

KLINIKA GERONTOLOGICKÁ A METABOLICKÁ



Fakultní nemocnice Hradec Králové

přednosta kliniky
Prof. MUDr. Luboš Sobotka, CSc.

Oponentský posudek na disertační práci Mgr. Martiny Holubové na téma:

Vliv stabilních agonistů a antagonistů ghrelinového receptoru na regulaci příjmu potravy

Disertační práce Mgr. Martiny Holubové je zaměřena na studium vlivu stabilních derivátů agonistů a antagonistů ghrelinového receptoru. Cílem je především studium vlivu těchto derivátů na příjem potravy a tělesnou hmotnost u laboratorních hlodavců.

V úvodu práce se autorka celkem vyčerpávajícím způsobem zabývá úloze ghrelinu v regulaci příjmu potravy. V práci je zdůrazněn mimo jiné i pluripotentní vliv tohoto hormonu, který má vliv nejen na příjem potravy, ale rovněž na některé další metabolické procesy. Autorka rovněž zdůrazňuje snahu mnoha pracovišť a firem směřovanou na vývoj a využití analog ghrelinu s potenciálním využitím pro léčbu anorexie, kachexie i obezity. Lehce problematickou částí úvodu je pak popis kachexie, jejíž definice neodpovídá současným názorům. Zde je však nutné zdůraznit, že uspokojivá a jednotící definice zatím v literatuře neexistuje, což je částečně dáno i tím, že řada odborných skupin a autorů se snaží o vlastní klasifikaci. Osobně preferuji patofyziologický popis před snahou o jednotnou klasifikaci. Tato připomínka jistě neubírá nic na kvalitě práce.

V metodické části je popsána řada postupů, od přípravy analog ghrelinu po jeho testování v experimentech *in vivo*. Z velkého množství metodik je až neuvěřitelný tak široký záběr dizertantky. Velká část práce byla věnována vazebným experimentům na systém buněčných membrán s receptorem GHS-R1a. Dále byl hodnocen vliv analog na příjem potravy během krátkého pokusu a příjem potravy a tělesnou hmotnost ve střednědobém období u myšního kmene C57BL/6 a potkanů kmene Wistar.

Doktorandka pracovala s řadou analog připravených jak v ústavu organické chemie a biochemie AVTVČR tak s analogy získanými ze spolupracujícího pracoviště ve Francii. Během *in vitro* studií byla zjištěna dobrá stabilita v krevní plasmě a lepší vazba na receptor. Plasmatické hladiny klesaly poměrně rychle; otázkou však je, zdali šlo o katabolismus analog nebo jejich rychlé vychytání tkáněmi. Analoga ghrelinu ovlivňovala příjem potravy, jak v krátkodobém, tak i v dlouhodobém horizontu. Patrný byl však náznak ztráty aktivity po několika dnech, čemuž odpovídala i změna hmotnosti. Nejvýraznější orexigenní účinek byl pozorován u analogů s fenylalaninem, cyklohexylalaninem, naftalalaninem a dichlorofenylalaninem v pozici 4 s prodlouženou mastnou kyselinou.

Naopak u antagonistů JMV 3002 a JMV 4208 bylo pozorováno snížení příjmu potravy a to opět, jak v krátkodobém, tak ve střednědobém horizontu.

V další části studia se autoři zaměřili na sledování některých enzymů a hormonů v mozku a tukové tkáni. V této části popsali změny exprese některých mediátorů v mozkové tkáni i odpojovacího mitochondriálních proteinů UCP-1 v mitochondriích tukové tkáně. Většina studovaných metabolických cest však analogy přímo ovlivněna nabyla.

Práce byla provedena na pracovištích Akademie věd a 1. LF UK v Praze a část experimentů byla provedena na spolupracujícím pracovišti ve Francii. Výsledky byly publikovány v kvalitních časopisech. Jde o velmi rozsáhlou a ucelenou práci, která jistě splňuje požadavky na práci disertační. Svědčí jak o kvalitním vedení dizertantky, tak i o jejích schopnostech k samostatné vědecké práci. Doporučuji přijetí disertační práce Mgr. Marty Holubové a po obhajobě udělení titulu Ph.D. její autorce.

K práci mám následující otázky:

1. Jde o rozsáhlé kolektivní dílo, avšak v práci není uvedeno, na kterých experimentech se autorka podílela osobně. Mohla by autorka specifikovat svůj podíl na jednotlivých fázích vývoje a testování analog?
2. Jak si autorka vysvětluje snížení tělesné hmotnosti po placebo během studia vlivu antagonistů JMV 4208 i agonistů JMV 1843?
3. Střednědobé experimenty in vivo byly provedeny s analogy vyrobenými na spolupracujícím pracovišti ve Francii. Plánuje autorka v tomto smyslu studovat i analogu vyvinutá v Ústavu Akademie věd?
4. Jaký je podle názoru autorky klinický potenciál analog ghrelinu nově vyvinutých v České republice?

Prof. MUDr. Luboš Sobotka, CSc.