

## *Posudek oponenta na disertační práci*

**Ing. Lucie Holá:**

**Vzájemná interakce ghrelinu a jeho nového endogenního antagonisty LEAP2: možná úloha v patologii obezity.**

**Interplay between ghrelin and its novel endogenous antagonist LEAP2: possible role in the pathology of obesity.**

**Školitel: RNDr. Lenka Maletínská, DSc.**

Ve své disertační práci se Lucie Holá zabývá úlohou ghrelinu a jeho molekulárních interakcí s LEAP2 peptidem v kontextu regulace příjmu potravy a rozvoje a možného ovlivnění obezity. Sledován je potenciál lipidizovaného analoga LEAP2 peptidu potlačit vliv podávání vysokotukové diety na morfologické a metabolické parametry spojené s rozvojem obezity. Cílem práce bylo modifikovat LEAP2 peptid různou lipidizací, testovat jednotlivá analoga v *in vitro* experimentech a následně sledovat potenciál palmitovaného LEAP2 peptidu na morfologické a metabolické parametry spojené s rozvojem obezity. Všechny dílčí části jsou hodnoceny ve vztahu k metabolismu ghrelinu, jeho cirkulujícím koncentracím i jeho agonistů v hypotalamu a játrech. Dosažené výsledky ukazují, že podání vysokotukové diety snižuje plasmatické hladiny ghrelinu, zvyšuje mRNA expresi LEAP2 v játrech a vede k rezistenci vůči LEAP2 peptidu. Podání palmitovaného LEAP2 peptidu snížilo tělesnou hmotnost a plasmatické hladiny leptinu, neovlivnilo však koncentrace ghrelinu ani glukozovou toleranci. Výsledky přispívají k hlubšímu porozumění patologie obezity a naznačují možné nové přístupy v její léčbě. Zajímavé výsledky, kdy vysokotuková dieta byla nahrazena standardní dietou, by se mohly uplatnit také v prevenci rozvoje obezity.

Za velký přínos práce považuji zejména aktuální téma s možným využitím do humánní oblasti medicíny doprovázené časovou i metodickou náročností jednotlivých *in vitro* a *in vivo* experimentů. Taktéž oceňuji, že část práce byla věnována přípravě a testování lipidizovaných analog LEAP2 peptidu. Kvalitu předložené práce podtrhují vysoce impaktované publikace. Disertační práce je tradičně členěna, úvod je instruktivní, metodická část je srozumitelně napsaná. Výsledky jsou dobře přehledně dokumentovány a členěny do 4 samostatných částí podle provedených studií a jsou hodnoceny v širších souvislostech. Diskuze dobře zapojuje výsledky do kontextu s dosavadními poznatky studované problematiky.

K práci nemám závažnější připomínky, ať jde o její formální nebo věcnou stránku. Dají se v ní najít jen drobné formální nedostatky.

K práci mám následující otázky:

- Ve své práci autorka uvádí, že poměr LEAP2/ghrelin by se mohl uplatnit jako vhodný marker obezity. Ukazuje se to i v případě použitého experimentálního modelu C57Bl myši a po podání vysokotukové diety?
- Podle uvážených výsledků, dynamika cirkulujících hladin leptinu a ghrelinu se liší, výraznější je pro leptin, pravděpodobně v důsledku složitějších regulačních mechanismů ghrelinu. Může proto autorka komentovat a porovnat možnosti a výhody ghrelinu jako farmakologického cíle léčby obezity ve srovnání s leptinem? Proč je výhodnější zaměřit farmakologickou terapii na ovlivnění ghrelinu nebo zda mají oba hormony svá specifika.
- Palmitovaný analog LEAP2 peptidu ovlivnil příjem potravy i poměr leptin/ghrelin, ale neovlivnil tělesnou hmotnost ani hmotnost viscerální tukové tkáně. Lze však pozorovat zřetelný trend. Předpokládá autorka, že delší podávání by mohlo mít výraznější vliv a zda by podání tohoto analogu mohlo rovněž ovlivnit další metabolické abnormality spojené s obezitou, např. lipidový metabolismus nebo inzulinovou senzitivitu. Lze očekávat také odlišný vliv pohlaví?
- Zajímavým nálezem jsou rovněž změny hladin cirkulujících lipidů po podání vysokotukové diety. Překvapivě došlo ke zvýšení plasmatických hladin cholesterolu, ale koncentrace triglyceridů nebyly signifikantně ovlivněny. Odpovídá tomu složení vysokotukové diety nebo existují i další možná vysvětlení?

Závěrem konstatuji, že téma disertační práce považuji za velmi aktuální a dosažené výsledky mohou mít praktické využití v oblasti nových přístupů v léčbě obezity u lidí. Domnívám se, že práce Ing. Lucie Holé dokládá, že autorka je schopna řešit složité výzkumné projekty a má předpoklady k dalšímu odbornému růstu. Podle mého názoru práce splňuje požadavky kladené na disertační práce, a proto ji doporučuji k obhajobě. V případě kladného hodnocení v oponentském řízení doporučuji udělení titulu „Ph.D.“.

V Praze dne 15. 8. 2023

RNDr. Hana Malínská Ph.D.

Centrum experimentální medicíny

Institut klinické a experimentální medicíny

Vídeňská 1958/9, Praha 4, 14000