

HODNOCENÍ STUDENTA A JEHO DISERTAČNÍ PRÁCE

Jméno studenta: MUDr. Mgr. Irena Míková, roz. Hejlová

Jméno a pracoviště školitele: MUDr. Pavel Trunečka, CSc.,
Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Vídeňská 1958/9 140 21 Praha 4

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Ročník: sedmý

Forma studia (prezenční, kombinovaná): kombinovaná

Plnění úkolů a průběh studia a hodnocení práce

MUDr. Mgr. Irena Míková nastoupila jako sekundární lékařka na Klinikou hepatogastroenterologie IKEM v roce 2006 po absolvování nejprve Farmaceutické fakulty UK Hradec Králové (promoce 2003) a Lékařské fakulty UK Hradec Králové, kterou zčásti studovala souběžně (promoce 2006). Interní kmen dokončila v roce 2008 a specializovanou způsobilost v oboru gastroenterologie získala v roce 2011. Od svého nástupu na kliniku se zajímala o hepatologii a transplantační medicínu včetně související výzkumné, prezentační a publikační činnosti.

V říjnu 2012 zahájila kombinované postgraduální studium v oboru Fyziologie a patofyziologie člověka se zaměřením na nealkoholovou tukovou chorobu jater (NAFLD), zejména v kontextu její rekurence po transplantaci. Absolvovala kurzy „Základy vědecké práce Akademie věd ČR“, „Statistické metody v epidemiologii“, „Elektrofyzilogické metody v lékařském výzkumu“. Absolvovala stáž v Laboratoři experimentální hepatologie IKEM u prof. MUDr. Mgr. Milana Jirsy, CSc., který je jejím odborným konzultantem. Státní doktorskou zkoušku z Fyziologie a patofyziologie člověka vykonala dne 14.6.2018. Následně z důvodu mateřské a rodičovské dovolené od 1.10.2019 do 27.5.2022 studium přerušila.

V průběhu své vědecké práce spolupracovala na grantových projektech IGA MZ ČR a na plnění dílčího úkolu Výzkumného záměru IKEM, který je zaměřen na patologické změny jaterního štěpu po transplantaci jater. V obou případech prokázala schopnost týmové spolupráce, značnou píli a spolehlivost při získávání a analýze dat, zpracování a interpretaci výsledků i postupně se rozšiřující kompetenci k samostatné vědecké práci i přípravě publikací.

Ve své výzkumné činnosti se MUDr. Mgr. Míková zaměřila na výskyt, vývoj a význam steatózy jaterního štěpu a na genetické a metabolické souvislosti, které vyplývají z komplikovaných interakcí štěpu a příjemce jater, kteří mohou mít odlišnou genetickou výbavu pro metabolismus, skladování a transport tuků a kteří jsou navíc vystaveni trvalému užívání imunosupresivních léků, které do intermediárního metabolismu významně zasahují.

Disertační práce „**Metabolická a genetická rizika vzniku a rozvoje nealkoholové tukové choroby jater u pacientů po transplantaci jater a její význam pro přežívání pacientů a štěpů**“ shrnuje hlavní výsledky systematického výzkumu doktorandky publikované ve 3 článcích, kde je prvním autorem.

Ve své první práci založené na hodnocení 2360 biopsií jaterního štěpu z hlediska obsahu tuku, metabolických změn hepatocytů, zánětu a fibrózy zhodnotila s pomocí standardních statistických nástrojů výskyt a vývoj steatózy a steatohepatitidy jaterního štěpu a vyšetřila rovněž závislost těchto změn na klinických charakteristikách příjemce a užívání imunosuprese. Patrně se jedná o dosud nejrozsáhlejší studii NAFLD po transplantaci založenou na biopsiích jater, která je stále nejspolehlivější metodou hodnocení změn jaterního štěpu. Publikována byla v impaktovaném časopisu **Liver transplantation** v roce 2016 (časopis z Q1). Studie ukázala trend k horšímu dlouhodobému přežití pacientů se steatózou

štěpu a její výsledky byly zmiňovány v následujícím postgraduálním kurzu kongresu Americké hepatologické společnosti (AASLD), což je beze sporu nejvýznamnější celosvětová hepatologická akce roku.

