

Souhrn

Jaterní cirhóza představuje konečné stadium většiny chronických jaterních chorob. Průběh onemocnění a jeho komplikace může být zásadně ovlivněn genetickými faktory hostitele a závažností portální hypertenze (PH).

Cílem práce bylo popsat roli genetických faktorů ovlivňujících progresi a komplikace jaterního onemocnění a určit roli neinvazivního hodnocení stupně jaterní fibrózy a tíže PH a jejich korelaci s měřením portosystémového gradientu (HVPG). Nejprve jsme se zaměřili na roli alelických variant v genech TLR4 signální dráhy na rozvoj závažných bakteriálních infekcí u pacientů s pokročilou jaterní cirhózou, kandidátů transplantace jater (LT). Zjistili jsme, že promotorová varianta *TNFA* c.-238G/A významně snižuje riziko bakteriálních infekcí a mortalitu s nimi spojenou. Dále jsme ověřovali roli variantní alely G v genu *PNPLA3* v progresi chronického jaterního selhání a nutnosti LT u pacientů s jaterní cirhózou při HCV infekci. Výsledkem práce bylo zjištění, že nosičství variantní alely G vedlo k rychlejší progresi chronického jaterního selhání a nutnosti LT v mladším věku. Za třetí jsme se zabývali otázkou, zda účinnost trojkombinační léčby HCV infekce pomocí pegylovaného interferonu alfa, ribavirinu a proteázového inhibitoru první generace závisí na expresním profilu interferon-senzitivních genů před léčbou. Prokázali jsme, že jediným faktorem, který predikoval vyléčení, byla exprese *USP18* jak před zahájením protivirové léčby, tak v její časně fázi. Dále jsme se zaměřili na neinvazivní hodnocení tuhosti jater (LS) pomocí 2D shear-wave elastografie (SWE) u pacientů s pokročilou jaterní cirhózou a její korelaci se stanovením stupně PH pomocí měření HVPG. Prokázali jsme silnou korelaci mezi měřením LS pomocí 2D-SWE a HVPG v širokém rozmezí hodnot. Ze sérových markerů byl nejpřesnějším ukazatelem tíže PH osteopontin. Nakonec jsme se snažili objasnit podíl statické a dynamické složky na měřenou hodnotu LS u dříve popsaného souboru pacientů. Zjistili jsme, že LS je u pacientů s pokročilou cirhózou jater určována především hodnotou HVPG, zatímco přínos obsahu kolagenu v jaterním parenchymu je relativně nízký.

Klíčová slova: Jaterní cirhóza, portální hypertenze, bakteriální infekce, genetické faktory, *PNPLA3*, tuhost jater, HCV infekce.