



## Oponentský posudek

Disertační práce: „Genetická predispozice ke komplikacím jaterní cirhózy“.

Autorka: **MUDr. Renáta Šenkeříková**, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze.

Předložená práce je vyhotovena na 169 stránkách, obsahuje 7 tabulek, 15 obrázků/grafů. Práce je členěna na 3 hlavní části - teoretický základ, soubor vlastních výsledků s metodikou a použitou literaturou (104 stran) a přílohy (65 stran). Část s vlastními výsledky se skládá celkem z 5 oddělených souborů výsledků, které odpovídají stanoveným cílům práce a obsahují diskuzi. Přílohou je 5 publikací in extenso tematicky odpovídající zadaným cílům práce.

Po formální stránce je práce stylizována dle zvyklostí.

V *teoretickém úvodu* autorka podrobně popisuje problematiku jaterní cirhózy, především možnosti neinvazivní diagnostiky. Dále zmiňuje problematiku portální hypertenze a komplikací a detailně popisuje možnosti jejího invazivního i neinvazivního hodnocení a význam měření tlakového gradientu z jaterní žíly (HVPG). Dále autorka zmiňuje problematiku bakteriálních infekcí a genetické faktory, které jsou spjaty s predispozicí k bakteriálním infekcím či rychlejší progresi jaterního onemocnění.

Teoretický přehled je dostatečný k úvodu do problematiky V přehledu použité literatury je citována světová literatura i některé domácích prací, které byly u k problematice publikovány.

Práce hodnotila především význam genetických faktorů, které ovlivňují progresi a závažnost jaterního postižení a dále význam neinvazivních vyšetřovacích postupů v hodnocení jaterní fibrózy a portální hypertenze. Práce **měla 5 hlavních cílů**: 1) Objasnit úlohu variant v genech TLR4 signální

dráhy na rozvoj bakteriálních infekcí u pacientů s pokročilou cirhózou, 2) Ověřit roli variantní alely G v genu *PNPLA3* na progresi chronického jaterního selhání a načasování transplantace jater, 3) objasnit roli interferon-senzitivních genů v léčbě HCV infekce u pacientů s pokročilým onemocněním jater (trojkombinační léčbou), 4) stanovit roli měření tuhosti jater (2D shear-wave elastografií) a vybraných krevních markerů v hodnocení portální hypertenze, 5) zjistit podíl statické a dynamické složky v měření tuhosti jater u pacientů s pokročilou cirhózou.

V **metodice** jsou popsány postupy genotypizace vyšetřovaných genů, analýzy genových expresí, hodnocení kolagenu i hydroxyprolinu v jaterních explantátech a dále metody neinvazivních vyšetření i postup měření HVPG a statistické metody.

Použití jednotlivých metod je adekvátní a odpovídá současným moderním poznatkům.

Mezi nejdůležitější **výsledky** patří zjištění týkající pacientů indikovaných k transplantaci jater, kteří jsou ohroženi závažnými bakteriálními infekcemi. Přítomnost alely *TNFA* c.-238A u těchto pacientů prakticky vyloučila riziko úmrtí na závažnou bakteriální infekci. Tento závěr se opírá o pozorování ve skupině 668 pacientů (336 pilotní skupina, 332 validační skupina) a ve spolupráci se zahraničním pracovištěm byl publikován v prestižním časopise *Journal of Hepatology* (v r. 2014).

Další důležitý výsledek se týká pacientů s cirhózou na podkladě aktivní HCV infekce indikovaných k transplantaci jater. Nosičství nepříznivé alely v genu *PNPLA3* bylo u těchto pacientů spjato s rychlou progresí jaterního selhání a nutností transplantace v mladším věku. Výsledky studie hodnotící význam exprese interferon-senzitivních genů v odpovědi na trojkombinační léčbu zahrnující interferon mají svůj význam především z historického hlediska a ukazují cestu, kterou se léčba HCV vyvíjela.

