

O p o n e n t s k ý p o s u d e k

doktorské dizertační práce Mgr. Ondřeje Kudy

EFFECTS OF N-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS, ROSIGLITAZONE, LOW CALORIC DIET AND ENVIRONMENTAL POLUTANTS: OBESITY AND RELATED DISORDERS

(EFEKTY N-3 POLYNENASYCENÝCH MASTNÝCH KYSELIN, ROZIGLITAZONU, NÍZKOKALORICKÉ DIETY A ZNEČIŠTĚNÍ ŽIVOTNÍHO PROSTŘEDÍ: OBEZITA A SOUVISEJÍCÍ CHOROBY)

Cílem dizertační práce bylo zlepšit strategie používané při prevenci a léčbě obezity a s ní souvisejících poruch – metabolického syndromu a diabetu 2. typu. Doktorand se zaměřil na studium synergického účinku n-3 PUFA a rosiglitazonu, jakožto zástupce inzulín-senzitizujících thiazolidindionů, na myším modelu dietou indukované obezity. Zkoumal účinky dietetických n-3 PUFA na oxidaci lipidů v tenkém střevě myši krmených vysokotukovou dietou. Specifickými cíli dizertační práce bylo i charakterizovat změny koncentrací a distribuce multimerních forem adiponektinu v plazmě obézních pacientů po nízkokalorické dietě a zhodnotit vliv kontaminace organismu perzistentními organickými polutanty (PCB 153) na plazmatické hladiny adiponektinu u obézních pacientů.

Rozsah a rozbor práce:

Dizertační práce je psaná v anglickém jazyce, má logickou stavbu, je přehledná a srozumitelná. Teoretická část (23 stran textu), členěná do 6 podkapitol, je vynikajícím přehledem současných znalostí týkajících se molekulárních a metabolických mechanismů, které jsou pojítkem mezi obezitou a inzulínovou rezistencí, endokrinní funkce tukové tkáně, zejména úlohy leptinu a adiponektinu. Stručně je pojednáno o úloze PPARs (peroxisomovými proliferátory aktivované receptory) v adipogenezi a v lipidovém metabolismu, o biologických účincích a mechanismech působení n-3 PUFA, o thiazolidindionech a mechanismu jejich působení i o perzistentních organických polutantech a jejich neblahém působení na organismus.

Teoretická část dizertační práce, doplněná dlouhým seznamem citované literatury (116 recentních citací), svědčí o hlubokých znalostech této složité problematiky. Autor se dotýká všech aspektů, které bylo potřeba experimentálně řešit.

Cíle práce jsou jasně formulované na základě hypotéz vycházejících z aktuálního stavu poznání problematiky. Cílem je jít nejen do hloubky základního výzkumu, ale zároveň je snaha přinést konkrétní poznatky aplikovatelné v lékařské praxi.

Jádrem dizertační práce jsou čtyři vysoce impaktované publikace (*Diabetologia* IF=5,849; *BMC Genomics* IF=4,243; *Clin Sci* IF=2,937; *Int J Obes* IF=4,704), které jsou podrobně komentovány. Hlavní dosažené výsledky jsou ještě přehledně shrnuty v závěru.

Autor přikládá i seznam devíti publikací vztahujících se k tématu dizertační práce (celkový IF 29,999 !), na jejichž vzniku se Mgr. Kuda podílel značnou měrou.

Pouze několik formálních chybiček, které jsem v textu objevila, svědčí o nesmírné pečlivosti autora a vysoké formální úrovni celé dizertační práce. Také grafické zpracování je vynikající.

Zhodnocení metodik a hlavní výsledky:

Autor prováděl, nebo se osobně podílel na řadě *in vivo* i *ex vivo* experimentů využívajících myšího modelu, osvojil si mnoho laboratorních metodik spojených s fenotypickou a biochemickou charakterizací modelu a dokonce prokázal i schopnost manažera a koordinátora výzkumných experimentů (viz studie synergického efektu suplementace n-3 PUFA a rosiglitazonu na obezitu publikovaná v časopise *Diabetologia*).

