

## OPONENTSKÝ POSUDEK DIZERTAČNÍ PRÁCE

### Identifikační údaje

MUDr. Miloš Mráz

Pracoviště: III. interní klinika 1. LF UK a VFN

Dizertační práce: Nové metabolické regulátory a prozánětlivé faktory v etiopatogeneze diabetes mellitus 2. typu a obezity: vliv farmakologických a dietních intervencí

Školitel: Prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.

K posouzení byla předložena dizertační práce, jejíž obsahový základ představuje 105 stran a je členěna na úvod - fibroblastové růstové faktory, tuková tkáň a subklinický zánět, na hypotézu a cíle práce, metodiku studie, vlastní výsledky, na diskuzi, závěr a shrnutí výsledků práce. Další součástí práce je literatura a přílohy s texty tří vlastních publikací tvořících základ této dizertační práce.

Předmětem dizertační práce je studium nově popsaných metabolických indikátorů - fibroblastových růstových faktorů (FGF)-19 a FGF-21, a zánětlivých mediátorů, zejména pak chemokinů a jejich receptorů u pacientů s obezitou a diabetes mellitus (DM) 2. typu. Celosvětově, včetně České republiky, roste počet jedinců s obezitou a DM 2. typu, které představují závažný medicínský problém a socioekonomickou zátěž pro zdravotnický systém. Jedná se tak o téma vysoce aktuální a vědecky zajímavé. Doktor Mráz v této práci prokázal, že dokáže skloubit klinickou praxi s moderními laboratorní postupy.

Vlastní práce má klasické členění. Úvodní kapitola obsahuje stručnou charakteristiku obezity, DM 2. typu a popis tukové tkáně jako orgánu se zánětlivou a imunitní aktivitou. Blíže jsou popsány fibroblastové růstové faktory a vybrané adipokiny (leptin, adiponektin, visfatin, TNF- $\alpha$  a IL-6). Zařazení tematiky o chemokinech a jejich receptorech v patogeneze obezity lze považovat za inovátorské. Metodicky se práce zakládá na kombinaci klinického a laboratorního vyšetření vybraných faktorů v séru pomocí komerčně dostupných imunoesejí a určení exprese vybraných genů v podkožní a viscerální tukové tkáni a ve vzorcích jater pomocí sofistikované metody Real-Time PCR. O kvalitě metodických a statistických vyhodnocení nemám pochybnost. V realizaci dizertace vychází autor z bohatých zkušeností školícího pracoviště, které patří mezi přední a mezinárodně respektovaná vědecká pracoviště.

Pracovní hypotéza vychází z předpokladu, že hladiny fibroblastových růstových faktorů jsou ovlivněny přítomností obezity a DM 2. typu, včetně vlivu léčebné intervence, a že mezi tukovou tkání a periferními imunitními buňkami existuje u obézních pacientů DM 2. typu jistá forma interakce umožňující vznik subklinického zánětu v tukové tkáni. Cíle dizertační práce jsou formulovány do čtyř základních otázek, které vyplývají z této hypotézy.

Výsledkem této práce je zjištění zvýšených hladin FGF-21 u nemocných s obezitou a DM 2. typu v porovnání se skupinou zdravých jedinců. Terapeutická intervence, ať již v podobě nízkokalorické diety nebo léčby fenofibrátem, vedla k významnému zvýšení sérových hladin FGF-21 a vzestupu exprese mRNA FGF-21 v podkožním tuku. Exprese mRNA FGF-21 byla zvýšená ve viscerálním tuku obézních žen. Naopak sérové hladiny FGF-19 byly významně nižší u obézních pacientů než u kontrolní zdravé skupiny a léčba fenofibrátem, ale ne nízkokalorická dieta, vedla k poklesu hladin FGF-19. Podle předpokladů autor dizertační práce poukazuje na zvýšené sérové hladiny prozánětlivých cytokinů u obézních jedinců a pacientů s DM 2. typu. V souladu s tímto nálezem byla v podkožním tuku těchto pacientů zjištěna zvýšená exprese povrchového znaku makrofágů (CD68) a prozánětlivých chemokinů, přičemž na cirkulujících monocitech byla prokázána zvýšená exprese chemokinových receptorů. Dvoutýdenní

nízkokalorická dieta vedla ke snížení exprese chemokinů v tukové tkáni, včetně snížení exprese jejich receptorů na periferních monocytech. Tento objev lze považovat za nový vědecký poznatek, který identifikuje periferní monocyty jako důležité buňky imunitního systému, které se mohou podílet na rozvoji obezity a DM 2. typu.

Závěr:

Disertace má velice dobrou úroveň a plně odpovídá nárokům na disertační práci doktorského studijního programu. Ke kvalitě formálního zpracování disertační práce nemám kritické připomínky. Informace obsažené v posuzované disertační práci a přiložené vlastní publikační výsledky jasně prokazují předpoklady autora k samostatné vědecké činnosti. Hlavní výsledky této disertační práce publikoval disertant jako hlavní autor ve třech časopisech s impakt faktorem. Na základě výše uvedených skutečností doporučuji práci přijmout v předložené formě a na jejím základě doporučuji udělit panu MUDr. Miloši Mrázovi titul „Ph.D.“ za jménem.

V diskusní části obhajoby by mě zajímal názor disertanta na několik otázek:

Zajímal by mě názor disertanta na to, jestli zvýšené sérové hladiny FGF-21 u obézních jedinců a pacientů s DM 2. typu mohou představovat kompenzační mechanismus alterovaného metabolického profilu těchto jedinců nebo pouze získaný stav rezistence?

Lze předpokládat využití FGF-21 jako vhodného biomarkeru metabolického (nutričního) stavu nebo jiných onemocnění, například mitochondriálních poruch – viz. mitochondriální myopatie? Existuje nějaký vztah FGF-21 (případně FGF-19) k zánětu?

Předpokládá disertant, že by se některý z těchto fibroblastových růstových faktorů mohl stát cílem pro léčbu obezity nebo DM 2. typu? Pokud ano, který z uvedených faktorů by mohl mít lepší perspektivu?

Existují klinické studie zkoušející ovlivnit chemotaxi monocytů v léčbě obezity? Dal by se očekávat úspěch takovéto léčebné strategie? Jakou roli hrají v průběhu obezity a DM 2. typu T regulační lymfocyty?

V Praze, 28.11. 2011

doc. MUDr. Ladislav Šenolt, PhD

Revmatologický ústav  
Revmatologická klinika I.LF UK  
Na Slupi 4  
128 50 Praha 2

