

OPONENTSKÝ POSUDEK DIZERTAČNÍ PRÁCE

Identifikační údaje

MUDr. Tomáš Kotulák

Pracoviště: Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, 1. LF UK a VFN

Dizertační práce: Faktory ovlivňující metabolismus glukózy a zánětlivou reakci u kriticky nemocných pacientů

Školitel: Prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.

Předložená dizertační práce je vyjádřena na 75 stránkách včetně 2 tabulek, 9 obrázků a seznamu použité literatury (141 položek). Dizertační práce je členěna na souhrn (summary), úvod, který zahrnuje pojednání o hyperglykémii u pacientů v kritickém stavu, vliv hyperglykemie na organizmus, stresovou hyperglykémii a roli tukové tkáně u kriticky nemocných. Dále je dizertace správně členěna na hypotézu a cíle práce, metodiku studií, vlastní výsledky, diskuzi a závěr, uveden je seznam zkratk, literatura a bohatý seznam publikací. Součástí dizertační práce jsou 2 publikace, které jsou přílohou in extenso. Předložená práce má dobrou úroveň, nicméně lze konstatovat několik drobných výtek, které však kvalitu formálního zpracování dizertační práce nesnižují. Např. termín „myši s knockoutem“ je lépe asi opsat česky jako „myši s vyřazeným účinkem genu“, adipocytární fatty acid binding protein lze také přeložit jako vazebný protein pro mastné kyseliny, na str. 53, ř. 8 je pravděpodobně nedoplněná korektura školitele, není zcela jasné, zda byly studované adipokiny měřeny v séru nebo v plazmě, obojí je v textu uváděno.

Předmětem dizertační práce je prezentace vlastního výzkumu v oblasti studia vybraných adipokinů, konkrétně fibroblastového růstového faktoru (FGF)-21 a vazebného proteinu pro mastné kyseliny (A-FABP nebo FABP4) u kriticky nemocných jedinců s nadváhou. Téma předložené dizertační práce je aktuální a vědecky zajímavé.

Doktor Kotulák prokázal v této práci schopnost skloubit klinickou praxi s moderními laboratorními postupy. Práce se metodicky zakládá na laboratorním vyšetření vybraných adipokinů v periferní krvi pomocí komerčně dostupných imunoesejí a určení exprese vybraných genů v podkožní a epikardiální tukové tkáni pomocí sofistikované metody Real-Time PCR. Proteinová analýza byla provedena pomocí Western blot. Metodické zpracování předložené práce, včetně statistických analýz lze považovat za kvalitní. V realizaci dizertace vychází autor z bohatých zkušeností školícího pracoviště, které patří mezi přední a mezinárodně respektovaná vědecká pracoviště.

Tematicky je dizertační práce orientována na hodnocení změn sérových (plazmatických) koncentrací a genové exprese adipokinů FGF-21 a FABP-4 v epikardiální a podkožní tukové tkáni, v příčně pruhovaném svalu a v myokardu během kardiochirurgického výkonu, který posloužil jako krátkodobý model stresové hyperglykemie a inzulinorezistence. Primárním poznatkem byla zvýšená systémová hladina FGF-21 krátce po kardiochirurgickém zákroku, která byla provázena zvýšenou genovou expresí FGF-21 v epikardiální tukové tkáni. Zajímavým zjištěním byla vyšší exprese proteinu FGF-21 v kosterní svalové tkáni v porovnání s tukovou tkání. Dalším poznatkem byl průkaz zvýšených sérových hladin FABP4 a zvýšené genové exprese FABP4 v periferních monocytech oproti zkoumané tukové i svalové tkáni. Stresová reakce v podobě kardiochirurgického zákroku vedla k přechodnému zvýšené sérových hladiny FABP4, což bylo provázeno zvýšenou tvorbou klíčových prozánětlivých cytokinů a chemokinů. Na podkladě výsledků dizertační práce autor předpokládá, že oba studované adipokiny mohou mít uplatnění při vzniku perioperační stresové reakce organismu, při rozvoji zánětlivé reakce a inzulinové rezistence.

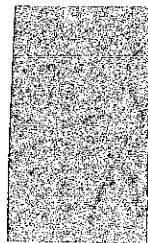
Posuzovaná dizertační práce prokazuje předpoklady autora k samostatné vědecké činnosti. Data obsažená v této práci jsou originální a byla publikována ve dvou časopisech s impakt faktorem, z nichž je doktorand u obou jako hlavní autor. Dr. Kotulák je navíc spoluautorem několika dalších publikací, které nemají přímý vztah k předložené dizertační práci, několika souhrnných sdělení a abstrakt v recenzovaných domácích i zahraničních časopisech.

Závěr: Na základě výše uvedených skutečností doporučuji práci přijmout v předložené formě a na jejím základě jednoznačně doporučuji udělit panu MUDr. Tomáši Kotulákovi titul „Ph.D.“ za jménem.

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

1. Přejížděné zvýšení obou studovaných adipokinů bylo provázeno elevací důležitých prozánětlivých cytokinů a chemokinů, a po několika málo hodinách, respektive dnech, došlo k normalizaci jejich hodnot. Jak přesně lze vysvětlit tvrzení, že uvedené adipokiny představují prognostický faktor některých kritických stavů? Mají pacienti s pooperačně vyšší hladinou konkrétního adipokinu riziko zvýšené morbidity nebo mortality? Jak přesně se uvedené adipokiny účastní regulace zánětlivého stavu u kritických stavů? Aktivují imunitní buňky a potencují tvorbu prozánětlivých faktorů, ovlivňují inzulínorezistenci, atd. nebo jsou ve většině případů pasivní a jsou těmito cytokiny pouze indukovány?
2. Jakou naději má ovlivnění FGF-21 nebo selektivní inhibice FABP4 v terapii obezity a s ní spojených komplikací, případně který jiný adipokin má největší šance stát se léčebným cílem obezity a najít tak uplatnění v klinické praxi? Nebo se jedná o slepou cestu?
3. Mohl by dizertant spekulovat, zda má zvýšená exprese FGF-21 ve svaích protektivní nebo neblahý vliv na funkci svalů? Existuje tak možnost, že by zvýšená exprese FGF-21 v příčně pruhované svalovině ovlivňovala svalovou sílu? Jaký by případně mohl být vliv na myokard?
4. Jak se mezi sebou liší viscerální a podkožní tuk s ohledem na expresi širšího spektra adipokinů a potenciálního vlivu na metabolické komplikace obezity?

V Praze, 9.5. 2014



prof. MUDr. Ladislav Šenolt, PhD

Revmatologický ústav
Revmatologická klinika 1. LF UK
Na Slupí 4
128 50 Praha 2