Ve své druhé práci hodnotila zastoupení allelických variant 2 nejvýznamnějších genů zasahujících do metabolismu triglyceridů v játrech, a to jak genů příjemce, tak i genů dárce. Jako hodnotící faktor bylo použito stanovení kvantity tuku v jaterní biopsii. Tato práce přinesla několik základních poznatků, především, a to na rozdíl od konkurenční práce rakouských kolegů, prokázala hlavní podíl allelických variant dárce na vzniku jaterní steatózy, což je plně v souladu se současnými představami o patofyziologickém mechanismu působení PNPLA3 při vzniku jaterní steatózy. Dále práce dokumentovala aditivní účinek genu *TM6SF2* na vzniku a tíži jaterní steatózy. V práci dále ukázala, že tyto geny se uplatňují pouze u pacientů s nadváhou či obezitou, což odpovídá současným poznatkům a může mít významnou praktickou implikaci pro populaci příjemců jater, jak bylo se zájmem diskutováno během prezentace výsledků této studie na Evropském transplantačním kongresu v roce 2019. Práce pak byla následně publikována časopise **Transplantation**, který rovněž patří mezi transplantační periodika z Q1.

V letech 2015-2019 se účastnila grantového projektu IGA, během kterého vznikla prospektivní kohorta kandidátů a následně příjemců jater přesahující 100 probandů. Tito pacienti byli zevrubně hodnoceni před transplantací včetně ukazatelů inzulinové rezistence (IR), byl u nich zjišťován obsah tuku v játrech a celkové množství abdominálního tuku metodou protonové MR spektroskopie, fibróza byla posuzována shear wave elastografií. Tito pacienti pak byli sledováni v předdefinovaných intervalech po transplantaci a opět byly hodnoceny parametry inzulinové rezistence a jaterní steatózy biopticky. Dosavadní hodnocení kohorty přineslo několik publikací o vývoji genové exprese v souvislosti s vývojem jaterní steatózy štěpu, kde je doktorandka spoluautorkou. Zároveň je studie pokladem k práci publikované v časopisu **Gastroenterologie a hepatologie** (bez IF), která ukazuje význam inzulinové rezistence pro vznik a progresi NAFLD u pacientů po transplantaci jater. Byl zjištěn vysoký výskyt IR u kandidátů transplantace jater (v závislosti na etiologii cirhózy), byl zjištěn její ústup v prvním roce po transplantaci a následný vzestup v korelaci se zvyšováním tělesné hmotnosti. Potransplantační IR korelovala se stupněm steatózy hodnoceného jak histologicky, tak i s pomocí 1H MRS i s metabolickými změnami hepatocytů v biopsii štěpu, což potvrzuje vliv IR na vznik steatózy a NASH i u pacientů po LT, podobně jako tomu je v obecné populaci. Naproti tomu vliv imunoprese se nepodařilo prokázat.

Disertační práci sepsala tradiční formou s rozsáhlým podrobným úvodem, výkladem použitých metod, přehlednou prezentací výsledků a obsažnou diskuzí získaných výsledků a závěrů. V práci využila celkem 243 citací.

MUDr. Mgr. Irena Míková se během své vědecké přípravy seznámila s metodikou vědecké práce především se statistickými metodami nezbytnými k interpretaci komplikovaných interakcí u početných souborů. Během participace na několika výzkumných projektech prokázala velkou míru samostatnosti i organizační schopnosti a díky systematickému studiu problematiky nealkoholové tukové choroby se stala i autorkou či spoluautorkou rozsáhlých kapitol v nových významných českých monografiích.

Seznam publikací v příloze.

V Praze dne 14.6.2022

MUDr. Pavel Trunečka, CSc., školitel
patr@ikem.cz

