

Oponentský posudek habilitační práce

Autor habilitační práce: **MUDr. Jan Gojda, Ph.D.**

Interní klinika, 3. LF UK a Fakultní nemocnice Královské  
Vinohrady, Praha

Název práce:

**Úloha větvených aminokyselin v rozvoji inzulínové rezistence**

Habilitační práce navazuje na výzkumu, který je po řadu let systematicky rozvíjen na 3. LF se zaměřením na komplexní mechanismy spolupodílející se na energetické a glukózové homeostáze a jejich neurohormonálních regulacích, zejména pak vlivu inzulínu. MUDr. Gojda se na tomto širokém poli zaměřil na vliv specifických složek výživy, větvených aminokyselin (BCAA), na citlivost k inzulínu. Pod vedením svého školitele prof. Michala Anděla tak plně využil a pomohl dále rozvíjet vynikajícího intelektuální a odborného zázemí pracoviště, na jehož založení se v laboratorní části podílel také prof. Vladimír Štich. Oba páni profesori jsou také spoluautory publikací, na nichž je postavena tato habilitační práce.

Práce je v angličtině s do hloubky propracovaným úvodem do problematiky, s dobře volenými citacemi na originální články. Pasáže věnované mechanismu působení inzulínu na metabolismus a regulaci jeho sekrece by bylo možné bez změny použít jako kvalitní učebnicový text. Detailně jsou popsány nejrůznější aspekty provádění a interpretace výsledků glukózového klampu, podložené dlouholetými zkušenostmi. Velmi důkladně jsou probrány i mechanismy zodpovědné za rozvoj rezistence k inzulínu. Klíčovou pro úvod celé práce je pasáž věnovaná BCAA z hlediska jejich metabolismu a jejich působení. Autor zde prokázal velmi dobrou znalost problematiky.

Experimentální část práce se zakládá na celkem šesti primárních publikacích a několika abstraktech a odráží tři hlavní směry výzkumu, na kterých se MUDr. Gojda podílel. Větší část výsledků nebyla dosud publikována. První část výsledků je zaměřena na charakterizaci vlivu potravinového příjmu BCAA na citlivost k inzulínu a na jeho sekreci. Na malých skupinách vegetariánů a kontrolních pacientů se podařilo prokázat, že vegetariáni mají relativně nízký příjem BCAA a vyšší citlivost k inzulínu, a že právě u vegetariánů a ne u kontrolních pacientů je citivost k inzulínu snižována vlivem příjmu BCAA. Tato část studie, publikovaná v *Eur J Clin Nutr* v roce 2017, navíc prokázala indukci lipogenních genů v tukové tkáni vlivem BCAA intervence, a to výhradně u kontrolních osob (s vyšším bazálním příjmem BCAA). Již tento samotný tento výsledek je velmi zajímavý. Pro jeho vysvětlení nabízejí autoři v diskuzi článku určité vysvětlení. V článku též správně připomínají, že indukce lipogeneze v tukové tkáni koreluje s citlivostí k inzulínu; s citací na experimentální práci na zvířatech z roku 2016 (citace 29). Tato oblast výzkumu doznala v poslední době značného rozvoje a prosím proto autora o komentář (viz Poznámky a dotazy). V poslední studii v rámci této části práce se autorům podařilo prokázat úlohy GLP-1 ve stimulaci sekrece inulinu vlivem BCAA; tento výsledek je zcela nový a zásadní pro pochopení efektu BCAA na glukózovou homeostázu (byl publikován v *Ann Nutr and Metabol* v roce 2017).

