



Posudek školitele na diplomovou práci „Využití ketogenní diety u dědičných poruch ATP syntázy“, kterou vypracovala Bc. Barbora Kudrnovská:

Diplomová práce, kterou Bc. Barbora Kudrnovská vypracovala na Oddělení bioenergetiky FgÚ AV ČR představuje samostatný celek v rámci výzkumu dědičných poruch ATP syntázy, který představuje jedno z hlavních výzkumných témat oddělení. Zároveň zapadá do řešení grantového projektu AZV (NU21-07-00550), ve kterém zkoumáme možné využití různých formulací ketogenní diety pro terapeutické ovlivnění pacientů s mutacemi v genu Tmem70. Hlavním úkolem studentky bylo studovat vliv modifikované ketogenní diety (diety s obsahem keton esterů nebo triglyceridů se středně dlouhými mastnými kyselinami (MCT)) na fyziologické a biochemické parametry u myšního modelu dysfunkce Tmem70. Projekt navazoval na naše předchozí zjištění, že plná ketogenní dieta (84 % kalorií z tuku, pouze 5 % kalorií ze sacharidů) významně zvyšuje délku přežití, normalizuje markery jaterní dysfunkce a částečně zlepšuje biochemické parametry ATP syntázy. Logickým pokračováním bylo hledat takové dietní formulace, které by mohly být využitelné u pacientů, což plná ketogenní dieta fakticky není.

V rámci své diplomové práce Bc. Kudrnovská prokázala, že dieta s obsahem MCT oleje vykazovala podobné účinky, jako plná ketogenní dieta – vedla k lepšímu přežívání, zpomalení úbytku hmotnosti a normalizaci plazmatických ukazatelů jaterního poškození. Rovněž prokázala její pozitivní efekt na asemblaci ATP syntázy v játrech. Oproti předchozím experimentům s ketogenní dietou na Tmem70 KO modelu, byl v této diplomové práci rovněž studován vliv MCT diety na svalovou tkáň, kde ale byla pozorována pouze minimální odezva na úrovni asemblace ATP syntázy. Z těchto výsledků je možné uzavřít, že ačkoliv absence funkčního Tmem70 vede k pozorovatelnému defektu biogeneze ATP syntázy v jaterní i svalové tkáni, větší vliv na fenotypický projev u Tmem70 KO myšního modelu má jaterní patologie, která je vlivem MCT diety částečně normalizována. Diplomová práce tak prokázala, že i dieta s obsahem MCT dokáže částečně korigovat fenotyp Tmem70 dysfunkce. Vzhledem ke stále značnému zastoupení sacharidů, jako zdroje energie v MCT dietě je možné předpokládat, že primárním benefitem MCT diety i plné ketogenní diety je spíše nárůst zastoupení ketolátek než eliminace sacharidů z diety (která má za následek omezení glykolytického metabolismu a přeměny na laktát). Modifikovaná KD by tak v budoucnu mohla být jednou z možných cest podpůrné terapie pro pacienty s mutací Tmem70.

Z pohledu školitele oceňuji velký zápal pro experimentální práci stejně jako důslednou rešeršní práci při sepisování práce. V průběhu práce bylo potřeba zavést několik nových přístupů, včetně přípravy experimentálních diet a zajištění jejich akceptování experimentálními zvířaty. V některých ohledech se i tyto jednoduché věci ukázaly nepřekonatelné – například se nepodařilo vytvořit dietní formulaci s obsahem keton esterů,

kteřá by byla zvířaty akceptována a nevedla k omezení kalorického příjmu a faktickému hladovění. Dalším limitem se ukázal požadavek na oxygrafickou analýzu mitochondriálního metabolismu v kosterním svalu u experimentálních zvířat. Ač se nakonec i zásluhou studentky podařilo protokol úspěšně optimalizovat, nebylo to dostatečně včas, aby poskytl relevantní informace pro skupiny zvířat na modifikované MCT dietě.

Přes tyto limity obsahuje diplomová práce velké množství dat a řadu experimentálních přístupů, které ji činí uceleným a kvalitním dílem. Práci proto hodnotím vysoce kladně a z pohledu školitele mi bylo ctí Bc. Kudrnovskou během jejího vypracovávání provázet. Svou prací Bc. Barbora Kudrnovská významným dílem přispěla ke studiu vlivu ketogenní diety na fyziologické parametry myši s deficitem ATP syntázy v důsledku chybění Tmem70 proteinu. Diplomovou práci doporučuji k obhajobě a na jejím základě k udělení magisterského titulu.

V Praze 2. 2. 2024



RNDr. Tomáš Mráček, PhD