

**Oponentský posudek habilitační práce MUDr. Aleny Paříkové, Ph.D., lékařky Kliniky nefrologie Transplantcentra Institutu klinické a experimentální medicíny.**

**Název práce: Fyziologie peritoneálního transportu a jeho alterace během léčby peritoneální dialýzou.**

Habilitační práce má rozsah 138 stran, 17 stran textu k zvolené problematice včetně komentáře a souhrnu, 15 stran použité literatury a 102 stran vybraných publikací autorky.

Habilitační práce má kvalitní jazykovou a stylistickou úroveň.

Po stránce formální je předložená habilitační práce členěna do 11 kapitol. Kapitoly 1 – 8 sumarizují aktuální poznatky v problematice peritoneální dialýzy – podrobně jsou popsány anatomie a histologie peritoneální membrány, transportní teorie, funkční charakteristiky peritonea, dialyzační roztoky a vliv dlouhodobé léčby na strukturu pobřišnice a změny transportu. Samostatná kapitola je věnována biomarkerům.

Kapitola 9 je komentovaným shrnutím výsledků publikovaných prací k tématu. Reference čítají 252 literárních zdrojů výhradně zahraničních publikací, tyto jsou řazeny chronologicky s odkazy v textu. Použitá literatura zahrnuje recentní odkazy a počet citací je dostatečný.

Vybrané publikace obsahují 14 zahraničních odborných článků autorky, z nichž v sedmi je prvoautorkou. Impact faktor je uveden u 12 z nich (0,6 – 6,418). Publikace jsou věnovány tématu peritonální dialýzy se zaměřením na funkci peritonea, selhání ultrafiltrace, transport vody, biokompatibilní dialyzační roztoky a biomarkery. V 9 originálních pracech jsou publikovány výsledky sledování u pacientů na peritoneální dialýze (analýza permeability peritonea, témata selhání ultrafiltrace, transportu vody, osmotického gradientu, funkce peritonea dle léčebné modality, problematika biokompatibility dialyzačních roztoků a markerů zánětu v závislosti na typu dialyzačního roztoku), 3 práce jsou přehledné články a poslední stěžejní publikace zveřejňuje výsledky studie na zvířecím modelu.

V recentní práci s názvem Identification of gene transcripts implicated in peritoneal membrane alteration publikované v Peritoneal Dialysis International v r. 2016 s IF 1,527 autorka shrnuje výsledky pokusů na zvířecím modelu.

Cílem práce bylo zhodnotit expresi genů ve vztahu k alteraci peritonea během peritoneální dialýzy, byla analyzována intraperitoneální exprese genů v animálním modelu enkapsulující sklerozující peritonitidy (EPS).

U 36 Wistar krys po 70% nefrektomii byl implantován peritoneální katetr, krysy byly rozděleny do 3 skupin a vystaveny 8 týdenní expozicí dialyzačním roztokem. Skupiny se lišily typem dialyzačního roztoku: biokompatibilní bez glukózy, bioinkompatibilní s 3,86% glukózou a bioinkompatibilní s 3,86% glukózou s následným podáním 20ml krve získané srdeční punkcí jako stimulu EPS. Na konci sledování byla hodnocena funkce peritonea, tkáň omenta byla následně analyzována na expresi genů metodou RT-qPCR (bylo srovnáváno celkem 45 genů). 8 krys test permeability peritonea nedokončilo z důvodu těžké hypovolémie.



Zvolená metodika a statistické hodnocení splňují kritéria moderního výzkumu. Práce zahrnuje 4 tabulky a 2 grafické části s 13 grafy, tabulky i grafy jsou přehledné, jejich počet byl limitován rozsahem publikace.

Výsledky neprokázaly změny transportu vody či solutů mezi skupinami, při hodnocení tkáně omenta se nelišily skóre fibrózy ani parametry angiogeneze. V EPS skupině bylo vyšší procento adhezí a byla zvýšená exprese genů, jejichž produkty se podílejí na angio- a fibrogenézi a imunitní reakci. Dle komentáře byly aktivovány převážně proinflamatorní geny, z nichž některé korelovaly s funkčními parametry.

