

Věc: Oponentský posudek dizertační práce MUDr. Iuliia Gurieva**„Železo a regulace jeho metabolismu při zánětu a poruchách erythropoézy“**

Doktorandka se v předložené práci zabývá aktuálním tématem, totiž metabolismem železa a zejména jeho regulací hepcidinem za patofyziologicky významných situací jako zánět a aktivace erythropoézy. Předložená dizertační práce je členěna v podstatě obvyklým způsobem na abstrakt, teoretický úvod s postulací výzkumné hypotézy a cílů práce, materiál a metody, výsledky a jejich diskuzi, závěr, přehled literatury a přílohy. Základem práce jsou tři originální práce autorky, z toho jedna prvoautorská z r. 2017 a dvě spoluautorské z r. 2016 a 2017. všechny publikovány v impaktovaných časopisech.

V **Úvodní části**, která je členěna do čtyř základních kapitol, je podán velmi zdařilý přehled problematiky, přičemž největší prostor je věnován úloze hepcidinu jako zásadního regulátoru systémového metabolismu železa reflektujícího jeho obrát a jaterní zásoby. Detailně je uvedena molekulární podstata regulace exprese hepcidinu souhrou cirkulujících a na hepatocytu membránově vázaných proteinů jako například transferinu, erytroferron HFE, hemojuvelinu, matriptázy 2, TfR 1 a 2 a role signální dráhy BMP/Smad. Vzhledem k důležitosti zánětu jako obecného patofyziologického procesu a současně povaze hepcidinu jako proteinu akutní fáze (via IL-6) je pozornost logicky věnována i této problematice. Rovněž současné znalosti o komunikaci mezi erythropoézou (resp. působících zprostředkujících informací o její intenzitě) a jaterním hepcidinem jsou koncizně shrnuty. Autorka hojně cituje recentní práce a celkově text úvodu přesvědčivě dokazuje její obeznámení s problematikou. K úvodu mám jen minimální kritické poznámky – popis struktury hemoglobinu na str. 14 zcela opomíjí hem jako strukturu inkorporující atom železa a subkapitola „Vstřebávání železa“ na str. 15 podává poněkud zjednodušený výklad a není doplněna citacemi recentní literatury na toto téma. Jinak je ale Úvod velmi čtivý a ilustrativní.

Cíle práce a hypotéza jsou formulovány přehledně a srozumitelně. V obecné rovině je záměrem DP prohloubení znalostí o hierarchii regulace hepcidinu, a to zejména o relativní dominanci železa a erytroidních regulátorů v této hierarchii. Konkrétní cíle práce jsou logicky uspořádány a rozvíjí myšlenku. Jedinou výjimkou je snad z mého hlediska záměr porovnat nálezy mezi různými představiteli jedné z čeledi hlodavců (myš vs. potkan). Důležitost tohoto kroku z předchozího Úvodu do problematiky nevyplývá a ani relevance příp. diskrepantních nálezů pro humánní medicínu.

V části **Materiál a metody** je uvede přehled použitých metod a materiálů nicméně jsou opomenuty některé důležité informace ve vztahu k designu experimentu – například počet zvířat ve skupinách, počet replikátů a opakování měření atd., z nichž potom logicky vyplývá robustnost experimentu a validnost použitých statistických metod.

Masarykova univerzita, Lékařská fakulta

Kamenice 753/5, 625 00 Brno, Česká republika

T: +420 549 49 2910, E: info@med.muni.cz, www.med.muni.cz

Bankovní spojení: KB Brno-město, ČÚ: 85636621/0100, IČ: 00216224, DIČ: CZ00216224

V odpovědi, prosím, uvádějte naše číslo jednací.

