

Oponentský posudek doktorandské disertační práce ing. Terezie Sedláčkové

„Změny metabolismu železa a jeho regulace u nemocných v konečné fázi onemocnění ledvin léčených hemodialýzou a transplantací ledviny“

(školitel: prof. MUDr. Jaroslav Racek, DrSc.)

Doktorská disertační práce ing. T. Sedláčkové má 70 stran textu (vč. literatury, obrázků a tabulek). Součástí je i výstižný abstrakt v českém a anglickém jazyce. V úvodní části autorka rozebírá význam a základní principy regulace metabolismu železa v organismu. Zabývá se rolí hepcidinu, peptidového hormonu o 25 aminokyselinách, který hraje spolu s feropontinem významnou roli v buněčném transportu železa. Exprese hepcidinu je snižována při anémii a hypoxii, zvyšována při nadbytku železa v organismu a zánětlivém stavu. Modelovou situací je chronické selhání ledvin spojené se závažnou anémií způsobenou více faktory: nedostatečnou tvorbou erytropoetinu v ledvinách, zkrácenou dobou přežívání erytrocytů, krevní ztrátou při hemodialýze, retencí uremických toxinů inhibujících proliferaci buněk a také nedostatečnou využitelností železa při chronickém zánětu. Při něm se zvyšuje tvorba hepcidinu, který dále ovlivňuje vazbu železa na feropontin a tak dochází k jeho „uzavření“ v buňkách a tím jeho nedostupnosti. V laboratorním nálezu dominuje anémie a hyperferitinémie.

Cílem práce byla analýza výsledků tří studií zaměřených na vztah hepcidinu a parametrů metabolismu železa u nemocných v chronickém hemodialyzačním programu a po transplantaci ledviny. V první pilotní studii byly zavedeny postupy stanovení hepcidinu a jeho biochemického vztahu k parametrům metabolismu železa a zánětu (CRP). Hecpidin byl stanoven metodou ELISA. V druhé studii byly vyšetřeny hepcidin a feritin celkem u 164 pacientů v chronickém hemodialyzačním programu ve FN Plzeň a současně 37 zdravých osob kontrolního souboru s normální hodnotou renálních funkcí. Ve třetí studii bylo vyšetřeno 90 nemocných po transplantaci kadaverózní ledviny (59 po první Tx, 11 po druhé Tx a jeden po třetí Tx). Hodnocení bylo provedeno v čase 0 a 3 měsíce po transplantaci.

V první studii železo negativně korelovalo ze solubilním transferinovým receptorem a CRP, což znamená, že čím je aktivnější zánět, tím více je železo deponováno v organismu a chybí pro erythropoézu. Odpovídající jsou i negativní korelace feritinu s transferinem a pozitivní korelace feritinu a solubilního transferinového receptoru. Hecpidin významně koreloval se železem, transferinem, solubilními transferinovými receptory a saturací transferinu. Hecpidin v této studii nekoreloval s feritinem, který je také považován za pozitivní protein akutní fáze. V druhé studii u většího souboru dialyzovaných pacientů korelovalo železo s CRP a se solubilními transferinovými receptory, ve shodě s tím také s IL-6. Pacienti byli rozděleni do skupin dle času jejich dialýzy. Předpokládaná korelace hepcidinu s feritinem byla pouze v ranní podskupině, avšak s nízkou statistickou signifikancí. Dále byly také prokázány negativní korelace železa a zánětlivých markerů železa a solubilního transferinového receptoru, feritinu s transferinem a vzájemná pozitivní korelace zánětlivých markerů a železa s feritinem. Tato studie naznačila, že hodnocení hladin parametrů železa u hemodialyzovaných pacientů je obtížné. Hladiny železa a hepcidinu jsou za normálních okolností ovlivněny diurnálním rytmem, navíc oba parametry vykazují intra- a interindividuální variabilitu. U pacientů po transplantaci ledviny nedošlo při rozvoji funkce transplantované ledviny k předpokládanému poklesu hladiny feritinu a hepcidinu. Jedním z důvodů by mohl být zlepšený nutriční stav pacientů, především přírůstek viscerálního tuku, který také produkuje hepcidin v odpovědi na systémový zánět. Při imunitní reakci po transplantaci ledviny může představovat hepcidin rezervu organismu na možný vznik infekce. Zjištěné výsledky ukázaly, že hodnocení stavu metabolismu železa u pacientů

s terminálním onemocněním ledvin a po transplantaci ledviny je obtížné. Hladina hepcidinu je významně ovlivněna řadou faktorů, které působí komplexně.

Z hlediska formálního je doktorandská disertační práce ing. Terezie Sedláčkové psána přehledně s velmi dobrou úpravou. Statistické hodnocení je relevantní, uvedené grafy, tabulky i obrázky jsou též přehledné a instruktivní. Přehledová literatura má 126 relevantních citací.

Z hlediska klinické praxe mám následující otázky:

1. Je možné předpokládat změnu hladiny hepcidinu s ohledem na změnu tělesné hmotnosti (vč. úbytku) a věk nemocných ?
2. Může expresi hepcidinu ovlivnit imunosuprese především při léčbě vyššími dávkami kortikoidů ?

Závěr: disertační práce ing. Terezie Sedláčkové je originální, prokazuje praktické a teoretické znalosti doktorandky a je doložena dvěma impaktovanými publikacemi, z nichž v jedné s potvrzeným přijetím k publikaci je první autorkou. Dále dvěma dalšími recenzovanými publikacemi, (v jedné je první autorkou).

Doporučuji proto předloženou práci v uvedené podobě k obhajobě a získání titulu PhD za jménem.

V Praze dne 5.9.2013

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.