



Posudek disertační práce

Název 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***

Autor práce: **MUDr. Mgr. Irena Míková**

Předložená disertační práce MUDr. Mgr. Ireny Míkové je v rozsahu 66 stran včetně 14 tabulek, 8 grafů a obrázků a 245 literárních odkazů včetně recentních. Členění práce je obvyklé pro tento typ publikací.

Téma disertační práce je velmi aktuální, a to především z klinického hlediska. Zabývá se otázkou četnosti výskytu nealkoholové tukové choroby jater (NAFLD) především u pacientů po transplantaci jater. Na rozsáhlé retrospektivní studii pacientů po transplantaci jater sledovali prevalenci steatózy a steatohepatitidy a formulovali pretransplantační a posttransplantační prediktory jaterní steatózy. Dále hodnotili význam genotypů *TM6FS2* rs58542926 a *PNPLA3* rs738409 u dárce a příjemce pro rozvoj steatózy po transplantaci jater.

V literárním přehledu autorka v první části shrnuje poznatky o prevalenci NAFLD v běžné populaci a u pacientů po transplantaci jater. V další části se věnuje získaným příčinám NAFLD u obou skupin. Detailně popisuje metabolické a genetické rizikové faktory vzniku a rozvoje NAFLD a v závěru úvodu popisuje patogenezi nealkoholové steatohepatitidy. Literární přehled je srozumitelný, po formální i odborné stránce je dobře zpracován a je řádně dokumentován literárními odkazy.

Cíle práce jsou jasně a podrobně formulované a jsou členěny do 3 částí. První je věnována zhodnocení prevalence, vývoje a rizikových faktorů steatózy po transplantaci jater, druhá část se zabývá hodnocením významu různých genotypů u dárce a příjemce pro rozvoj steatózy, jak již bylo uvedeno výše. Třetí část je věnována hodnocení významu inzulinové rezistence pro vznik a rozvoj NAFLD po transplantaci jater. K řešení zadaných úkolů autorka použila adekvátní moderní metodické postupy, které jsou poměrně stručně popsány v kapitole Metodika. Následuje oddíl Výsledky a diskuse, kde autorka uvádí výsledky a diskusi k jednotlivým studiím odděleně. Práce přináší řadu původních výsledků významných

především pro klinické využití. Za nejvýznamnější považuji data týkající se zvýšeného rizika steatózy štěpu v případě přítomnosti některých alel genotypů *TM6SF2* a *PNPLA3* u dárce. Výsledky prezentované v disertační práci byly publikovány ve dvou prestižních vědeckých časopisech s vysokým „impakt faktorem“ (*Liver Transplantation* a *Transplantation*). Výsledky prospektivní studie zaměřené na vývoj inzulinové rezistence po transplantaci jater byly publikovány v odborném časopise Gastroenterologie a hepatologie. U všech uvedených prací byla MUDr. Mgr. Míková první autorkou. Kvalita výsledků tak byla prověřena rigorózním recenzním řízením.

Připomínky oponenta:

1. V práci jsou jen drobné překlepy, např. v citaci č. 154 je jako první autorka uvedena *MacHado MV* – jedná se však o portugalskou lékařku, která se jmenuje Mariana V. Machado. V souhrnu je uvedena věta: *Mezi předtransplantační prediktorypatřily alkoholická cirhóza a vysoké BMI*. BMI je index, tedy maskulinum nikoliv neutrum. Mělo by být buď vysoký BMI nebo vysoké hodnoty BMI.
2. Auctorce doporučuji sjednotit některé termíny, např. peroxisom-peroxizom, triglyceridy-triacylglyceroly.
3. Oficiální název naší alma mater je již od 1. 9. 2016 Univerzita Karlova bez přídomku „v Praze“.

K auctorce mám následující dotazy:

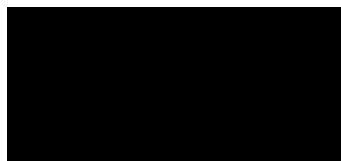
1. V metodické části postrádám údaje o elastografii a protonové magneticko-rezonanční spektroskopii, přičemž výsledky těchto měření jsou v práci i příslušných publikacích uvedeny. Prosím o vysvětlení.
2. Autorka v práci opakovaně zmiňuje jaterní progenitorové buňky. Prosím o vysvětlení, o které buňky se jedná (oválné buňky?) a jakou roli hrají v procesu regenerace jater, popř. v rozvoji hepatocelulárního karcinomu.
3. V kapitole literárního úvodu „Patogeneze NASH“ autorka uvádí, že „vysoké hladiny leptinu jsou spojeny s prozánětlivými, fibrogenními a pravděpodobně i onkogenními účinky na játra“ - jsou známy mechanismy těchto účinků leptinu?

Závěr:

Práce řeší závažné téma, které má nejen teoretickou, ale především praktickou důležitost. Zaměření práce, výběr metod, dosažené výsledky i jejich interpretace jsou na vysoké odborné úrovni. Práce přináší prioritní výsledky, které byly publikovány v renomovaných mezinárodních odborných časopisech.

Závěrem konstatuji, že MUDr. Mgr. Irena Míková jednoznačně prokázala, že si osvojila schopnost samostatné vědecké práce a její spis splňuje požadavky kladené na disertační práci, a proto komisi jednoznačně d o p o r u č u j i, aby práce byla předložena k obhajobě a na základě úspěšné obhajoby byl uchazečce udělen titul Ph.D.

V Hradci Králové dne 11. září 2022



Prof. MUDr. Zuzana Červinková, CSc.
Ústav fyziologie LFUK
Šimkova 870
500 03 Hradec Králové