



## Oponentský posudek doktorské dizertační práce

Ing. Alena Karnošová

Univerzita Karlova v Praze, 1, lékařská fakulta

### Lipidované analogy peptidu uvolňujícího prolaktin jako potenciální antiobezitika: zkoumání mechanismu účinku

Předkládaná dizertační práce Ing. Aleny Karnošové přináší nové poznatky o anorexigenních peptidech, jejich lipidovaných analogích a možném využití v léčbě obezity. Jedná se o velmi aktuální téma. Dizertační práce vznikla na ÚOCHB AV ČR, v. v. i. pod vedením RNDr. Lenky Maletínské, CSc..

Práce je členěna do obvyklých částí (abstrakt-literární úvod a přehled dané problematiky-cíle práce-metody-výsledky-diskuze-souhrn-závěr-literární zdroje-seznam publikací) a je psána v anglickém jazyce. Formální úroveň a grafické zpracování je na velmi dobré úrovni. V teoretické části autorka shrnula poznatky o centrální regulaci příjmu potravy a energetické rovnováhy. Podrobněji jsou představeny RF-amidové neuropeptidy a jejich receptory, s důrazem na popis peptidu uvolňující prolaktin (Prolactin-releasing peptide, PrRP) a jeho receptory GPR10 a NPFF2. V závěru teoretické části autorka popsala lipidované proteiny a jejich vlastnosti, které byly použity k výzkumu. Cíle práce jsou stanoveny jasně, metody jsou popsány stručně a výsledky jsou podloženy dvěma publikacemi v impaktovaných časopisech, jednou publikací po recenzním řízení přijatou k tisku a jedním manuskriptem. Bohužel publikace přijatá k tisku a připravovaný manuskript nejsou uvedeny v seznamu použitých publikací ani v příloze. Snaha autorky o stručnost, která je pochopitelná, je místy na úkor srozumitelnosti textu a někdy vede i k nepřesnostem (viz jako např. v metodách: str. 45 ... *tissues were dissected and weighted and were subsequently frozen in liquid nitrogen and then stored at -80°C before morphometric and biochemical analyses, liver histology,..* vzorky na histologii se nemrazí, ale vkládají do formalínu, apod.)

V rámci vlastní dizertační práce autorka přehledně rozdělila výsledky do dvou částí na experimenty na *in vitro* modelech, které byly použity pro studium struktury, aktivity a mechanismu účinku lipidovaných PrRP31 analogů a na studie na myších modelech s inaktivovanými receptory pro peptid uvolňující prolaktin. Výsledky mají celkem 4 podkapitoly, kde v úvodu je vždy uvedeno, ke které publikaci se výsledky vztahují a čím

autorka přispěla ke získání výsledků. Diskuze je přehledně rozdělena opět na *in vitro* modely a myší modely se shrnujícím odstavcem. Disertační práce je završena závěrem. Všechny použité literární zdroje jsou řádně citovány.

Souhrnem lze říci, že se autorce podařilo splnit vytčené cíle, i když shrnující kapitola není podle cílů uspořádaná. Práce přináší řadu údajů o nových lipidovaných analogích neuropeptidů, jejich mechanismu účinku a tím potenciální možnosti využití při léčbě obezity. Z 16 testovaných analogů byl dle výsledků vybrán nejvhodnější kandidát, který byl dále použit v testování jeho účinku na tělesnou hmotnost a adipozitu u obézního myšího modelu a měl podobné pozitivní výsledky jako již testovaný analog s vlivem na redukci příjmu potravy. Dále se na *in vitro* modelu podařilo prozkoumat mechanismus účinku analogu palm<sup>11</sup>- PrRP31 na jednotlivé signální dráhy. Na myších modelech se autorce podařilo ukázat, že oba receptory GPR10 a NPFFR2 hrají klíčovou roli v kontrole energetické rovnováhy a metabolismu glukózy, což by mohlo být využito při léčbě obezity.


#### Otázky:

- 1) V pokusech *in vitro* jste zkoumali vazebnou afinitu jednotlivých analogů k receptorům GPR10, NPFFR2 a NFFPR1. GPR10 a NPFFR2 receptory popisujete jako klíčové pro účinek PrRP. Je něco známé z literatury i o vazebné afinitě PrRP k NPFFR1 a případně o jeho biologickém významu?
- 2) Jako chronickou léčbu jste sledovali účinek analogů po dobu 21 dní. Máte zkušenosti i s delším časovým obdobím? Mohlo by dojít po delším časovém období léčby k metabolickému zvratu (kompenzační reakci nebo protireakci) či k vedlejším účinkům léčby, příp. k jakým?
- 3) Na myších modelech pozorujete mezipohlavní rozdíly při delecí jednotlivých receptorů pro PrRP. Jaké pohlaví jste použili pro testování účinku chronického podání analogu 12? Testovali jste vliv pohlaví i v tomto případě?
- 4) Samci NPFFR2 KO a jejich WT měli na HFD stejný energetický příjem, přesto NPFFR2 KO přibývali méně na tělesné hmotnosti a měli méně tukové tkáně. Měřili jste energetický výdej? Jak si vysvětlujete rozdíl ve využití přijaté energie mezi KO a WT?
- 5) Jak si vysvětlujete rozdílný vliv delecce GPR10/NPFFR2 u samců a samic?

#### Závěr:

Předložená disertační práce má velmi vysokou úroveň jak po stránce formální, tak i odborné a splňuje všechny požadavky kladené na doktorskou disertační práci. Dle mého názoru autorka Ing. Alena Karnošová v disertační práci prokazuje předpoklady k samostatné vědecké práci. Proto předloženou disertační práci doporučuji přijmout k obhajobě pro udělení titulu Ph.D.

V Praze 2.6.2023

  
Ing. Petra Janovská, PhD  
Odd. Biologie tukové tkáně  
Fyziologický ústav AV ČR, v. v. i.  
Videňská 1083, Praha 4