

Prof. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.

2. interná klinika UPJŠ LF a UNLP v Košiciach, Tr. SNP 1

Košice, 18.10.2020

Vec: Oponentský posudok k habilitačnej práci MUDr. Laury Krekulovej PhD. v odbore vnútorné choroby

MUDr. Laura Krekulová, PhD. predložila habilitačnú prácu Virová hepatitída C v rizikových populáciách v Českej republike. Ide o vysokoaktuálnu problematiku, pretože v súčasnosti máme k dispozícii liečbu, ktorá vedie k trvalej virologickej odpovedi u prakticky všetkých liečených pacientov a ľudstvo stojí na prahu eliminácie hepatitídy C. Za objav vírusu hepatitídy C bola tohto roku udelená Nobelova cena za fyziológiu a medicínu. Práca je napísaná na 75 stranách a je k nej proložených 6 prác v impaktovaných časopisoch, z toho sú 3 zahraničné časopisy, v piatich je habilitantka prvá autorka:

KREKULOVA L, REHAK V, MADRIGAL N, JOHNSON M, KILLORAN P, RILEY LW. Genotypic and Epidemiologic Characteristics of Hepatitis C Virus Infections among Recent Injection Drug User and Nonuser Populations. *Clinical Infectious Diseases*. 2001, 33(8), 1435-1438.

KREKULOVA L., REHAK V, WAKIL AE, HARRIS E, RILEY LW. Nested Restriction Site-Specific PCR To Detect and Type Hepatitis C Virus (HCV): a Rapid Method To Distinguish HCV Subtype 1b from Other Genotypes. *Journal of Clinical Microbiology*. 2001, 39(5), 1774-1780.

KREKULOVÁ L, ŘEHÁK V, RILEY LW. Structure and functions of hepatitis C virus proteins, 15 years after. *Folia microbiologica*. 2006, 51(6), 665-680.

KREKULOVÁ L, REHAK V, RILEY LW. Hepatitis C virus (HCV) 5'NC sequence variants and their association with hepatitis C risk groups. *Journal of Clinical Virology*. 2005, 32(4), 300-304.

KREKULOVÁ L, ŘEHÁK V, OKTÁBEC Z, VACEK J. HCV genotype shift occurred over the 15 years in PWIDs in the Czech Republic. *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie*. 2019, 68(1), 3-8.

VĚCHETOVÁ S, KREKULOVÁ L, OKTÁBEC Z, ŘEHÁK V. Vysoká prevalence virové hepatitídy C ve vyloučené komunitě brněnských Romů. *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie*. 2019, 68(3), 115-121.

Práca obsahuje 320 citácií, sú citované zásadné práce zo staršej literatúry, ale aj recentné práce. V práci je 8 obrázkov, 8 tabuliek a 3 grafy. Prehľadnosť práce zvyšuje zoznam použitých skratiek.

V úvode MUDr. Krekulová, PhD. všeobecne popísala infekciu vírusom hepatitídy C a jej spoločenský význam. V ďalšej kapitole sa autorka venuje štruktúre vírusu hepatitídy C, genetickej variabilite vírusu a replikácii vírusu hepatitídy C. V ďalších statiach je popísaný prenos infekcie vírusom hepatitídy C, diagnostika HCV infekcie a epidemiológia hepatitídy C z globálneho aj regionálneho aspektu. Špeciálna časť je venovaná HCV infekcii u intravenózných narkomanov. V ďalších kapitolách autorka popisuje klinický priebeh HCV infekcie – akútnu hepatitídu, chronickú hepatitídu a extrahepatálne prejavy HCV infekcie. V kapitole o liečbe hepatitídy C autorka definuje ciele liečby a typy terapeutickú odpoveď. Následne popisuje terapeutické možnosti od interferonovej éry až po súčasnú terapiu priamo účinkujúcimi antivirotikami. Špeciálna časť je venovaná liečbe akútnej hepatitídy C. Posledná teoretická kapitola je venovaná možnosti globálnej eliminácie infekcie vírusom hepatitídy C, detailne sú popísané aj prekážky, ktoré môžu tento smelý cieľ oddialiť.

Ciele habilitačnej práce boli nasledované

- 1) Zmapovanie východzieho stavu – stanovenie genotypového zastúpenia
- 2) Vyvinutie novej techniky HCV genotypizácie a subtypizácie
- 3) Sledovanie zmien genetického zastúpenia v rizikovej populácii
- 4) Komplexná starostlivosť – kľúč k liečbe; vylúčené populácie- kľúč k eliminácii HCV.

Pre genotypizáciu a subtypizáciu vírusu hepatitídy C MUDr. Krekulová, PhD. vyvinula techniku nested restriction site-specific (RSS) – PCR. Metóda je založená na použití primerov homologných k sekvenciám rozpoznávanými špecifickými restriktívnymi endonukleázami. Veľmi uniformá epidémia hepatitídy C koncom minulého storočia v Českej republike sa neskôr diverzifikovala, čo autorka dokumentovala sekvenčnými štúdiami.

Autorka vo svojom výskume presne dokumentovala, že je potrebné liečiť nielen väčštinovú populáciu, ale aj rizikové skupiny pacientov, pretože prevalencia hepatitídy C u intravenózných Rómov je vyše 91%, čo je porovnateľné číslo s najrizikovejšími populáciami v svetovom písomníctve. Iba v prípade, že sa nám podarí odliečiť takéto rizikové skupiny pacientov, môže dôjsť k eliminácii infekcie vírusom hepatitídy C.

Habilitačná práca MUDr. Laury Krekulovej, PhD. je napísaná veľmi pekne, autorka splnila vytýčené ciele. Z formálneho hľadiska nemám žiadne zásadné pripomienky.

Autorka publikovala v prestížnych časopisoch prioritné údaje. Všetky uvedené práce prešli štandardným recenzným konaním, sú adekvátne štatisticky spracované, majú kvalitnú diskusiu a jednoznačné závery. Práce habilitantky prinášajú nové vedecké poznatky.

Na MUDr. Lauru Krekulovú, PhD., mám 2 otázky:

Aká je kvalita skríningu hepatitídy C v jednotlivých skupinách rizikových pacientov v Českej republike?

Je reálne splnenie cieľov WHO v eliminácii hepatitídy C v Českej republike do roku 2030?

Doporučujem prácu prijať v predloženej forme a na jej základe po jej úspešnej obhajobe doporučujem udeliť titul docenta pre odbor vnútorné choroby.

Prof. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.