V části **Výsledky** autorka vyčerpávajícím způsobem prezentuje získaná data. Vzhledem k tomu, že výsledky byly již z větší části publikovány (jsou uvedeny jako příloha DP) a prošly tedy peer review procesem, není mou ambicí je znovu hodnotit. O to více je s podivem, že nejsou ve výsledkové části uvedeny přímo reprinty originálních prací. Obrázky se mnohdy shodují s publikovanými, ale v legendách v DP není uveden zdroj. Bez ohledu na to, že doktorandka využívá zdrojů „vlastních“, tj. u kterých je spoluautorku, jedná se o formální pochybení. I přes tyto výhrady výsledková část dokladuje hlubokou experimentální zdatnost, široký metodologický repertoár (zahrnující kvantifikaci genové a proteinové exprese) a schopnost kritické interpretace výsledků.

V části **Diskuze** autorka sumarizuje dílčí výsledky získané z konkrétních experimentů a obsažené v publikacích. Rozsah poznatků je impresivní. Na škodu Diskuzi je její nestrukturovaná podoba a tím horší přehlednost. K některým poznatkům se autorka vrací repetitivně, některé jsou naopak diskutovány velmi stručně. Očekávala bych explicitní diskuzi k jednotlivým postulovaným cílům práce. I přes tyto minoritní kritické poznámky k logice strukturování diskuze celkově vyznívá profesionálně. Závěrem postrádám tradiční „vizionářskou“ úvahu o dalším směřování autorčina výzkumu, což by se od nositele titulu PhD. mělo očekávat.

Celkové zhodnocení dizertační práce

Předložená dizertační práce dokumentuje, že doktorandka zvládla metody výzkumné práce. Při řešení cílů práce zaměřených na objasnění role vybraných regulačních faktorů (matriptázy 2 a erytroferronu) na regulaci hepcidinu a metabolismus železa dospěla využitím experimentálního přístupu založeného na zvířecích modelech k originálním výsledkům, které byly publikovány formou dvou originálních článků v zahraničních časopisech s impakt faktorem, u nichž je první resp. spolu-autorkou. Je nesporné, že uchazečka naplnila experimentální záměr a že zvolené cíle byly dosaženy. Přispěla vlastními originálními výsledky k poznání komplexní regulace hepcidinu a tím i k obohacení vědních poznatků. Po formální stránce předložená dizertační práce splňuje všechny náležitosti, práce má 89 stran, doložené vlastní publikace k danému tématu in extenso, literatura zahrnuje 155 citací.

Otázky pro doktorandku:

1. Název práce zahrnuje rovněž problematiku metabolismu železa při zánětu, přičemž vlastní práce se tomuto aspektu nevěnuje zcela přímočaře. Jak by autorka shrnula poznatky o chování studovaných faktorů při zánětu (zejm. patologickém tj. chronickém)?
2. Mají studované faktory a zejm. hepcidin přímou patogenetickou roli u anemie chron. onemocnění?

Závěr:

Jedná se o velmi aktuální téma. Dizertace splnila naprostou většinu vytyčených cílů a reprezentuje úctyhodnou sumu odvedené experimentální práce. Použitá metodologie je plně adekvátní studované problematice. Nové poznatky jsou evidentní a v práci jsou zdůrazněny. Přínos pro medicínskou praxi a další rozvoj vědní disciplíny by mohly být diskutovány konkrétněji. Publikační aktivita autorky je obecně dostačující pro kandidáta titulu PhD. Každopádně **autorka bezesporu prokázala tvůrčí schopnosti**. S přihlédnutím k uvedeným závěrům a i přes své drobné výhrady se domnívám, že **práce plně splňuje**

kritéria kladená na dizertační práce v daném oboru a lze ji v současné formě doporučit k obhajobě. Zároveň doporučuji kandidátce udělení akademického titulu PhD.

S pozdravem

Prof. MUDr. Kateřina Kaňková, Ph.D.
Ústav patologické fyziologie LF MU
UKB Kamenice 5/A18
625 00 Brno
Tel: 549 494 525
Fax: 549 494 340
E-mail: kankov@med.muni.cz



V Brně dne 29. 5. 2019

Místo & datum

Podpis