Autorka uvádí limitace práce – absenci skupiny bez selhání ledvin a skupiny s ledvinným selháním bez expozice dialyzačním roztokem a krátké trvání expozice (ačkoli ve většině studií se zvířecími modely byla doba sledování 4 týdny oproti 8 týdnů této práce). Právě relativně krátkou dobou sledování autorka vysvětluje absenci morfologických změn přes zaznamenaný efekt na omentální expresi genů podílejících se na fibróze a angiogenezi.

Komentář k publikacím shrnuje souvislosti mezi dlouhodobým podáváním dialyzačních roztoků a anatomickými a funkčními změnami peritonea. Autorka uvádí jako nejzávažnější komplikace léčby peritoneální dialýzou selhání ultrafiltrace, rozvoj neoangiogeneze, vaskulopatie a fibrózy peritonea a vznik enkapsulující sklerozující peritonitidy. Změny peritonea lze monitorovat funkčními testy. S ohledem na invazivitu není v současnosti možné rutinní vyšetření morfologických změn peritonea, proto se práce autorky soustředila na odhalení genů, jejichž proteiny by mohly být využity jako biomarkery v dialyzátu, a na vývoj postupu zpracování vzorků dialyzátu, z nichž je možné získat dostatečné množství RNA k analýze genové exprese. Genová exprese byla hodnocena ve vztahu ke změnám funkce peritonea. Autorka současně analyzovala vzorky krysího omenta. Svou poslední stěžejní práci pak komentuje autorka ve vztahu k recentně zveřejněné studii GLOBAL, kde byla hodnocena závislost mezi hladinou cytokinů a rozvojem enkapsulující sklerozující peritonitidy.

Připomínky a dotazy:

1. U vysokého procenta krys došlo během testu permeability peritonea k hypovolémii, která byla důvodem vyzaření ze studie.

Prosím o komentář k SPAR testu ( test permeability peritonea u krys) a jeho limitacích.

2. Který z biomarkerů považujete za nejvhodnější k dalšímu výzkumu a proč?

3. Hodnotili jste expresi genů z krysího omenta po zátěži dialyzačními roztoky. Zmiňujete unikátní metodu získání dostatečného množství RNA z dialyzátu k analýze exprese genů, prosím o komentář k této metodice. Jeví se Vám tato metoda jako perspektivní pro širší využití v klinické praxi?

### **Závěrečné hodnocení:**

Habilitační práce MUDr. Aleny Paříkové, Ph.D. na téma fyziologie peritoneálního transportu a jeho alterace během léčby peritoneální dialýzou navazuje na nejnovější znalosti v dané problematice. Cílem práce bylo analyzovat faktory ovlivňující transport vody a solutů během léčby peritoneální dialýzou. Výsledky sledování u pacientů léčených peritoneální dialýzou a výzkumu na animálním modelu publikované v odborných periodických přináší nové poznatky a rozšiřují výsledky předchozích pozorování. Práce autorky v oboru peritoneální dialýzy je dlouhodobá, což dokládají četné publikace v zahraničních časopisech s impact faktorem, a přináší nové pohledy na výzkum změn pobřišnice při terapii peritoneální dialýzou .

Práce MUDr. Aleny Paříkové, Ph.D. potvrzuje a rozšiřuje předchozí pozorování v tématu peritoneální dialýzy a jejích komplikací.

Doporučuji práci přijmout v předložené formě a na jejím základě doporučuji udělit titul docent pro obor vnitřní nemoci.

V Brně dne 8.3.2017

**Fakultní nemocnice  
u sv. Anny v Brně**

Pekařská 664/53, 656 91 Brno

II. interní klinika

- 1 -

MUDr. Marta Nedbáková, Ph.D.

II. interní klinika

LF MU a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Pekařská 53

656 91 Brno

marta.nedbalkova@fnusa.cz