

## Oponentský posudek disertační práce

### *Metabolismus železa, oxidační stres a progresse aterosklerózy*

Autor: MUDr. Pavel Syrovátka

Disertační práce se věnuje výzkumu vztahu metabolismu železa k patogenezi aterosklerózy. Vychází z klasické Sullivanovy teorie (iron-heart hypothesis) a pomocí laboratorních a klinických metod hledá vztahy některými parametry metabolismu železa a vybranými ukazateli aterosklerózy u vzorku sledovaných osob. Jde o zajímavé téma jak s ohledem na přibývajících poznatky o železe v lidském organismu, tak dosud nevyřešenou otázku na jeho možnou patogenetickou roli v tak významném onemocnění, jakým je ateroskleróza.

Předložená práce má 94 stran + přílohy tvořené třemi hlavními publikovanými originálními články v časopise s IF (ve dvou případech jde o první autorství). Seznam použité literatury čítá 316 položek. Práce obsahuje 3 obrázky, 15 grafů a 21 tabulek. Je klasicky členěna na metodiku, výsledky a diskusi a popisuje dvě hlavní studie – vztah feritinu, oxidačního stresu a insulinové rezistence a vztah endogenních zásob železa a aterosklerotického postižení karotických tepen.

Úvodních 30 stran podává podrobné informace o metabolismu železa v lidském organismu a jeho poruchách. Dále je popsána patogeneze aterosklerózy a je podáno shrnutí současných poznatků a výsledků studií o vztahu železa k vzniku aterosklerózy. V další části je popsána pilotní studie a poté následují vlastní dvě studie. Cílem práce je hledat vztah metabolismu železa, resp. jeho nadbytku v organismu, ke vzniku aterosklerózy a k jejím dalším patogenetickým faktorům – oxidačnímu stresu, insulinové rezistenci a dalším biochemickým ukazatelům.

Metabolismus železa je sledován zejm. na základě sérového feritinu, transferinu, transferinových receptorů, resp. jejich poměru, dále je v druhém sledování stanovována exprese CD71 a CD36 na cirkulujících monocytech. Z dalších je sledována celá řada parametrů anamnestických, antropometrických, biochemických, dále parametrů lipidového metabolismu, zánětu, oxidačního stresu atd. Většina měření je prováděna standardními laboratorními metodami, pomocí ELISA kitů, průtokovou cytometrií. Aterosklerotické postižení karotických tepen je měřeno sonograficky. Studovanými osobami jsou zdraví dobrovolníci vyhledaní na základě inzerátu v novinách v metru. Pomocí pokročilých statistických metod a po zpracování profesionálním statistikem jsou hledány příslušné souvislosti.

Autor dospěl k pozitivním odpovědím na své otázky stran možné vlivu železa (resp. sérového feritinu a zásob železa) na insulinovou rezistenci a změny na karotidě.

Práce je po formální stránce zpracována pečlivě, je dobře napsaná, graficky působí velmi úhledně. Přesto k ní mám několik poznámek.

- Přes velmi pečlivě, obsáhlé a přiměřeně aktuální teoretické části věnované železu jsou v textu některé nepřesnosti či nejasnosti
- Vstřebávání hemového železa pomocí HCP je sporné
- Citace nejsou vždy pro dané tvrzení vybrány adekvátně, někde chybí citace naopak úplně (např. zmiňovaná vazba hepcidinu na alfa2makroglobulin), popř. nejsou závěry daných prací v některých případech zcela adekvátně interpretovány či nejsou citovány klíčové práce k danému údaji

- Pouhou drobností je změna pořadí autorů u jedné (?) citované práce – jaký program k zpracování citací autor používal?
- Úvod je mimořádně rozsáhlý i s ohledem jak na vlastní zaměření práce a její výsledky; dále pak s ohledem na to, že např. v některých oblastech týkajících se metabolismu železa je do určité míry neutříděný

Výsledky již prošly recenzním řízením, k předložené práci mám několik dotazů:

- Autor několikrát zmiňuje změny jaterních enzymů a vztah k steatóze. Byla játra kromě transamináz vyšetřena např. sonograficky? Považuje naměřené absolutní hodnoty transamináz za dostatečnou známku možného budoucího jaterního poškození?
- Mutace hereditární hemochromatózy v genu HFE patří k nejčastějším. Byly sledované osoby testovány či uvažuje se ještě o tom?
- V současné době začíná být více dostupné stanovení hepcidinu – uvažuje autor o doplnění měření v budoucnu u analogických studií?
- Byla též měřena saturace transferinu?
- Jaký je podíl autora na prováděných měřeních – které uvedené výsledky byly přímo výsledkem jeho práce?
- Jak by autor formuloval patofyziologické poselství své práce a svých výsledků (poselstvím nemyslím prostý fakt statistické korelace ani klinických doporučení).

## ZÁVĚR

Autor ve své disertační práci přináší množství originálních výsledků, které již z větší části byly autorem publikovány v kvalitních časopisech. Ve své práci rozšiřuje znalosti o možné roli železa a jeho metabolismu v patogenezi aterosklerózy. Přes drobné nepřesnosti v nebyvale obsáhlém teoretickém úvodu autor v textu prokázal i solidní teoretické znalosti daného problému, demonstroval, že problematiku sleduje a ovládá a je schopen ji začlenit do širšího patofyziologického a klinického kontextu, stejně jako ji vědecky prezentovat. Proto mohu konstatovat, že **autor předloženou práci prokázal schopnosti a předpoklady k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.**

V Praze, 31. května 2011



Doc. MUDr. Martin Vokurka, CSc.  
Ústav patofyziologie 1. LF UK