Výsledky týkající se hodnocení portální hypertenze jsou tématem dvou prací. První práce se týkala vztahu mezi tuhostí jater (vyšetřovanou neinvazivní metodou) a výší portosystémového gradientu měřeného invazivně. Hlavním závěrem je pozorování, že korelace mezi jaterní elastografií měřenou 2D shear-wave elastografií a invazivně měřeným portosystémovým gradientem je ve skupině pacientů indikovaných k transplantaci velmi dobrá i při vyšších hodnotách portální hypertenze. Druhá práce týkající se portální hypertenze hodnotí význam množství kolagenu v jaterní tkáni pro výši portální hypertenze. Závěrem je konstatování, že stanovení množství kolagenu v játrech není vhodným markerem portální hypertenze.

V *diskuzi* k jednotlivým dílčím cílům autorka shrnuje a komentuje dosažené výsledky, srovnává výsledky s jinými publikovanými daty a zmiňuje hlavní přínosy práce.

**Přílohou** je 5 prací autorky v kvalitních časopisech s IF týkající se řešené problematiky.

K autorce práce mám následující poznámky a otázky:

- 1. Autorka konstatuje, že snížená produkce TNFa daná genetickou variantou chrání pacienty s pokročilou cirhózou před závažnými bakteriálními infekcemi. V některých indikacích se v hepatologii neúspěšně zkoušela léčba anti-TNFa. Je možné, že tyto negativní výsledky mohou souviset s přítomností genetických variant zmiňovaných autorkou a že by individualizovaná léčba mohla dosáhnout lepších výsledků?*
- 2. Autorka popisuje vliv genotypu GG PNPLA3 na akceleraci rozvoje chronického jaterního selhání a nutnost časnější transplantace jater u pacientů s cirhózou na podkladě aktivní hepatitidy C. Jsou tyto výsledky přenositelné do současnosti, kdy lze HCV infekci úspěšně léčit v kterékoli fázi jaterní cirhózy?*
- 3. Autorka popisuje dobrou korelaci mezi hodnotou jaterní elastografie (2D shear-wave elastografie) a hodnotou HVPG u pacientů indikovaných k transplantaci jater. Je toto pozorování přenositelné i na jiné elastografické metody a na pacienty, kteří nejsou indikováni k jaterní transplantaci? Bylo měření elastografie ovlivněno přítomností ascitu?*
- 4. Autorka popisuje, že hodnota tuhosti jater je u pacientů s cirhózou, kteří byli transplantováni určována především hodnotou HVPG, zatímco přínos obsahu kolagenu v jaterním parenchymu je malý. To nepochybně souvisí s „dynamickou“ složkou portální hypertenze v pokročilých fázích jaterní cirhózy. Lze to samé říci i o počínajících fázích jaterní cirhózy, kde se předpokládá menší podíl dynamické složky portální hypertenze? Měla autorka možnost stanovit korelaci mezi množstvím kolagenu a jaterní elastografií a pacientů s nižším stupněm portální hypertenze??*

**Závěrem** lze říci, že předložená dizertační práce odpovídá plně požadavkům na Ph.D. práci. Splnila cíle, které si autorka stanovila, řeší aktuální problematiku a zvolené metody jsou odpovídající. Téma práce se týká velmi aktuální problematiky – možnostem neinvazivní diagnostiky jaterní cirhózy a portální hypertenze a genetickým dispozicím k nepříznivému průběhu jaterních nemocí. Některé výsledky práce jsou prioritní, rozsah provedených a publikovaných studií je mimořádný, stejně tak mimořádná je prvoautorská publikace v nejprestižnějším hepatologickém časopise Journal of Hepatology.

Disertační práce prokazuje předpoklady autorky k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu Ph.D.



Prof. MUDr. Radan Brůha, CSc.

Praha, 8.1.2024

*4.interní klinika 1.LF UK a VFN  
U Nemocnice 2  
128 08 Praha2  
Tel.: 224 962 506, Fax: 224 923 524  
Mail: [bruha@cesnet.cz](mailto:bruha@cesnet.cz)*