



Oponentský posudek

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**“.

Autorka: **MUDr. Mgr. Irena Míková**, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze.

Předložená práce je vyhotovena na 95 stránkách, obsahuje 14 tabulek a 8 obrázků. Je členěna na 3 hlavní části - teoretický základ, soubor vlastních výsledků s použitou literaturou a přílohy. Část s vlastními výsledky se skládá celkem ze 3 oddělených souborů výsledků, které odpovídají stanoveným cílům práce a obsahují diskuzi. Přílohou jsou 3 publikace tematicky odpovídající zadaným cílům práce.

Po formální stránce je práce stylizována dle zvyklostí.

V *teoretickém úvodu* autorka podrobně popisuje problematiku nealkoholové tukové choroby jater včetně příčin a rizik vedoucích k této nejčastější chronické jaterní chorobě současnosti. Zvláštní důraz autorka klade na objasnění genetických dispozic vedoucích ke vzniku NAFLD a progresi do nealkoholové steatohepatitidy (NASH) a dále na souvislosti NAFLD s transplantací jater.

Teoretický přehled je dostatečný k úvodu do problematiky. V přehledu použité literatury je citována především světová literatura i několik domácích prací, které byly u k problematice NAFLD a transplantace jater publikovány.

Práce hodnotila především význam a vývoj NAFLD po transplantaci jater (LT) ve vztahu k různým rizikovým faktorům a **měla 3 hlavní cíle**: 1) Zhodnotit prevalenci, vývoj, rizikové faktory a význam steatózy štěpu po LT, 2) Zhodnotit význam rizikových genotypů dárce a příjemce

v patofyziologii steatózy po LT a 3) Zhodnotit význam inzulinové rezistence (IR) pro vznik a progresi NAFLD po JT.

Jednalo se převážně o retrospektivní zhodnocení dat transplantovaných pacientů; studie hodnotící význam inzulinové rezistence byla provedena jako prospektivní.

V **metodice** jsou popsány postupy histologického hodnocení stupně steatózy, základní popis genotypizace i hodnocení inzulinové rezistence. Podrobně jsou popsány statistické metody. Použití jednotlivých metod je adekvátní a odpovídá současným moderním poznatkům.

Mezi nejdůležitější **výsledky** patří zjištění týkající se vývoje steatózy po LT (celkově u 56% pacientů; 30 % pacientů po prvním roce, 39 % pacientů po 5 letech a 48 % pacientů po 10 letech od LT) a předtransplantačních rizikových faktorů. Autorka také na této skupině potvrdila vztah jaterní steatózy s diabetem a obezitou; naopak neprokázala vliv případné kortikoterapie v rámci imunosupresivní léčby. Významné je také pozorování dokladující trend k horšímu přežívání transplantovaných pacientů s významnou steatózou.

Dalším důležitým výsledkem je popisovaný vliv nosičství určitých genotypů na nepříznivý vývoj jaterní steatózy po LT (jedná se vůbec o první práci v literatuře hodnotící vliv genotypu *TM6SF2* rs58542926 příjemce i dárce na rozvoj steatózy jaterního štěpu po LT).

Významným zjištěním je i skutečnost popisující přítomnost inzulinové rezistence u pacientů indikovaných k LT, vznik IR po transplantaci i vliv IR na vývoj jaterní steatózy.

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

Přílohou jsou 3 práce autorky (z toho 2 v kvalitních časopisech s IF) týkající se řešené problematiky.

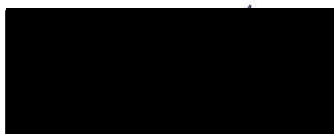
K autorce práce mám následující poznámky a otázky:

1. *Při hodnocení vývoje steatózy po LT byl mimo jiné hodnocen vliv kouření v předtransplantačním období. Má autorka data týkající se rizika kouření pro vývoj jaterní fibrózy po LT?*

2. *Genotyp rs738409 PNPLA3 je dle literárních údajů významným faktorem pro rozvoj jaterních onemocnění. Autorka prokázala jeho negativní vliv na potransplantační vývoj – má nějaké vysvětlení pro skutečnost, že pacienti indikovaní k LT (a mající tedy pokročilou jaterní chorobu) se v četnosti tohoto genotypu nelišili od kontrolní populace? Mělo by genetické vyšetření zmíněných genotypů patřit do rutinního vyšetření pacientů podstupujících LT?*
3. *V části týkající se hodnocení inzulínové rezistence je využito též vyšetření magnetickou rezonancí a elastografií. Tyto metody jsou popsány v metodice v příložené publikaci (příloha č. 3), mohla by však být o těchto metodách zmínka i v samotné metodice v dizertační práci. Měla autorka možnost hodnotit stupeň steatózy i metodou atenuace signálu při elastografii jater? V jakých časových intervalech by autorka doporučovala provádět po LT kontrolní elastografické vyšetření jater?*
4. *V prospektivní studii hodnotící IR jsou k dispozici výsledky přesné kvantifikace tuku v jaterním štěpu (MR i biopsie). Měla autorka možnost provést korelaci stupně/přítomnosti steatózy s některými jednoduchými neinvazivními testy (např. fatty liver index)??*

Závěrem lze říci, že 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 – NAFLD u pacientů po transplantaci jater. Některé výsledky práce jsou prioritní.

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



Prof. MUDr. Radan Brůha, CSc.

Praha, 26.9.2022

4.interní klinika I.LF UK a VFN
U Nemocnice 2
128 08 Praha2
Tel.: 224 962 506, Fax: 224 923 524
Mail: bruha@cesnet.cz