



Oponentský posudek

Disertační práce: „**Vybrané genetické faktory ovlivňující průběh virových infekcí v souvislosti s orgánovými transplantacemi**“.

Autorka: **MUDr. Klára Chmelová**, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze.

Předložená práce je vyhotovena na 86 stránkách, obsahuje 5 tabulek, 9 obrázků a 11 grafů. Práce je členěna na 3 hlavní části - teoretický základ, soubor vlastních výsledků s metodikou a 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 2 publikace in extenso tematicky odpovídající zadaným cílům práce.

Po formální stránce je práce stylizována dle zvyklostí.

V *teoretickém úvodu* autorka podrobně popisuje problematiku virů způsobující onemocnění vztahující se k orgánovým transplantacím, tj. cytomegaloviru (CMV), viru hepatitidy B (HBV) a viru hepatitidy C (HCV). Z pohledu stanovených cílů autorka popisuje strukturu virů, jejich replikační cykly, možnosti imunitní reakce lidského organismu i další aspekty výše uvedených virových 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 vybraných genetických faktorů na průběh virových onemocnění po transplantaci jater či ledvin a **měla 3 hlavní cíle**: 1) identifikovat rizikové faktory pro vznik CMV nemoci po transplantaci jater pro cirhózu a to včetně variant genu pro *IL28B*, 2) Určit

vztah mezi nepříznivým genotypem pro *PNPLA3* a progresí jaterní choroby včetně rozvoje HCC u pacientů s cirhózou při HCV infekci a 3) Identifikovat geny spojené s příznivým vývojem pacientů s chronickou HBV infekcí, kteří podstoupí transplantaci jedny.

V *metodice* jsou popsány postupy stanovení replikace CMV, genotypu HCV, genotypizace vyšetřovaných variant genů, stanovení genové exprese a statistické metody.

Z dalších údajů v oddílu „Výsledky a komentáře“ vyplývá že se jednalo o retrospektivní zhodnocení dat transplantovaných pacientů.

Použití jednotlivých metod je adekvátní a odpovídá současným moderním poznatkům.

Mezi nejdůležitější **výsledky** patří zjištění týkající pacientů po transplantaci jater, u kterých po skončení profylaxe došlo ke vzniku CMV nemoci. Nosičství alely T genu *IL28B* spolu s věkem nad 50 let se ukázalo být protektivním faktorem vzniku CMV nemoci.

Dalším důležitým výsledkem je popisovaný vliv nosičství nepříznivého genotypu *PNPLA3* na vývoj cirhózy do fáze chronického jaterního selhání, a naopak žádný vliv uvedeného genotypu na riziko vzniku HCC.

Třetím podstatným výsledkem je detailní popis exprese genů podílejících se na vzniku operační tolerance u pacientů s chronickou HBV infekcí (s protivirovou léčbou), kteří podstoupili transplantaci ledviny ve srovnání s kontrolními skupinami. Tito pacienti měli zvýšeně exprimovány geny, které souvisí s operační tolerancí (*GATA3*, *TCL1A*, *IL-10*, *TNF- α*) a naopak měli sníženou expresi genu *SENP6*, který je asociovaný s funkcí NK buněk.

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

Přílohou jsou 2 práce autorky v kvalitních časopisech s IF týkající se řešené problematiky.

K autorce práce mám následující poznámky a otázky:

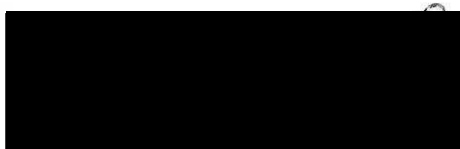
1. Autorka konstatuje, že závěry týkající se vzniku CMV nemoci po transplantaci jater by pomohly ke stratifikaci profylaktické léčby. Konstatuje, že uvedení do praxe by však vyžadovalo validaci

na nezávislém souboru pacientů. **Jak velký by měl validační soubor být a plánuje autorka takový soubor vytvořit?**

2. *Autorka popisuje vliv genotypu GG PNPLA3 na akceleraci rozvoje chronického jaterního selhání a nutnost časnější transplantace jater u pacientů s HCV cirhózou. Správně konstatuje, že v cirhotickém explantátu nelze již hodnotit steatózu. **Mají tito pacienti například v anamnéze častější přítomnost nadváhy/obezity?***
3. *Skupina pacientů transplantovaných pro HCC má významně lepší Child-Pughovu klasifikaci než skupina pacientů transplantovaná pro chronické jaterní selhání. **Srovnávala autorka frekvenci nepříznivé PNPLA variantní alely mezi jednotlivými skupinami Child-Pugh klasifikace bez ohledu na přítomnost HCC/chronického jaterního selhání?***
4. *V tabulce 5 je uveden počet pacientů HBV pozitivních 9. **Protivirová léčba je však specifikována pro 10 pacientů?***
5. *Autorka popisuje exprese genů u pacientů s chronickou HBV infekcí, kteří podstoupili transplantaci ledviny a srovnává je s expresí v kontrolních skupinách. **Má na tuto expresi vliv případná jaterní léze způsobená chronickou HBV infekcí?***

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 – virových infekcí způsobujících onemocnění vztahující se k orgánovým transplantacím. 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, 28.12.2022

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