Dizertační práce prezentuje řadu prioritních výsledků. Mezi nejvýznamnější patří:

- 1) Zjištění, že originální kombinovaná suplementace n-3 PUFA a nízké dávky antidiabetického léčiva rosiglitazonu u myší krmených vysokotukovou dietou vede (oproti jednotlivým suplementacím) k významným pozitivním aditivním efektům při prevenci i v léčbě obezity, hyperlipidemie a glukózové intolerance. Důležitý pozitivní účinek této kombinované léčby spočívá zejména ve zvýšení syntézy glykogenu ve svalu. Kombinované použití n-3 PUFA a nízkých dávek TZD je tak příslibem pro novou účinnou léčbu obezity a diabetu 2. typu s omezením nepříznivých vedlejších účinků TZD.
- 2) Průkaz zapojení tenkého střeva do změn lipidového metabolismu při dlouhodobém příjmu n-3 PUFA, které se projevují změnami exprese genů a indukci beta oxidace mastných kyselin, přičemž tyto efekty závisely na dávce DHA/EPA v dietě. Indukce oxidace mastných kyselin v tenkém střevě pomocí n-3 PUFA z rybích olejů by mohla být též vhodná strategie při prevenci obezity a souvisejících nemocí.

- 3) Průkaz zvýšení plazmatické koncentrace multimerních komplexů adiponektinu po hypokalorické dietě a úbytku hmotnosti u obézních pacientek.
- 4) Nalezení negativní asociace mezi koncentrací PCB 153 v plazmě a adiponektinem u obézních žen. Interakce mezi PCB 153 a event. i jinými polutanty by mohla přispívat ke zvýšenému riziku rozvoje obezity a diabetu 2. typu u obézních pacientů vystavených znečištění životního prostředí.

Výsledky jsou hodnoceny a diskutovány v prezentovaných publikacích, které prošly náročným recenzním řízením v nejprestižnějších redakcích.

Otázky:

1. Zmiňujete tkáňově specifické účinky různých forem adiponektinu. Jaký je mechanismus vzniku různých multimerních forem adiponektinu? Produkují různá tuková depozita různé formy adiponektinu, event. mohou tyto formy v sebe navzájem přecházet?
2. Kombinovaná suplementace n-3 PUFA s nízkými dávkami rosiglitazonu vedla mimo jiné k zvýšení tvorby svalového glykogenu. Bylo by možné takto zvyšovat výkonnost sportovců?
3. Čipová analýza prokázala změny v expresi mnoha genů v závislosti na složení a koncentraci mastných kyselin v dietě, mimo jiné i ovlivnění biosyntézy steroidních hormonů. Mohlo by složení dietetických mastných kyselin ovlivnit vznik a rozvoj, nebo léčbu hyperandrogenního syndromu polycystických ovárií?
4. Jak si vysvětlujete, že při snížení hmotnosti obézních pacientek nedošlo ke zvýšení plazmatické hladiny PCB 153?

Závěr :

Závěrem s potěšením konstatuji, že dizertační práce Mgr. Ondřeje Kudy splňuje všechny požadavky. Dizertant prokázal, že ovládá vědecké metody, že má hluboké znalosti teoretické a ve své práci dospěl k řadě výsledků důležitých jak pro další rozvoj vědeckého výzkumu, tak pro jeho praktickou aplikaci. Také autoreferát má všechny náležitosti předepsané vyhláškou. Předkládaná dizertační práce prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci.

Dizertační práci Mgr. Ondřeje Kudy proto doporučuji k obhajobě jako podklad pro udělení titulu Ph.D..

V Praze dne 26. dubna 2009

RNDr. Běla Bendlová, CSc.

Endokrinologický ústav, Praha