

Oponentský posudek disertační práce

Mgr. Andrea Beňová

Molekulární a buněčná biologie, genetika a virologie, PŘF UK, Praha

Molekulární fyziologie kosti, FGÚ AV ČR, Praha

Effect of obesity and metabolic complications on molecular characteristics of bone marrow skeletal stem cells in relation to bone and adipose tissue metabolism

Předložená disertační práce Mgr. Beňové je vypracována jako úvod, komentář k publikovaným článkům, a diskuze výsledků. Práce se primárně zabývá vlivem diety, n-3 polynenasycených mastných kyselin a antidiabetického léčiva z rodiny thiazolidinedionů (MSDC-0602K) na buňky kostní dřeně.

Mgr. Beňová je první autorkou publikací v Communication Biology, Molecular Metabolism a Frontiers in Endocrinology. Dále je dle PubMed spoluautorkou dvou publikací na téma kostní dřeně. Pouze dvě publikace jsou podkladem disertační práce.

Cíle

Práce má tři hlavní cíle řešící jasně definovanou hypotézu.

Teoretická část

Úvod je rozdělen na kapitoly o fyziologii kosti a tukové tkáně, buněčné biologii v těchto tkáních, vztahu obezity ke kostní dřeni, léčbě obezity a diabetu druhého typu. Tento text je obsahově vyvážený, přehledný a slouží jako vhodný úvod pro vlastní publikace. Citace i zkratky (kombinující vlatní text i vložené publikace) jsou použity správně.

Výsledky

Výsledky jsou prezentovány formou komentářů k publikovaným článkům a jsou doplněny o definici příspěvku autorky, neboť v první publikaci nejsou použity definice dle systému CRediT. Výsledky popisují všechny tři cíle práce a jsou doplněny o sekci předběžných výsledků, které ukazují postup výzkumu ve směru vlastního mechanismu efektu MSDC-0602K na buněčné úrovni.

Diskuze

Diskuze se příliš věnuje opakování výsledků ve smyslu popisu stavu a přehledu literatury. Vzhledem k tomu, že práce jsou již publikované, bylo by vhodnější použít více spekulativní formu k rozvedení možných alternativních hypotéz, limitací modelů, translačního potenciálu atd. Nicméně v obecné rovině Mgr. Beňová v diskuzi prezentuje nová spojení a nové interpretace dat obsažených již v publikovaných člancích.

Otázky:

1. Vzhledem k efektu n-3 PUFA na buněčné mikroprostředí v kosti, jsou známy vlivy resolvinů a protektinů odvozených od n-3 PUFA na kostní buňky? Je zde možný vliv například na imunitní buňky?

2. U pioglitazonu i rosiglitazonu je známo několik aktivních metabolitů (oxidovaných forem). Existují tyto aktivní metabolity i pro MSDC-0602K? Lze spekulovat, jaký je jejich podíl na celkovém efektu, co je pro rodinu TZD společné a co unikátní pro jednotlivé molekuly?
3. Lze očekávat synergistické efekty n-3 PUFA a MSDC-0602K, které byly pozorovány u myši v bílém tuku, také pro adipocyty v kostní dřeni? V textu je popisován rozdílný efekt MSDC-0602 v kosti a periférii, přisuzovaný změně v metabolismu glutaminu, a současně vyjádřena myšlenka na perspektivu kombinací obou přístupů.
4. Jak byla připravena média pro „glucose uptake, glutamine/glutamate experiment a nutrient tracing“ obsahující pioglitazone, rosiglitazone a MSDC-0602K? Například pioglitazon se běžně prodává jako hydrochlorid, rosiglitazon jako malát, MSDC je draselná sůl – má odlišná forma vliv na biologickou dostupnost a transport těchto látek do buněk?

Závěr:

Předložená práce z oblasti fyziologie kosti a buněčné biologie kostní dřeni tématicky zapadá do studovaného oboru a řeší aktuální problémy obezity ve vztahu k lámavosti kostí. Jedná se tedy o téma progresivní a důležité, což dokládají klinické studie s látkou MSDC-0602K. Vědecký přínos publikací a zásluha Mgr. Beňové na jejich vzniku jsou evidentní. Práci hodnotím kladně, doporučuji ji k obhajobě a k udělení titulu Ph.D.

V Praze dne 12. června 2024

RNDr. Ondřej Kuda, PhD
Fyziologický ústav AV ČR v.v.i.
Metabolismus bioaktivních lipidů
Vídeňská 1083
142 00 Praha 4

