍ KLINIKA

Přednosta Prof. MUDr. Michal Kršek, CSc., MBA

U Nemocnice 1  
pošt. příhr. č. 61  
128 08 Praha 2

Tel.:+420 224962922  
Fax:+420 224919780

## Oponentský posudek

Disertační práce MUDr. Filipa Thieme: **Chirurgické modely studia proinflamačního vlivu tukové tkáně v rozvoji aterosklerózy**

Školitel: doc. MUDr. Jiří Froněk, Ph.D., FRSC, IKEM, Praha, konzultant: doc. MUDr. Libor Janoušek, Ph.D., IKEM, Praha

---

Doktorand se ve své práci zabýval studiem populace makrofágů v různých kompartmentech tukové tkáně u živých dárců ledviny a příjemců renálních transplantátů. Práce je doplněna experimentálními studii ovlivnění intimální neovaskularizace podáváním agonistů PPAR gama receptorů a transplantací tukové tkáně od zdravého kontrolního zvířete.

Provedený výzkum si kladl za cíl posoudit vybrané faktory, jimiž lidská tuková tkáň může přispět k rozvoji kardiovaskulárních onemocnění. Za tímto účelem bylo porovnáno zastoupení subpopulací makrofágů v různých kompartmentech tukové tkáně (podkožní, viscerální a perivaskulární) a hodnoceny vztahy mezi metabolicky aktivovanými makrofágy a sledovanými rizikovými faktory rozvoje kardiovaskulárních onemocnění. V rámci navazující studie byl hodnocen časný rozvoj funkce štěpu ledviny s ohledem na body mass index (BMI) dárců, infiltraci perivaskulárního tuku z okolí renální artérie prozánětlivými makrofágy a zánětlivé parametry v plazmě. Provedený výzkum patří do širšího kontextu vědecké práce zaměřené na identifikaci faktorů zpřesňujících rizikovou stratifikaci donorů ledvin a tím snížení rizik dárcovství.

V experimentální části práce hledal autor odpověď na otázku, zdali podávání agonisty PPAR gama receptorů pioglitazonu anebo transplantace perivaskulární tukové tkáně od zdravého dárce může ovlivnit rozvoj vaskulární remodelace po mechanickém poranění endotelu ve zvířecím modelu. Ačkoli pioglitazon navodil významné pozitivní metabolické změny, nebylo jeho podávání spojeno s žádným vlivem na sledované morfologické parametry. Podobně negativní výsledek pozorovali autoři experimentu v případě hodnocení vlivu transplantace perivaskulární tukové tkáně od zdravého dárce nad místo experimentálního vaskulárního postižení.



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
1.lékařská fakulta  
III. INTERNÍ KLINIKA

Přednosta Prof. MUDr. Michal Kršek, CSc., MBA

U Nemocnice 1  
pošt. příhr. č. 61  
128 08 Praha 2

Tel.:+420 224962922  
Fax:+420 224919780

Po formální stránce je hodnocená práce zpracována podle požadavků kladených na dizertační práce a splňuje všechna formální kritéria. Členění i rozsah jednotlivých kapitol jsou správné a adekvátní. Celkově je text dobře zpracován, snadno se v něm lze orientovat, za zvláště zdařilé z tohoto hlediska považuji sekce úvodu díky jejich systematickému zpracování. Metodická část je zpracována přehledně. Hypotézy jsou formulovány jasně. Zvolené metody byly správně vybrány k jejich ověření. Použitá literatura je adekvátní.

Za hlavní přednosti hodnocené práce považuji jasnou formulaci vědeckých hypotéz a navržení a provedení experimentální části k jejímu ověření. Zvolené téma je velmi aktuální a relevantní a vhodně rozšiřuje dostupné údaje v rámci sledované problematiky. Charakterizace povrchových znaků makrofágů tukové tkáně provedená v rámci studie zpřesňuje možnosti stratifikace jejich populace a jednoznačnější diskriminaci mezi prozánětlivým a protizánětlivým fenotypem. Tento výstup může mít do budoucna praktické implikace při posuzování metabolického i kardiovaskulárního rizika živých dárců ledvin vyšetřením jejich podkožní tukové tkáně. Za prioritní lze považovat zjištění významného vlivu statinů na změnu proporce pro- a protizánětlivých makrofágů tukové tkáně, což představuje praktickou demonstraci jednoho z předpokládaných pleiotropních účinků těchto léčiv.

Výsledky práce byly publikovány v řadě prací a prezentovány v rámci mnoha odborných kongresů a konferencí. Publikační aktivita autora je nejen dostatečná, ale převyšuje požadavky kladené na Ph.D. kandidáty.

Doktorandovi bych položil následující otázky.

1. Při hodnocení metabolické a zánětlivé aktivity tukové tkáně se často používají parametry související s inzulinovou rezistencí jako non-HDL-cholesterol nebo koncentrace apolipoproteinu B jako citlivější ukazatele aterogenního rizika spojeného s lipoproteiny. Byly tyto parametry v provedených studiích hodnoceny?
2. Jaká terapie statiny (účinná látka, dávka) byla používána u pacientů v rámci hodnocení vlivu této terapie na zastoupení různých subpopulací makrofágů tukové tkáně a byly pozorovány nějaké rozdíly v závislosti na těchto parametrech?



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
1.lékařská fakulta  
III. INTERNÍ KLINIKA

Přednosta Prof. MUDr. Michal Kršek, CSc., MBA

U Nemocnice 1  
pošt. příhr. č. 61  
128 08 Praha 2

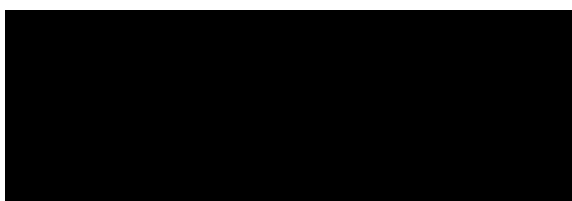
Tel.:+420 224962922  
Fax:+420 224919780

3. Zajímavým nálezem je vyšší zastoupení M1 makrofágů v subkutánní tukové tkáni obézních jedinců, což autora vedlo k formulaci závěru, že prozánětlivá transformace makrofágů se při vzestupu hmotnosti začne projevovat nejprve v tomto kompartmentu a nikoli, jak bylo předpokládáno, ve viscerální tukové tkáni. Jsou nějaké údaje o vývoji této situace v čase nebo v závislosti na typu obezity (androidní vs. gynoidní typ obezity)
4. Popsané zastoupení různého fenotypu makrofágů v různých oblastech tukové tkáně neumožňují jednoznačné posouzení kauzality nebo postupu změn v čase. Otázkou je, zdali prozánětlivá diferenciacie makrofágů tukové tkáně předchází a indukuje další metabolické změny nebo je tato diferenciacie projevem přítomných metabolických rizikových faktorů. Mohl by se autor k této otázce vyjádřit?

#### **Celkové hodnocení:**

Disertační práce MUDr. Filipa Thieme splňuje formální i věcné podmínky doktorandské disertační práce a lze ji doporučit k obhajobě.

Autor splňuje i další kritéria pro udělení vědeckého titulu „Philosophiae Doctor (Ph.D.)“ a jako oponent doporučuji, aby tento titul byl kandidátovi udělen.



Prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

V Praze 10. června 2021