



V Brně dne 11. prosince 2023

**Oponentský posudek dizertační práce v oboru Fyziologie a patofyziologie člověka MUDr.
Renáty Šenkeříkové, lékařky IKEM Praha**

Název práce: „*Genetická predispozice ke komplikacím jaterní cirhózy*“

Posudek vypracovala: MUDr. Libuše Husová, Ph.D., Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno.

K posouzení byla předložena výše uvedená práce paní MUDr. Renáty Šenkeříkové ve svázané formě a autoreferát této dizertační práce. Rozsah práce je 104 stran. Součástí práce je seznam vybraných prezentací a publikací doktorky Šenkeříkové se vztahem i bez vztahu k tématu dizertace. Velmi bohatý je seznam použité literatury na str. 90-104. Součástí práce je 5 publikací, které jsou podkladem dizertace v plném znění. V textu je 7 přehledných tabulek a 16 obrázků, které vhodně doplňují textovou část. Samotný text je účelně členěn do části teoretické (33 stran) a experimentální (36 stran). Obě části jsou dobře vyvážené. Jsou definovány cíle dizertační práce a v diskuzi jsou porovnány vlastní výsledky s výsledky jiných autorů. Celý text je logicky utříděn, je psán dobrou češtinou a s důrazem na progresivní formu pravopisu.

Nyní konkrétně k jednotlivým bodům hodnocení:

- a) Aktuálnost zvoleného tématu. Téma bylo zvoleno aktuálně. Jaterní cirhóza je i v současnosti příčinou významné morbidity a mortality v rámci České republiky i celosvětově. Etiologie cirhózy se významně liší geograficky, ale je jasné, že se na vzniku cirhózy a její dekompenzaci podílejí jak faktory zevní, tak genetické. Naprostá většina publikovaných prací je věnována faktorům zevním (virové infekce, konzumace alkoholu apod.). Studiu genetických predispozicí komplikací jaterní cirhózy je věnována v literatuře mnohem menší pozornost, a proto téma dizertační práce paní doktorky Šenkeříkové bylo zvoleno velmi správně.
- b) Splnění sledovaných cílů. Dle mého názoru splnila dizertační práce stanovené cíle, které jsou uvedeny na straně 46 textu. Bylo prokázáno, že přítomnost variantní alely *TNFA* c. - 238A významně snižuje riziko rozvoje závažných bakteriálních infekcí i úmrtí na bakteriální infekce na čekací listině k transplantaci jater. Nosičství alely G v genu *PNPLA3* rs738409 je u pacientů s jaterní cirhózou vzniklou na podkladě chronické infekce virem hepatitidy C (HCV) genotypu 1 rizikovým faktorem rychlé progresy jaterního selhání a potřeby transplantace jater v mladším věku. Byla prokázána genetická predispozice pro úspěšnou léčbu chronické infekce HCV pegylovaným interferonem alfa, ribavirinem a proteázovým inhibítorem první generace. Tento způsob léčby se již několik let nepoužívá, takže tyto informace mají nyní jen historický význam, ale po stránce formální byl tento problém dr. Senkeříkovou a jejím kolektivem vyřešen správně. Tuhost jater měřená pomocí 2D-shear-wave elastografie dobře koreluje s portosystémovým gradientem (HVPG), přičemž korelace je lineární i při vysokých hodnotách HVPG. Krevním



markerem nejlépe korelujícím s hodnotou HVPG i tuhosti jater je osteopontin. Tuhost jater je určena především výší HVPG, zatímco vliv množství kolagenu v jaterní tkáni se ukázal jako méně významný.

- c) Zvolené metody zpracování. Byly zvoleny vhodné metody zpracování, co se týče použitých experimentálních metod, statistického zpracování i následné interpretace výsledků.
- d) Výsledky dizertace a nové poznatky z ní plynoucí. Byla prokázána souvislost vzniku závažných komplikací jaterní cirhózy se zkoumanými genetickými faktory. Významné poznatky se týkají i vztahu tuhosti jater a výše HVPG.
- e) Význam pro společenskou praxi nebo další rozvoj vědy. Výsledky práce dávají základy pro větší multicentrickou klinickou studii, ve které by se posuzoval efekt širšího spektra genetických faktorů na vznik komplikací jaterní cirhózy před transplantací jater, ale i obecně. Poznatky o vztahu tuhosti jater a HVPG lze využít v běžné klinické praxi okamžitě. Portální hypertenze ovlivňuje tuhost jater významněji než vazivové změny v játrech.
- f) K předložené práci nemám žádné formální připomínky. Text je zpracován mimořádně pečlivě a nenalezla jsem žádné formální nedostatky.

Na uchazečku mám 3 dotazy:

1. Považuje uchazečka získané výsledky o vztahu některých genetických parametrů k závažnosti komplikací jaterní cirhózy za tak klinicky významné, že by se mělo usilovat o jejich okamžitě zavedení do běžné klinické praxe?
2. Které jiné než dosud testované genetické faktory se zdají být nejperspektivnější z hlediska vzniku závažných komplikací jaterní cirhózy?
3. Jsou dle názoru uchazečky pro vznik komplikací cirhózy genetické faktory závažnější než klasické faktory zevní?

Doporučení k obhajobě. Doporučuji výše uvedenou práci k obhajobě. Dle mého názoru studentka prokázala požadované schopnosti k samostatné tvořivé vědecké práci. Práce splňuje požadavky kladené na dizertaci v oboru Fyziologie a patologická fyziologie na 1. LF UK v Praze. Proto doporučuji paní doktorce Renátě Šenkeříkové udělení titulu Ph.D. za jménem.

MUDr. Libuše Husová, Ph.D., Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno, Pekařská 53, 656 91 Brno, telefon 543 182 512, E-mail libuse.husova@cktch.cz.

