

Příloha A: HODNOCENÍ STUDENTA A JEHO DISERTAČNÍ PRÁCE

Jméno studenta: MUDr. Klára Chmelová

Jméno a pracoviště školitele: Doc. MUDr. Jan Šperl, CSc.

Klinika hepatogastroenterologie a Laboratoř experimentální hepatologie

Institut klinické a experimentální medicíny

Vídeňská 1958/9, 14021 Praha 4 – Krč

Obor: Biochemie a patobiochemie

Ročník: osmý

Forma studia: prezenční (24. 7. 2013 – 30. 4. 2014), kombinovaná (od 1. 5. 2014 – dosud)

Plnění úkolů a průběh studia

Svoji odbornou dráhu zahájila MUDr. Chmelová nástupem na místo sekundární lékařky na Klinice hepatogastroenterologie IKEM v roce 2013. V roce 2014 splnila podmínky pro získání Interního kmene, který složila, na což navázala specializační přípravou v oboru gastroenterologie. V roce 2017 získala specializovanou způsobilost v tomto oboru. Již od svého nástupu na kliniku se MUDr. Chmelová zaměřila na choroby jater, a to zejména na problematiku infekčních hepatitid a dalších virových infekcí v hepatologii. V této oblasti dosáhla významných výsledků doložitelných prezentační a publikační aktivitou nezahrnutou do disertační práce. MUDr. Chmelová zaujala kolegy prezentacemi svých výsledků natolik, že byla pozvána přednášet v postgraduálních kurzech na národním hepatologickém a internistickém sjezdu a stala se autorkou kapitol ve dvou českých monografiích.

Do postgraduálního studia v oboru biochemie a patobiochemie nastoupila v září 2013 s cílem rozšířit si obzor o moderní metody laboratorní medicíny a osvojit si základy vědecké práce. V průběhu studia absolvovala tři předepsané kurzy: Statistické metody v epidemiologii v září 2014, Vybrané kapitoly z biochemie a patobiochemie v červenci 2018 a Základy vědecké práce v červnu 2020. V červnu 2016 složila certifikovanou jazykovou zkoušku FCE z anglického jazyka a v říjnu 2019 složila státní rigorosní zkoušku v oboru biochemie a patobiochemie.

V letech 2014 až 2016 procházela MUDr. Chmelová veškeré klinické i laboratorní záznamy pacientů po transplantaci jater, a vyhledávala pacienty, kteří prodělali nejméně jednu epizodu CMV infekce či nemoci. Vybrala celkem 742 hodnotitelných subjektů za účelem provedení alelické asociační studie. Zabývala se vlivem genotypů lokusu rs12979860 C/T genu *IL28B* na riziko rozvoje CMV nemoci po transplantaci jater. Prokázala, že alela T je asociovaná s častějším výskytem pozdní CMV nemoci u pacientů po transplantaci jater, tzn. u těch, kteří ukončili profylaktickou protivirovou léčbu. Práce MUDr. Chmelové objasnila dosud úlohu alely T genu *IL28B* jako rizikového faktoru vzniku CMV nemoci po transplantaci jater. Prokázala, že v době podávání protivirové profylaxe je vliv genotypu zcela potlačen a projevuje se až po jejím ukončení. Práce byla publikována v časopise *Transplant infectious disease (IF 2,071)* v roce 2019.

Ve stejných letech se MUDr. Chmelová významně podílela i na získávání klinických dat a laboratorním zpracování vzorků pro další alelickou asociační studii u pacientů indikovaných k transplantaci jater pro jaterní cirhózu při chronické infekci virem hepatitidy C. Studie analyzovala u pacientů s jaterní cirhózou C infikovaných genotypem HCV 1b vliv variant genu *PNPLA3* rs738409 C/G na virémii (HCV RNA) před transplantací jater a na incidenci hepatocelulárního karcinomu v cirhotických játrech. Studie prokázala, že pacienti indikovaní k transplantaci jater pro chronické jaterní selhání byli významně mladší a měli těžší dysfunkci jater než pacienti transplantovaní pro hepatocelulární karcinom. Nosičství alely G zvyšovalo riziko transplantace jater pro chronické selhání

jater v recesivním i alelickém modelu i v multivariantní analýze. Studie tak ukázala, že nosiči variantní alely G nejsou ve skutečnosti chráněni před hepatocelulárním karcinomem, ale jejich játra selžou dříve a absolvují transplantaci jater dříve, než se u nich tumor vyvine. MUDr. Chmelová se tak stala spoluautorkou práce publikované v časopise PlosOne (IF 2,740) v roce 2019.

V souladu s tématem své disertační práce se MUDr. Chmelová účastnila i studie hodnotící expresi transkriptů asociovaných s operační tolerancí u pacientů po transplantaci ledviny bez a s chronickou infekcí virem hepatitidy B. Pacienti po transplantaci ledviny s chronickou infekcí virem hepatitidy B měli vyšší expresi genů *GATA3*, *TCL1A*, *IL-10* a *TNF- α* , které byly v minulosti popsány jako asociované s operační tolerancí štepů, shodně měli i nižší expresi genu *SENP-6*. Popsaný transkripční profil, kompatibilní s operační tolerancí, vysvětluje vynikající přežití příjemců transplantované ledviny s léčenou perzistující infekcí virem hepatitidy B. Předběžné výsledky studie byly zatím prezentovány na sjezdu Americké asociace pro studium jaterních chorob (AASLD) jako poster s abstraktem v časopise Hepatology. Publikace in extenso je v současnosti připravována.

MUDr. Chmelová se účastnila výzkumných projektů i mimo téma své disertační práce, v minulém roce se stala spoluautorkou alelické asociační studie prokazující protektivní vliv heterozygotního nosičství alely Z a S genu *SERPINA1* na riziko vzniku hepatocelulárního karcinomu v cirhotických játrech. Studie byla publikována v časopise International Journal of Molecular Sciences (IF 6,208).

V průběhu svého pobytu v Laboratoři experimentální hepatologie IKEM si MUDr. Chmelová osvojila řadu laboratorních technik analýzy DNA a buněčné biologie. K tomu získala zkušenosti s interpretací výsledků genetických asociačních studií a zpracováním výsledků měření genové exprese. MUDr. Chmelová prokázala nejen schopnost pečlivě pracovat a osvojovat si nové laboratorní metody a přístupy, ale i umění skloubit práci klinického hepatologa a gastroenterologa s laboratorním výzkumem. Naučila se překonávat mezioborové bariéry a nenechat se odradit dílčími neúspěchy.

Dne 14. 9. 2022

Doc. MUDr. Jan Šperl, CSc.
školitel