Ve druhé části výsledků se MUDr. Gojda věnuje vztahům mezi střevní mikroflórou a krevními hladinami BCAA a jejich vlivu na metabolismus hostitele. Na poli výzkumu vztahů mezi mikrobiomem a metabolismem hostitele je velmi obtížné až nemožné pochopit kauzalitu vztahů, nicméně, je evidentní, že změny mikrobiomou mají zásadní význam pro hostitele (a naopak, metabolismus hostitele ovlivňuje mikrobiom). Z tohoto pohledu třeba chápat a komentovat také výsledky studie *TRIMA* popsané v habilitační práci. Zde, opět s využitím vegetariánů a kontrolních pacientů, charakterizován fekální mikrobiom a metabolom, a metabolom krevních tekutin. Výsledky (dosud časopisecky nepublikované) očekávatelně dokumentují asociaci typu výživy se složením mikrobiomu a metabolomu. Z hlediska pochopení biologie BCAA výsledky naznačují, že relativně nízké hladiny BCAA u vegetariánů mohou souviset s nižší produkcí BCAA mikrobiomem těchto individuí – s prospěšným dopadem na glukózovou

homeostázu. Jak poukázáno autorem, výsledky komplexního výzkumu budou vyžadovat další hlubší analýzu. Zejména jejich interpretace nebude jednoznačná (viz výše).

Ve třetí výsledkové části se MUDr Gojda věnuje mechanismům, které propojují kontrolu krevních hladin BCAA, zánět a inzulínovou citlivost a metabolismus kosterního svalu a tukové tkáně. Pro charakterizaci těchto vztahů je využita modelová, a z klinického hlediska velmi důležitá, situace nádorové kachexie. Kachexie zvyšuje morbiditu a není ji možné ovlivnit výživou. V probíhající studii *PAMIR*, na pacientech s vývodovým karcinomem pankreatu (PDAC), je měřena řada parametrů, včetně BCCA efluxu z kosterního svalu, celotělové citlivosti k inzulínu nebo genové exprese a (ex vivo) lipolytické aktivity tukové tkáně odebrané z několika anatomických lokalizací. Výsledky budou hodnoceny z hlediska přítomnosti kachexie u pacientů. I když jsou v práci zahrnuty jen výsledky z malého počtu pacientů ( $n = 5$ ) z počátečních fází probíhající studie, je evidentní, že klinický protokol a laboratorní metody dobře fungují. Je nepochybné, že studie přinese nové výsledky jak z hlediska popisu inter-organové komunikace při kachexii, tak z hlediska biologie BCAA. Výsledky pomohou pochopit etiopatogenezi nádorové kachexie a pravděpodobně odhalí i nové léčebné cíle při tomto dosud nezvládnutelném patologickém stavu. Jak důležitý přitom bude význam BCAA samotných je otázkou. Tuto část práce pokládám za nejpropracovanější a nejzajímavější jak z pohledu odhalování základních biologických mechanismů, tak potenciálního přínosu pro léčbu pacientů s kachexii obecně.

Poznámky a dotazy:

Str. 9. Práce byla podpořena řadou grantů, ale není uvedeno, na kterých byl MUDr Gojda hlavní řešitel, či jak se do řešení zapojil

Str. 29 Název kapitoly 1.3.2 není výstižný, spíše...*adaptation to stress*?

Str. 45. Kapitola 2., *Experimental work*. Výsledky jsou uváděny a komentovány bez vztahu k primárním publikacím. To je problémem pro čtenáře, který se snaží pochopit všechny podstatnější aspekty a pozadí vzniku habilitační práce. Též chybí informace o vlastním přínosu autora – i když ten byl jistě značný, neboť byl prvním autorem na čtyřech z primárních publikací

První část výsledků, publikace v *Eur J Clin Nutr* v roce 2017; též grant AZV The Role of De Novo Lipogenesis in Regulation of Insulin Sensitivity in AT (str 9) – jaké jsou představy a plány pro hlubší charakterizaci významu tuku pro citivost k inzulínu?

Třetí část výsledků – podstata vzniku kachexie při různých onemocněních bude asi podobná. Bylo by vhodné rozšířit výzkum základních mechanismů i do oblasti např. kachexie u pacientů se srdečním selháním?

Závěr: habilitační práci doporučuji přijmout k obhajobě a na jejím základě jednoznačně doporučuji MUDr Jan Gojdu Ph.D. jmenovat docentem.

V Praze dne 25.5.2021

MUDr. Jan Kopecký, DrSc.  
ředitel Fyziologického ústavu AV ČR