

Oponentský posudek doktorské disertační práce

MUDr. Jaroslava Macáška

1. lékařská fakulta UK v Praze

Metabolismus mastných kyselin u onemocnění pankreatu

V disertační práci se autor zabýval studiem zastoupení mastných kyselin v jednotlivých třídách plasmatických lipidů u pacientů s chorobami pankreatu. **Zvolené téma** je v současné době velmi aktuální, vzhledem k závažnosti těchto onemocnění spojených s vysokou morbiditou a mortalitou.

Předložená disertační práce má celkem 89 stran textu, včetně seznamu použité recentní literatury, tabulek a 9 obrázků.

Literární přehled podává základní informace o současném stavu řešené problematiky. V první části jsou podrobně popsány současné poznatky o metabolismu mastných kyselin a jejich uplatnění jako strukturálních komponent membrán, signálních molekul a modulátorů genové transkripce. Dále je popsána úloha mastných kyselin v patofyziologických procesech a terapeutické využití polynenasycených mastných kyselin. Další část literárního přehledu je věnována poznatkům o chronické pankreatitidě, pankreatitidě spojené s diabetem a karcinomu pankreatu.

Cíle práce jsou zaměřeny na:

1. Analýzu profilu mastných kyselin v lipidových třídách plasmy u chronické pankreatitidy (bez i s přítomností diabetes mellitus typu 3c), diabetes mellitus 2. typu a karcinomu pankreatu.
2. Možnosti subklinického deficitu esenciálních mastných kyselin
3. Posouzení, zda změny v zastoupení mastných kyselin mají podobný charakter jako při jiných patologických stavech.

Metodické postupy, použité k řešení studovaných otázek, jsou založeny na bohatých zkušenostech pracoviště, které se studiem metabolismu a funkce mastných kyselin dlouhodobě zabývá. Použité náročné metody umožnily provedení detailních analýz u sledovaných skupin pacientů. Použité analytické a statistické metody odpovídají zvoleným cílům. Počet pacientů v jednotlivých sledovaných skupinách byl dostatečný, každý typ onemocnění měl dobře vybranou kontrolní skupinu pacientů.

Výsledky jsou zpracovány velmi podrobně, a vedle textové části jsou přehledně prezentovány i v tabulkách a názorných obrázcích.

Nejvýraznějšími změnami u sledovaných skupin pacientů ve třídě triacylglycerolů, fosfatidylcholinu a esterů cholesterolu byly zvýšené koncentrace celkových MUFA, především kyseliny palmitolejové, olejové a vakcenové. Zvýšené byly i aktivity $\Delta 9$ -desaturázy kyseliny palmitové a olejové. U sledovaných skupin byly prokázány snížené koncentrace celkových PUFA n-6, především kyseliny linolové. Pacienti s DM 2. typu měli ve fosfatidylcholinech a esterech cholesterolu zvýšený obsah kyseliny arachidonové. Výsledky získané při řešení práce dokumentují splnění cílů disertační práce a ukazují, že autor práce získal při řešení studované problematiky nové poznatky.

Význam dosažených výsledků: Zjištěné změny ve složení mastných kyselin, které mohou být důsledkem poruch v příjmu a trávení lipidů, zvýšené lipoperoxidace a změn v metabolismu mastných kyselin by měly být podkladem pro další detailní studie.

Diskuze získaných výsledků je obsáhlá a autor práce v ní prokázal hlubokou znalost studované problematiky.

Připomínky a dotazy:

1) V závěru práce autor uvádí, že prokázané změny v profilu mastných kyselin u chronických pankreatopatií naznačují vhodnost adekvátní suplementace těchto nemocných esenciálními mastnými kyselinami a selenem. I když v České republice jsou oblasti s nedostatečným obsahem selenu v půdě, není zřejmé na podkladě jakých výsledků autor doporučuje suplementace selenem.

2) V tabulce 3, kde je uvedena základní biochemická charakteristika u sledovaných skupin, je zajímavé, že hladiny C-reaktivního proteinu nejsou zvýšeny u pacientů s chronickou pankreatitidou a to ani v případě, že je asociována s diabetem. Jaké je pro to vysvětlení?

3) V článku autorů Strand E, Bjorndal B, Nygard O, Burri L, Berge C, Bohov P et al.: Lipids Health Dis 2012;11:82 byl v rámci studia změn profilu mastných kyselin v myokardu jako ukazatel zánětu kalkulován protizánětlivý index (poměr PUFA n-3 : kyselině arachidonové)
antiinflammatory index = $(22:6n-3 + 22:5n-3 + 20:3n-6 + 20:5n-3) / 20:4n-6$

Domnívá se autor zda by použití tohoto indexu u sledovaných skupin onemocnění ukázalo zajímavé výsledky? Nebo zda by ho bylo možno použít pro diagnostické účely?

Závěr:

Předložená disertační práce řeší aktuální a z klinického hlediska významnou problematiku. Studie byly provedeny na pracovišti, kde oblast výzkumu zaměřená na metabolismus mastných kyselin má tradičně vysokou úroveň. Pečlivé shrnutí současných poznatků o problematice, podrobné uvedení metodik a věcná interpretace získaných výsledků dokazuje, že autor je detailně seznámen s problematikou v dané oblasti a je schopen rozvíjet vědecké přístupy při řešení této problematiky. Řešení sledovaných otázek přineslo řadu nových poznatků, které by měly být podkladem pro další studie v dané oblasti. Přílohy dokumentují, že práce autora byly publikovány v časopisech s impakt faktorem a prezentovány na odborných setkáních v zahraničí i v tuzemsku. Disertační práce je kvalitní i po formální stránce a je psána hezkým jazykem.

Posuzovaná dizertační práce splňuje požadavky kladené na disertační práci, a proto doporučuji práci k obhajobě a kladné vyřízení žádosti o přiznání akademického titulu „ philosophiae doctor“ (“Ph.D.”)

21. srpna 2014

Ing. Ludmila Kazdová, CSc.
Centrum experimentální medicíny,
IKEM, Praha